

ASC-H (YÜKSEK DERECELİ LEZYONUN DIŞLANAMADIĞI ATİPİK HÜCRE) SİTOLOJİ SONUÇLARININ HİSTOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

HISTOLOGIC EVALUATION OF ATYPICAL SQUAMOUS CELLS-CANNOT EXCLUDE HIGH-GRADE SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL LESION (ASC-H) CYTOLOGY

Aykut Tuncer, Ali Ayhan

ÖZET

Amaç: Servikal sitolojisinde yüksek dereceli squamöz intraepitelial lezyon dışlanamayan atipik skuamöz hücreler (ASC-H) saptanan hastalarda histolojide servikal intraepitelial lezyon grade ≥ 2 (\geq CIN 2) tanısının belirleyicilerini ortaya koymaktır.

Material ve Metod: 2007- 2015 yıllarında servikal sitoloji sonucu ASC-H olup kolposkopi ile değerlendirilen olgular çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşı, paritesi, menapoz durumu, medeni hali, sigara kullanımı, yüksek riskli human papilloma virüs taşıyıcılığı (hrHPV) ileri doğru regresyon methodu ile analiz edildi. Anlamlılık $p < 0.05$ değerinde hesaplandı.

Bulgular: Sitoloji sonucu ASC-H olan 93 hastaya kolposkopik biyopsi yapıldı ve çalışma kapsamında değerlendirildi. Hastaların ortalama yaşı 39.37 ± 1.03 (20-63) olup 32 hasta (% 36.8) sigara kullanmaktaydı. HPV testi 30 hastada yapılmıştı ve 10 hastada (% 33.3) hrHPV tespit edildi. Kolposkopik histoloji tanısı sonucu 44 (% 47.3) hastada normal, 10 (% 10.8), hastada CIN 1, 24 (% 25.8) hastada CIN 2, 12 (% 12.9) hastada CIN 3, 3 hastada da (% 3.2) serviks kanseri tespit edildi. \geq CIN 2 saptanan hastaların ortalama yaşı (41.13 ± 10.45), \leq CIN 1 saptanan hastaların ortalama yaşı (36.92 ± 8.61)'ndan yüksekti ($p=0.042$). HrHPV (+) olan 10 hastadan 9'unda (% 90), buna karşın hrHPV (-) olan 20 hastadan 2'sinde (% 10) \geq CIN 2 lezyonu olup ($p < 0.001$), sigara kullanan 32 hastadan 18'inde (% 56.2), buna karşın sigara kullanmayan 55 hastadan 18'inde (% 32.7) \geq CIN 2 lezyon tespit edildi ($p < 0.03$). Regresyon analiz sonucuna göre tek belirleyici (+) hrHPV test olarak bulundu [vs. (-) hrHPVtest; OR 6.351; 95% CI 3.673-8.947, $p=0.014$].

Sonuç: HPV + olan ASC-H sitolojisine sahip kadınlarda \geq CIN 2 lezyon riski yüksek olduğundan kolposkopik muayene, biyopsi ve patolojik değerlendirme dikkatli yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: HPV, serviks kanseri, kolposkopi, ASC-H

ABSTRACT

Aim: To estimate predictors for histological diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia of grade ≥ 2 (\geq CIN 2) in patients with atypical squamous cells-cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H) on cervical cytology.

Materials and Methods: We retrospectively reviewed the patients with ASC-H who had undergone colposcopic biopsy between the years 2007-2015. Age, parity, menopausal status, marriage status, smoking habitus, high risk Human Papilloma Virus (hrHPV) status were analyzed with forward likelihood ratio method and significance was set at $p < 0.05$.

Results: 93 patients with ASC-H were undergone colposcopy-guided bioopsy. Mean age of the patients was 39.37 ± 1.03 (20-63). HPV test was performed to 30 patients and 10 (33.3 %) were HR-HPV positive (+). Histologic diagnosis were reported as normal in 44 (47.3 %), CIN 1 in 10 (10.8 %), CIN 2 in 24 (25.8 %), CIN 3 in 12 (12.9 %) and cervical cancer in 3 (3.2 %) patients. Mean age of \geq CIN 2 patients were 41.13 ± 10.45 compared with 36.92 ± 8.61 for \leq CIN 1 patients ($p=0.042$). 9 of 10 (90 %) HR-HPV (+) patients and 18 of 32 (56.2 %) smokers had \geq CIN 2 lesions whereas two of 20 (10 %) HR-HPV negative (-) patients and 18 of 55 (32.7 %) non-smokers had \geq CIN 2 lesions (p values were, < 0.001 and 0.03 for HR-HPV and smoking status, respectively). According to regression analysis (+) HR-HPV test was the only predictor [vs. (-) HR-HPVtest; OR 6.351; 95% CI 3.673-8.947, $p=0.014$].

Conclusion: Colposcopic evaluation, biopsy and histological diagnosis should be performed carefully for ASC-H patients, especially if they are HR-HPV positive.

Key Words: HPV, cervical cancer, colposcopy, ASC-H.

Geliş Tarihi: 06/12/2017

Kabul Tarihi: 09/12/2017

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

İletişim: Dr. Aykut Tuncer

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel: 0 532 435 65 07

E-posta: aykuttuncer@hotmail.com

Giriş

Serviks kanseri dünya genelinde gelişmiş ülkelere nazaran özellikle tarama kontrol programları yetersiz gelişmemiş ülkelerde daha sıklıkla izlenmekte ve mortaliteye neden olmaktadır (1). Tarama programları servikal intraepitelial neoplazilerin (CIN) erken tanısını sağlamakta ve bu sayede toplumda serviks kanseri insidansı azalmaktadır (2). Serviks kanseri taramasında dünya genelinde sitoloji ile tarama uzun yıllardır başarı ile yapılmaktadır. Ancak yüksek dereceli skuamöz intraepitelial lezyon dışlanamayan atipik skuamöz hücreler (ASC-H) nispeten yeni bir kavram olup ilk olarak 2001 yılında Bethesda Sistemi içerisinde sunulmuştur (3). Tanımlanması patologlar arası farklılıklar göstermekte olup serviks sitolojileri raporlarında prevalansı % 0.4 kadardır (4). Az rastlanıyor olsa da oldukça geniş bir aralıkta (% 12-% 68), önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler (ASC-US) ve yüksek dereceli skuamöz intraepitelial lezyon (HSIL) arasında \geq CIN 2 ile birliktelik gösterir (3,5-8).

ASC-H tanısının seyrek olması, tanımlanmasında klinisyenler arası farklılıklar olabilmesi ve kolposkopik biyopsi sonucunun \geq CIN 2 için geniş bir aralıkta bulunması ASC-H yönetiminde karşılaşılan güçlüklerdir. Bu nedenlerle bu çalışmada amacımız ASC-H sitolojisine sahip hastalarda \geq CIN 2 (CIN grade 2 ve üstü lezyonlar) için belirleyici faktörleri ortaya koyarak klinisyenlere yardımcı olmaktır

Material ve Method

01.01.2007-31.12.2015 yılları arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi polikliniğinde smear sonucu ASC-H olup kolposkopi ile değerlendirilen hastalar çalışma kapsamında değerlendirildi. Hastaların yaşı, paritesi, menapoz durumu, medeni hali, sigara kullanımı, hrHPV test sonucu gibi özellikleri hastane verileri taranarak kaydedildi. Konvansiyonel sitoloji ve kolposkopik biyopsi en uygun koşullarda, çoğunlukla menstrüel dönemin proliferatif fazında, jinekolojik enfeksiyonun tedavisi ve iki günlük cinsel perhiz sonrası gerçekleştirilmiştir.

Tüm sitolojik ve patolojik örnekler deneyimli jinekolojik patologlar tarafından değerlendirilmiştir. Patoloji sonuçları normal, CIN 1, CIN 2, CIN 3, servikal kanser olarak kaydedildi. Hastalar kolposkopik biyopsi sonuçlarına göre \leq CIN 1 ve \geq CIN 2 olarak iki gruba ayrıldı. \leq CIN 1 lezyonlar CIN 1 ve normal sonuçları, \geq CIN 2 lezyonları CIN 2, CIN 3 ve serviks kanserini içermekteydi.

Tüm istatistiksel analizler SPSS 22.0 for Windows programı (SPSS, Inc., Chicago, IL) kullanılarak yapıldı.

Kolposkopik biyopside \geq CIN 2 lezyon bulunması hedef değişken olarak belirlendi. Sürekli değişken yaş iken, kategorik değişkenler parite (nullipar, \geq 1) menapoz durumu (premenapoz, postmenapoz), hrHPV taşıyıcılığı (+,-), sigara kullanımı (var, yok) istatistiksel incelemeler kapsamında değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılımı incelenip ortalama değeri ile kategorik değişkenler ise sayı ve oran değerleri ile belirtildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında kıkare testi kullanıldı. Tek yönlü analizde $p \leq 0.1$ çıkan değişkenler lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Lojistik regresyon analizinde $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Çalışma kapsamında 93 hasta değerlendirildi. Hastaların ortalama yaşı 39.37 ± 1.03 idi. Olguların çoğu doğum yapmış olup (% 58), % 34'ü sigara kullanmaktaydı. HPV testi 30 hastada mevcut olup büyük çoğunluğunda (% 66.7) (-) olarak tespit edildi. Olguların demografik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Kolposkopik biyopsi sonucuna göre 93 hastadan 39'unda (% 42) \geq CIN 2 lezyonu tanısı konuldu. Kolposkopik biyopsi sonrasında \leq CIN 1 ve \geq CIN 2 sonucuna göre klinik parametrelerin karşılaştırılması Tablo 2'de gösterilmiştir. Tekdeğişkenli analiz sonucuna göre anlamlı çıkan değerler yaş, sigara kullanımı ve hrHPV (+) test sonucu lojistik regresyon analiz ile değerlendirilmiştir. Lojistik regresyon analizi sonucu ASC-H'lı hastalarda kolposkopik biyopside \geq CIN 2 lezyon riskini artıran tek faktör hrHPV taşıyıcılığı (odds ratio [OR] 6.351; 95% confidence interval [CI]; 3.673-8.947; $p < 0.001$) olarak bulundu. ASC-H'lı hastalarda kolposkopik biyopside \geq CIN 2 lezyon riskini artıran faktörlerin lojistik regresyon analizi Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 1 • Olguların demografik özellikleri

| | Parametreler | Değerler (%) |
|-------------------------------|---------------------------|--------------------|
| Yaş | Mean \pm Sd | 39.37 \pm 1.03 |
| Parite | Nullipar \geq 1 | 39 (42) 54 (58) |
| Menapoz durumu | Premenapoz Postmenapoz | 74 (79) 19 (21) |
| Sigara kullanımı ^a | Var Yok | 32 (34) 55 (59) |
| HrHPV ^b | + | 10 (33) |
| | - | 20 (67) |

^a6 hastada data eksikliği mevcuttur,

^bHPV testi 30 hastada mevcuttur.

HrHPV, Yüksek riskli Human papilloma virüs

Tablo 2 • Kolposkopik biyopsi sonrasında \leq CIN 1 ve \geq CIN 2 sonucuna göre klinik parametrelerin karşılaştırılması

| Parametreler | | Kolposkopik biyopsi sonucu | | Tek değişkenli analiz |
|------------------|-------------|----------------------------|-------------------|-----------------------|
| | | \leq CIN 1 | \geq CIN 2 | P değeri |
| Yaş | Mean | 36.92 \pm 8.61 | 41.13 \pm 10.45 | 0.042 |
| Parite | Nullipar | 21 | 18 | 0.258 |
| | \geq 1 | 39 | 15 | |
| Menapoz Durumu | Premenapoz | 39 (53) | 35 (47) | 0.106 |
| | Postmenapoz | 15 (79) | 4 (21) | |
| Sigara kullanımı | Var | 14 (44) | 18 (56) | 0.032 |
| | Yok | 37 (67) | 18 (33) | |
| HrHPV | + | 1 (10) | 9 (90) | <0.001 |
| | - | 18 | 2 | |

Tablo 3 • ASC-H'lı hastalarda kolposkopik biyopside \geq CIN 2 lezyon riskini artıran faktörlerin lojistik regresyon analizi

| | S.E | Wald | df | P | OR | 95% CI for OR | |
|----------|-------|-------|----|-------|-------|---------------|-------|
| | | | | | | Alt | Üst |
| Yaş | 1.120 | 3.472 | 1 | 0.062 | 1.23 | 0.633 | 2.12 |
| hrHPV(+) | 2.577 | 6.075 | 1 | 0.014 | 6.351 | 3.673 | 8.947 |
| Sabit | 4.804 | 3.252 | 1 | 0.071 | 8.664 | | |

Hosmer and Lemeshow test değeri: 0.907

Nagelkerke R square test değeri: 0.790

Kısaltmalar: \geq CIN 2, servikal intraepitelial grade 2 ve üstü lezyon; hrHPV, yüksek riskli Humanpapilloma virüs testi; (+), pozitif; SE, standard error; df, degrees of freedom; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

Tartışma

Serviks sitolojisinde ASC-H saptanan olgularda kolposkopik biyopsi sonucunda \geq CIN 2 için öngörücü faktör hrHPV taşıyıcılığı (odds ratio [OR] 6.351; 95 % confidence interval [CI]; 3.673–8.947; $p < 0.001$) olarak bulunmuştur.

Amerikan Kolposkopi ve Servikal Patoloji Derneği (ASCCP) ASC-H sitolojisi bulunan kadınların HPV sonucuna bakılmaksızın kolposkopi ile değerlendirilmesini önermektedir (9). ASCCP değerlendirmesi sonucu HPV(-) ASC-H hastalarında serviks kanseri riskinin öngörülenden fazla olduğu, ASC-H hastalarında HPV testinin de yüksek oranda (+) olduğu belirtilerek HPV testi yapılmasını önermemekte, takip yerine de kolposkopik muayene yapılmasını önermektedir (9). Ancak buna karşın hastalara kolposkopi yapılmış olsa dahi HPV testi ile de değerlendirilmesi gerektiğini savunan merkezler de bulunmaktadır (10-12). Gilani ve ark. ASC-H saptanan hastalarda refleks HPV testinin CIN tanısı için pozitif prediktif değerini % 87.2 olarak bulmuş ve bu hastaların dikkatle takip edilebileceğini önermişlerdir (8). Xu ve ark. yeni yayımlanan meta-analizlerinde ASC-H sitolojisine sahip hastalarda, HPV testinin faydasını araştıran 25 çalışmayı incelemişlerdir (13). Hybrid Capture-2 HPV testinin \geq CIN 2 tanısı için

sensitivitesini % 93, spesifitesini ise % 45 olarak bulmuşlardır. Xu ve ark. meta-analizlerinde ASC-H hastalarının % 34'ünün \geq CIN 2, % 20'sinin de \geq CIN 3 ile birlikte olduğunu (+) HPV testi ile bu sonuçların \geq CIN 2 için % 47'ye \geq CIN 3 için % 48'e çıktığını, (-) HPV testi ile de \geq CIN 2 için % 8'e \geq CIN 3 için % 5'e düştüğünü göstermişlerdir (16). Xu ve ark. hrHPV DNA testi ve p16^{INK4a} testinin HC2'ye oranla daha yüksek spesifiteleri nedeni ile tercih edilebileceğini ve bu testlerin negatif olmaları durumunda 6-12 ay sonrasında tekrar kontrol edilebileceğini ama bu kararı ülkelerin kendi verilerine göre vermesi gerektiğini önermişlerdir (13). ASC-H sitolojisine sahip kadınlarda hrHPV pozitif oranı, toplumlar arası geniş bir aralıkta seyretmekte (% 51-90) olup bizim çalışmamızda HPV çalışılan 30 hastadan 10'unda hrHPV (+) tespit edilmiştir. ASC-H sitolojisine sahip kadınlarda \geq CIN 2 prevelansının geniş bir aralıkta (% 13-66, ortalama değer % 34) seyrettiği gösterilmiştir (13). Bizim çalışmamızda da bu değer % 42 olarak bulunmuştur.

Gilani ve ark. ile Patton ve ark. çalışmalarında ileri yaşın ASC-H hastalarında CIN için belirleyici bir risk faktörü olduğunu bulmuşlardır (8,14). Patton ve ark. 40 yaş üstünün, Gilani ve ark. 49 yaş üstünün CIN için risk teşkil ettiğini göstermişlerdir (8,14). Bizim çalış-

mamızda \geq CIN 2 saptanan hastalarda ortalama yaş 41.13 ± 10.45 , \leq CIN 1 saptanan hastalarda ise ortalama yaş 36.92 ± 8.61 olarak bulunmuştur ($p=0.042$). Ancak lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde ileri yaşın HPV'ye bağımlı olarak \geq CIN 2 sonucunu etkileyen bir faktör olduğu görülmektedir.

Çalışmamızın retrospektif tasarımından dolayı olgulara serviks kanseri etiolojisinde rol oynayan ilk cinsel ilişki yaşı, partner sayısı, korunma yöntemi tipi ve süresi gibi durumları ortaya koyamamaktayız. HPV testi ise ancak bir kısım olguda kotest olarak sitoloji ile birlikte çalışılmış olduğundan, limitli hasta sayısı çalışmamızın eksik kalan unsurları arasında yer almaktadır.

Sonuç olarak çalışmamıza göre, hrHPV taşıyıcısı ASC-H sitolojisine sahip hastalar hrHPV taşımayan hastalara oranla, \geq CIN 2 lezyonları için 6.351 kat daha fazla riske sahiptir. Çalışmamız ve mevcut literatür değerlendirildiğinde ASC-H hastalarında yüksek oranda \geq CIN 2 lezyon riski bulunduğundan ASC-H hastalarında kolposkopik değerlendirme vazgeçilmez bir basamaktır. HPV testinin ASC-H hastalarında uygulanması sitoloji ve kolposkopide ki hata ve uyumsuzlukları en aza indirme yönünde bizleri yönlendirebilir. Ülkemizde ulusal serviks kanseri taramasının uygulanması ile birlikte ilerleyen yıllarda ASC-H'lı hastalarda HPV testinin değerini içeren yapılacak geniş serili çalışmaların yalnız ülkemizde değil dünya genelinde de bilime katkı yapacağı inancındayız.

Teşekkür

Olguların verilerinin sunulmasında emeği geçen hastanemiz patoloji bilim dalı, laboratuvar ve arşiv çalışanlarına teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence worldwide in 2012: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
2. Ciatto S, Cecchini S, Iossa A, et al. Trends in cervical cancer incidence in the district of Florence. *Eur J Cancer* 1995;31A(3):354-5.
3. Solomon D, Davrey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287: 2114-9.
4. Davey DD, Greenspan DL, Kurtycz DF, Husain M, Austin RM. Atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion: review of ancillary testing modalities and implications for follow-up. *J Low Genit Tract Dis* 2010; 14: 206-14.
5. Galliano GE, Moatamed NA, Lee S, Salami N, Apple SK. 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;55:167-172
6. Mokhtar GA, Delatour NL, Assiri AH, Gilliatt MA, Senterman M, Islam S. Atypical squamous cells, cannot exclude high- grade squamous intraepithelial lesion: cyto-histologic correlation study with diagnostic pitfalls. *Acta Cytol* 2008;52:169-177
7. McHale MT, Souther J, Elkas JC, Monk BJ, Harrison TA (2007) Is atypical squamous cells that cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion clinically significant? *J Low Genit Tract Dis* 11:86-89
8. Gilani SM, Tashjian R, Fathallah L. Cervical cytology with a diagnosis of atypical 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: 645-8.
9. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, 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.
10. Wu HH, Allen SL, Kirkpatrick JL, Elsheikh TM. Reflex high-risk human papilloma virus DNA test is useful in the triage of women with atypical squamous cells cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion. *Diagn Cytopathol*. 2006; 34:707-10.
11. Reid-Nicholson M, Gatscha RM, Riedel ER, Lin O. Atypical squamous cells, cannot exclude high grade intraepithelial lesion (ASC-H): Does HPV matter? *Diagn Cytopathol* 2007; 35:1-5.
12. Liman AK, Giampoli EJ, Bonfiglio TA. Should women with atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion, receive reflex human papillomavirus-DNA testing? *Cancer* 2005; 105:457-60.
13. Xu L, Verdoodt F, Wentzensen N, Bergeron C, Arbyn M. Triage of ASC-H: a meta-analysis of the accuracy of hrHPV testing and other markers to detect cervical precancer. *Cancer Cytopathol* 2016; 124(4):261-272.
14. Patton AL, Duncan L, Bloom L, Phaneuf G, Zafar N. Atypical squamous cells, cannot exclude a high-grade intraepithelial lesion and its clinical significance in postmenopausal, pregnant, postpartum, and contraceptive-use patients. *Cancer* 2008; 114:481-488.