



Major Sitolojik Anormalliklerde Kolposkopik Histopatoloji Sonuçlarımız: Tersiyer bir Merkezde 5 Yıllık Deneyim

Eylem Ünlübilgin¹, Sevgi Koç²

1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı, Ankara, Türkiye

2 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Uzmanı, Ankara, Türkiye

Geliş: 19.10.2020; Revizyon: 25.02.2021; Kabul Tarihi: 18.03.2021

Öz

Amaç: Sitoloji sonucu AGC, ASCH ve HSIL olan kadınlardaki kolposkopik girişimler sonucu tanı konulan yüksek dereceli servikal preinvaziv lezyon ve kanser(HSIL+) oranlarını Human Papillomavirus (HPV) durumu ve yaşa bağlı olarak karşılaştırmaktı.

Yöntemler: Ocak 2015-Aralık 2019 tarihleri arasında hastanemiz kolposkopi ünitesine başvuran sitoloji sonucu AGC, ASCH ve HSIL olan ve ilk kez kolposkopi yapılan 387 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastalar histopatolojik HSIL ve kanser sonuçları açısından HPV durumu ve yaş grupları: 30 altı, 30-39, 40-49 ve 50 ve üstü şeklinde tabakalandırılarak karşılaştırıldı.

Bulgular: AGC, ASCH ve HSIL sitoloji gruplarında HSIL oranları sırasıyla %14,7, %40,8 ve %60,4'tür; kanser oranları ise sırasıyla %9,1, %3,2 ve %12,4 olarak bulunmuştur. HPV16 ve HPV18 tiplerinin AGC, ASCH ve HSIL gruplarındaki oranları sırasıyla %56,2, %84,4 ve %88,9'dur. HPV durumuna göre HPV16/18 pozitif AGC, ASCH ve HSIL sitoloji gruplarında HSIL+ oranları sırasıyla %50, %54,8 ve %81,5'dir. Sitoloji gruplarındaki invaziv kanserler yaşa göre değerlendirildiğinde; 30 yaş altında her üç grupta da invaziv kanser saptanmamış olup 30-39, 40-49 ve 50 ve üstü gruplarda sırasıyla %5,4, %8,1 ve %9,6'dır.

Sonuçlar: AGC, ASCH ve HSIL sitoloji gruplarında HSIL+ oranları literatürde olduğu gibi yüksek olup hemen kolposkopi gereklidir. Her üç grupta da en sık görülen HPV tipi HPV 16'dır. Kolposkopik histopatoloji sonuçları negatif olanlarda refleks HPV testi yararlı olabilir.

Anahtar kelimeler: Servikal Kanser, Sitoloji, Histoloji

DOI: 10.5798/dicletip.944384

Yazışma Adresi / Correspondence: Sevgi Koç, Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yeni Etlik Caddesi No: 55 06010 Etlik Keçiören Ankara, Türkiye e-mail: drskoc@hotmail.com

The Colposcopic Histopathology Results in Major Cytological Abnormalities: 5 Years Experience in a Tertiary Center

Abstract

Objective: To compare the rates of high grade cervical preinvasive lesions and cancer (HSIL+) diagnosed as a result of colposcopic interventions in women whose cytology results are AGC, ASCH and HSIL, depending on the condition of Human Papillomavirus (HPV) and age.

Method: 387 patients who had AGC, ASCH and HSIL, who applied to the Colposcopy unit of the Health Sciences University TCSB Etlik Zübeyde Hanım Gynecology Training Research Hospital between January 2015 and December 2019, and who had colposcopy for the first time, were included in the study. The patients included in the study were compared in terms of histopathological HSIL and cancer results by stratifying HPV status and age groups: under 30, 30-39, 40-49 and 50 and above.

Results: HSIL ratios in AGC, ASCH and HSIL cytology groups were 14.7%, 40.8% and 60.4%, respectively; cancer rates were found to be 9.1%, 3.2% and 12.4%, respectively. The rates of HPV16 and HPV18 types in AGC, ASCH and HSIL groups are 56.2%, 84.4% and 88.9%, respectively. According to HPV status, HSIL+ rates are 50%, 54.8% and 81.5% in HPV16/18 positive AGC, ASCH and HSIL cytology groups. Invasive cancer was not detected in all three groups under the age of 30, and in groups 30-39, 40-49 and 50 and above, it was 5.4%, 8.1% and 9.6%, respectively.

Conclusions: In the AGC, ASCH and HSIL cytology groups, HSIL + rates are high as in the literature, and colposcopy is required immediately. The most common HPV type in all three groups is HPV 16. Reflex HPV test may be useful in those with negative colposcopic histopathology results.

Keywords: Cervical Cancer, Cytology, Histology.

GİRİŞ

Serviks kanseri 2018 GLOBOCAN verilerine göre dünyada en sık dördüncü kadın kanseridir ve kadınlarda kanserden ölümlerin dünya çapında dördüncü nedenidir¹.

Paptest ilk kez 1941 yılında George Papanicolaou tarafından keşfedilmiş, 1960'lerden beri servikal kanser taramasında başvurulan önemli bir yöntemdir². Pap testin Avrupa ülkelerinde ve Amerika'da iyi organize edilmiş ulusal tarama programlarında kullanımı servikal kanser oranlarını önemli ölçüde azaltmıştır². Sitoloji sonuçları Bethesda sistemine göre sınıflanmakta olup Bethesda 2001 yaygın kullanılmaktadır³. Atipik glanduler hücreler (AGC), yüksek dereceli servikal intraepitelyal lezyonun dışlanamadığı atipik skuamoz hücreler (ASCH) ve yüksek dereceli servikal intraepitelyal lezyon (HSIL) "majör sitolojik anormallikler" olarak kabul edilmektedir³. Sitoloji bazlı taramalarda kolposkopi yapılan hastaların oldukça az bir

bölümünü bu grup oluşturmaktadır. Major sitolojik anormalliklerde servikal prekanser ve servikal kanser riski ise yüksektir; ciddi araştırılması gereken sitoloji gruplarıdır⁴.

Servikal prekanseröz lezyonlar ve servikal kanserde Human papillomavirusların (HPV) etken olduğunun ortaya konması ve HPV testlerinin geliştirilerek 2000'li yılların başlarından itibaren tarama programlarında yer almasıyla servikal kanser taramasında yeni bir dönem başlamıştır^{2,5}. HPV testinin yüksek sensitivite-düşük spesifiteye sahip olması ve sitolojinin düşük sensitivite-yüksek spesifitesi birçok çalışmada vurgulanmakta olup tarama algoritmaları optimize etmede önemlidir. Her iki testin birlikte kullanımı HSIL ve kanser riskini predikte etmede testlerin tek başına kullanımına göre avantajlara sahiptir. Bazı ülkeler ulusal tarama programlarında her iki testi birlikte kullanırken, bazı ülkeler HPV testi pozitif olan kadınlarda refleks olarak smear

testi yapmaktadır⁶⁻⁷. Türkiye ulusal tarama programında primer HPV, refleks sitoloji yöntemini benimsemiştir⁷. Her iki test sonucu değerlendirilerek kadınlar gerektiğinde kolposkopi merkezlerine yönlendirilmektedir. Kolposkopi kliniğimiz bu merkezlerden biridir.

Bu çalışmada AGC, ASCH ve HSIL sitolojili kadınlardaki HSIL ve invaziv kanser oranları HPV durumu ve yaşa bağlı olarak karşılaştırılmıştır.

YÖNTEMLER

Ocak 2015- Aralık 2019 tarihleri arasında hastanemiz kolposkopi ünitesine başvuran sitoloji sonucu AGC (109), ASCH (157) ve HSIL (121) olan ve ilk kez kolposkopi yapılan 387 hasta çalışmaya alındı. Çalışma grubunu ulusal tarama programı ve oportunistik tarama sonucu yönlendirilen hastalar oluşturmaktaydı. Retrospektif olarak planlanan çalışma için hastanemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (Tarih: 26.08.2020 Karar No:2020/125) izin alındı. Hasta bilgilerine, patoloji sonuçları, takip ve muayene raporlarına, poliklinik kolposkopi kayıt defteri ve hastane elektronik kayıt sisteminden ulaşıldı. İnvaziv ve preinvaziv servikal hastalık tedavisi sonrası takip edilen hastalar, vulvar ve vajinal intraepitelyal neoplazi nedeniyle kolposkopi yapılan hastalar, histerektomi geçirmiş olanlar, gebe olan hastalar çalışma dışı tutuldu. Hastaların sitoloji sonuçları Bethesda 2001 sistemine göre raporlanmıştı. Ulusal tarama sisteminden refere edilmiş hastaların HPV testleri Hybrid Capture II (Qiagen) ile HPV genotiplenmesi ise CLART (Genomica) testi ile yapılmıştı. Oportunistik tarama sonrası yönlendirilen hastaların HPV testi ise PCR ile yapılmıştı. Kolposkopi işlemi öncesinde tüm

hastalar bilgilendirildi ve aydınlatılmış onamları alındı. Kolposkopi işlemi Jinekolojik Onkoloji Uzmanları tarafından yapıldı. Hastaların servikal biyopsi, endoservikal küretaj, soğuk konizasyon ve Loop Elektrocerrahi Eksizyonel Prosedür (LEEP) sonucu elde edilen materyallerinin histopatolojik sonuçları ise hastanemiz patoloji uzmanları tarafından 2011 LAST sistemine göre raporlandı. Elde edilen en kötü histopatolojik sonuç final patoloji sonucu olarak kabul edildi. Çalışmaya alınan hastalar HSIL ve kanser sonuçları açısından HPV durumu ve yaş grupları: 30 yaş altı, 30-39, 40-49 ve 50 yaş ve üstü şeklinde tabakalandırılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel değerlendirmelerde SPSS programı versiyon 17.0 kullanıldı. Nominal değerler ortalama± standart sapma, kategorik veriler yüzdeler olarak ifade edildi. Çalışma gruplarındaki kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Atipik glanduler hücreler sitoloji grubu hastalarda ortalama yaş 47.72±10.78, ASCH hastalarında 45.38±10.17 ve HSIL grubu yaş ortalaması 45.44±9.49 olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Tanısal girişim oranları tabloda görüldüğü gibi olup AGC grubundaki tüm hastalara ek olarak endometrial örnekleme yapılmıştır. Soğuk konizasyon her üç grupta da tercih edilen girişim olup AGC, ASCH ve HSIL gruplarında sırasıyla 14(%12,8), 51(%34,4) ve 15(%12,4) hastanın tanısal girişim sonrası takiplerine merkezimizde devam etmedikleri görülmüştür. Hasta karakteristikleri Tablo I 'de sunulmuştur.

Tablo I: Hasta Karakteristikleri

		AGC(N=109)	ASCH(N=157)	HSIL(N=121)
Yaş (ort±ss)(min-maks)		47,72±10,78 (23-72)	45,38±10,17 (24-69)	45,44±9,49 (25-73)
		N(%)	N(%)	N(%)
Yaş grupları	<30	3(2,8)	7(4,5)	4(3,5)
	30-39	21(19,3)	45(28,7)	29(24,0)
	40-49	44(40,4)	53(33,8)	52(43,0)
	≥50	41(37,6)	52(33,1)	36(29,8)
HPV durumu	Sitoloji grubu*	46(42,2)	69(43,9)	61(50,4)
	HPV 16/18	22(20,2)	43(27,4)	38(31,4)
	Diğer HPV	18(16,5)	33(21,0)	17(14,0)
	HPV pozitif	2(1,8)	2(1,3)	4(3,3)
	HPV negatif	21(19,3)	10(6,4)	1(0,8)
Tanısıl girişim	Servikal biyopsi	10(9,2)	23(14,6)	37(30,6)
	ECC	26(23,9)	11(7,0)	0(0,0)
	Servikal biyopsi+ECC	68(62,4)	106(67,5)	66(54,5)
	LEEP	2(1,8)	7(4,5)	7(5,8)
	LEEP+ECC	3(2,8)	9(5,7)	10(8,3)
	Girişim yapılmayan	0(0,0)	1(0,6)	1(0,8)
Eksizyonel Girişim	Soğuk konizasyon	27(24,8)	55(35,0)	66(54,5)
	LEEP	4(3,7)	17(10,8)	15(12,4)
	Diğer**	14(12,8)	51(32,5)	15(12,4)
Histopatoloji(Final)*	Benign***	73(67,0)	54(34,4)	12(9,9)
	LSIL	6(5,5)	18(11,5)	15(12,4)
	SIL	4(3,7)	13(8,3)	5(4,1)
	HSIL	16(14,7)	64(40,8)	73(60,4)
	Kanser(serviks)	9(8,2)	5(3,2)	15(12,4)
	Kanser(nonservikal)	1(0,9)	0(0,0)	0(0,0)

Kısaltmalar: N,normal; AGC, atipik glandüler hücreler; ASCH, yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonun dışlanamadığı atipik skuamöz hücreler; LSIL, düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon; SIL, düşük dereceli ile yüksek dereceli intraepitelyal lezyonun ayırımının yapılamadığı intraepitelyal lezyon; HSIL, yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon; ECC, endoservikal küretaj; LEEP, Loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü; Sitoloji grubu,HPV testi olmayan grup; Diğer**, tanısal girişim sonrası takibe gelmeyen hastalar; Benign***, histoloji sonucu servisit, polip gibi benign olan grup*

Çalışma gruplarındaki hastaların histopatolojik bulgularının yaş gruplarına göre dağılımları Tablo II'de görülmektedir. 30 yaş altında her üç grupta da invaziv kanser saptanmamış olup, AGC grubunda 1(%33,3), ASCH grubunda

5(%71,4) ve HSIL grubunda 2(%50,0) histolojik HSIL saptanmıştır. İnvaziv kanserlerin dağılımı 30-39 yaş, 40-49 yaş ve 50 yaş ve üstü gruplarda sırasıyla %5,4, %8,1 ve %9,6'dır (Tablo II).

Tablo II: Çalışma gruplarının histopatoloji sonuçlarının yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş grupları	Sitoloji grupları	Benign*	LSIL	SIL	HSIL	Serviks Kanseri	Diğer Kanser	Total
		N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
<30	AGC	1(33,3)	1(33,3)	0(0,0)	1(33,3)	0(0,0)	0(0,0)	3(100,0)
	ASCH	1(14,3)	1(14,3)	0(0,0)	5(71,4)	0(0,0)	0(0,0)	7(100,0)
	HSIL	0(0,0)	2(50,0)	0(0,0)	2(50,0)	0(0,0)	0(0,0)	4(100,0)
	Total	2(14,3)	4(28,6)	0(0,0)	8(57,1)	0(0,0)	0(0,0)	14(100,0)
30-39	AGC	13(61,9)	1(4,8)	1(4,8)	5(23,8)	1(4,8)	0(0,0)	21(100,0)
	ASCH	11(25,0)	7(15,9)	8(18,2)	17(38,6)	1(2,3)	0(0,0)	44(100,0)
	HSIL	3(10,3)	4(13,8)	2(6,9)	17(58,6)	3(10,3)	0(0,0)	29(100,0)
	Total	27(28,7)	12(12,8)	11(11,7)	39(41,5)	5(5,4)	0(0,0)	94(100,0)
40-49	AGC	28(63,6)	3(6,8)	1(2,3)	9(20,5)	3(6,9)	0(0,0)	44(100,0)
	ASCH	20(37,7)	6(11,3)	1(1,9)	25(47,2)	1(1,9)	0(0,0)	53(100,0)
	HSIL	2(3,8)	6(11,5)	2(3,8)	34(65,4)	8(15,3)	0(0,0)	52(100,0)
	Total	50(33,6)	15(10,1)	4(2,7)	68(45,6)	12(8,1)	0(0,0)	149(100,0)
≥50	AGC	31(75,6)	1(2,4)	2(4,9)	1(2,4)	5(12,1)	1(2,4)	41(100,0)
	ASCH	22(44,0)	4(8,0)	4(8,0)	17(34,0)	3(6,0)	0(0,0)	50(100,0)
	HSIL	7(20,0)	3(8,6)	1(2,9)	20(57,1)	4(11,4)	0(0,0)	35(100,0)
	Total	60(47,6)	8(6,3)	7(5,6)	38(30,2)	12(9,6)	1(0,8)	126(100,0)

Açıklamalar: Benign*,tanısal ve eksizyonel girişim sonucu servisit polip vb olan grup

Çalışma gruplarında HSIL ve kanser tanısı alan hastaların yaş ortalamalarına bakıldığında AGC grubunda HSIL hastalarının yaş ortalamaları 42.44 ± 7.78 ve kanser hastalarının ise 53.40 ± 10.22 olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). ASCH ve HSIL gruplarında HSIL ve kanser hastalarının yaş ortalamaları sırasıyla 44.22 ± 10.43 ve 51.20 ± 9.65 , 45.38 ± 9.17 ve 46.00 ± 7.91 olup aralarındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,153$ ve $p = 0,809$). Çalışma gruplarındaki HSIL ve invaziv kanser oranlarını yaş gruplarına göre karşılaştırdığımızda 30 yaş üstü gruplarda en yüksek HSIL ve kanser oranları HSIL sitoloji grubunda görülmüş ancak

gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$)

Çalışma gruplarının histopatolojik sonuçları HPV durumuna göre değerlendirildiğinde HPV 16/18 pozitifliği olanlarda HSIL oranları AGC, ASCH ve HSIL gruplarında sırasıyla %31,9, %50,0 ve %68,4'dür. HPV diğer grubunda ise HSIL oranları sırasıyla %22,2, %37,5 ve %41,2'dir. Kanseri oranlarına bakıldığında HPV16/18 pozitif hastalarda AGC, ASCH ve HSIL gruplarında sırasıyla %18,1, %4,8 ve %13,1 HPV diğer tipler pozitif hastalarda ise AGC ve ASCH grupları için sırasıyla %5,6 ve %3,1 olup HSIL grubunda kanser olgusu saptanmamıştır (Tablo III).

Tablo III: Çalışma gruplarının HPV durumuna göre histopatolojik sonuçlarının dağılımı

HPV durumu	Sitoloji grupları	Benign	LSIL	SIL	HSIL	Serviks Kanseri	Diğer Kanser	Total
		N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
HPV 16/18	AGC	8(36,4)	2(9,1)	1(4,5)	7(31,9)	4(18,1)	0(0,0)	22(100,0)
	ASCH	11(26,2)	6(14,3)	2(4,8)	21(50,0)	2(4,8)	0(0,0)	42(100,0)
	HSIL	1(2,6)	4(10,5)	2(5,3)	26(68,4)	5(13,1)	0(0,0)	38(100,0)
	Total	20(19,6)	12(11,8)	5(4,9)	54(52,9)	11(10,8)	0(0,0)	102(100,0)
HPV Diğer	AGC	11(61,1)	2(11,1)	0(0,0)	4(22,2)	1(5,6)	0(0,0)	18(100,0)
	ASCH	11(34,4)	5(15,6)	3(9,4)	12(37,5)	1(3,1)	0(0,0)	32(100,0)
	HSIL	6(35,3)	3(17,6)	1(5,9)	7(41,2)	0(0,0)	0(0,0)	17(100,0)
	Total	28(41,8)	10(14,9)	4(6,0)	23(34,3)	2(3,0)	0(0,0)	67(100,0)
Sitoloji Grubu*	AGC	32(69,6)	2(4,3)	3(6,5)	4(8,7)	4(8,7)	1(2,2)	46(100,0)
	ASCH	23(33,8)	7(10,3)	7(10,3)	29(42,6)	2(3,0)	0(0,0)	68(100,0)
	HSIL	4(6,7)	8(13,3)	2(3,3)	36(60,0)	10(16,6)	0(0,0)	60(100,0)
	Total	59(33,9)	17(9,8)	12(6,9)	68(39,7)	16(9,2)	1(0,6)	174(100,0)

Açıklamalar: Sitoloji grubu*, HPV testi olmayan grup; benign,tanısız ve eksizyonel girişim sonucu servisit polip vb olan grup

Çalışma gruplarındaki HSIL ve invaziv kanser oranlarını HPV durumuna göre karşılaştırdığımızda HPV pozitifliği AGC, ASCH ve HSIL gruplarında sırasıyla %38,5, %49,7 ve %48,7'dir. En yüksek HPV negatiflik oranı %19,3 ile AGC grubundadır. HPV16/18 pozitif AGC, ASCH ve HSIL gruplarında HSIL ve invaziv kanser oranları sırasıyla %78,6, %74,2 ve %83,8 olup istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$). HPV diğer grubunda ise AGC, ASCH ve HSIL grubundaki HSIL ve invaziv kanser oranları sırasıyla %71,4, %61,9 ve %64,1 olup HPV 16/18 pozitifliğine oranla daha düşük oranlar görülmektedir ancak, gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Sitoloji grubunda ise AGC, ASCH ve HSIL grubundaki HSIL oranları sırasıyla %64,3, %68,9 ve %82,1 olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çalışma gruplarındaki en sık görülen 6 HPV tipine bakıldığında tüm gruplarda en sık görülen tip HPV 16'dır. HPV16 ve HPV18 tiplerinin AGC, ASCH ve HSIL gruplarındaki oranları sırasıyla Tablo IV'te görülmektedir. ASCH grubunda HPV16'yı HPV35 ve HPV31

tipleri, HSIL grubunda ise HPV31 izlemektedir (Tablo IV).

Tablo IV: Çalışma gruplarında en sık görülen 6 HPV tipinin dağılımı

	AGC(N=16)		ASCH(N=32)		HSIL(N=36)	
	HPV tipi	%	HPV tipi	%	HPV tipi	%
1	HPV16	43,75	HPV16	78,12	HPV16	83,33
2	HPV18	18,75	HPV35	31,25	HPV31	17,78
3	HPV52	18,75	HPV31	15,65	HPV18	8,33
4	HPV31	6,25	HPV33	12,50	HPV35	8,33
5	HPV51	6,25	HPV53	9,37	HPV51	2,77
6	HPV35	6,25	HPV18	6,25	HPV45	2,77

TARTIŞMA

Major sitolojik anormalliklerde altta yatan preinvaziv hastalık ve kanser oranları yüksek olduğundan hemen kolposkopiye yönlendirilmekte kolposkopi negatif bile olsa eksizyonel yöntemler önerilmektedir⁴. 2019'da revize edilen American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) rehberlerinde

riske dayalı yönetim ön planda olup bu üç sitoloji “yüksek dereceli sitoloji” olarak kabul edilmekte ve hemen kolposkopi önerilmektedir⁴. AGC grubunda ise kolposkopiye ek olarak rutin endoservikal küretaj, 35 yaş üstü hastalar ve 35 yaş altında ise risk gruplarında endometrial örnekleme yapılması önerilmektedir⁴.

Türkiye’de 33 sağlık merkezinin katıldığı bir çalışmada 140,334 kadında sitoloji anormalliği %1,8 olup AGC, ASCH ve HSIL oranları sırasıyla %0,08, %0,07 ve %0,17 olarak bildirilmiştir⁸. Bir başka çalışmada Arslan ve arkadaşları Türkiye’de 8670 kadında %4,7 anormal sitolojinin; sırasıyla AGC, ASCH ve HSIL için %0,1, %0,2 ve 0,1 olmak üzere %0,4’ünün majör sitolojik anormallik olduğunu bildirmişlerdir⁹. Katki ve arkadaşlarının Kaiser Permanente Northern California (KPNC) kohortunda 965,360 kadında AGC, ASCH ve HSIL oranları sırasıyla %0,21, %0,17 ve %0,21’dir⁶. Oranlar ülkelere ve bölgelere göre değişmektedir. Bu değişimde ülkelerin organize tarama programları ve uygulama süreleri de etkilidir ki; iyi organize edilmiş ve uzun süredir kullanılan tarama programlarının özellikle skuamoz hücreli patolojilerde azalmayla birlikte olduğu bildirilmektedir¹⁰.

Atipik glandüler hücreler sitoloji oranları %0,1-2,1 arasında olup Bethesda sisteminde alt grupları tanımlanmıştır³. Boyraz ve arkadaşları çalışmalarında 117,560 kadında AGC oranını %0,09 olarak bildirmişlerdir¹¹. Toyoda ve arkadaşları Japonya’da 16 merkezin katıldığı çalışmada 614,791 kadında AGC oranını %0,2 olarak bildirmişler ve 1254 AGC olgusunun sonuçlarını sunmuşlardır¹².

AGC sitolojisi olan hastalarda preinvaziv ve invaziv kanser oranları %22-53 arasında değişmektedir. Boyraz ve arkadaşları 80 hastanın %33,8’inde, Kim ve arkadaşları 83 hastanın %28,9’unda, Mood ve arkadaşları ise 44 hastanın %55,3’ünde premalign ve malign hastalık bildirmişlerdir¹¹⁻¹⁴. Wang ve

arkadaşları ise çalışmalarında AGC sitolojili kadınlarda servikal kanser prevalansını %1,4 olarak bildirmişlerdir¹⁵.

Diğer taraftan AGC sitolojili hastalarda bildirilen histolojik sonuçların orijinleri oldukça geniş spektrum göstermekte olup endoservikal, endometrial, vajinal, ovarian, tubal patolojiler yanında meme, mide, kolon gibi ekstragenital patolojiler bildirilmiştir^{11,12}. Bu nedenle kolposkopik histoloji ve endometrial örnekleme sonuçları negatif olan hastalarda AGC orijinini araştırmada detaylı çalışmalar gerekmektedir^{11,12}.

Çalışmamızda 109 hastanın %23,8’inde preinvaziv hastalık ve kanser görülmüştür. Bunların 16 (%14,6)’sında HSIL ve 10(%9,2)’unda kanser izlenmiştir. 10 kanser olgusu; 6 mikroadenokanser, 2 skuamoz hücreli serviks karsinomu, 1 seröz karsinom (orijini belirsiz) ve 1 mesane kanserinden oluşmuştur.

Major sitolojik anormalliklerde diğer grup ASCH grubu olup ilk kez Bethesda 2001 sisteminde tanımlanmıştır³. Sitolojik taramalarda ASCH oranları %0,2 olarak bildirilmekte 2001 ASCCP rehberlerinde hemen kolposkopi yapılması önerilmektedir¹⁶. ASCH kriterlerindeki esneklik nedeniyle altta yatan premalign ve malign hastalık oranı %10 ile %80 gibi geniş bir aralıkta bildirilmektedir¹⁷.

Ortashi ve arkadaşları 7418 kadında sitolojinin %0,25’inin ASCH olduğunu ve %26 yüksek dereceli servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) oranı bildirmişlerdir¹⁸. Gupta ve arkadaşları ise 29,475 servikal sitolojide ASCH oranını %0,22, altta yatan yüksek dereceli CIN oranını %30,8 bildirmişlerdir¹⁹. Katki ve arkadaşlarının 2003–2010 arasında Kaiser Permanente Northern California(KPNC) kapsamında yaptığı çalışmada, 30-64 yaş arası 965,360 kadında ASCH oranı %0,17, ASCH ilişkili CIN2+ oranı ise %28,9’dur⁶. Kietpeerakool ve arkadaşlarının çalışmasında ASCH sitolojide yüksek dereceli CIN %69,4’tür²⁰. Benzer şekilde Selvaggi ve

arkadaşları çalışmalarında yüksek dereceli CIN oranını %68 olarak bildirmişlerdir²¹. Kingnate ve arkadaşlarının oranları 152 hastada %10,5 ve %2,6 olup oldukça düşük olduğu dikkati çekmektedir²². Çalışmamızda ASCH sitolojisi olan kadınlarda HSIL ve kanser oranları sırasıyla %40,8 ve %3,2 bulunmuş olup literatürle uyumludur.

Ayrıca ASCH sitoloji triyajında refleks HPV ile ilgili çalışmalar da mevcuttur^{23,24}. ASCH sitolojili kadınlarda HPV pozitiflik oranları da %37,5 ve %84 gibi geniş aralıkta verilmektedir. HPV pozitiflik oranlarının geniş aralık göstermesi de ASCH kriterlerindeki esnekliğe bağlanmaktadır²⁵. Xu ve arkadaşları ASCH sitolojide altta yatan önemli patoloji olasılığı yüksek olduğundan refleks HPV testinin kullanımının sınırlı olduğunu bildirmişlerdir²³. Sung ve arkadaşları ise ASCH sitolojide HPV pozitif olgularda %73,9 ve HPV negatiflerde %18,4 ciddi histopatoloji saptamışlardır²⁴. Çalışmamızda HSIL+ oranı HPV pozitif grupta %48,67, sayı az olmakla birlikte HPV negatif grupta %10'dur.

Premalign ve malign hastalık açısından en yüksek riski taşıyan HSIL sitoloji grubudur. HSIL sitolojide hemen kolposkopi ve kolposkopinin hemen arkasından LEEP önerilmektedir⁴. Yenilenen 2019 ASCCP rehberlerinde HPV 16 pozitif HSIL olgularında kolposkopi yapılmaksızın eksizyon önerilmektedir⁴. Katki ve arkadaşlarının çalışmasında sitolojik HSIL oranları %0,21 ve ilişkili yüksek dereceli CIN2+ oranları ise 62.75 olarak bildirmişlerdir⁶. Kietpeerkool ve arkadaşları Tayland'daki çalışmaları içeren derlemelerinde; 6 çalışmada sitolojik HSIL olan kadınlarda altta yatan yüksek dereceli CIN ve kanser riskinin %62,2 ve %73,7 arasında değiştiğini bildirmişlerdir²⁰. Çalışmamızda premalign ve malign hastalık oranı %72.8 (%60,4 HSIL ve %12,4 servikal kanser) olup literatürle uyumludur.

Ayrıca HPV tipi bilinen hastalarda en sık görülen HPV tipi HPV 16'dır. HPV sonuçları ile patolojik materyallerin karşılaştırıldığı bir çalışmada da en sık HPV 16 (%49,7) ve ikinci sıklıkta HPV 18 (%9) görüldüğü bildirilmiştir²⁶. HPV 16/18 pozitifliği olan hastalarda HSIL ve kanser oranları her üç grupta da HPV diğer grubundaki oranlardan yüksek bulunmuştur. 2019 ASCCP riske dayalı yönetim rehberlerinde majör sitolojide yeni saptanan HPV pozitifliğinde yüksek dereceli lezyon riskinin %10 ve üstü olduğu ve genotipe bakılmaksızın direk kolposkopiye yönlendirilmesi önerilmektedir²⁷.

Çalışma gruplarında HSIL ve kanser tanısı alan hastaların yaş gruplarına göre bakıldığında yaş ortalaması AGC grubundaki kanser olgularında HSIL olanlardan istatistiksel olarak anlamlı yüksektir (p<0,05). ASCH ve HSIL gruplarında ise HSIL ve kanser tanısı alan hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Major sitolojilerde ilk biyopside ciddi patoloji çıkmasa bile sonrasında yüksek dereceli servikal premalign ve malign hastalık riskinin artmış olduğu bildirilmiştir^{12,28}.

Major sitoloji gruplarından ASCH ve HSIL sitolojilerde kolposkopi ve biyopsi negatif olduğunda mevcut yüksek dereceli lezyon ve gizli kanseri atlamamak için hemen refleks HPV testi yapılması, ayrıca sitolojik tanının yeniden gözden geçirilmesi yararlı olacaktır. AGC grubunda ise oldukça detaylı çalışma yapılması gereklidir. Ayrıca her üç grubun da yakın takibi önemlidir.

Çalışmanın güçlü yanları: Merkezimiz Jinekolojik Onkoloji dalında yan dal eğitimi veren bir merkez olup Jinekolojik onkoloji ve patoloji uzmanlarımız jinekolojik onkoloji konusunda oldukça deneyimlidirler. Kolposkopi kliniğimiz de oportunistik tarama sonuçları yanında ulusal tarama sisteminden de hastaların yönlendirildiği bir merkez olup 5 yıllık sonuçlarımız sunulmuştur. Çalışmanın

zayıf yanları: Çalışmamız retrospektiftir. Hariçte bakılan sitoloji sonuçları merkezimizde ikinci kez gözden geçirilmemiştir. Özellikle ASCH sitolojide patoloji uzmanları arasında yorum farklılıklarının sık görüldüğü bildirilmektedir.

SONUÇLAR

AGC, ASCH ve HSIL sitoloji gruplarında HSIL+ oranları literatürde olduğu gibi yüksek olup hemen kolposkopi gereklidir. Her üç grupta da en sık görülen HPV tipi HPV 16'dır. Kolposkopik histopatoloji sonuçları negatif olanlarda refleks HPV testi yararlı olabilir.

Etik Kurul Kararı: Retrospektif olarak planlanan çalışma için hastanemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan (Tarih: 26.08.2020 Karar No:2020/125) izin alındı.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al . Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2018; 68: 394-424.
2. Flanagan MB. Primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening in the United States: is it time? Arch Pathol Lab Med. 2018; 142: 688-92.
3. Solomon D, Davey D, Kurman R et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA. 2002; 287: 2114-19.
4. Perkins RB, Guido RS, Castle PE et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for

abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. J Low Genit Tract Dis. 2020; 24: 102-31.

5. Ronco G, Dillner J, Elfström KM et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. Lancet. 2014; 383: 524-32.

6. Katki H, Schiffman M, Castle P 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: 28-35.

7. Gultekin M, Zayifoglu Karaca M, et al. Initial results of population based cervical cancer screening program using HPV testing in one million Turkish women. Int J Cancer. 2018; 142: 1952-58.

8. Turkish Cervical Cancer and Cervical Cytology Research Group. Prevalence of cervical cytological abnormalities in Turkey. Int J Gynaecol Obstet. 2009; 106: 206-9.

9. Arslan E, Gokdagli F, Bozdog H, et al. Abnormal Pap smear frequency and comparison of repeat cytological follow-up with colposcopy during patient management: the importance of pathologist's guidance in the management. North Clin Istanbul. 2018; 6: 69-74

10. Wang SS, Sherman ME, Hildesheim A et al. Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976-2000. Cancer. 2004; 100: 1035-44.

11. Boyraz G, Basaran D, Salman MC et al. Histological follow-up in patients with atypical glandular cells on Pap smears. J Cytol. 2017; 34: 203-7.

12. Toyada S, Kawaguchi R, Kobayashi H. Clinicopathological Characteristics of Atypical Glandular Cells Determined by Cervical Cytology in Japan: Survey of Gynecologic Oncology DATA From The Obstetrical Gynecological Society of Kinki District, Japan. Acta Cytol. 2019; 63: 361-70.

13. Kim SS, Suh DS, Kim KH, et al. Clinicopathological significance of atypical glandular cells on Pap smear. Obstet Gynecol Sci. 2013; 56: 76-83.

14. Mood NI, Eftekhari Z, Haratian A, et al. A cytohistologic study of atypical glandular cells detected in cervical smears during cervical screening tests in Iran. *Int J Gynecol Cancer*. 2006; 16: 257-61.
15. Wang J, Andrae B, Sundström K et al. Risk of invasive cervical cancer after atypical glandular cells in cervical screening: nationwide cohort study. *BMJ*. 2016; 352, i276.
16. Wright TC, Cox JT, Massad LS et al. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 189: 295-304.
17. Quddus MR, Sung CJ, Steinhoff MM, et al. Atypical squamous metaplastic cells: reproducibility, outcome, and diagnostic features on ThinPrep Pap test. *Cancer Cytopathol*. 2001; 93: 16-22.
18. Ortashi O, Abdalla D. Colposcopic and Histological Outcome of Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance and Atypical Squamous Cell of Undetermined Significance Cannot Exclude High-Grade in Women Screened for Cervical Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019; 20: 2579-82.
19. Gupta S, Sodhani P, Chachra K, et al. Outcome of "Atypical squamous cells" in a cervical cytology screening program: implications for follow up in resource limited settings. *Diagn Cytopathol*. 2007; 35: 677-80.
20. Kietpeerakool C, Tangjitgamol S, Srisomboon J. Histopathological outcomes of women with abnormal cervical cytology: a review of literature in Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15: 6489-94.
21. Selvaggi S. Clinical significance of atypical squamous cells cannot exclude high grade squamous intraepithelial lesion with histologic correlation-: a 9-year experience. *Diagn Cytopathol*. 2013; 41: 943-6.
22. Kingnate C, Tangjitgamol S, Khunrong J, et al. Abnormal uterine cervical cytology in a large tertiary hospital in Bangkok metropolis: Prevalence, management, and outcomes. *Indian J Cancer*. 2016; 53: 67-73.
23. Xu L, Verdoodt F, Wentzensen N, et al. Triage of ASC-H: A meta-analysis of the accuracy of high-risk HPV testing and other markers to detect cervical precancer. *Cancer Cytopathol*. 2016; 124: 261-72.
24. Sung CO, Oh YL, Song SY. Cervical cytology of atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion: significance of age, human papillomavirus DNA detection and previous abnormal cytology on follow-up outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011; 159: 155-9.
25. Sherman M, Castle P, Solomon D. Cervical cytology of atypical squamous cells—cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H) characteristics and histologic outcomes. *Cancer*. 2006; 108: 298-305.
26. Erdoğan IH. Comparison Of The Pathological Materials With Hpv Results In Patients With Molecular Hpv. *Dicle Med J*. 2019; 46: 167-72.
27. Demarco M, Egemen D, Raine-Bennett TR et al. A study of partial human papillomavirus genotyping in support of the 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines. *J Low Genit Tract Dis*. 2020; 24: 144-7.
28. Huitron S, Bonvicino A, Fadare O. Patients with negative cervical biopsies after papanicolaou test interpretations of "atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion": comparative longitudinal follow-up. *Ann Diagn Pathol*. 2008; 12: 187-90.