

Servikal sitolojisi ASC-H olan hastalarda histolojik CIN2+ lezyonları öngörebilir miyiz?

Can we predict histological CIN2+ lesions in patients with ASC-H cervical cytology?

¹Saliha SAGNIC¹, ¹Fatma Ceren GÜNER¹, ¹Merve Gül KARA², ¹Sefa Metehan CEYLAN², ¹Hasan Aykut TUNCER¹,
¹Selen DOĞAN¹, ¹Tayup SİMSEK¹

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Kliniği, Antalya, Türkiye
²Akdeniz Üniversitesi Tıp fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı servikal sitolojide yüksek dereceli skuamöz intraepitelial lezyon dışlanamayan atipik skuamöz hücreler (ASC-H) saptanan hastalarda, histolojide servikal intraepitelial lezyon grade 2 ve üzeri (CIN2+) lezyonları saptamada rol alan faktörleri ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntemler: 2014-2023 yıllarında servikal sitoloji sonucu ASC-H olup kolposkopi ile değerlendirilen 98 hasta bu kesitsel çalışmaya dahil edildi. Hastaların klinik ve patolojik özellikleri medikal dosyalarından retrospektif olarak kaydedildi. Altta yatan CIN2+ lezyonu öngörmek için belirlenen risk faktörlerine yönelik çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı.

Bulgular: Çalışma popülasyonunun %40,8'inde \geq CIN2+ lezyon saptandı. Regresyon analizinde değerlendirilen on üç tane değişken arasından sadece yüksek riskli Human Papilloma Virüs (hrHPV) testinin pozitif saptanması ve hastanın semptomatik olması, \geq CIN2+ lezyonunun öngörülmesine önemli ölçüde katkıda bulunmuştur. hrHPV testinin pozitif saptandığı hastaların, HPV negatif bireylere göre CIN2+ tanısı alma olasılığının yaklaşık 8,6 kat daha yüksek olduğu görülmüştür. Semptomatik bireylerin CIN2+ sonuçlarına sahip olma olasılığının 3,355 kat daha fazla olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Servikal sitolojisi ASC-H olan hastalarda, hrHPV testinin pozitif olması ve semptom varlığı CIN2+ varlığını öngörmede önemli faktörlerdir. ASC-H sitolojisinin yönetiminde hastaların klinik ve patolojik özellikleri göz önünde bulundurularak daha detaylı bir yaklaşım tavsiye edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Yüksek dereceli skuamöz intraepitelial lezyon dışlanamayan atipik skuamöz hücreler, ASC-H, Human Papilloma Virüs, Servikal intraepitelial neoplazi; Serviks kanseri

ABSTRACT

Aim:The aim of this study is to reveal the factors involved in detecting cervical intraepithelial lesion grade 2 and more significant (CIN2+) lesions in patients with atypical squamous cells in which high-grade squamous intraepithelial lesion cannot be excluded (ASC-H) in cervical cytology.

Materials and Methods: Ninety eight patients with ASC-H smears who were evaluated with colposcopy from 2014 to 2023 were included in this cross-sectional study. The clinicopathological characteristics of the patients were examined retrospectively. Multivariate logistic regression analysis was performed for the identified risk factors to predict the underlying CIN2+ lesion.

Results: \geq CIN2+ lesions were detected in 40.8% of the study cohort. Of the thirteen variables evaluated in the regression analysis, only a positive high risk Human Papilloma Virus (hrHPV) test and the presence of symptoms contributed significantly to the prediction of \geq CIN2+ lesion. It has been noticed that patients with a positive hrHPV test are approximately 8.6 times more likely to be diagnosed with CIN2+ than HPV-negative individuals. Symptomatic individuals were detected to be 3,355 times more likely to have CIN2+ results.

Conclusion: A positive hrHPV test and the presence of symptoms are important factors in predicting histological CIN2+ in patients with ASC-H cytology. A more detailed approach in the management of ASC-H cytology may be recommended, taking into account the clinical and pathological characteristics of the patients.

Keywords: Atypical squamous cells; cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion; ASC-H, Human Papilloma Virus, Cervical intraepithelial neoplasia; Cervical cancer

Cite as: Sagnic S, Güner FC, Kara MG, Ceylan SM, Tuncer HA, Doğan S ve ark. Servikal sitolojisi ASC-H olan hastalarda histolojik CIN2+ lezyonları öngörebilir miyiz? Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi 2025;22(1):82–88.

Geliş/Received: 28.02.2024 • **Kabul/Accepted:** 20.08.2024

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Saliha SAĞNIC, Akdeniz Üniversitesi Tıp fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Kliniği, Antalya, Türkiye
E-mail: drsalihasagnic@hotmail.com

Çevrimiçi Erişim/Available online at: <https://dergipark.org.tr/pub/jgon>

GİRİŞ

Servikal kanser gelişmekte olan ülkelerde en sık görülen jinekolojik kanserdir (1). Hastaların sitolojik yöntem ve yüksek riskli Human Papilloma Virüsü (hrHPV) testi kullanarak düzenli olarak yapılan ulusal tarama programlarına dahil edilmesi ve servikal kanser öncül lezyonların tedavisi ile serviks kanserinin görülme sıklığı ve mortalitesi önemli ölçüde azaltılabilir (2). Çünkü serviks kanserinin ve servikal intraepitelyal neoplazilerin (CIN) gelişmesinde, yüksek riskli Human Papilloma virüsleri ile enfeksiyonlar en önde gelen risk faktörüdür (3,4). Günümüzde servikal kanser taraması için kullanılan testler; Pap testi, hrHPV testi veya hrHPV testi ve Pap testinin birlikte kullanıldığı (co-test) yöntemlerdir. Pap ve/veya hrHPV testi sonuçları anormal saptanan hastaların, altta yatan daha ciddi servikal lezyonun atlanmaması için kolposkopi ve servikal biyopsi ile detaylı değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca bu hastaların uzun dönem takibi çok önemlidir. Yüksek dereceli lezyonun dışlanmadığı atipik hücreler (ASC-H), önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler (ASC-US) ve yüksek dereceli intraepitelyal lezyon (HSIL) arasında kalan orta düzey ciddiyette sitolojik özelliklere sahiptir (2). ASC-H, yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonunu (HSIL) işaret eden anlamlı sitolojik değişiklikleri içerir, fakat bu işaretler kesin HSIL tanısı için yeterli değildir (5). ASC-H, sitoloji raporlarında diğer servikal intraepitelyal neoplazilere (CIN) kıyasla daha nadir (%0.3) (6) rapor edilmesine rağmen, genellikle yüksek oranda HPV mevcudiyeti (7) ve alta yatan servikal intraepitelyal neoplaziler (CIN2, CIN3 CIS) veya invaziv kanser riski ile ilişkili olabilir (8). Bu nedenle uluslararası kılavuzlar servikal sitolojide ASC-H saptanan hastaların HPV test sonucundan bağımsız olarak doğrudan kolposkopiye yönlendirilmesini önermektedir (9). Yapılan çalışmalarda, ASC-H sitolojisi olan hastalarda, altta yatan yüksek dereceli lezyonlar çok çeşitli oranlarda saptandığından (10,11) bu hastalara en uygun yaklaşım konusunda sorular ortaya çıkmaktadır. Araştırmacılar, çeşitli klinik ve patolojik faktörlerin ASC-H yönetiminde faydalı olabileceğini önermektedir (12,13). Servikal sitolojisi ASC-H olan hastaların yönetim prosedürlerinin güvenliğini ve verimliliğini artırmak için CIN2 ve daha ciddi lezyonların (\geq CIN2+) saptanmasında etkili olan faktörleri belirlemek önemli olabilir.

Biz bu çalışmamızda, servikal sitolojisi ASC-H olarak değerlendirilen kadınlarda altta yatan önemli patolojilerin prevalansını ve \geq CIN2+ lezyonlarla ilişkili risk faktörlerini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

2014-2023 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Kliniğinde servikal sitoloji sonucu ASC-H olarak rapor

edilen 98 hasta bu kesitsel çalışmaya dahil edildi. Çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapılmış ve çalışmaya katılan tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Hastaların hepsine uluslararası kılavuzların önerdiği şekilde kolposkopi yapıldı. Araştırma etik kurul onayını (25.01.2024-TBAEK-66) aldıktan sonra hastaların klinik ve patolojik bilgileri retrospektif olarak medikal dosyalarından kaydedildi. Hastaların yaşı, başvuru şikayeti, vücut kitle indeksi, medeni durumu, menopoz durumu, doğum şekli, gebelik ve doğum sayısı, immünsüpresyon durumu, sigara kullanımı ve kontrasepsiyon yöntemi gibi karakteristik özellikleri, hrHPV test sonucu (pozitif/negatif), hrHPV tipi, kolposkopide saptanan transformasyon zon tipi, kolposkopik servikal biyopsi ve endoservikal küretaj sonucu, servikal eksizyon işlem tipi (LEEP (Loop electrosurgical excision procedure)/ soğuk konizasyon), servikal eksizyon ve endoservikal küretaj patoloji sonucu, cerrahi sınır durumu, takip süresi, takiplerindeki tekrarlayan servikal eksizyon hikayesi kaydedildi. Gebe olan hastalar, daha önce serviks kanseri tanısı olanlar, diğer genital sistem kanseri ya da intraepitelyal neoplazi tanısı olanlar, daha önce anormal servikal sitoloji raporu olanlar, daha önce anormal servikal histolojiden dolayı servikal eksizyonel biyopsi yapılanlar, histerektomi geçirenler, pelvik radyoterapi alanlar ve medikal bilgilerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Servikal tarama sıvı bazlı yöntem kullanılarak yapıldı. Standartlaştırılmış kolposkopik muayene ise Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nin kolposkopi ünitesinde deneyimli akademik personel tarafından gerçekleştirildi. Bütün kolposkopik bulgular Uluslararası Servikal Patoloji ve Kolposkopi Federasyonu'nun (IFCPC) 2011 yılı terminolojisine göre sınıflandırıldı (14). Transformasyon zon tipi, skuamo-kolumnar bileşkenin kolposkopik muayenede görünme oranlarına göre tip 1, 2 ve 3 olarak tanımlandı. Bütün hastalardan kolposkopik muayene sırasında saptanan anormal bulgulara göre servikal biyopsi ve endoservikal küretaj ile örnekler alındı. Tip 3 transformasyon zon tipine sahip hastalara endoservikal küretaj yapıldı. Tüm sitolojik ve patolojik örnekler hastanemizin patoloji bölümündeki jinekolojik patoloji konusunda deneyimli akademik çalışanlar tarafından değerlendirildi. Eksizyonel servikal işlemler, hastaların tedavi edildikleri yıllardaki ASCCP (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) kılavuzundaki önerilere uygun şekilde uygulandı. 24 yaşından genç hastalar, histopatolojik olarak kanıtlanmış CIN2 lezyon varlığında uluslararası kılavuzlara göre konservatif tedavilere yönlendirildi.

Hastalar kolposkopik biyopsi, endoservikal küretaj ve servikal eksizyonel biyopsi sonuçlarına göre \leq CIN1 ve \geq CIN2 olarak iki gruba ayrıldı. \leq CIN1 olarak sınıflandırılan grupta biyopsi sonuçları CIN1 (düşük dereceli servikal intraepitelyal neoplazi), kronik servisit, atrofi ve ekzoserviks yüzey epiteli, endoservikal polip

yer alırken, \geq CIN2 grubunda CIN2, CIN3, karsinoma in situ (CIS), adenokarsinoma in situ (AIS) ve invaziv kanser yer aldı. Hastaların takipleri 6 ayda bir kontrol sitoloji ile yapıldı.

İstatiksel analizler SPSS 27.0 for Windows programı (SPSS, Inc., Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler için verilerin normal dağılımına bağlı olarak, ortalama (mean), standart sapma, medyan, minimum-maksimum değerler ve frekanslar kullanıldı. Veriler uygun olduğu yerlerde, ortalama \pm standart sapma (SD), medyan ve n (%) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı.

Primer analizde \geq CIN2+ birincil hedef olarak kabul edildi. Tüm kohortun histopatolojik tanı analizi yapıldı. Ciddi servikal lezyonu işaret eden anlamlı prediktör değişkenleri belirlemek için binomial lojistik regresyon uygulandı. Kategorik prediktörler ve sonuç değişkeni arasında çapraz tablo (crosstab) oluşturuldu. Birincil son noktayla (\geq CIN2+ lezyon) ilgisi olan tüm değişkenler tek değişkenli (univariate) olarak test edildi. p değerleri $< 0,05$ olan değişkenler çok değişkenli (multivariate) lojistik regresyon modeli için aday olarak kabul edildi. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, p değerleri $< 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 98 hasta dahil edildi. Tablo 1'de hastaların demografik özellikleri gösterilmiştir. Hastaların ortalama yaşı $45,8 \pm 12,721$ (22-71) olarak saptandı. Hastaların 21 tanesi (%21,4) nullipardı. Hastalardan sadece bir tanesinin Anti-HCV testi pozitif olarak rapor edildi, diğer hastaların Elisa testleri negatif idi. Kolposkopiden sonra hastaların %81,6'sına servikal ekzyonel işlem uygulandı. Hastalardan sadece iki tanesinde postoperatif dönemde kanama şikâyeti oldu ve sorunsuzca tedavi edildi. On iki hastaya takip sırasında ya cerrahi sınırlarda \geq CIN2 lezyonun devam etmesi ya da nüks sebebiyle re-LEEP işlemi uygulandı. Elli sekiz (%59,1) hastada \leq CIN1 lezyon (düşük dereceli servikal intraepitelyal neoplazi, kronik servisit, atrofi, endoservikal polip ve ekzoserviks yüzey epiteli) saptanırken 40 (%40,8) hastada \geq CIN2 (CIN2, CIN3, karsinoma in situ (CIS), adenokarsinoma in situ (AIS) ve invaziv kanser) saptandı. Kolposkopik biyopsi ile servikal sitoloji sonucu ASC-H olan hastaların %65,7'sinde \leq CIN1 lezyon saptanırken, ECC'de hastaların sadece %3'ünde CIN2 lezyon saptandı. Eksizyonel işlem uygulanan 80 hastanın %39,9'unda herhangi bir \geq CIN2 lezyonun var olduğu görüldü. Hiçbir hastada invaziv servikal kanser saptanmadı. (Tablo 2).

Servikal kanser gelişiminde rol alabilecek on üç tane klinik, obstetrik ve patolojik özellik tek değişkenli regresyon analizi ile

değerlendirildi. Bu değişkenlerden sadece beş tanesi istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,05$) (Tablo 1). Bu faktörler yaş < 40 ($p=0,003$), hrHPV testi pozitifliği ($p=0,001$), VKİ < 30 kg/m^2 ($p=0,016$), hastanın semptomatik olması ($p=0,007$) ve hastanın premenopozal ($p=0,004$) dönemde olması idi. Premenopozal dönem, hastanın yaşı ile korelasyon gösterdiğinden çok değişkenli analize dahil edilmedi. Çok değişkenli regresyon analizinde hastanın hrHPV test sonucu, kliniğe ilk başvuruda semptomatik olması, yaşı ve VKİ CIN2+ tanısı olasılığı üzerindeki etkisini değerlendirmek için analiz edildi. Semptomatik olan hastaların alt grup sayıları çok az olduğu için hastaların semptom tipine göre risk analizi yapılamadı. Hastaların HPV test sonuçlarına göre dağılımı incelendiğinde, 50 hastanın HPV negatif, 32 hastanın HPV pozitif ve 16 hastanın HPV test sonucunun bilinmediği saptandı. Tüm hastaların %36,7'sinin semptomatik, %32,6'sının 40 yaşından genç ve %90,8'nin VKİ'nin 30 kg/m^2 'nin altında olduğu tespit edildi.

HPV test sonucu, semptom varlığı, yaş ve VKİ gibi değişkenler regresyon analizine dahil edildiğinde CIN2+ olmayan vakaların sınıflandırma doğruluğu %82,8, CIN2+ olan vakalarınki ise %72,5 olup, genel tahmin doğruluğu %78,6'dır. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi, özellikle hrHPV testinin pozitif olmasının, CIN2+ sonuçlarının önemli bir öngörücüsü olduğunu ortaya koymaktadır; Exp(B) oranı 8,595 (95% confidence interval (CI); 2,871- 25,731) olup, hrHPV testinin pozitif saptandığı hastaların, HPV negatif bireylere göre CIN2+ tanısı alma olasılığının yaklaşık 8,6 kat daha yüksek olduğunu göstermektedir. Semptom varlığı da önemli bir öngörücü olup, semptomatik bireylerin CIN2+ sonuçlarına sahip olma olasılığının 3,355 kat (95% confidence interval (CI); 1,246- 9,038) daha fazla olduğunu belirtmektedir. Ancak, yaş ve BMI bu modelde istatistiksel olarak anlamlı öngörücüler değildir (Tablo 3).

Regresyon analizinin uygunluğunu değerlendirmek için kullanılan Hosmer ve Lemeshow testi, 6 derece serbestlikle 5,582, χ^2 değeri ($p=0,472$) olarak hesaplanmış olup, bu da regresyon analizinin tahminlerinin gözlemlenen değerlerden önemli ölçüde farklı olmadığını ve dolayısıyla iyi bir uyum gösterdiğini açıklamaktadır.

TARTIŞMA

Biz bu çalışmada servikal sitoloji sonucu ASC-H olan hastalarda altta yatan \geq CIN2+ durumunu etkileyebilecek bir dizi faktör üzerine odaklandık ve bu faktörlerin etkilerini değerlendirmeye çalıştık. On üç tane değişkenin arasında yapılan regresyon analizinde sadece, hastanın semptomatik olması ve hrHPV test pozitifliği altta yatan \geq CIN2+ lezyonu öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. hrHPV pozitif hastalarda \geq CIN2+ olma olasılığı negatif hastalara kıyasla 8,595 kat (95% confidence interval (CI); 2,871- 25,731) daha

Tablo 1. \leq CIN1 ve \geq CIN2 olan hastaların demografik, klinik ve obstetrik özellikleri ve tek değişkenli regresyon analizi

	\leq CIN1 (n:58)	\geq CIN2 (n:40)	p
Yaş, mean \pm SD	48,9 +/- 12,7	41,3 +/- 11,4	0,003
VKİ (kg/m²), mean \pm SD	28,3 \pm 5,8	24,1 \pm 5,7	0,016
Medeni durum, n (%)			
Bekar	13 (22,4)	13 (32,5)	0,266
Evli	45 (77,5)	27 (67,5)	
Parite, n (%)			
Nullipar	10 (17,2)	11 (27,5)	0,224
Multipar	48 (82,7)	29 (72,5)	
Gravida, mean \pm SD	2,47 \pm 1,77	2,05 \pm 1,65	0,237
Parite, mean \pm SD	1,78 \pm 1,14	1,6 \pm 1,2	0,482
Doğum şekli, n (%)			0,685
NSD	31 (53,4)	19 (47,5)	
C/S	10 (17,2)	6 (15)	
NSD+C/S	7 (12)	4 (10)	
Menopozal durum, n (%)			0,008
Premenopoz	28 (48,2)	30 (75)	
Postmenopoz	30 (51,7)	10 (25)	
Şigara, n (%)			0,219
İçiyor	15 (25,8)	15 (37,5)	
İçmiyor	43 (74,1)	25 (62,5)	
Kontrasepsiyon, n (%)			0,271
Kullanmıyor	41 (70,6)	25 (62,5)	
Kullanıyor	17 (29,3)	15 (37,5)	
Koitus interruptus	6 (10,3)	8(20)	
Kondom	7 (12)	2 (5)	
Sterilizasyon	1(1,7)	1(2,5)	
RİA	1(1,7)	1(2,5)	
OKS	2 (3,4)	3 (7,5)	
İlk şikâyet, n (%)			0,007
Asemptomatik	43 (74,1)	19 (47,5)	
Semptomatik	15 (25,8)	21 (52,5)	
Postkoital kanama	2 (3,4)	2 (5)	
Lököre	6 (10,3)	9 (22,5)	
Menometroraji	3 (5,1)	3 (7,5)	
Vajinal kaşıntı	0 (0)	3 (7,5)	
Genital siğil	0 (0)	3 (7,5)	
Diğer*	4 (6,8)	1 (2,5)	
İmmünoşüpresyon, n (%)			0,706
Var	18 (31)	11 (27,5)	
Yok	40 (68,9)	29 (72,5)	
Hpv durumu, n (%)			0,001
Pozitif	9 (15,5)	23 (57,5)	
Negatif	39(67,2)	11 (27,5)	
Bilinmiyor	10 (17,2)	6 (15)	
Transformasyon zonu tipi			0,14
Tip 1	23 (39,6)	24 (60)	
Tip 2	11 (18,9)	5 (12,5)	
Tip 3	24 (41,3)	11 (27,5)	

Not: *: pelvik ağrı, dismonere, inkontinans SD: standart sapma; VKİ: Vücut kitle indeksi; NSD: Normal spontan vajinal yolla doğum; C/S: Sezaryen seksiyö; RİA: Rahim içi araç; OKS: Oral kontraseptif ilaç HPV:Human papilloma virüs

Tablo 2. Hastaların kolposkopik muayene ve servikal işlem sonrasında saptanan histopatolojik bulgularının dağılımı

	Kolposkopik biyopsi n:91 (%)	Kolposkopik ECC n:97(%)	LEEP n:80(%)	LEEP ECC n:80 (%)
CİS	5 (5,4)	0	5 (6,2)	1 (1,2)
CIN3 (HSIL)	6 (6,5)	0	18 (22,5)	1 (1,2)
CIN2 (HSIL)	20 (21,9)	3 (3)	9 (11,2)	1 (1,2)
CIN1 (LSIL)	52 (57,1)	1 (1)	40 (50)	3 (3,7)
Kronik Servisit	5 (5,4)	11 (11,3)	5 (6,2)	3 (3,7)
Atrofi	0	0	2 (2,5)	-
Ekzoserviks yüzey epiteli	3 (3,2)	-	1 (1,2)	-
Endoserviks yüzey epiteli	-	76 (78,3)	-	71 (88,7)
Endoservikal polip	-	6 (6,1)	-	0

Not: CİS: karsinoma in situ; HSIL: Yüksek gradeli intraepitelyal neoplazi; LSIL: Düşük gradeli intraepitelyal neoplazi; CIN: Servikal intraepitelyal neoplazi ECC: Endoservikal küretaj LEEP: Loop Electrosurgical Excision Procedure

Tablo 3. ≥CIN2+ lezyon riskini artıran faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi

	B	S.E	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
HPV durumu			16,170	2	,000			
hrHPV (+)	2,151	,559	14,786	1	,000	8,595	2,871	25,731
hrHPV (-)	,250	,762	,107	1	,743	1,284	,288	5,717
VKİ <30kg/m ²	,125	,831	,023	1	,880	1,133	,222	5,783
Yaş <40	-,635	,612	1,077	1	,299	,530	,160	1,758
Semptomatik	1,211	,506	5,733	1	,017	3,355	1,246	9,038
Sabit	-1,219	,665	3,365	1	,067	,295		

Hosmer ve Lemeshow test değeri: 0.472

Nagelkerke R square test değeri: 0.343

Not: ≥CIN2+: Servikal intraepitelyal grade 2 ve üstü lezyon, hrHPV: Yüksek riskli Human Papilloma Virüs testi, VKİ: Vücut kitle indeksi, SE: Standard error, df: degrees of freedom, CI: Confidence Interval

fazlaydı. Bu bulgu literatürdeki çalışmalarla da desteklenmektedir (13,15,16). Hastanın semptomatik olması ise alta yatan ≥CIN2+ lezyon ihtimalini 3,355 kat (95% confidence interval (CI); 1,246-9,038) artırmaktadır.

Çalışma popülasyonumuzun %59,1'inde ≤ CIN1 lezyon, %40,8'inde ise ≥CIN2 lezyon saptandı. CIN1 ve CIN2 için histolojik sonuçlarımız, CIN1 için %20,6 ila %69,8 ve CIN2 için %16,8 ila %52,0 aralığı bildiren diğer çalışmaların verileriyle benzerdi (10,15-17). HPV pozitif ve negatif ASC-H için anlamlı invaziv kanser oranları (%0.92 vs %0,69) (18) bildirilmesine rağmen biz hiçbir hastada invaziv servikal kanser saptamadık.

Sitolojisi ASC-H olan hastalarda yaş, menopoza durumu, transformasyon zon tipi ve VKİ gibi çeşitli klinik faktörlerin alta yatan ciddi lezyon riskini arttırdığı gözlemlenmiştir (13,16,19-21). Fakat biz çalışmamızda bu klinik faktörlerin alta yatan CIN2+ lezyonu öngörmeye etkili olmadığını saptadık. Çalışmamızda transformasyon zon tipi ile CIN2+ lezyonu arasında herhangi bir ilişki kuramadık, fakat yakın zamanda yapılan çalışmalarda transformasyon tipi 3'ün CIN2+ lezyona karşı koruyucu olduğu

gösterilmiştir (13,22). Tip 3 transformasyon zonunun daha çok postmenopozal kadınlarda görüldüğü ve bu hastalarda ASC-H sitolojisinin CIN2+ lezyondan daha çok mevcut atrofi ve östrojen eksikliği ile ilgili olduğu düşünüldüğünde, bu koruyucu etki mantığa yatkındır. Ayrıca yaşlı kadınlarda saptanan ASC-H sitolojisinin yanlış pozitiflik oranı atrofi nedeniyle daha yüksektir (23). Bu duruma benzer bir şekilde çalışmamızda çok değişkenli regresyon analizinde, yaş ile alta yatan CIN2+ lezyon arasında istatistiksel bir bağlantı kuramazken, çeşitli çalışmalar, ASCH hastalarında hastalığın sonuçlarında yaşın önemli bir faktör olduğunu belirlemiş ve genç kadınların CIN2+ lezyonları sergileme olasılığının yaşlı kadınlara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (24-27). Kaiser ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise bizim çalışmamıza benzer şekilde, yaş, CIN2+ lezyonu öngörmeye etkili bir faktör olarak saptanmamıştır (13).

Tek değişkenli regresyon analizinde premenopozal durumun, postmenopozal duruma kıyasla CIN2+ lezyonu öngörmeye daha etkili bir faktör olduğunu saptamamıza rağmen (p=0,008), premenopozal durumu, yaş ile çok yakından ilişkili olduğundan, çok değişkenli regresyon analizine dahil etmedik. Fakat bazı çalışmalarda

menopozal durumun izole ve etkili bir faktör olduğu gösterilmiştir (10,16,22). Menopozal durumun hasta yaşı ile bağlantısı çok kuvvetli olduğundan bu çalışmaların dikkatli değerlendirilmesi gerekir. Bizim analizlerimizin sonucuna göre genç, semptomatik ve hrHPV pozitif olan hastalarda, CIN2+ lezyon mevcut olma ihtimali, daha yaşlı, asemptomatik ve hrHPV testi negatif hastalara kıyasla daha fazla olduğundan bu hastalar kolposkopik muayene ile mutlaka değerlendirilmelidir. Bunun aksine postmenopozal dönemde hrHPV testi negatif ve rutin tarama sırasında ASC-H saptanan hastalar gereksiz işlemler uygulanmadan takip edilebilir. Bu klinik yaklaşım Cohen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da güvenli bir klinik uygulama olarak önerilmiştir (12). Bunun aksine hrHPV testi negatif olan ASC-H sitolojili postmenopozal kadınlar dikkatle takip edilmelidir, çünkü HPV testinin negatif olması alta yatan ciddi lezyon olmadığı göstermez. Ayrıca çalışmamızda kohortun küçük olmasından dolayı semptom tipine göre hangi hastaların CIN2+ lezyonu bakımından daha riskli olduğunu gösteremedik. Daha geniş popülasyon çalışmalarında belki bu konu açığa çıkarılabilir.

ASCCP 2019 kılavuzuna göre (bu tavsiyenin kanıt düzeyi orta olarak derecelendirilmesine rağmen) HPV sonucundan ve yaştan bağımsız sitoloji sonucu ASC-H için kolposkopi önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda HPV pozitif ve negatif ASC-H için anlık CIN3 riski (%26 vs %3.4) farklılık göstermesine rağmen, benzer kanser oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir (% 0.92 vs %0,69) (18). Bazı meta-analizler, ASC-H triajında hastalara HPV testinin yapılmasını ve sadece hrHPV testi pozitif hastalara kolposkopi önermektedir (2). Çünkü HPV testinin pozitif olmasının CIN2+ lezyonu tespit etmede yüksek doğruluk (%93) ve özgünlük (%45) oranına sahip olduğu gösterilmiştir (2).

hrHPV testinin ASC-H triajında yer almasını savunan araştırmalara ek olarak, bazı araştırmacılar, histolojik CIN2 ve CIN3'ü ön görmede bazı moleküler belirteçler üzerinde çalışmışlardır. Wang, ASC-H sitolojisinden sonra yüksek dereceli lezyonların tespitinde metilasyona duyarlı yüksek çözünürlüklü eritme (MS-HRM) ile eşleştirilmiş kutu gen 1 (PAX1) metilasyon analizinin rolünü araştırmış ve performansını Hybrid Capture 2 (HC2) insan papillomavirüs (HPV) testi ile karşılaştırmıştır. PAX1 MS-HRM testinin yüksek dereceli lezyonların tespitinde HR-HPV testine göre üstün olduğunu saptamıştır (duyarlılık 80.6% vs 67.7%, özgünlük 94.9% vs 54.5%, pozitif prediktif değer 83.3%, vs 31.8%, negatif prediktif değer 94.0% vs 84.4%, doğruluk 91.5% vs 57.7%) (28). p16^{INK4a}'nin hrHPV ile karşılaştırıldığı çalışmaların (29,30,31) derlendiği metaanalizde, p16^{INK4a}'nin hrHPV ile benzer duyarlılığa (%93, %95 CI:%75-100) sahip olduğu fakat özgüllüğünün daha iyi olduğu saptanmıştır (özgüllük oranı: 1,69) (2). hrHPV'yı kıyasla CIN2 ve daha üzeri lezyonları tespit etmede daha spesifik ve özgün başka belirteçler de tanımlanmıştır (32), fakat bu belirteçler günümüzde

rutin pratikte kullanılmamaktadır. Bu nedenle bu çalışmada bu tür belirteçler araştırılmamıştır.

Çalışmamızın retrospektif tasarımından dolayı servikal kanser gelişiminde risk faktörü olan ilk koit yaşı, partner sayısı, cinsel yolla bulaşan hastalıkların varlığı, sosyoekonomik düzey, HPV aşısı ve geçmiş tarama (kotest) sonuçları gibi etkenleri araştıramadık. Hastaların kontrasepsiyon kullanma ya da kullanmama durumlarını regresyon analizinde değerlendirdik ve \geq CIN2+ lezyonla arasında herhangi bir ilişki bulamadık. Kontrasepsiyon yöntemlerinin \geq CIN2+ lezyon ile ilişkisi, çalışma popülasyonunun küçük olmasından dolayı analiz edilemedi. Aynı şekilde hastanın semptomatik olması alta yatan \geq CIN2+ lezyonu öngörmeye değer taşırken çalışma popülasyonunun küçük olmasından dolayı hangi semptomun daha çok \geq CIN2+ lezyon ile ilişkili olduğu ortaya koyulamamıştır. Çalışma popülasyonumuzun küçük olması, ASC-H sitolojisinin nadir görülen bir sitoloji olmasından kaynaklanmaktadır.

SONUÇ

Sonuç olarak, bu çalışma, servikal sitolojisi ASC-H olan hastalarda, hrHPV testinin pozitif olması ve semptom varlığının CIN2+ varlığını öngörmeye önemli faktörler olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, özellikle HPV pozitif ve semptomatik bireyler arasında, CIN2+ risklerini etkin bir şekilde belirlemek ve yönetmek için artan bir farkındalık ve tarama çabalarının gerekliliğini öne sürmektedir.

Çıkar Çatışması

Herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır. Yazarlar tüm verilerin sorumluluğunu almaktadır ve istenildiği takdirde veriler gerekli kişiler tarafından incelenmek üzere verilebilir.

Teşekkür

Hastaların verilerinin dijital olarak kaydedilmesinde emeği geçen hastanemiz patoloji anabilim dalı ve arşiv çalışanlarına teşekkür ederiz.

Finansal Destek

Çalışmanın yapıma aşamasında herhangi bir kurumdan finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. J Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2011; 61(2): p. 69-90.
2. Xu L, Verdoodt F, Wentzensen N, Bergeron C, Arbyn M. 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(4): p. 261-72.
3. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*, 2002;55(4): p. 244-65.
4. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*, 2007; 370(9590): p. 890-907.
5. Pangarkar, M.A. The Bethesda System for reporting cervical cytology. *Cytojournal*, 2022. 19: p. 28.

6. Alrajjal A, Pansare V, Choudhury MSR, Khan MYA, Shidham VB. Squamous intraepithelial lesions (SIL: LSIL, HSIL, ASCUS, ASC-H, LSIL-H) of Uterine Cervix and Bethesda System. *Cytojournal*, 2021; 18: p. 16.
7. Zhao C, Moriarty AT, Ghofrani M, Husain M, Tambouret RH, Laucirica R et al. Human papillomavirus testing and reporting rates in 2012: results of a College of American Pathologists national survey. *Arch Pathol Lab Med*, 2015;139(6): p. 757-61.
8. Galliano GE, Moatamed NA, Lee S, Salami N, Apple S. Reflex high risk HPV testing in atypical squamous cells, cannot exclude high grade intraepithelial lesion: a large institution's experience with the significance of this often ordered test. *Acta Cytol*, 2011;55(2): p. 167-72.
9. Cheung LC, Egemen D, Chen X, Katki HA, Demarco M, Wiser AL et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines: Methods for Risk Estimation, Recommended Management, and Validation. *J Low Genit Tract Dis*, 2020. 24(2): p. 90-101.
10. Selvaggi SM. Clinical significance of atypical squamous cells cannot exclude high grade squamous intraepithelial lesion with histologic correlation: a 9-year experience. *Diagn Cytopathol*, 2013; 41(11): p. 943-6.
11. McHale MT, Souther J, Elkas JC, Monk BJ, Harrison TA. Is atypical squamous cells that cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion clinically significant? *J Low Genit Tract Dis*, 2007; 11(2): p. 86-9.
12. Cohen D, Austin RM, Gilbert C, Freij R, Zhao. Follow-up outcomes in a large cohort of patients with human papillomavirus-negative ASC-H cervical screening test results. *Am J Clin Pathol*, 2012; 138(4): p. 517-23.
13. Kaiser LA, Kupec T, Najjari L, Stickeler E, Wittenborn J. Predictors of CIN2+ in Patients with PAP III-P (ASC-H): A Cross-Sectional Study. *Diagnostics (Basel)*, 2023; 13(6).
14. Bornstein J, Bentley J, Bösze P, Girardi F, Haefner H, Menton M et al. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol*, 2012; 120(1): p. 166-72.
15. Bandyopadhyay S, Austin RM, Dabbs D, Zhao C. Adjunctive human papillomavirus DNA testing is a useful option in some clinical settings for disease risk assessment and triage of females with ASC-H Papanicolaou test results. *Arch Pathol Lab Med*, 2008; 132(12): p. 1874-81.
16. Saad RS, Dabbs DJ, Kordunsky L, Kanbour-Shakir A, Silverman JF, Liu Y et al. Clinical significance of cytologic diagnosis of atypical squamous cells, cannot exclude high grade, in perimenopausal and postmenopausal women. *Am J Clin Pathol*, 2006; 126(3): p. 381-8.
17. Gilani SM, Tashjian R, Fathallah L. Cervical cytology with a diagnosis of atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H): a follow-up study with corresponding histology and significance of predicting dysplasia by human papillomavirus (HPV) DNA testing. *Arch Gynecol Obstet*, 2014; 289(3): p. 645-8.
18. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F 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(2): p. 102-131.
19. Kietpeerakool C, Srisomboon J, Tantipalakorn C, Suprasert P, Khunamornpong S, Nimmanhaeminda K et al. Underlying pathology of women with "atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion" smears, in a region with a high incidence of cervical cancer. *J Obstet Gynaecol Res*, 2008; 34(2): p. 204-9.
20. Louro AP, Roberson J, Eltoum I, Chhieng DC. Atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion. A follow-up study of conventional and liquid-based preparations in a high-risk population. *Am J Clin Pathol*, 2003; 120(3): p. 392-7.
21. Ahn S, Lee YY, Sung JY, Lee JJ, Oh YL, Sung CO et al. Body mass index and outcome of ASC-H-interpreted cervical smears in postmenopausal women. *Acta Cytol*, 2012; 56(3): p. 259-65.
22. Maffini CF, Collaço LM, Sebastião APM, Zanine RM. Colposcopic Findings and Diagnosis in Low-Income Brazilian Women with ASC-H pap Smear Results. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2022; 44(2): p. 178-186.
23. Kietpeerakool C, Srisomboon J, Khunamornpong SO, Siriaunkgul S, Sukkawattananon W. How can the overtreatment rate of "see and treat" approach be reduced in women with high-grade squamous intraepithelial lesion on cervical cytology? *Asian Pac J Cancer Prev*, 2007; 8(2): p. 206-8.
24. Barreth D, Schepansky A, Capstick V, Johnson G, Steed H, Faught W. Atypical squamous cells-cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H): a result not to be ignored. *J Obstet Gynaecol Can*, 2006; 28(12): p. 1095-1098.
25. Chen L, Baker S, Petris G, Yang B. HPV testing results and histologic follow-up in women with ASC-H cytology in different age groups. *J Am Soc Cytopathol*, 2015; 4(4): p. 225-231.
26. Ratre S, Kleebkaw P, Aue-Aungkul A, Temtanakitpaisan A, Chumworathayi B, Luanratanakorn S. Histopathology of Women with "Atypical Squamous Cells Cannot Exclude High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion" (ASC-H) Smears. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2019; 20(3): p. 683-686.
27. Marquardt K, P Ziemke. Munich Nomenclature III: classification according to risk : Follow-up for conspicuous squamous findings]. *Pathologe*, 2018; 39(1): p. 57-64.
28. Wang ZM. PAX1 methylation analysis by MS-HRM is useful in triage of high-grade squamous intraepithelial lesions. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(2):891-4
29. Samarawardana P, Dehn DL, Singh M, D Franquemont D, Thompson C, Gaido L et al. p16(INK4a) is superior to high-risk human papillomavirus testing in cervical cytology for the prediction of underlying high-grade dysplasia. *Cancer Cytopathol*. 2010; 118:146-56.
30. Sung CO, Kim SR, Oh YL, Song SY. The use of p16(INK4A) immunocytochemistry in "Atypical squamous cells which cannot exclude HSIL" compared with "Atypical squamous cells of undetermined significance" in liquid-based cervical smears. *Diagn Cytopathol*. 2010 Mar;38(3):168-71.
31. Pabuccu EG, Taskin S, Ustun H, Gungor M, Aytac R, Yalcin I et al. Diagnostic performance of p16 staining in atypical squamous cells 'cannot exclude high-grade squamous epithelial lesion' in predicting high-grade cervical pathology. *J Obstet Gynaecol*. 2014:1-5.
32. Siddiqui MT, Cohen C, Nassar A. Detecting high-grade cervical disease on ASC-H cytology: role of BD ProEx C and Digene Hybrid Capture II HPV DNA testing. *Am J Clin Pathol*. 2008 Nov;130(5):765-70.