

Yüksek Riskli HPV DNA Pozitif Olup Histopatolojik Olarak LSIL Tanısı Alan Kadınların 2 Yıllık Takibi**2-Year Follow-Up Of HPV DNA Positive Women Who Were Histopathologically Diagnosed As LSIL**

İbrahim YALÇIN, Mustafa Erkan SARI, Hanifi ŞAHİN, Mehmet Mutlu MEYDANLI, Tayfun GÜNGÖR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Uygulama ve Araştırma Merkezi, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Yüksek riskli Human Papilloma virüs (HPV) DNA pozitif olup histopatolojik olarak düşük grade skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL) tanısı alan kadınların 2 yıllık takip sonuçlarının analiz edilmesi.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Kliniğinde gerçekleştirildi. 2015 yılında yüksek riskli HPV DNA pozitif olup kolposkopik biyopsi tanısı LSIL olan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Standart istatistiksel analizler kullanıldı.

Bulgular: Tanı alan 183 hastanın 82 tanesinin takipte olduğu izlendi. 82 hastanın 38 adeti 2 yıl boyunca takipte kalırken, 44 hasta bir yıl sonrasında takipten çıktı. Hastaların ortanca yaşı 46 idi. Takip sürecinde anormal servikal sitoloji sebebiyle 13 hastaya kolposkopi yapıldı. Kolposkopik biyopsi sonuçları 2 hasta normal, 1 hasta koilositoz, 5 hasta LSIL, 4 hasta yüksek grade skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL) ve 1 hasta neoplastik doku fragmanları olarak raporlandı. HSIL ve servikal karsinom olarak bildirilen histopatoloji sonucuna sahip bütün hastalar HPV 16 pozitif.

Sonuç: İlk başvuru esnasında HPV 16 pozitif olup histopatolojik olarak LSIL tanısı alan olgular çok dikkatli bir şekilde takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Düşük grade skuamöz intraepitelyal lezyon, human papilloma virüs, sitoloji.

ABSTRACT

Aim: To analyze 2-year follow-up results of HPV DNA positive women who were histopathologically diagnosed as low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)

Material and Methods: This study was conducted in Gynecological Oncology Clinic of Zekai Tahir Burak Women's Health Training and Research Hospital. The records of HPV DNA positive patients who were diagnosed as LSIL after colposcopic biopsy in 2015, were retrospectively reviewed.

Results: Out of 183 women in total, 82 of them were in follow up. 38 of 82 patients were followed up for 2 years, 44 patients were lost in follow up after one year. The median age of the patients were 46 years. Colposcopy was performed in 13 patients due to abnormal cervical cytology during the follow-up period. The colposcopic biopsy results were normal, koilocytosis, LSIL, high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) and neoplastic tissue fragments for 2, 1, 5, 4 and 1 patients, respectively. All patients histopathologically reported as HSIL and cervical carcinoma were positive for HPV 16.

Conclusion: At the time of initial admission, HPV 16 positive cases who were histopathologically diagnosed as LSIL should be followed very carefully.

Keywords: Cytology, human papillomavirus, low-grade squamous intraepithelial lesion.

GİRİŞ

Histolojik olarak tanı almış düşük grade skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL) servikste maligniteye sebep olan premalign lezyonlardan bir tanesidir (1,2). Fakat maligniteye ilerleme ihtimali düşük olduğu için bu lezyonların gözetiminde sıklıkla takip tercih edilir.

2006 yılında yayınlanan kılavuzlar doğrultusunda kolposkopi sonrası LSIL tanısı alan olguların takibinde 6 ve ya 12 ay sonra servikal sitolojinin tekrarlanması önerilmektedir (3). Hatta bazı klinisyenlerin bu gibi olgularda bekleme tedavisi yerine servikal eksizyon tercih ettiği bilinmektedir (1). Beklemeden yapılan bir tedaviyle kanama, pelvik enfeksiyon ve servikal stenoz gibi istenme-

yen komplikasyonlar gözükülebilir. Histolojik olarak LSIL tanısı almış olguların büyük çoğunluğunun progresyon yerine regresyon (yaklaşık %70) göstereceği bilinmektedir (4). Fakat yüksek riskli Human papilloma virüs (HPV) pozitif olan ve histolojik olarak LSIL tanısı almış olguların sitolojik izlem sonuçları ve yüksek grade skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL) gelişme riski net olarak belli değildir. Yine de kolposkopi sonrası servikal biyopsi sonucu normal olan olgularda ilerisinde servikal intraepitelyal lezyon (CIN) 2 ve üzeri gelişme riski ilk sitoloji sonucuna bağlı değişimle birlikte %1.1 ile %2.2 arasındadır (2).

2015 yılından itibaren Türkiye'de 30 yaş ve üstü kadınlarda HPV temeline dayanan servikal kanser tarama programı uygulanmaya başlanmıştır. Bizde

Yazışma Adresi/Correspondence Address:

İbrahim Yalçın

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Uygulama ve Araştırma Merkezi,

Talatpaşa Bulvarı 06230 Ankara, Türkiye

Tel/Phone: 0505 265 60 24

E-mail: ibrahimyalcin73@gmail.com

Geliş Tarihi : 04/05/2018

Kabul Tarihi : 29/05/2018

bu çalışmada yüksek riskli HPV nedeniyle kolposkopi yapıldı sonrasında LSIL tanısı almış olguların sitolojik takip sonuçlarını bildirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Retrospektif olarak dizayn edilen çalışmada çalışma grubu Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı ve Eğitim Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Kliniği kolposkopi ünitesinde işlem gören hastalar arasından oluşturuldu. 2015 yılında Kanseri erken teşhis ve tarama merkezlerinden (KETEM) jinekolojik onkoloji polikliniğine yönlendirilen 30-65 yaş arası, servikal kanser tarama testinde yüksek riskli HPV DNA'sı pozitif olup kolposkopi sonrası servikal biyopsi histolojik olarak LSIL olan olgular çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya ilk başvuruda servikal sitoloji sonucu yüksek dereceli olan olgular dahil edilmedi. Kliniğimizde servikal biyopsi sonuçları Lower Anogenital Squamous Terminology (LAST) terminolojisi kullanılarak sınıflandırılmaktadır (5).

Hasta grubu histolojik LSIL tanısı sonrası 6, 12 ve 24. aylarda konvansiyonel ve ya sıvı bazlı sitoloji ile takip edildi. Anormal servikal sitolojiler Bethesda sistemi kullanılarak sınıflandırıldı (6). Takiplerinde anormal servikal sitoloji bildirilen olgulara kolposkopi uygulandı. Kolposkopiler dört jinekolojik onkolog tarafından gerçekleştirildi. Kolposkopi için Mikro Kolposkop Leica M60 (MIKRO, Prag, Çek Cumhuriyeti) kullanıldı. Servikse %3 asetik asit uygulandıktan sonra şüpheli gözükten alanlardan servikal biyopsi alındı ve endoservikal küretaj uygulandı. Kolposkopik servikal biyopsi sonucu HSIL olan olgulara konizasyon uygulandı.

İstatistiksel analiz SPSS versiyon 22 (SPSS Inc., Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenler dağılım durumuna göre (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk) ortanca kullanılarak, kategorik değişkenler ise yüzde oran ola-

rak gösterildi. Gruplar arasındaki farklılık ki-kare ve ya fisher's exact testleri kullanılarak karşılaştırıldı. P değeri <0.05 olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Kolposkopik biyopsi sonrası 183 hasta LSIL tanısı aldı. Bu hastalardan 82 (%45) adeti takip önerilerine uyarak sitolojik takiplerine devam etti. 82 hastanın 38 adeti 2 yıl boyunca takipte kalırken, 44 hasta bir yıl sonrasında takipten çıktı. 2 hastanın takipten çıkma sebebi bu süreçte benign sebeplerle histerektomi operasyonu geçirmeleriydi. Diğer 42 hasta kendi iradeleri dahilinde önerilere uymayarak takipten çıktı.

Takip olan hastaların ortanca yaşı 46 (30-67) idi. 50 (%61) hasta premenopozal, 32 (%39) hasta postmenopozaldı. Hastaların takip sitoloji sonuçları tablo 1'de gösterilmektedir. Bu süreçte anormal servikal sitoloji sebebiyle 13 hastaya kolposkopi yapıldı. Kolposkopik biyopsi sonuçları 2 hasta normal, 1 hasta koilositoz, 5 hasta LSIL, 4 hasta HSIL ve 1 hasta neoplastik doku fragmanları olarak raporlandı. Takip edilen grupta HSIL oranı 5/82 (%6) olarak saptandı. HSIL oranı 5 hastaya yapılan konizasyon sonrası histopatolojileri 2 hasta LSIL, 2 hasta HSIL ve 1 hasta Evre 1a1 servikal karsinom olarak bildirildi. HSIL ve servikal karsinom olarak bildirilen histopatoloji sonucuna sahip bütün hastalar HPV 16 pozitif idi.

Takiplerin herhangi birinde anormal sitoloji sonucu bildirilen olgular HPV 16-18 pozitifliği ve diğer yüksek riskli HPV pozitifliği açısından karşılaştırıldı. Her iki grup arasında anormal sitoloji açısından farklılık bildirilmedi (sırasıyla HPV 16-18 pozitif grup ve diğer yüksek riskli grupta anormal sitoloji: 11 (%25.6) hasta ve 11 (%28.2) hasta, p=0.8)

Tablo 1: Hastaların sitoloji takip sonuçları

Sitoloji	6. ay (n=82)	12. ay (n=82)	24. ay n= (38)
Normal	75 (%91.5)	72 (%87.8)	29 (%76.3)
ASCUS	6 (%7.3)	7 (%8.5)	7 (%18.4)
LSIL	1 (%1.2)	1 (%1.2)	1 (%2.6)
ACS-H			1 (%2.6)
HSIL		1 (%1.2)	
AGC		1 (%1.2)	

Kısaltmalar: ASC-US: Önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler; LSIL: Düşük grade skuamöz intraepitelyal lezyon; HSIL: Yüksek grade skuamöz intraepitelyal lezyon; ASC-H: HSIL ekarte edilemeyen atipik skuamöz hücreler; AGC: Atipik glandüler hücreler

Tablo 2: Takipte HSIL ve üzeri tanı alan hastaların özellikleri

	Yaş	Tanı aldığı takip ayı	HSIL tanısındaki Sitoloji	İlk başvuru HPV	Kolposkopik biyopsi	Konizasyon sonrası histopatoloji
1	55	6	ASCUS	HPV16	HSIL	LSIL
2	46	6	ASCUS	HPV16	HSIL	HSIL
3	48	24	HSIL	HPV16	HSIL	HSIL
4	39	6	ASCUS	HPV16	HSIL	LSIL
5	41	24	ASC-H	HPV16	Neoplastik doku fragmanları	Servikal karsinom

Kısaltmalar: ASC-US: Önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler; LSIL: Düşük grade skuamöz intraepitelyal lezyon; HSIL: Yüksek grade skuamöz intraepitelyal lezyon; ASC-H: HSIL ekarte edilemeyen atipik skuamöz hücreler

TARTIŞMA

Çalışmamızın en önemli sonucu 2 yıllık takipte HSIL ve üzeri patoloji sonucu saptanan bütün hastaların HPV 16 pozitif olmasıdır. Ayrıca ikincil bir sonuç olarak takiplerin herhangi birinde anormal sitoloji sonucu bildirilen olgular HPV 16-18 pozitifliği ve diğer yüksek riskli HPV pozitifliği açısından karşılaştırdı ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Öncelikle belirtmek gerekirse 2012 rehberleri doğrultusunda histopatolojik olarak CIN 1 saptanan olgulara (eşlik eden sitoloji düşük dereceli ise) 1 yıl sonra ko-test önerilmektedir (7). Kliniğimizde ise HPV DNA rutin olarak bakılmadığından bu olgular sitoloji ile takip edilmektedir. Halen kolposkopi sonrası CIN1-LSIL tanısı alan hastaların takibini yönlendirecek 3 takip stratejisini de içeren (tek başına sitoloji, tek başına HPV DNA ve ya ko-test) randomize bir çalışma bulunmamaktadır.

Pretorius ve ark. CIN1 tanısına sahip olguların median 26.3 ay ile takip etmişler ve yüksek riskli HPV pozitif olgularda sonrasında CIN3 gelişme riskini %2.3 (45/1960) olarak bildirmişlerdir (8). Bu oranı %7.6 ile anormal sitoloji sonucuna sahip olgularda daha yüksek bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda takip edilen grupta HSIL %6 olarak saptandı. Katki ve ark. anormal bir tarama testi sonucu kolposkopi yapıp sonrasında CIN1 ve ya normal doku saptanmasının 5 yıl içerisinde CIN2 ve üzeri bir lezyon saptanma riskini düşürdüğünü bildirmişlerdir (2). Yine de başvuru anındaki sitolojinin ve sonrasındaki takiplerin bu risk üzerinde belirleyici olduğu konusunda hem fikirdirler. Histolojik olarak CIN1 ve ya normal doku saptanan ve ilk başvuru anında HPV pozitif/önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler (ASCUS) ve ya LSIL sitolojisine sahip olgularda (%10), ilk başvuru anında HSIL ekarte edilemeyen atipik skuamöz hücreler (ASC-H) sitolojisine sahip (%16, $p < 0.0001$) ve HSIL ve üstü sitolojiye sahip (%24, $p < 0.0001$) olgulara göre 5 yıl içerisinde CIN2 ve üzeri lezyon saptanmasının daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmanın önemli bir eksikliğini kolposkopi sonrası CIN1 tanısı alan olguların kolposkopi sonrası biyopsisi normal olan olgularla kombine edilmesi şeklinde belirtmişlerdir. Çalışmamıza göre avantajı ise hastaların ilk başvuru anındaki bütün sitoloji sonuçları açısından takip edilmesi hem de 5 yıl gibi daha uzun bir döneme ait takip sonuçlarını bildirmeleridir. Kliniğimizde kolposkopi sonrası LSIL tanısı alan olgular eğer ilk başvuru anında ASC-H, HSIL ve üzeri sitolojiye sahipse konizasyon işlemi uygulandığı için bu olgular çalışmaya dahil edilmemişlerdir.

Kliniğimizde 183 LSIL tanısı alan hasta bulunmasına rağmen 82 adeti (%44.8) takip önerilerine uymuştur. Norveç'te ulusal servikal kanser tarama programına katılan hastaların %20'sinin takipten çıktığı bildirilmiştir (9). Pretorius ve ark. tarafından takip kaybı CIN takip çalışmaları için önemli bir sorun olarak bildirilmiştir (8). Hastaların bu konuda daha iyi bilgilendirilmesi, hastanın anksiyetesinin giderilmesi ve takibin öneminin anlatılmasının takip kaybının ortadan kaldırılmasında önem teşkil ettiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın kuvvetli yönü ülkemizde HPV DNA temelli ulusal servikal kanser programına başlandıktan sonra histopatolojik olarak LSIL tanısı almış olguların iki yıllık takip sonuçlarını bildirmiş olmasıdır. Çalışmamızın diğer kuvvetli yönü ise yüksek riskli HPV DNA pozitif olan olguların takip edilmiş olmasıdır.

Çalışmamızın temel kısıtlaması tek merkezli bir çalışma olması ve geniş hasta sayısı içermemesidir. Ek olarak çalışma grubumuz histolojik olarak LSIL tanısı alan olgulara dayanmaktadır ve bu olguların geriye dönük kolposkopik muayene

ne sonuçları mevcut değildir. Ayrıca hasta sayısının azlığından dolayı sonuçlara yaşın etkisi belirtilememiştir. Bütün bu kısıtlamalara rağmen çalışmamızın bu konuyla ilgili olan sınırlı literatür bilgisine katkısı olacağına inanıyoruz.

SONUÇ

Sonuç olarak, takip ettiğimiz hastalarda HSIL ve kanser çıkan olgular HPV 16 pozitif ve kolposkopik biyopsi yapılan hasta sayısının az olması sebebiyle diğer yüksek riskli HPV pozitif olguların, HPV 16 ve/veya HPV 18 pozitif olgularla istatistiksel bir karşılaştırmasını yapamamıza rağmen HPV 16 pozitifliği sebebiyle ilk başvuru esnasında histopatolojik olarak LSIL tanısı alan olgular çok dikkatli bir şekilde takip edilmelidir. Ayrıca yüksek riskli HPV DNA pozitif olup histopatolojik olarak LSIL tanısı alan olguların takip sonuçları daha geniş serilerle ve daha uzun sürelerle doğrulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Elit L, Levine MN, Julian JA, Sellors JW, Lytwyn A, Chong S, et al. Expectant management versus immediate treatment for low-grade cervical intraepithelial neoplasia : a randomized trial in Canada and Brazil. *Cancer* 2011;117:1438-45.
2. Katki HA, Gage JC, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, et al. Follow-up testing after colposcopy: five-year risk of CIN 2+ after a colposcopic diagnosis of CIN 1 or less. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17:69-77.
3. Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *J Low Genit Tract Dis* 2007;11:223-39.
4. Cox JT, Schiffman M, Solomon D, Group A-LTS. Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1406-12.
5. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology Int *J Gynecol Pathol* 2013;32:76-115.
6. Nayar R, Wilbur DC. The Pap test and Bethesda 2014. *Cancer Cytopathol* 2015;123:271-81.
7. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17:S1-S27.
8. Pretorius RG, Peterson P, Azizi F, Burchette RJ. Subsequent risk and presentation of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 3 or cancer after a colposcopic diagnosis of CIN 1 or less. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195(5):1260-5.
9. Skare GB, Lönnberg S, Bjørge T, Trope A. The Norwegian Cervical Cancer Screening Programme. Annual Report 2015. Oslo: Cancer Registry of Norway 2016.