

## Minimal Anormal Smear Bulgusu Olan Olgularda Kolposkopik Analiz

\*Funda Ayşe Platin, \*\*Bülent Tandoğan, \*\*\*Vedat Dayıcioğlu  
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üsküdar, İSTANBUL  
\*Asistan, \*\*Başasistan, \*\*\*Klinik şefi

**Yazışma Adresi:** Marmara cad, 34/4 Kozyatağı /İstanbul  
**Tel:** 0216-3801070 **Faks:** 0216-5662376  
**e-mail:** butando@yahoo.com

### ÖZET

**Amaç:** Minimal anormal smear bulgusu ASCUS (Önemi belirsiz atipik skuamoz hücreler), LGSIL (Düşük grade'li skuamoz intraepitelyal lezyon) olan grupta kolposkopinin gerekliliğini değerlendirmek.

**Materyal ve Metod:** Çalışma prospektif olarak smear tarama sonucu 'Minimal' anormal smear olarak gelen 90 olgu üzerinde yapıldı. Olguların hepsi kolposkopik inceleme ile değerlendirildi. Şüpheli alanlardan biopsi örnekleri alındı ve ECC yapıldı. 6 ay sonra smearleri tekrarlandı.

**Bulgular:** Minimal anormal smear bulgusu olan 90 hasta %75.6'sı ASCUS, %24.4 LGSIL grubundandı. Bu hastaların kolposkopileri yapıldı. %18.9 normal, %79.9 anormal, %2.2 yetersiz kolposkopik bulgu olarak değerlendirildi. Anormal kolposkopisi olan gruba yapılan biopsi sonuçlarına göre %25 CIN I; %3 CIN II-CIN III saptandı. Toplam %28 CIN tespit edildi.

**Sonuçlar:** Minimal anormal smear bulgusu olan hastalarda saptanan yüksek oranda CIN sebebiyle bu olgularda acil kolposkopi yapmak ve sonucuna göre agresif yaklaşımda bulunmak gereklidir.

**Anahtar kelimeler:** ASCUS, LGSIL, Kolposkopi, CIN

### SUMMARY

**Colposcopic Analysis of Cases Who Have Minimally Abnormally Abnormal Cervical Smear.**

**Objective:** To evaluate the importance of colposcopy in cases who have minimally abnormal smear results.

**Materials and Methods:** This Study, 90 cases who have minimally abnormal smear results has been studied prospectively, all cases have been examined with colposcopy and biopsies were taken from suspected areas and endocervical curettage has been performed and six months later smears were repeated.

**Results:** 75.6 percent of 90 cases who have minimally abnormal smear were detected as ASCUS and 24.4 percent were detected as LGSIL. Colposcopic examination has been performed on these patients and 18.9 percent has been found normal, 79.9 percent has been reported as undetectable transformation zone. According to the biopsy results of the cases who have abnormal colposcopy 25 percent was CIN I, 3 percent was CIN II-III. As a total 28 percent CIN was detected.

**Conclusion:** Because of the high CIN rate among the cases who have minimally abnormal smear, colposcopy must be performed as soon as and according to the results aggressive approach is recommended.

**Key Words:** ASCUS, LGSIL, Colposcopy, CIN

### GİRİŞ

Günümüzde serviks kanserinin erken tanısı ve prekanseröz lezyonların teşhisindeki gelişmeler serviks kanserini en sık görülen jinekolojik kanser olmaktan çıkarmıştır (1,2,3).

Servikal lezyonların tanısında pap smear bir tarama testi olabilme özelliği açısından halen en geçerli yöntemdir(1,2). Serviks dokusuna ulaşabilmenin kolaylığı nedeniyle servikal sitoloji dışında, kolposkopik inceleme ile tanımlanan lezyonlardan

alınan doğrudan biyopsiler ve konizasyon materyallerinden elde edilen bulgular serviks kanseri gelişiminin, kademeli olarak ortaya çıkan bir seri prekanseröz lezyonun devamı şeklinde olduğunu göstermiştir(2,3,4,5). Normal endoservikal glandüler epitelden hafif displaziye, hafif-orta-ağır displazilerden insitu karsinomaya, daha sonra ise mikrovaziv ve invaziv kansere doğru ilerleyen bu lezyonların tanınması ile, serviks kanseri yönünden tarama yapılan toplumlarda serviks kanserine bağlı ölümler % 70 azalmıştır(6).

Bugün, orta ve ağır displazide (HGSIL) izlenecek yol ve yapılacak tedavi, hemen hemen kesindir. Ancak, minimal anormal smear (ASCUS, LGSIL) bulgusu olanlarda izlenecek yol halen tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Tartışma durumun çok ciddi bir hastalığa ilerleme riski, hastada anksiyeteye neden olma, hafif bir hastalığa sahip hastaların gereksiz tedavisi gibi konularda olmaktadır. Uzun süredir esas olarak iki yaklaşım kabul edilmektedir. İlki hafif diskaryozide hemen kolposkopi ve girişim, ikincisi sitolojik takip yapmak ve eğer lezyon persiste eder veya ilerlese kolposkopi uygulamaktır (21), ayrıca HPV testi ile birlikte smear de önerenlerde vardır(22). Kolposkopi esnasında tekrar smear alınarak yapılan bir çalışmada tekrarlayan smear'in ilk smear de minimal değişiklik tespit edilen hastalara ek bir yarar sağlamadığı gösterilmesine karsin başka bir çalışma ilk smear'de minimal değişiklik saptanan olgularda tekrarlanan smear'in yüksek grade'li anormallik tespit edebileceğini iddia etmektedir(23,24). 2001 yılında kabul edilen yeni Bethesda sınıflamasıda ASCUS subgruplarındaki yaklaşımda yol göstericidir(22,25). Ancak tartışma bitmemiştir.

Orta ve ağır displazilerde yapılması gereken hemen kolposkopi, kolposkopik izleme göre biyopsi ve sonucuna göre agresiv yaklaşımdır. Bu yaklaşımı hafif derecede displazisi (LGSIL) olan veya ASCUS olan gruba da yapmak doğru bir yaklaşım olur mu? Bu da minimal anormal smear bulgusu olan hastaların kolposkopik değerlendirilmesi ve biyopsilerinde ne oranda ciddi displazi ve invaziv kanser saptandığının belirlemesiyle söylenebilir.

Bu çalışmada smear sonucu minimal anormal bulgu olarak gelen hastalar bu amaçla değerlendirildi. Bu olguların kolposkopik incelemesi yapılarak, kolposkopik olarak şüphe uyandıran bölgelerden biyopsiler alındı ve değerlendirildi, bu olgular daha sonra kontrol smearleriyle izlendi. Böylece bu olguların taranması ve tanılarının konulmasında kolposkopinin yararlarına ve geçerliliğine ilişkin limitler hastanemiz koşullarında değerlendirdi.

### MATERYAL VE METOD

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Polikliniği'ne Ocak 1999-Haziran 2000 tarihleri arasında çeşitli şikayetler ile başvuran, toplam 24.782 hasta değerlendirildi. Vajinal kanaması olmayan, son 24 saat içinde vaginal lavaj yapmamış ve koitusta bulunmamış, toplam 8.126 hastaya smear taraması yapıldı. Smear tara-

ması sonucu "minimal anormal smear" (ASCUS, LGSIL) olarak gelen 90 hasta çalışma grubumuzu oluşturdu.

Jinekolojik muayeneleri sırasında tek kullanımlık spekulum kullanıldı. Cytobrush ile servikal yayma (smear) alındı. Alınan smear hemen %98'lik etil alkol içerisinde 10 dakika tespit edildi. Smear preparatları Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarı'nda ve farklı uzman patoloğlar tarafından değerlendirildi. Smear analizlerinde "Bethesda Sistemi" kullanıldı.

Smear sonuçları ASCUS ve LGSIL olarak gelen 90 hastaya herhangi bir tedavi verilmeden; hemen kolposkopik inceleme yapıldı. Bunun için yeşil filtresi olan, Leica CLS 150C, 150 watt kolposkopi aleti kullanıldı.

Kolposkopi sırasında standart tekniğe uyuldu. Serviks ve vajina küçük büyütmede taranıp yeşil filtre ile damarlanma patolojileri araştırıldıktan sonra %3'lük asetik asit uygulandı.

Değerlendirmede aseto-beyaz epitel, atipik damarlanma, mosaisizm, punktuasyon; "anormal kolposkopik bulgu" olarak değerlendirildi. Daha sonra Lugol solusyonu uygulanarak Lugol sarı alanlar "anormal" olarak kabul edildi. Transformasyon zonunun görülmediği olgular; "yetersiz kolposkopik bulgu" olarak değerlendirildi. Anormal kolposkopik bulgular "grade sistemi" ile değerlendirildi; atipik damarlanması olmayan, aseto-beyaz epitelin izlendiği ancak keskin sınırların olmadığı olgular Grade I, atipik damarların izlenmeye başladığı, aseto-beyaz epitel sınırlarının keskinleştiği grup Grade II, yüzey konturlarında düzensizliğin izlendiği, atipik damarlanma, mozaik patern ve punktuasyonun belirgin bir şekilde birlikte olduğu grup Grade III olarak değerlendirildi.

Kolposkopik muayene sırasında şüpheli olarak değerlendirilen alanları olan hastalardan Kevorkian biyopsi pensi ile "punch biyopsi" alındı. Bu olguların tümüne 00 keskin küret ile "endoservikal küretaj"( ECC) uygulandı. Alınan materyel %10'luk formol içerisinde patolojik inceleme için hastanemiz laboratuvarına gönderildi.

Biyopside "orta-ağır derecede displazi" saptanan hastaların bir kısmına "soğuk konizasyon" ve "Loop elektro eksizyon prosedür" ( LEEP ) uygulandı. Ek jinekolojik problemleri olanlara "total abdominal histerektomi" uygulandı. Biyopsi ve ECC'de "hafif

derecede displazi" saptanan ve biyopsisi normal olan gruba enfeksiyon tedavisi verilerek, 6 ay sonra smear tekrarıyla değerlendirildi. Smear ve biopsi sonuçları ki-kare testi uygulanarak karşılaştırıldı.

### BULGULAR

Minimal anormal smear bulgusu olan 90 hastanın smear sonuçları aşağıdaki gibidir. Buna göre ASCUS grubu %75.6 (68 olgu), LGSİL grubu %24.4 (22 olgu) oranında bulundu.

**TABLO I:**Hastaların kolposkopi sonuçlarına göre dağılımı

Kolposkopi Sonuçları	Olgu Sayısı	%
Normal	17	18,9
Anormal	71	79,9
Yetersiz	2	2,2
Toplam	90	100

Bu hastaların anamnezleri alındı. Anamnezlerinde; gravida, parite, yaş, partner sayısı, sigara içimi, ilk cinsel temas yaşı, cinsel temasla bulaşan hastalık anamnezi, koter-krio anamnezi, korunma yöntemi sorgulandı. Aşağıdaki veriler elde edildi.

Hastalarımızın yaşları 20 ila 73 arasında idi. Ortalama yaş  $40.01 \pm 0.98$  (ort $\pm$ SEM) idi. Gravida; 0-12 arasında değişmekteydi. Ortalama gravida,  $4,6 \pm 0,29$  idi. Parite sayıları 0-12 arasındaydı. Ortalama parite sayıları  $3,5 \pm 0,24$  idi. İlk cinsel temas yaşları

**TABLO II:** Anormal kolposkopi olgularının Grade'lere göre dağılımları.

Biopsi + ECC	Olgu sayısı	%
Grade I	24	33,8
Grade II	43	60,5
Grade III	4	5,7
TOPLAM	71	100

12-33 arasındaydı. Ortalama ilk cinsel temas yaşı  $18,92 \pm 0,39$  idi. Partner sayıları 1-3 arasında değişmekteydi. Smear sonuçları "minimal anormal smear" bulgusu olarak gelen 90 hastanın hepsine kolposkopi uygulandı. Kolposkopi uygulanan olguların 71'i anormal (% 79,9), 17'si normal (% 18,9), 2'si yetersiz (% 2,2) olarak değerlendirildi (Tablo I). Kolposkopisinde anormal bulgu saptanan 71 hastanın 24'ü Grade I (%33,8), 43'ü (% 60,5) Grade II,

**TABLO III:**Hastaların 6 ay sonraki smearları

6.Sonraki Smear Sonuçları	Miktarı	%
Normal	44	53,8
Kronik Servisit	26	31,7
LGSİL	6	7,3
HGSİL	4	4,8
Atrofi	2	2,4
TOPLAM	82	100

4'ü (% 5,7) Grade III olarak değerlendirildi. (Tablo II). Biopsi+ECC'nin histopatolojik sonuçlarına göre Grade I+Grade II+Grade III olgular değerlendirildiğinde 19 olgu normal (%27), 32 olgu Kronik Servisit (%45), 18 olgu LGSİL (%25), 2 olgu HGSİL (%3) olarak bulundu. Hastalarımızın 82'inde 6 ay sonra smear kontrolü yapıldı. Histerektomi

operasyonu olan ve yetersiz kolposkopi bulgusu saptanan toplam 8 hasta smear kontrolü için gelmedi. Buna göre olguların 44'ü normal (% 53,8), 26'sı kronik servisit (% 31,7), 6'sı LGSİL (% 7,3), 4'ü

**TABLO IV:**Hastaların ilk smear sonuçları ile 6. ay sonraki smear sonuçlarının dağılımı

6 Ay Sonraki Smear Sonuçları	İlk Smear Sonuçları		
	ASCUS	LGSİL	TOPLAM
Normal	34	10	44
Kronik Servisit	19	7	26
LGSİL	4	2	6
HGSİL	3	1	4
Atrofi	1	1	2
TOPLAM	61	21	82

HGSİL (% 4,8), 2 olgu atrofi (%2,4) olarak değerlendirildi. (Tablo III)

İlk smear sonuçları ile 6 ay sonraki smear sonuçlarının çapraz dağılımı yapıldığında ilk smearı ASCUS olan 61 hastanın 34'nün (%55.7) 6 ay sonraki smear kontrolünde normale dönmüş olduğu görüldü. Smearı LGSİL olan 21 hastanın 10'nunun (% 47,6) 6 ay sonraki smear sonucu normal olarak saptanmıştır. ASCUS için %6.6 oranında, LGSİL için % 4.8 oranında persistans izlenmiştir. İnvaziv Ca gelişimi hiçbir hastada gözlenmemiştir (Tablo IV, Grafik 1 ve Grafik 2).

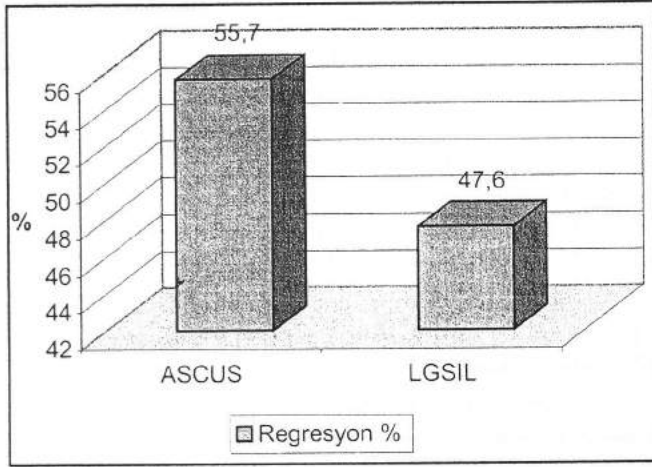
**TABLO V:** Hastaların 6 ay sonraki smearları

Biopsi+ECC Sonuçları	Smear Sonuçları	
	ASCUS	LGSİL
Normal	18	2
Kronik Servisit	27	6
LGSİL	7	11
HGSİL	2	0
TOPLAM	54	19

Smear sonuçları ile Biopsi-ECC sonuçlarının çapraz karşılaştırılması yapıldığında smear'ı ASCUS olan 7 hastanın biopsi sonucu CIN I (LGSİL) olarak gelmiştir (%9,6). Bunlardan sadece birine LEEP yapıldı. Sonucu kronik servisit olarak geldi. Diğerlerine antibiyoterapi uygulandı. Smearı ASCUS olan 2 hastanın yapılan biopsi sonucu HGSİL olarak gelmiştir (%2,7). Bu hastalardan 1 tanesi; takibin sıklığı ve ilerde gelişebilecek kanser riski nedeniyle histerektomi oldu. Diğer hastaya konizasyon yapıldı. Konizasyon sonucu CIN I olarak geldi. Smear'ı LGSİL olan 11 hastanın biopsi sonucu, LGSİL olarak geldi. Bu hastalardan 4'üne (%15,1) LEEP yapıldı. 3'ünün sonucu kronik servisit olarak geldi. 1 hasta bazal hücre atipisi olarak değerlendirildi. 1 hastaya konizasyon yapıldı. Sonucu kronik servisit olarak geldi. Diğerlerine

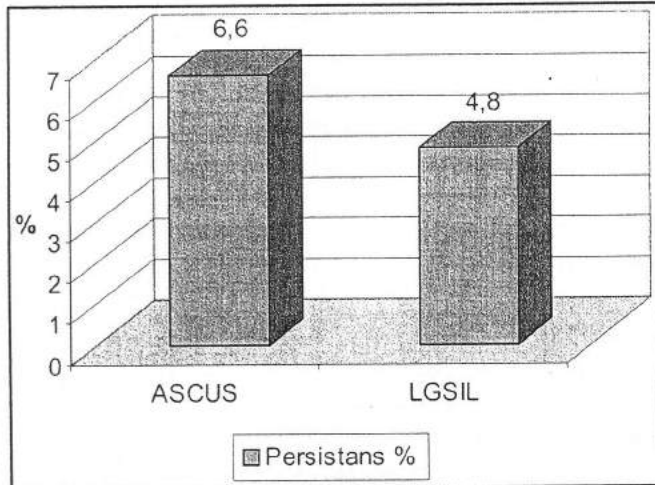
antibiyotik tedavisi verildi (Tablo V). Smearı ASCUS olan 1 hastanın yapılan kolposkopisinde atipik damarlanma alanları izlenip

**Grafik 1:** Smear Sonuçlarında 6.ay Sonundaki Düzelmeye Grafiği (Regresyon)



"Grade II" anormal kolposkopik bulgu olarak değerlendirildi bunun üzerine yapılan servikal biyopsi sonucu normal olarak gelmesine rağmen; hasta, servisimizde yatarak kontrol ultrasonografi amacıyla değerlendirildi. Endometrial kavitede

**Grafik 2** .ASCUS ve LGSIL İçin Persistans Grafiği



düzensiz alanlar saptanması nedeniyle, hastaya PC yapıldı. Yapılan PC sonucu "Endometrium Ca" olarak geldi. Bunun sonucunda hastaya TAH+BSO +Cerrahi evreleme operasyonu yapıldı. Patoloji sonucu "evre III c Endometrium Ca" olarak geldi. Hasta radyoterapi amacıyla Marmara Üniversitesi Hastanesi'ne gönderildi. Smear ile Biopsi-ECC sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttur ( $p < 0,05$ ). Bu anlamlılık LGSIL grubundan ileri gelmektedir. Diğer gruplar birbirinden farklı bulunamamıştır.

## TARTIŞMA

Genel popülasyonda, ASCUS/SIL oranının 2-3/1 olması gereklidir. Bununla birlikte patoloji laboratuvarının ASCUS teşhisi koyması; tüm PAP testi sonuçlarının % 5'inden daha fazla olmamalıdır(17). Yapılan çalışmalarda ASCUS/SIL oranı 2-3/1 oranında bulunmuştur(4,5,6). Bizim çalışmamızda da ASCUS/SIL oranı 3/1 olarak saptanmıştır. Bu da yapılan çalışmaların çoğunluğu ile uyumluluk göstermektedir(4,5,6).

Çalışma grubumuzu oluşturan olguların yaş gruplarına göre dağılımı incelendiğinde 90 olgunun 20-73 yaşları arasında olduğu ve ortalama yaşın  $40 \pm 0,98$  olduğu izlendi. Bu değerler incelenen birçok araştırmalardaki yaş gruplarıyla uyumluluk göstermekteydi(7,8,9,10).

Çalışmamızda anormal kolposkopik bulguları olan 71 hasta grade'lendirme sistemiyle değerlendirildi. Grade I olan 24 olguda % 16.7 oranında CIN I, Grade II olan 43 olguda; %30.2 oranında CIN I, %2.3 oranında CIN II-CIN III saptanmıştır. Grade III olan 4 olgunun ise % 25'i CIN I, %25'i CIN II-III olarak değerlendirilmiştir. Genel olarak bütün anormal kolposkopik bulgusu olan 71 hasta değerlendirildiğinde; CIN I %25, CIN II-III % 3 olarak saptanmıştır. Bütün anormal kolposkopik bulgusu olanlarda CIN oranı % 28 olarak bulunmuştur. Minimal anormal smear (ASCUS, LGSIL) sonucu ile gelen hastaların hepsine tedavi verilmeden, hemen kolposkopi yapılmıştır. Bugün bazı yazarlar; minimal anormal servikal smearı olan hastalara tedavi verilip, gözlem yapılmaksızın hemen kolposkopi yapılması gerektiğini savunurken (7,11,12,13,14,15,16); bazı yazarlar ise; bunun tam tersi ifade ile hemen kolposkopinin; maliyeti arttıran, gereksiz invaziv girişime neden olacak işlem olduğunu savunmaktadırlar (9,17,18,19).

Hastanın smear sonucuna göre derhal kolposkopinin gerekliliğini savunan yazarlar; yaptıkları çalışmalar sonucunda %29 ile %45 arasında değişen oranda servikal intraepitelial neoplazi (CIN) tespit etmişlerdir(7,11,12,13,14,15,16). Bizim yaptığımız çalışmada ise minimal anormal smear bulgusu olan grubun (ASCUS, LGSIL) hepsi değerlendirildiğinde %28 oranında servikal intraepitelial neoplazi (CIN) bulunmuştur.

İlk görüşte kolposkopi yapmanın gereksizliğini savunan yazarlar; bu yaklaşımın hemen hemen bütün ileri dönem CIN vakalarını tespit etse dahi bir takım zorluklar olduğunu düşünürler. Bu zorluklar; yüksek maliyet, çok sayıda kolposkopi yapma, kolposkopinin hastaya getirdiği tedirginlik

ve anksiyete, bununla birlikte gerçekte CIN olmayan bir kısım kadına yapılan gereksiz teşhis ve tedavi uygulamasıdır(9,19).

Yaptığımız 90 olguluk çalışmada hiç de azımsanmayacak oranda (%28) CIN tespit etmiştir. Bu da minimal anormal smear bulgusu olan gruba hemen kolposkopinin gerekliliğini savunan çalışmalarla uyumlu sonuçlar vermiştir.

Çalışmamızda; çeşitli jinekolojik problemler nedeniyle histerektomi olan 8 hastanın haricinde 82 hastanın 6 ay sonra smear sonuçları tekrarlandı. Bu sonuçlara göre; ilk smear bulgusu ASCUS olup 6 ay sonra normale dönen grup %55.7, ilk smear bulgusu LGSIL olup 6 ay sonra normale dönen grup %47.6 idi. Toplam olarak minimal anormal smear bulgusu olup 6 ay sonra regresyon gösteren grup %53.7 olarak saptandı. Smearı ASCUS olup 6 ay sonra yine ASCUS olarak saptanan olgular %6.6, LGSIL olup persiste eden olgular %4.8 olarak bulundu. Bu süre içinde hiçbir olguda invaziv kanser gelişimi gözlenmedi.

15 çalışmanın değerlendirildiği bir metaanaliz çalışmasında regresyon oranları saptanmış ve 6 ay içinde ASCUS olan grupta %68, LGSIL olan grupta %47, ASCUS+LGSIL olan grupta ise %52 oranında regresyon izlenmiştir(8). Bunun aksine yapılan bir çalışmada; minimal anormal smearlerin çok az gerilediği, gerilemenin ancak %7 oranında olduğu; çoğunun ise ilerlediği saptanmıştır(20).

İnvaziv kanser gelişimi ASCUS olan grupta %0.25, LGSIL olan grupta %0.15 olarak bulunmuştur(4). Bizim çalışmamızda ise hiç invaziv serviks kanseri gelişimi saptanmamıştır. Bu da takip süremizin kısalığından kaynaklanabilir. Ancak beklenmedik bir şekilde servikal biopsi sonucu normal olarak gelen bir olgumuzda yapılan PC sonucunda endometrium ca saptanmıştır.

"Minimal anormal smear" bulgusu olan hastalara yapılacak takip ve tedavi; tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Kolposkopinin bilgi ve tecrübe gerektiren bir yöntem olması, kolposkopi aletinin her muayene ortamında bulunmaması gibi nedenler; hemen kolposkopi gerekliliğine inanılsa da bizleri smear takibine sevk edebilir. Sık aralıklarla yapılan smear takibi ise önemli miktarda maliyete neden olmakta ve hasta uzun süreli takibi bırakabilmektedir. O sebeptendir ki; saptanan yüksek oranda CIN gelişme yüzdeleri gözönüne alınarak, bu tür olgularda; kolposkopik inceleme yapılan merkezlere gönderilmeli ve sonuca göre uygun tedavi planlanmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Berkman S, Ermiş H. Servikal intraepitelyal neoplazi, Atasü T, Aydın K; Jinekolojik Onkoloji. Logos, İstanbul 1996; 229-249.
2. Bengisu E, Ermiş H, Tuncer Z. Serviksin benign lezyonları; Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Güneş Kitabevi Ankara 1996 : 788-800.
3. Disaia PJ, Creasman WT . Preinvazive disease of cervix in Clinic Gynecologic Oncology, Saint Louis Mosby- Year Book 1997: 7-15.
4. Howell LP, Davis RL . Follow-up Papanicolaou smears diagnosed as Atypical squamous cells of undetermined significance, Diagnostic Cytopathology 1996;14: 20-24.
5. Soutter WP, Fletcher A. İnvazive cancer of the cervix in women with mild dyskaryosis followed-up cytologically. Br. Med J 1994; 308: 1421-23.
6. Kurman RJ, Henson DE, Herbst AL, Noller KL, S0chiffman MH. İnterim guidelines for management of Abnormal cervical cytology. JAMA 1994; 271: 1866-69.
7. Kiviat N. Natural history of cervical neoplasia: overview and update. Am. J.Obstet. Gynecol. 1996 ; 175: 1099-1104.
8. Melnikow J, Nuovo J, Willian AR, Chan BK, Howell LP. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions; a meta-analysis. Obstet Gynecol. 1998; 92; 727-734.
9. Montz FJ, Monk BJ, Fowler JM, Nguyen L . Natural history of the minimally Abnormal papanicolaou smear. Obstet Gynecol, Sep 1992; 80: 385-388.
10. Wright T, Sun XW, Koulos J. Comparison of management Algorithms for the evaluation of women with Low-grade cytologic Abnormalities . Obstet Gynecol 1995; 85: 202-210.
11. Davis GL, Hernandez E, Davis JL, Miyazawa K. Atypical squamous cells in papanicolaou smears. Obstet Gynecol 1987; 69 : 43-46
12. Lindheim SR, Smith-Nguyen G. Aggressive evaluation for atypical squamous cells in papanicolaou smears. J. Reprod Med 1990 ; 35 : 971-973.
13. Baldauf JJ, Cuenin C, Ritter J. Long term progress of Low-grade intraepithelial lesions after a smear amd colposcopy, directed biopsies and / or normal endocervical curettage. Contracept Fertil Sex 1999 ; 27 : 774-779.
14. Jones M.H, Jenkins D, Cuzick J, Wolfendale M.R, Jones JJ et all. Mild cervical dyskaryosis; safety of cytological surveillance. Lancet 1992; 339: 1440-1443.
15. Flannelly G, Anderson D, Kitchener H.C et all. Management of women with mild and moderate cervical dyskaryosis. British Med. Journal 1994; 308:1399-1403.

16. Rader A, Rose P, Rodriquez M et all; Atypical squamous cells of undetermined significance in women over 55. *Acta Cytologica* 1999; 43: 357-362.
17. Mc Cormick J. Cervical smears: A questionable practice? *Lancet* 1989;238: 207-209.
18. Smith A. Cervical cytology screning. *Br. Med. J* 296; 1670.
19. Compion MJ, Brown Jr, Mc Cance DJ , Atia W , Edwards R , Cuzick J , Singer A. Psychosexual trauma of an abnormal cervical smear. *Br. J. Obstet gynecol* 1988; 95: 175-181.
20. Campion MJ, Mc Cance DJ, Cuzick J . Singer A. Progressive potential of mild cervical atypia; prospective cytological, colposcopic, and virological study: *Lancet*; 1986 ; 237-240.
21. Jones MH. The management dilemma of the mildly abnormal smear:fact or fiction?: *Ann Acad Med Singapore* 1998; 27:666-670.
22. Cenci M, Chieppa A, Vecchione A. Contraversial categories in cytopathology of the uterine cervix.I.ASCUS:atypical squamous cells of undetermined significance. *Minerva Ginecol* 2001;53:49-55.
23. Simsir A, Ooffe OB, Bourquin P, Brooks SE, Henry M. Repeat cervical cytology at the time of colposcopy. Is there an added benefit? *Acta Cytol* 2001 ; 45:23-27.
24. Zardawi IM, Rode JW. Clinical value of repeat Pap smear at the time of colposcopy.*Acta Cytol* 2002 ;46:495-498.
25. Wright TC, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002 ; 24: 2120-2129.

