

Yüksek Dereceli Skuamoz İntraepitelyal Lezyonun Dışlanamadığı Atipik Skuamoz Hücre Anormalliği Saptanan Hastalarda Servikal Biyopsi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Baki Erdem¹, Nuri Peker³, Niyazi Alper Seyhan¹, İpek Yıldız Özaydın², Osman Aşıcıoğlu¹, Volkan Ülker¹, Ceyhan Numanoğlu¹, Özgür Akbayır¹

¹Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

³İstinye Üniversitesi Liv Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: PapSmear Test (PST) sonucu yüksek dereceli skuamoz intraepitelyal lezyonun dışlanamadığı atipik skuamoz hücre anormalliği (ASC-H) olarak saptanmış hastaların servikal biyopsi sonuçlarını sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 2004-2016 tarihleri arasında jinekolojik onkoloji polikliniğine başvuran 7527 hastadan alınan pap smear test (PST) sonuçları retrospektif olarak incelendi. PST sonucu ASC-H olarak rapor edilen 201 hastayatanı amaçlı yapılan kolposkopi, servikal biyopsi, yapılmış ise Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP) ve soğuk konizasyon patoloji sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: PST yapılan toplam 7527 hastadan 201'inde (%2,6) servikal sitoloji sonucu ASC-H olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilen 197 hastanın kolposkopi ve punch biyopsi sonuçları değerlendirildiğinde, 107 (%54,3) hastada lezyon saptanmazken, 38 (%19,2) hastada servikal intraepitelyal neoplazi-1 (CIN1), 19 (%9,6) hastada servikal intraepitelyal neoplazi-2 (CIN2), 22 (%11,1) hastada servikal intraepitelyal neoplazi-3 (CIN3), 6 (%3) hastada karsinoma insitu (CIS) ve 5 (%2,5) hastada servikal karsinom saptandı. CIN2, CIN3 ve CIS saptanan 47 (%100) hasta, CIN1 saptanan 12 (%31,5) hasta, biyopsi sonuçları normal olmasına rağmen, malignite açısından şüpheli servikal görüntüye sahip 14 (%13) hasta olmak üzere toplam 73 hastaya servikal eksizyonel işlem uygulandı. Elli hastaya LEEP, 23 hastaya soğuk konizasyon uygulandı (Tablo 2). Eksizyonel prosedür uygulan ve biyopsi sonucu CIN3 olan üç hastada soğuk konizasyon sonrası patoloji sonucu skuamöz hücreli karsinom olarak rapor edildi.

Sonuç: PST de ASC-H saptanan hastaların %26,3'ünde CIN2 ve üstü lezyon saptanması, aynı zamanda bu hastalarda Human PapillomaVirus (HPV) pozitifliğinin yüksek olması nedeniyle, bu hastaların kolposkopi ve servikal biyopsi ile değerlendirilmesinin preinvaziv lezyonların saptanması açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: ASCH, servikal biyopsi, servikal intraepitelyal neoplazi

ABSTRACT

Assessment of the Results of Cervical Biopsy in Patients with Atypical Squamous Cells, Cannot Rule Out High Grade Squamous Intraepithelial Lesion

Objective: We aimed to present the results of cervical biopsy of patients diagnosed as atypical squamous cell abnormality (ASC-H) in PapSmear Test (PST) results, where high-grade squamous intraepithelial lesion can not be excluded.

Material and Methods: The PST results from 7527 patients who applied to the gynecological oncology polyclinic between 2004 and 2016 were retrospectively reviewed. The results of colposcopy, cervical biopsy, and Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP) and cold conization were evaluated for 201 patients diagnosed as ASC-H for diagnostic purposes

Results: Of the 7527 patients who underwent PST, 201 (2.6%) were diagnosed as cervical cytology ASC-H. The colposcopy and punch biopsy results of 197 patients were evaluated, 107 (54.3%) patients had no lesions, 38 (19.2%) patients had Cervical Intraepithelial Neoplasia-1 (CIN1), 19 (9.6%) patients had Cervical Intraepithelial Neoplasia-2 (CIN2), 22 (11.1%) patients had Cervical Intraepithelial Neoplasia-3 (CIN3), 6 (3%) patients had carcinoma in situ (CIS) and 5 (2.5%) patients had cervical carcinoma. Cervical excisional procedure was performed in 47 (100%) patients with CIN2, CIN3, CIS, in 12 (31.5%) patients with CIN1 and in 14 (13%) patients with the suspicion of malignancy due to the benign pathological results. 50 patients received LEEP and 23 patients received cold salivation. Three patients with biopsy results of CIN3 who underwent excisional procedure were found to have squamous cell carcinoma as a result of cold conization.

Conclusion: We conclude that colposcopy and cervical biopsy of these patients are important for the detection of preinvasive lesions, because 26.3% of the ASCH patients in the PST have a high CIN-2 or higher lesion and high Human Papilloma Virus (HPV) positivity.

Keywords: ASC-H, cervical intraepithelial neoplasia, cervical biopsy

Alındığı Tarih: 05.04.2017

Kabul Tarihi: 28.06.2017

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Baki Erdem, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Kliniği, İstanbul - Türkiye
e-posta: drberdem@yandex.com

GİRİŞ

Serviks kanseri, dünya genelinde meme ve kolorektal kanserlerden sonra 3. sıklıkta, Jinekolojik maligniteler arasında ise endometriyal kanserden sonra sık 2. sıklıkta izlenir. Servikal kanser, tarama ve önleme programının uygulanmadığı ülkelerde 2. en yaygın kanser tipi iken etkin tarama programları, erken tanı ve etkin tedavi olanaklarının gelişmesiyle birlikte servikal kanser sıklığı gerileme göstermiş, altıncı hatta bazı ülkelerde onuncu sıraya kadar gerileme göstermiştir ^(1,2). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı kayıtlarına göre ülkemizde serviks kanseri sıklığı sıralamada 8. sırada yer almaktadır ⁽¹⁾.

Servikal kanseri gelişiminde HPV başlıca rol oynamaktadır ve servikal kanserlerin %99,7'sinde saptanmaktadır ⁽²⁾. Tarama yöntemi olarak ucuz, kolay ulaşılabilen ve etkin olan, ilk kez Papanicolaou tarafından 1941 yılında tanımlanmış olan pap smear test (PST) kullanılır ⁽³⁾. Testin etkinliğini arttırabilmek amacıyla 1988 ve 1991'de A.B.D'de Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü iki kez toplanmış ve günümüzde kullanılmakta olan yeni sınıflandırma sistemi "Bethesda system (BS)" geliştirmiştir ^(4,5). En son 2013 yılında yapılan revizyon ile atipik skuamoz hücreler (ASC); önemi belirlenemeyen atipik skuamoz hücreler (ASCUS) ve yüksek gradeli servikal intraepitelyal lezyonun ekarte edilemediği atipik skuamoz hücreler (ASC-H) olmak üzere iki guruba ayrılmaktadır ⁽⁶⁾. Taramaya yirmi bir yaşından önce başlanması önerilmemekle birlikte, 21-29 yaş aralığında 3 yılda bir pap test, 30 yaş ve üzerinde 3 yılda bir pap test veya 5 yılda bir co-test (hpv ve pap test kombinasyonu) önerilmektedir ⁽⁴⁾.

Biz bu çalışmada, hastanemiz jinekoloji onkoloji polikliniğine başvuran ASC-H'lı hastaların servikal biyopsi sonuçlarını, onamlarını alarak sunmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

2004-2016 yılları arasında Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Polikliniğine yönlendirilmiş 7527 hastanın PST sonuçları tarandı ve sonucu ASC-H olan 201 hasta çalışma için incelendi. Çalışma hasta verilerinin geriye dönük taranması şeklinde yapıldı. Çalışmamızda

"American Society for Colposcopy and Cervical Pathology" (ASCCP) 2013 algoritmasına uygun olarak sadece servikal kanser taraması yapılmış hastalar çalışmaya dahil edildi.

Bu olguların tümünde tanısal kolposkopi yapıldı. Tanısal kolposkopi sırasında anormal görünüme sahip alana rastlandığında o bölgeden histopatolojik örneklem yapıldı. Hastaların kolposkopi, servikal biyopsi, endoservikal küretaj (ECC) sonuçları ve yapılmış ise LEEP, soğuk konizasyon sonuçları değerlendirildi. Dört hasta biyopsi sonuçlarının eksik olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Daha önce servikal malignite veya CIN nedeniyle opere edilmiş ve takipte servikal sitoloji sonucu ASC-H çıkmış hastalar çalışmaya alınmadı. Toplam 197 hasta çalışmaya dahil edildi.

Sonuçlar SPSS 10. kullanılarak istatistiksel olarak analiz edildi.

BULGULAR

Hasta yaşları 21-81 arasında idi. Ortalama yaş 42±11, ortalama parite 2,4±1,6 idi. Toplam 7527 pap test yapılan hasta arasından 201 (%2,6) hastada servikal sitoloji sonucu ASC-H olarak bulundu. Yapılan kolposkopi ve servikal punch biopsi, endoservikal kanal küretajı sonrasında 107 hastada lezyon saptanmazken (%54,3), 38 (%19,2) hastada CIN1, 19 (%9,6) hastada CIN2, 22 (%11,1) hastada CIN3, 6 (%3) hastada karsinoma insitu (CIS), 5 (%2,5) hastada ise servikal karsinom saptandı (Tablo 1). CIN2, CIN3 ve CIS saptanan 47 (%100), CIN1 saptanan 12 (%31,5) ve biyopsi sonuçları normal olmasına rağmen, malignite açısından şüpheli servikal görüntüye sahip 14 (%13) hastada servikal eksizyonel işlem uygulandı. Servikal eksizyonel işlem uygulanan hastaların 50'sine LEEP, 23'üne soğuk konizasyon uygulandı (Tablo 2). Eksizyonel prosedür uygulanan 73 hastanın 70'inde

Tablo 1. Pap testte ASC-H saptanan hastaların biyopsi sonuçları.

| *Biyopsi | n, (%) |
|-----------------|------------|
| Negatif | 107 (54,3) |
| CIN1 | 38 (19,2) |
| CIN2 | 19 (9,6) |
| CIN3 | 22 (11,1) |
| CIS | 6 (3) |
| Servikal kanser | 5 (2,5) |

*Endoservikal kanal küretajı, kolposkopik punch biyopsi.

LEEP ve soğuk konizasyon sonrası patoloji sonuçları kolposkopi ve servikal punch biyopsi sonuçları ile uyumlu olarak saptanırken, biyopsi sonucu CIN3 saptanan 3 hastada soğuk konizasyon sonrası patoloji sonucu skuamöz hücreli karsinom rapor edildi.

Tablo 2. Eksizyonel işlem uygulanan hastaların işlem sonrası patoloji sonuçları.

| Biyopsi sonucu (n) | LEEP | Soğuk konizasyon | Toplam eksizyonel işlem n (%) |
|--------------------|------|------------------|-------------------------------|
| Negatif (107) | 14 | - | 14 (13) |
| CIN 1 (38) | 12 | - | 12 (31,5) |
| CIN 2 (19) | 15 | 4 | 19 (100) |
| CIN 3 (22) | 4 | 18 | 22 (100) |
| CIS (6) | - | 6 | 6 (100) |

TARTIŞMA

Servikal kanser taramasında birincil hedef serviks kanserini önlemektir. Bu, preinvaziv servikal lezyonların saptanması, tedavi edilmesi ve takipleri ile sağlanabilir (7). Servikal sitoloji sonucu ASC-H olan kadınlar yüksek oranda HPV pozitifliğine sahip olduklarından ASC-H yönetiminde HPV testi yer almaktadır (8). ASCCP 2013 algoritmasına göre HPV test sonucu ne olursa olsun ilk incelemenin kolposkopi ile yapılması önerilmektedir (9).

Katki ve ark. (10) yaptıkları çalışmada, ASC-H insidansını %0,17 oranında saptamışlardır. Ryu ve ark. (11) 40 bin kişi ile yaptıkları çalışmada, ASC-H insidansını (%0,7) olarak rapor etmişken, Wright ve ark. (12) ise ASC-H insidansını %0,1 olarak bulmuşlardır. Yaptığımız çalışmada, ASC-H sıklığını literatürden farklı olarak %2,6 olarak saptadık. Oranın yüksek çıkması hastanemizin referans hastane olması nedeniyle yüksek riskli servikal sitolojilerin tarafımıza yönlendirilmesine bağlı olabilir.

Yapılan çalışmalar pap test sonucu ASC-H saptanan hastalarda yapılan ileri değerlendirmede CIN2 ve üstü lezyonları görülme sıklığının arttığını ortaya koymuştur. Katki ve ark. (10) yaptıkları çalışmada, pap testte ASC-H saptanan hastalarda kolposkopi ve biyopsi sonrası CIN- 2 ve üstü lezyonların görülme oranını %35, CIN-3 ve üstü lezyonların görülme oranını %18, servikal kanser görülme oranını ise %2,6 olarak saptamışlardır. Ryu ve ark. (11) benzer bir çalışmada, CIN2 ve üstü lezyonların oranını %34,5, CIN3 ve

üstü lezyonların oranını %23,5, servikal kanser görülme oranını %1,9 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak servikal kanser oranını %2,5 olarak saptarken, literatürde belirtilenden farklı olarak CIN2 ve üstü lezyonların oranını %26,3 CIN-3 ve üstü lezyonların oranını %16,7 olarak saptadık.

Preinvaziv servikal hastalıklar için eksizyonel prosedürler, LEEP, eksizyonel konizasyon, CO₂ lazer eksizyon ve histerektomidir. ASCCP 2013 kılavuzu, 25 yaş üstü ASC-H veya yüksek grade servikal intraepitelyal lezyon (HSIL) nedeniyle servikal biyopsi yapılan ve sonucu negatif veya CIN1 olan hastaların yönetiminde; 12, 24 ayda co-test, diagnostik eksizyonel işlem, veya bulguların yeniden gözden geçirilmesi olmak üzere 3 alternatif yol önermektedir. Yirmi bir-yirmi dört yaş aralığında ise 6 ay aralıklarla kolposkopi ve sitoloji ile takip önermektedir.

Çalışmamızda, biyopsi sonucu CIN-2, CIN-3, CIS çıkan 47 (%100) hasta, CIN 1 çıkan 12 (%31,5) hasta ve negatif çıkan 14 (%13) hastada eksizyonel prosedür uygulandığı belirlendi.

Sonuç olarak, servikal sitoloji sonucu ASC-H saptanan hastalarda %35 civarında CIN- 2 ve üstü lezyonları barındırmasından ve HPV pozitifliğinin yüksek olması nedeniyle ASCCP kılavuzu ile uyumlu olarak kolposkopi ve servikal biyopsi ile değerlendirilmesinin preinvaziv lezyonların saptanması açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Eser SY, Cancer Incidence in Turkey. Karakoç H. Tuncer M (Editör). In: Cancer Control in Turkey, 1. Baskı, Ankara, 776, 2010; 35-50.
2. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol. 1999;189:12-9. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199909\)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F)
3. Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. Am J Obstet Gynecol. 1941;42:193. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(16\)40621-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(16)40621-6)
4. Saslow D, Solomon D, Lawson HW et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. Am J Clin Pathol. 2012;137:516-42. <https://doi.org/10.1309/AJCP7GD94EVRSJCG>
5. Nayar R, Wilbur DC. The Pap test and Bethesda 2014.

- Cancer Cytopathol. 2015;123:271.
<https://doi.org/10.1002/ency.21521>
6. Solomon D, Davey D, Kurman R et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA. 2002;287:2114-9.
<https://doi.org/10.1001/jama.287.16.2114>
 7. Simonella L, Canfell K. The impact of a two- versus three-yearly cervical screening interval recommendation on cervical cancer incidence and mortality: an analysis of trends in Australia, New Zealand, and England. Cancer Causes Control. 2013;24:1727-36.
<https://doi.org/10.1007/s10552-013-0250-9>
 8. Castle PE, Fetterman B, Thomas Cox J et al. The age specific relationships of abnormal cytology and human papillomavirus DNA results to the risk of cervical pre-cancer and cancer. Obstet Gynecol. 2010;116:76-84.
<https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181e3e719>
 9. Massad LS, Einstein MH, Huh WK et al. 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. Obstet Gynecol. 2013;121:829-46.
<https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182883a34>
 10. Katki HA, Schiffman M, Castle PE et al. Benchmarking CIN 3+ risk as the basis for incorporating HPV and Pap cotesting into cervical screening and management guidelines. J Low Genit Tract Dis. 2013;17:S28-35.
<https://doi.org/10.1097/LGT.0b013e318285423c>
 11. K1-Jin Ryu, Sanghoon Lee, Kyung-Jin Min et al. Reflex Human Papillomavirus Test Results as an Option for the Management of Korean Women With Atypical Squamous Cells Cannot Exclude High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion. The Oncologist. 2015;20:635-9.
<https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0459>
 12. Thomas C, Wright Jr, Mark H, et al. The ATHENA human papillomavirus study: design, methods and baseline results. Am J Obstetand Gynecol. 2012;206:46.e1-11.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.07.024>
 13. Martin-Hirsch PL, Paraskevaidis E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. Cochrane Database Syst Rev. 2000:CD001318.
 14. Östör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a criticalreview. Int J Gynecol Pathol. 1993;12:186.
<https://doi.org/10.1097/00004347-199304000-00018>