

PAP SMEARDE ASC-US SAPTANAN HASTALARDA YAPILAN KOLPOSKOPİK BİYOPSİLERİN SONUÇLARI

Dr. Özlem Seçilmiş Kerimoğlu¹, Dr. Taner Turan², Dr. Fulya Kayıkçıoğlu²,
Dr. Zuhal Işıkdöğün³, Dr. M. Faruk Köse²

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada konvansiyonel pap smearde ASC-US saptanan hastalarda yapılan kolposkopik biyopsi sonuçlarını araştırıldı.

Materyal ve Metod: Çalışma Ocak 2008 ve Haziran 2009 tarihleri arasında TCSB Etik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi jinekoloji ve jinekolojik onkoloji ünitelerine ASC-US pap smear sonucu ile başvuran ve kolposkopik biyopsi yapılan 101 hastanın bilgileri retrospektif olarak incelendi.

Sonuçlar: Biyopsi sonucu 31 (%30.7) hastada normal, 41 (%40.6) hastada kronik servisit olarak rapor edildi. Hastalardan 12'sinin (%11.9) LGSIL, 4'ünün (%4) HGSIL olduğu tespit edildi.

Tartışma: ASC-US sitoloji sonucuna sahip hastalar, histopatolojik olarak normal veya invaziv karsinom arasındaki geniş bir spektrumdaki tanı alabilecekleri için dikkatle değerlendirilmeleri gerekir.

Anahtar Kelimeler: ASC-US, LGSIL, HGSIL, Kolposkopi.

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to investigate the results of the colposcopic biopsies in patients with ASC-US conventional smear samples.

Material ve Method: In this retrospective study, 101 patients whose pap smear preparations that were diagnosed as ASC-US and had colposcopic biopsies between January 2008 and June 2009 at TCSB Etik Zubeyde Hanım Women's Health Teaching and Research Hospital are identified from colposcopy unit reports.

Results: The histopathological analysis demonstrated normal findings in 31 (30.7%) patients and chronic cervicitis in 41 (40.6%) patients. LGSIL was reported in 12 (11.9%) cases and HGSIL in 4 (4%) cases.

Discussion: Hence the histopathological results of ASC-US may vary from normal to invasive cancer, carefully assesment is essential.

Key Words: ASC-US, LGSIL, HGSIL, Colposcopy.

GİRİŞ

Serviks kanserinin uzun bir latent fazı olması sebebiyle; tarama yöntemlerinin kullanılarak kanser öncülü lezyonların tespit edilebilmesi hastalığın seyri açısından önemlidir. Taramaların etkin ve yeterli düzeyde olmasıyla serviks kanseri sıklığı ve mortalite oranları azalmaktadır (1-4). Günümüzde tarama yöntemlerinden human papilloma virüs (HPV) DNA testinin primer taramada sitolojiyle beraber kullanımını öneren çok sayıda çalışma mevcuttur (5-7). Ancak

Amerika Kanser Cemiyeti'nin tarama önerilerinde; temel tarama yöntemi halen konvansiyonel sitolojik değerlendirmedir (8).

Anormal sitoloji sonuçları 2001 Bethesda sınıflamasına göre gruplanır. Tarama sonucu atipik skuamoz hücreler (ASC) olan hastalar, önemi belirlenemeyen atipik skuamoz hücreler (ASC-US) ve yüksek dereceli intraepitelyal lezyonun dışlanamadığı atipik skuamoz hücreler (ASC-H) olarak iki gruba ayrılır (9). ASC'de invaziv kanser gelişimi %0.1-0.2 gibi düşük oranlarda tespit edilmesine rağmen; biyopsi so-

Geliş tarihi: 10/05/2010

Kabul tarihi: 17/05/2010

¹S.B. Nıksar Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği TOKAT

²S.B. Etik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Kliniği ANKARA

³S.B. Etik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği ANKARA

İletişim: Dr. Özlem Seçilmiş Kerimoğlu

Reşit Galip Cad. Gökçek Sok. 22/2 Gaziosmanpaşa/ANKARA

Tel: 0505 319 08 35

E-posta: ozlemsecilmis@hotmail.com

nucu ile %5-17 oranlarında yüksek dereceli servikal intraepitelyal lezyon tespit edilmektedir ve bunların büyük bir kısmını ASC-H tanısı alan vakalar oluşturmaktadır (10). Altta yatan olası prekanseröz lezyonların tespit edilmesi için bu hastalarda ek değerlendirme ihtiyacı vardır. Amerika Kolposkopi ve Servikal Patolojiler Derneği sitoloji sonucu AS-CUS gelen hastaların değerlendirmesinde üç yol önermektedir. Hasta kolposkopiye yönlendirilebilir, 6 ve 12 ay sonra sitoloji tekrarı ile takip edilebilir veya HPV DNA testi yapılabilir (11). Son yıllarda smear sonucu ASC-US olan hastaların takibinde kolposkopi, tekrarlayan sitoloji ile değerlendirmeye tercih edilmektedir; bunun amacı düşük dereceli anormal hücreler içeren sitoloji sonucu alan hastaların bazılarında, altta yatan yüksek dereceli servikal intraepitelyal neoplazilerin (CIN) gözden kaçırılmamasıdır.

Hastanemizde sitoloji sonucu ASC-US olarak rapor edilen hastalara kolposkopik değerlendirme seçeneği tercih edilmektedir. Bu çalışmada amaç konvansiyonel pap smearde ASC-US saptanan hastalarda yapılan kolposkopik biyopsi sonuçlarını değerlendirmektedir.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada 01 Ocak 2008 ve 30 Haziran 2009 tarihleri arasında TCSB Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi jinekoloji ve jinekolojik onkoloji polikliniklerine servikovaginal smear (CVS) sonuçları ASC-US olarak başvuran ve kolposkopi ünitesine yönlendirilen 250 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Kolposkopik inceleme yapılan 250 hastadan 144'ünde anormal bulguya rastlanmadı ve biyopsi alınmadı. Biyopsi yapılan 106 hastadan histopatoloji sonuçlarına ulaşılamayan beş hasta çalışma dışı bırakıldı.

Kolposkopi jinekoloji ve jinekolojik onkoloji servislerinde, kolposkopi eğitimi almış uzman hekimler tarafından gerçekleştirildi. Kolposkopik muayeneler 20 büyütme yapabilen, yeşil filtre bulunan binoküler Olympus OCS 500 marka kolposkopi aleti ile yapıldı. Kolposkopi standart teknikle, serviks serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra küçük büyütmede tarandı, yeşil filtre ile damarlanma patolojileri araştırıldı ve daha sonra %3 lük asetik asit uygulandı. Asetik asit uygulamasından sonra 60 saniye beklendi ve ardından küçük ve büyük büyütmelemlerde serviks tekrar tarandı. Yeşil filtre ile aseto-beyaz alanların ve damar-

sal patolojilerin yerleri tespit edildi. Lugol solüsyonu ile serviks boyandıktan sonra iyot tutmayan alanlar belirlendi. Bu çalışmada kolposkopi sırasında anormal bulgular olarak değerlendirilen aseto-beyaz, punktuasyon, iyot tutmayan alanlardan servikal biyopsi forsepsi ile biyopsi alındı. Biyopsi parçaları formol içinde patoloji laboratuvarına gönderildi.

Hastaların yaş, doğum sayısı, menopoz durumu, CVS'te ASC-US tanısının nerede alındığı ve kolposkopik biyopsilerin histopatolojik sonuçları kaydedildi.

Verilerin analizinde SPSS 15.0 programı kullanıldı. Sonuçların değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma biçiminde, nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi.

SONUÇLAR

Çalışmada 101 hasta değerlendirildi. 11 hastanın (%10.9) CVS sonuçları dış merkezlere, 90 hastanın (%89.1) sonuçları ise hastanemize aitti. Çalışma grubunun ortalama yaşı 42.7 ± 7.45 'ti. Olgulardan üçü (%3) nullipar, 11'i (%10.9) primipar, 87'si (%86.1) ise multipardı. Ortanca parite sayısı 2'ydi (aralık 0-9). 17 hasta (%16.8) menopoz dönemindeydi.

Kolposkopik biyopsi yapılan hastaların sonuçları incelendiğinde sekiz hastada (%7.9) yetersiz materyal nedeniyle değerlendirme yapılamadığı, 31 hastanın (%30.7) ise sonuçlarının normal histopatolojik bulgular gösterdiği saptandı. Kronik servisit 41 hastada (%40.6) rapor edildi ve en sık tespit edilen biyopsi sonucuydu. İki hastada (%2) tanı skuamoz metaplazi, üç hastada (%3) ise tanı servikal polipti. Hastalardan 12'sinde (%11.9) kolposkopik biyopsi sonucunun düşük dereceli intraepitelya lezyon (LGSIL), dördünde (%4) yüksek dereceli intraepitelyal lezyon (HGSIL) olduğu tespit edildi (Tablo 1).

Kolposkopi sırasında tespit edilen anormal bulgular değerlendirildiğinde 50 olguda asetobeyaz epitel, 50 olguda lugol negatif alan, 1 olguda ise punktuasyon nedeniyle biyopsi yapıldığı görüldü (Tablo 2). Kolposkopide asetobeyaz alan veya lügol negatif alan saptanmasının LSIL ve HSIL için öngörü değerini belirlemek için pozitif prediktif değer (PPD), negatif prediktif değer (NPD), sensitivite, spesifite ve tanısall doğruluk hesaplaması yapıldı. Son olarak asetobeyaz alan ve lugol negatif alanların düşük ve yüksek dereceli tüm servikal intraepitelyal lezyonları belirleyebil-

Tablo 1—Kolposkopik Biyopsilerin Histopatolojik Sonuçları (n,%)

	n	%
Yetersiz materyal	8	7.9
Normal histopatolojik bulgular	31	30.7
Kronik servisit	41	40.6
Skuamoz metaplazi	2	2
Sevikal polip	3	3
LGSIL*	12	11.9
HGSIL**	4	4

*LGSIL: Düşük gradeli servikal intraepitelyal lezyon, **HGSIL: Yüksek gradeli servikal intraepitelyal lezyon.

me etkinliğini değerlendirmek için bu ölçümler tekrarlandı (Tablo 3). Kolposkopik incelemede asetobeyaz alanın görülmesinin PPD %15.2 oranında L-SIL ve H-SIL saptandı. Lugol negatif alan için bu oran %17'ydi.

TARTIŞMA

Günümüzde düşük dereceli sitolojik anormalliklerinin çoğunun kendiliğinden gerilediği bilinmektedir, ancak yüksek dereceli servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) histopatolojik tanısı alan hastaların önceki sitolojik değerlendirmelerinin üçte birinin ASC-US şeklinde rapor edilmektedir (12,13). Bu çalışmada 101 ASC-US tanısı alan hastanın kolposkopik biyopsi

Tablo 2—Kolposkopik Anormal Bulguların Histopatolojik Tanılara Göre Dağılımı (n)

	Asetobeyaz Alan	Lugol Negatif Alan	Puntuasyon
Yetersiz materyal	4	4	-
Normal histopatolojik bulgular	18	13	-
Kronik servisit	22	18	-
Skuamoz metaplazi	1	1	-
Sevikal polip	1	2	-
LGSIL†	6	6	-
HGSIL**	1	2	1

*LGSIL: Düşük gradeli servikal intraepitelyal lezyon, **HGSIL: Yüksek gradeli servikal intraepitelyal lezyon.

Tablo 3—Anormal Kolposkopi Sonuçlarının Histopatoloji Sonuçlarının Öngörüsündeki Rolü ve Doğruluk Oranları (%)

	LGSIL*	HGSIL**	LGSIL+HGSIL
PPD***			
Asetobeyaz alan	13	2	15.2
Lugol negatif alan	13	4	17
NPD****			
Asetobeyaz alan	87.2	93.6	80.8
Lugol negatif alan	87	95.7	82
Sensitivite			
Asetobeyaz alan	50	25	43
Lugol negatif alan	50	50	50
Spesifite			
Asetobeyaz alan	50.6	49.4	49.3
Lugol negatif alan	50	50.5	50.6
Tanısal doğruluk			
Asetobeyaz alan	50.5	48.3	48.3
Lugol negatif alan	50.5	49.4	50.5

*LGSIL: Düşük grade servikal intraepitelyal lezyon, **HGSIL: Yüksek grade servikal intraepitelyal lezyon, ***PPD: Pozitif prediktif değer, ****NPD: Negatif prediktif değer.

sonuçları 12 hastada (%11.9) LGSIL, dört hastada (%4) HGSIL şeklindeydi.

Literatürde sitoloji sonucu ASC-US olan hastaların histopatolojik değerlendirme sonuçlarının rapor edildiği çalışmalarda farklı sonuçlar sunulmaktadır. Fallani ve arkadaşlarının çalışmasında 358 ASC-US tanısı alan hastanın biyopsi sonuçlarında %36.3 CIN 1, %15.7 CIN 2-3, bir olguda insitu kanser, iki olguda invaziv kanser tespit edildi (14). Başka bir çalışmada ASC-US olgularının %9.5 oranında histopatolojik değerlendirmede CIN 2-3 tanısı aldığı gösterildi (15). Limpvanuspong ve arkadaşlarının, CVS sonucu ASC-US olan hastaları değerlendirdikleri çalışmada; normal patoloji sonucu, inflamasyon/servisit, LGSIL, HGSIL ve serviks kanseri tespit etme oranları sırasıyla; %30, %17.4, %42.5, %9.1 ve %0.9 olarak rapor edildi (16). ALTS (ASCUS/LSIL Triage Study) grubunun ASC-US'da yönetim stratejilerinin sonuçlarını karşılaştırdığı çalışmada, CIN 1 %14.5, CIN 2 %6.3, CIN 3 ve daha ileri histopatolojik tanılar ise %5.1 oranlarında saptandı (17).

Bu çalışmalarla karşılaştırıldığında, bizim çalışmamızda LGSIL tespit edilme oranları benzer, HGSIL tespit edilme oranları ise daha düşüktü. Ancak karşılaştırma yapılırken; bu çalışmalardan bazılarında uzun vadeli takip yapıldığı ve kümülatif insidans sonuçları verildiği veya yüksek riskli HPV DNA testinin de yapılması sayesinde gerçek pozitif vaka sayısının artmış olabileceği unutulmamalıdır (12,15,17). Serviks kanseri için ülkemiz düşük riskli bir bölge olarak tanımlanır ve Türkiye'de serviks kanserinin görülme sıklığı birçok dünya ülkesinin altındadır (18). Dolayısıyla kanser öncülü lezyonların da ülkemizde düşük oranlarda tespit edilmesi olasıdır.

Kolposkopinin spesifitesi %60'ın altındadır, bu durum beraberinde yüksek yanlış pozitiflik oranlarını getirir. Alınan biyopsilerin yaklaşık %50'si gereksizdir. Yanlış negatiflik oranları ise %20-40 arasındadır. Bununla beraber kolposkopinin HGSIL tespitinde yüksek sensitiviteye sahip olduğu bilinmektedir (19,20). Kolposkopinin anormal bulgularının histopatolojik sonuçlarını inceleyen bir çalışmada; asetobeyaz alan, lugol negatif alan ve anormal vasküler pattern mevcudiyetinin yüksek dereceli servikal intrepitelyal neoplaziler için tanısallık oranı sırasıyla %74, %58, %76 olarak bildirildi (20). Bu çalışmada tanısallık oranı asetobeyaz alanlar ve lugol negatif alanlar için yaklaşık %50 oranında tespit edildi

ve PPD'lerin düşük olduğu gözlemlendi. Bu durum gereksiz biyopsi alındığına işaret etmektedir. Asetobeyaz alan, düşük dereceli lezyonların kolposkopik görünümü olarak tanımlanır (21). Kolposkopide immatür squamoz metaplazi, rejenerasyon gösteren epitel, konjenital transformasyon zonu, HPV enfeksiyonu, CIN ve karsinomlar dahil olmak üzere; birçok lezyon asetobeyaz alan olarak görülebilir. Kolposkopinin sensitivitesinin düşük olmasının nedeni, kolposkopide en sık rastlanan patolojik bulgunun asetobeyaz alan olmasıdır. Lugol tutmayan alanlar ise immatür squamoz metaplazi veya CIN ile beraber olabilir (21,22). Puntuasyon ise yüksek dereceli CIN'i işaret eden daha sensitif bir bulgudur (21). Çalışmamızda bir hastada kolposkopide puntuasyon görüldü, bu hastanın histopatolojik sonucu HGSIL geldi ancak yetersiz vaka sayısından dolayı istatistiksel değerlendirme yapılamadı. Bu çalışmada kolposkopik muayene normal olduğu için biyopsi alınmamış hastaların sonuçları değerlendirilemediğinden; kolposkopi test tutarlılığı ve yanlış negatiflik, yanlış pozitiflik oranları hesaplanamadı.

ASC-US, CVS'de en sık rapor edilen anormal sonuçtur. ASC-US sitoloji sonucuna sahip hastaların, histopatolojik olarak normal veya invaziv karsinom arasındaki geniş bir spektrumda tanı alabilecekleri unutulmamalı; yönetim, takip ve tedavi şekilleri yeni çalışma ve teknolojiler ışığında geliştirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet* 2004;364(9430):249-256 .
2. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999 Mar 15;80(6):827-41.
3. Wright TC. Cervical cancer screening in the 21st Century: Is it time to retire PAP smear? *Clin Obstet Gynecol* 2006;50:313-323.
4. Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *CMAJ* 2001;164(7):1017-1025.
5. Ogilvie GS, van Niekerk DJ, Kraiden M, Martin RE, Ehlen TG, Ceballos K, Peacock SJ, Smith LW, Kan L, Cook DA, Mei W, Stuart GC, Franco EL, Coldman AJ. A randomized controlled trial of Human Papillomavirus (HPV) testing for cervical cancer screening: trial design and preliminary results (HPV FOCAL Trial). *BMC Cancer* 2010 Mar 24;10:111.

6. Franco EL, Ferenczy A, Franco EL. Is HPV testing with cytological triage a more logical approach in cervical cancer screening? *Lancet Oncology* 2006;7(7):527-529.
7. Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elf-gren K, Rådberg T, Strander B, Forslund O, Hansson BG, Hagmar B, Johansson B, Rylander E, Dillner J. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2009 Jan 21;101(2):88-99.
8. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki AB, Smith RA, Eyre HJ, Cohen C; American Cancer Society. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 2002 Nov-Dec;52(6):342-62.
9. Solomon D, Davey D, Kurman R. The 2001 Bethesda System Terminology for Reporting Results of Cervical Cytology. *JAMA* 2002;287:2114-19.
10. Jones BA, Novis DA. Follow-up of abnormal gynecologic cytology: a college of American pathologists Q-probes study of 16132 cases from 306 laboratories. *Arch Pathol Lab Med* 2000 May;124(5):665-71.
11. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D; 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007 Oct;197(4):346-55.
12. TOMBOLA Group. Biopsy and selective recall compared with immediate large loop excision in management of women with low grade abnormal cervical cytology referred for colposcopy: multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2009; 339: b2548.
13. Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ. Cost effectiveness of alternative triage strategies for atypical squamous cells of undetermined significance. *JAMA* 2002;287:2382-9.
14. Fallani MG, Penna C, Fambrini M, Marchionni M. Cervical cytologic reports of ASCUS and LSIL. Cyto-histological correlation and implication for management. *Minerva Ginecol* 2002; 54: 263-269.
15. Infantolino C, Fabris P, Infantolino D, Biasin MR, Venza E, Tositti G, Minucci D. Usefulness of human papillomavirus testing in the screening of cervical cancer precursor lesions: a retrospective study in 324 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000 Nov;93(1):71-5.
16. Limpvanuspong B, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Khunnarong J, Thavaramara T, Leelahakorn S. Prevalence of high grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) and invasive cervical cancer in patients with atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) from cervical pap smears. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2008;39 (4):737-744.
17. Solomon D, Schiffman M, Tarone R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomised trial. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(4):293-299.
18. Özgül N. (2007). "Türkiye'de serviks kanserinin durumu ve servikal kanser tarama çalışmaları", Türkiye'de kanser kontrolü içinde, Tuncer M (editör) (TCSB Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı yayınları), s.349-358.
19. Monsonogo J. Colposcopy: the value of HPV testing in clinical practice. *Gynecol Obstet Fertil* 2004 Jan;32(1):62-74.
20. Chua SM, Ching KC, Chan ST. Colposcopic index in assessment of cervical lesions. *Sing Med J* 1988;29:583-585.
21. Walker P, Dexeus S, DePalo G, et al. International terminology of colposcopy: An updated report from the international federation for cervical pathology and colposcopy. *Obstet Gynecol* 2003;101(1): 175-7.
22. Jordan J, Arbyn M, Martin-Hirsch P. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, part 1. *Cytopathology* 2008;19: 342-354.