

HUMAN PAPILOMA VİRUS TARAMA TESTİ POZİTİF SERVİKAL SİTOLOJİK TARAMASI NEGATİF VEYA ÖNEMİ BELİRENMİYEN ATİPİK SQUAMOZ HÜCRE SAPTANAN HASTALARIN REİD İNDEKSİ KULLANILARAK SINIFLANDIRILMIŞ KOLPOSKOPİK BULGULARININ HİSTOPATOLOJİK SONUÇLARLA KARŞILAŞTIRILMASI

Comparison of Colposcopic Findings Using Reid Index of Patients with Cervical Cytological Screening Negative Atypical Squamous Cell Undetermined Significance, Positive Human Papilloma Virus Screening Test with and Histopathological Results

Roya KARİMOVA¹(0000-0003-0258-9894), Emine KARABÜK²(0000-0003-2055-3000), Güler ATEŞER³ (0000-0002-9649-4062), Pınar KADİROĞULLARI¹(0000-0002-3268-4940)

ÖZET

Amaç: Jinekolojik kanserler arasında tarama testi olan tek malignite serviks kanseridir. Tarama testi olarak smear ile sitoloji bakılması ve Hpv tiplendirilmesi kullanılmaktadır. Serviks kanserlerinin %90'dan fazlasında Hpv pozitifliği saptanmaktadır. Çalışmamızda amaç servikal sitolojisi negatif veya ASCUS olarak yorumlanan, HPV DNA taraması pozitif olan hastaların kolposkopi sonuçlarını Reid indeksi yardımıyla yorumlayıp, elde edilen sonuçların histopatoloji ile karşılaştırılması ve tek başına HPV pozitifliğinin preinvaziv veya invaziv hastalığı tanımlayıp kolposkopiye referans edilmesinin gerekliliğini araştırmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** 2015-2017 yılları arasında SBÜ İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesinde sitolojisi negatif veya ASCUS olan, HPV DNA sonucu pozitif olan 30-65 yaş arası hastalar çalışmaya dahil edildi. Yapılmış kolposkopilerin kolpofotoğrafları ve histopatolojik biyopsi sonuçları hasta kayıt sisteminden çıkarıldı. Kolpofotoğraflar Reid indeksine göre sınıflandırılıp, histopatolojik sonuçlarla kıyaslandı. Reid İndeks skorlaması kullanılarak displazi derecesinin tahmini LGSİL, HGSİL ve invaziv hastalık şeklinde sınıflandırıldı.

Bulgular: Sitolojisi normal veya ASCUS, hr-HPV DNA (yüksek risk HPV DNA) sonucu pozitif olan 150 hasta taranmıştır. Kadınların yaş ortalaması 42.9 ± 8.5 idi. Hastaların %88.7'i sitoloji normal/HPV pozitif, %11.3'ü ASCUS/HPV pozitif. Sitolojisi normal olan grupta %59.3 oranında HPV 16, 18 pozitifliği izlendi. ASCUS grubunda %5.3 oranında HPV 16 ve/veya 18 pozitifliği tespit edildi. Diğer hr-HPV pozitifliği %3.3 olarak görüldü. Reid indeks skalasına göre 0-2 puan alan hasta oranı %70, 3-5 puan %20.7, 6-8 puan %8.7 olarak hesaplanmıştır. Histopatolojik sonuçlara baktığımızda %82 normal, %10.7 HGSİL, %1.3 LGSİL, %1.3 servikal karsinom olarak gözlemlenmiştir.

Sonuç: Reid indeksi kullanılarak yapılan displazi tahmini ile kesin histoloji sonuçlarındaki displazi tahmini arasında uyum vardır. Kolposkopi bir sekonder tanı testi olarak anormal smear sonucu olan olgularda servikste en şüpheli alanı belirleme ve lezyondaki displazi derecesini tahmin etmede yararlıdır. Çalışmamız sitoloji sonucunun normal olduğu hastalarda yüksek oranda servikal displazi, hatta kanser vakalarının HPV DNA ile yakalanabildiğini göstermektedir. Kolposkopinin belli kriterleri olan bir skorlama sistemi ile yapıldığı takdirde histopatoloji sonuçları ile daha yüksek korelasyon gösterdiği görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Serviks kanseri; Kolposkopi; Reid indeksi; Histopatoloji; Smear

ABSTRACT

Objective: Cervical cancer is the only malignancy having screening test among gynecologic cancers. Cervical cytology and Hpv typing are used as screening tests. Hpv positivity is detected in more than 90% of cervical cancers. The aim of our study is to evaluate the colposcopy results of patients with negative cervical cytology or ASCUS and positive HPV DNA screening with the help of Reid index, to compare the results with histopathology and to identify the HPV positivity alone and to refer to colposcopy.

Material and Methods: Patients between 30-65 years of age who had negative cytology or ASCUS with positive HPV DNA result at SBU Istanbul Training and Research Hospital between 2015-2017 were included in the study. Colpophotograph and histopathological biopsy results of colposcopies were collected from the patient registry system. Colpophotographs were classified according to Reid index and compared with histopathological results. Estimation of dysplasia level by using Reid Index scoring was classified as LGSİL, HGSİL and invasive disease.

Results: 150 patients with normal cytology or ASCUS and with positive hr-HPV DNA (high risk HPV DNA) results were analyzed. The mean age of the women was 42.9 ± 8.5 years. Cytology was normal / HPV positive in 88.7% and ASCUS / HPV positive in 11.3%. HPV 16, 18 positivity was observed in 59.3% of the group with normal cytology. HPV 16 and / or 18 positivity was detected in 5.3% of ASCUS group. The other hr-HPV positivity was 3.3%. The rate of patients who scored 0-2 points according to the Reid index scale was calculated as 70%, 3-5 points as 20.7%, 6-8 points as 8.7%. When histopathological results were evaluated, 82% normal, 10.7% HGSİL, 1.3% LGSİL, 1.3% cervical carcinoma were observed.

Conclusion: There is a correlation between the prediction of dysplasia using the Reid index and the prediction of dysplasia in definite histology results. Colposcopy is useful as a secondary diagnostic test in determining the most suspicious area of the cervix and predicting the degree of dysplasia in the lesion in patients with abnormal smear results. Our study shows that cervical dysplasia and even cancer cases can be detected by HPV DNA in patients with normal cytology results. Colposcopy showed a higher correlation with histopathological results if performed with a scoring system with certain criteria.

Key words: Cervix cancer; Colposcopy; Reid index; Histopathology; Smear

¹Acıbadem Üniversitesi Atakent Hastanesi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Kliniği, İstanbul/TÜRKİYE

²SBÜ İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Kliniği, İstanbul/TÜRKİYE

Roya KARİMOVA, Op. Dr.
Emine KARABÜK, Dr. Öğr. Üyesi
Güler ATEŞER, Op. Dr.
Pınar KADİROĞULLARI, Op. Dr.

İletişim:

Pınar KADİROĞULLARI M.D
Acıbadem University Atakent Hospital,
Department of Obstetrics and Gynecology,
Istanbul/TURKEY
Tel: +90505 494 72 35
e-mail:
pinarsezer33@hotmail.com

Geliş tarihi/Received:31.08.2019
Kabul tarihi/Accepted: 30.09.2019
DOI: 10.16919/bozoktip.604613

Bozok Tıp Derg 2019;9(4):141-150
Bozok Med J 2019;9(4):141-150

Giriş

Serviks kanseri tüm dünyada kadınlar arasında meme ve kolorektal kanserden sonra üçüncü sırada yer almaktadır [1]. Dünyada her yıl ortalama 530.000 yeni serviks kanseri vakası görülmektedir [2]. Serviks kanseri taramasında kullanılan sitoloji testi, serviks kanseri insidansında ve buna bağlı ölüm oranlarında düşüşe başarılı bir şekilde katkıda bulunmuştur. Sitolojik tarama yöntemlerinin rutin kullanıma girmesinden sonra önce, kansere bağlı ölüm sebeplerinden ikinci sırada yer alan serviks kanseri günümüzde Amerika Birleşik Devletlerinde insidans açısından 11. sıraya, mortalite açısından 13. sıraya gerilemiştir [3]. Aynı şekilde Globocan verilerine göre 2008 yılında yapılan araştırmada Türkiyede servikal kanser tüm kanserler içinde 8. sırada yer almakta, insidansı 4.2/100.000, mortalitesi ortalama 1.6/100.000 olmaktadır. Türkiyede her yıl 1450 yeni vaka tespit edilmekte ve 560 ölüm görülmektedir. (<http://globocan.iarc.fr/>). Serviks kanseri tarama yöntemleri geliştirilmesine rağmen, halen dünyada önemli sağlık sorunu olarak kalmaya devam etmektedir. Servikal kanser, preinvaziv lezyonların yavaş ilerlemesi nedeniyle latent evresi uzun süren bir hastalıktır [4]. Zamanında tanı konması ve doğru müdahaleler ile %100 küratiftir. Fakat gecikmiş tanılarda mortalite oranı çok yüksek olabilmektedir. Preinvaziv lezyonlarda 5 yıllık yaşam beklentisi %100 iken, erken lokalize lezyonlarda %92, uzak metastazda %15-den az bulunmuştur [5].

Servikal taramanın amacı prekanseröz lezyonları tespit etmek, CIN2, CIN3 zamanında teşhis edip tedavi etmek ve böylelikle servikal karsinomu önlemektir. Servikal smearin spesifitesi yüksek, fakat sensitivitesi düşüktür. Bununla birlikte, yeni kılavuzlar sitoloji testine ek olarak HPV DNA testinin yapılmasını desteklemektedir (cotest) (6). HPV DNA, birçok ülkede serviks kanseri tarama programlarına dahil edilerek taramaları güçlendirmektedir. Üstelik, HPV'nin taramaya eklenmesi; tarama aralığını sitoloji testinin tek başına kullanıldığı her 3 yıllık süreçten 5 yıla kadar uzatmaktadır. Ancak bu durum, ilk 2 yıl içinde kendiliğinden gerileyen geçici HPV enfeksiyonlu kadınlarda potansiyel olarak aşırı kolposkopi ve aşırı tedavi riskini ortaya çıkacaktır (6). Bu nedenle, HPV pozitifliği olan kadınlarda, gerçek prekanseröz lezyonları belirlemek için sekonder tarama

ile en iyi şekilde nasıl triyaj yapılacağı servikal kanser taramasında halen bir sorun olarak görülmektedir (5). Yüksek kaliteli sitoloji tarama programları, eğitilmiş sitopatologların az olması, sınırlı sağlık kaynaklarının ya da düşük gelirli ülkelerdeki alt yapıların zayıf olması nedeniyle sıklıkla kullanılamaz.

Kolposkopi bulguları Reid ve Scalzi tarafından önerilen skorlama sistemi ile sınıflandırılmaktadır. Reid indeksi lezyonun rengi, margini, atipik damarlanma varlığı ve tipi, iodin tutma derecesi ile hesaplanmaktadır [7]. Çalışmamızda smear sonucu negatif veya ASCUS (önemi belirlenemeyen atipik squamoz hücreler), HPV DNA tarama sonucu pozitif olan hastaların kolposkopi bulgularını Reid indeksine göre sınıflandırıp, elde edilen verileri histopatoloji sonuçları ile karşılaştırmayı ve tek başına HPV pozitifliğinin ve Reid skorlaması kullanarak değerlendirilen kolposkopi bulgularının preinvaziv hastalığı tanımlamadaki rolünü araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde retrospektif kohort çalışması olarak planlandı. Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan alınan onay alındı. Çalışmamız 2000 yılında revize edilmiş ve 1975 yılında kabul edilmiş Helsinki Deklarasyonu'na uygun etik kurallar çerçevesinde yapıldı. Hastanemize 2015-2017 yılları arasında başvuran 30-65 yaş arası sitoloji sonucu negatif ya da ASCUS, HPV DNA tarama sonucu pozitif olan kadınlar dahil edildi. Avrupa birliği kılavuzuna göre 30 yaş altında primer HPV taraması önerilmediği için bu yaş grubu ve; histerektomize, daha önceden konizasyon geçiren hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Sitolojik tarama, sıvı bazlı ve konvansiyonel sitoloji ile yapılmıştı. HPV DNA taraması KETEM ve Aile Sağlığı Merkezleri tarafından uygulanmıştı. SBÜ İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi HPV DNA pozitif olan hastalar için kolposkopik muayenede referans hastane olma özelliği taşıdığından tarama sonucu pozitif olan hastalar tarafımıza yönlendirilmişti. Kolposkopiler Leisegang marka kolposkopla yapılmış olup tüm patoloji sonuçları hastanemiz patoloji kliniğinde yorumlanmıştır.

Hastanemiz HBYS sistemi ve kolpofotoğraflar taranarak uygun özelliğe sahip 150 hasta çalışmaya dahil edildi. Kolpofotoğraflar taranarak, Kolposkopik Reid İndeksi yardımı ile histolojik tahmin yapıldı. Kolposkopik histoloji tahmini negatif, LSIL (low grade servikal intraepitelyal neoplazi), HSIL (high grade servikal intraepitelyal neoplazi) ve invaziv kanser şeklinde sınıflandırıldı. Histolojik sonuçlar da yine aynı şekilde sınıflandırıldı. Düşük gradeli lezyonlar CIN1, yüksek gradeli lezyonlar CIN2,3'e karşılık gelmekteydi.

Reid İndeksi kullanılarak yapılan kolposkopik histoloji tahmini ile biyopsi sonuçları karşılaştırıldı. Bu şekilde kolposkopinin sitolojisi negatif ve ASCUS, HPV DNA tarama testi pozitif olan hastalardaki histoloji sonucunu tahmin edebilmedeki etkinliği, ayrıca kolposkopik tahmin ile nihai histolojik tanı arasındaki korelasyon araştırıldı. Ayrıca lezyonda spesifik bulgular ile artmış Reid indeks derecesi ve şiddetli displazi ya da invaziv kanser arasındaki ilişki araştırıldı. Reid indeks skorları; Skor 0-2: CIN1, Skor 3-4: Overlap CIN1-2, Skor 5-8: CIN2-3 olarak değerlendirildi (Figure 1).

Reid İndeks skalası

<u>Özellik</u>	<u>0 puan</u>	<u>1 puan</u>	<u>2 puan</u>
<u>Asetowhite alanın rengi</u>	Düşük boyanma Transparan görünüm	Parlak yüzeyli Gri – beyaz	Donuk İnci beyazı
<u>Lezyon marjini ve yüzey konfigurasyonu</u>	Çentikli, pürüzlü, annuler lezyonlar Belirsiz sınırları olan flat lezyonlar lezyon	Konturları düzgün olan lezyonlar demarkasyon hattı olan	Yuvarlak, internal
<u>Damarlar</u>	Uniform düzgün damarlar Kötü şekillenmiş ince mozaizm ya da punktuasyon ya da mikropailler ve mikrokondilom	Damar görülmemesi Kaba mozaik ya da punktuasyon	İyi tanımlanan
<u>İodin ile boyanma</u>	Pozitif iodin alınımi	Kısmi iodin alınımi	Negatif

Skor 0-2: CIN 1 Skor 3-4: Overlap CIN 1-2 Skor 5-8: CIN 2-3

Figür 1 . Reid İndeks Skalası

Veriler bilgisayar ortamında sınıflandırıldı ve IBM Statistical Package for the Social Sciences versiyon 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak analiz edildi. Sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenler için yüzde ve sayı değerleri verildi. Grupların normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi ve dağılım sonucuna göre ortalamaların karşılaştırılması için Mann Whitney U veya Student T testi uygulandı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Ki-kare ve

Fisher's exact testleri kullanıldı. Sonuçlarda $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya sitoloji sonucu negatif veya ASCUS, HPV DNA tarama sonucu pozitif 150 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 42.9 ± 8.5 'tu. Hastaların demografik ve sosyokültürel özellikleri, sitoloji ve HPV tiplendirme sonuçları tablo 1 de görülmektedir.

Tablo 1. Hastaların demografik ve sosyokültürel özellikleri, sitoloji ve HPV tiplendirme sonuçları

	Mean ± SD (min- max)
Yaş	42.9 ± 8.5 (30-62)
Medeni durum	
Evli	115 (76.7%)
Bekar	35 (23.3%)
Öğrenim durumu	
Okuryazar değil	2 (1.3%)
İlköğretim	131 (87.3%)
Lise	13 (8.7%)
Yükseköğretim	4 (2.7%)
Sitoloji	
Normal	133 (88.7%)
ASCUS	17 (11.3%)
Sitoloji nr HPV 16 veya 18	89(59.3%)
Sitoloji nr HPV diğer	35 (23.3%)
Sitoloji nr HPV tipi bilinmeyen	9 (6.0%)
ASCUS HPV 16 veya 18	8 (5.3%)
Sitoloji ASCUS HPV diğer	5 (3.3%)
Sitoloji ASCUS HPV Bilinmeyen	4 (2.7%)
HPV	
Tip 16+	63 (42.0%)
Tip 16 ve18+	20 (13.3%)
Tip 18 +	14 (9.3%)
Diğer riskli tipler	40 (26.7%)
Tipi bilinmeyenler	13 (8.7%)
Cerrahi ek işlem	
Cerrahi işlem gerektirmeyenler	110 (73.3%)
LEEP	27 (18.0%)
LEEP önerilmiş hasta gelmemiş	12 (8.0%)
TAH+BO	1 (0.7%)
Histopatolojik Sonuç	
İşlem yok	123 (82.0%)
High Grade Lezyon	7 (4.7%)
Low Grade lezyon	2 (1.3%)
Negatif Sonuç	6 (4.0%)
Karsinom	2 (1.3%)
High grade glandüler tutulum	9 (6.0%)
Low grade glandüler tutulum	1 (0.7%)

Sitoloji sonuçlarının %88,7'si normal, %11,3'ü ASCUS olarak bulundu. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar için %59,3'ü HPV 16/18 pozitif ve normal sitoloji; %23,3'ü diğer hr-HPV ve normal sitoloji; %6'sı HPV DNA tarama sonucu pozitif, fakat tipi belli olmayan ve normal sitoloji olarak raporlandı. Sitoloji sonucu ASCUS olan hastalar için ise toplam hastaların %5,3'ünde HPV 16/18; %3,3'ünde diğer hr-HPV; %2,7'sinde tipi belli olmayan HPV pozitif olarak sonuçlandı.

Tablo 2'da kolposkopik Reid indeksine göre hastaların dağılımı gösterilmiştir. Kolpofotoğrafların değerlendirmesi sonucu olguların %70'i 0-2 puan, %8,7'si 3-4 puan, %21,3'ü 5-8 puan aldılar. Sitoloji normal ve ASCUS olan bu iki grup arasında hastaların yaşları, medeni durum ve eğitim durum dağılımları anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir.

Table 2. Reid indeks puanına göre hastaların dağılımı.

	n	%
Reid indeks puanı		
0-2	105	70,0 %
5-8	32	21,3 %
3-4	13	8,7 %
Skor 0-2: CIN1 Skor 3-4: Overlap CIN1-2 Skor 5-8: CIN2-3		

Normal sitoloji grubunda HPV tip 16+/tip 18+ oranı ASCUS sitoloji grubundan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti. Gruplar arasında diğer hr-HPV tipleri anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. ASCUS sitoloji grubunda HPV tip bilinmeyen oranı normal sitoloji grubundan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti (Tablo 3). İki grup arasında kronik servisit oranı, CIN2 ve CIN3 (high grade lezyon) oranı, CINI (low grade lezyon) oranı, high grade glandüler tutulum oranı anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Ek cerrahi işlem gereksinimi, LEEP ya da soğuk konizasyon oranı, eksizyonel prosedür önerilip hastaların tedaviye uyum göstermeme ve işlemi yaptırmama oranları, histerektomi oranı anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir (Tablo 3), high ya da low grade lezyon oranı, negatif sonuç oranı, karsinom oranı, high grade glandüler tutulum oranı, low grade glandüler tutulum oranı anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Sitolojileri normal ve ASCUS gelen hastaların karşılaştırılması

		Sitoloji-Normal		Sitoloji-Ascus		p	
		Ort.±s.s./n-%		Ort.±s.s./n-%			
Yaş		42,7 ± 8,4%		44,8 ± 9,3%		0,416	^m
Medeni durum	Evli	102	76,7%	13	76,5%	0,984	^{X²}
	Bekar	31	23,3%	4	23,5%	84	
Oğrenim Durumu							
Okuryazar değil		1	0,8%	1	5,9%	0,246	^{X²}
İlköğretim		115	86,5%	16	94,1%		
Lise		13	9,8%	0	0,0%		
Yükseköğretim		4	3,0%	0	0,0%		
HPV							
Tip 16+		63	47,4%	0	0,0%	0,000	^{X²}
Tip 16 ve 18+		20	15,0%	0	0,0%	00	
Tip 18+		14	10,5%	0	0,0%		
Diğer riskli tipler		36	27,1%	4	23,5%	0,984	^{X²}
Tipi bilinmeyenler		0	0,0%	13	76,5%	0,000	^{X²}
Reid İndeks Puanı							
0-2		94	70,7%	11	64,7%	0,831	^{X²}
5-8		28	21,1%	3	17,6%	0,993	^{X²}
3-4		10	7,5%	3	17,6%	0,347	^{X²}
Skor 0-2: CIN 1 Skor 3-4: Overlap CIN 1-2 Skor 5-8: CIN 2-3							^{X²}
Cerrahi Ek İşlem							
Cerrahi İşlem Gerekmeyen		97	72,9%	13	76,5%	0,984	^{X²}
LEEP		24	18,0%	3	17,6%	0,768	^{X²}
LEEP önerilmiş hasta gelmemiş		11	8,3%	1	5,9%	0,894	^{X²}
TAH+BO		1	0,8%	0	0,0%	1,000	^{X²}
Histopatolojik Sonuç							
İşlem Yok		109	82,0%	14	82,4%	0,768	^{X²}
High Grade Lezyon		5	3,8%	2	11,8%	0,388	^{X²}
Low Grade Lezyon		2	1,5%	0	0,0%	1,000	^{X²}
Negatif Sonuç		5	3,8%	1	5,9%	0,520	^{X²}
Karsinom		2	1,5%	0	0,0%	1,000	^{X²}
High grade glandüler tutulum		9	6,8%	0	0,0%	0,572	^{X²}
Low grade glandüler tutulum		1	0,8%	0	0,0%	1,000	^{X²}

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

Tablo 4'te gösterildiği gibi sitolojisi normal, HPV 16/18 pozitif olan grubun %62,9'da yalnız HPV 16 pozitif, %21,3'de 16 ve 18'in birlikte pozitif, %15,7'de HPV 18 pozitif saptanmıştır. Sitoloji normal olup diğer hr-HPV pozitifliği olan 35 hasta, sitoloji normal olup tipi bilinmeyen HPV pozitifliği olan 9 hasta mevcuttu. Sitolojisi ASCUS, HPV 16/18 pozitif olan grubun %87,5'de HPV 16 pozitif, %12,5'de 16 ve 18 birlikte pozitif olarak izlendi. Sitolojisi ASCUS, diğer hr-HPV pozitifliği olan hasta sayısı 5'ti. 4 hastada da sitoloji ASCUS, HPV tipi belli değildi.

Tablo 5'te gösterildiği gibi Reid indeksine göre 0-2 puan alan hastalardan 62'si sitolojisi normal, HPV 16/18 pozitif; 29'nun sitolojisi normal, diğer hr HPV pozitif;

5'nin sitoloji normal, HPV tipi bilinmeyen pozitifliği; 3'de sitoloji ASCUS, HPV 16/18 pozitif; 3'de sitoloji ASCUS, diğer hr HPV pozitifliği; 3'de Sitoloji ASCUS, HPV tipi bilinmeyen idi. Reid indeksine göre 3-4 puan alan hastalardan 6'sı sitolojisi normal, HPV 16/18 pozitif; 3'de sitolojisi normal, diğer hr HPV pozitif; 1'nin sitoloji normal, HPV tipi bilinmeyen pozitifliği; 2'de sitoloji ASCUS, diğer hr HPV pozitifliği; 1'de Sitoloji ASCUS, HPV tipi bilinmeyen idi. Reid indeksine göre 5-8 puan alan hastalardan 21'i sitolojisi normal, HPV 16/18 pozitif; 3'nun sitolojisi normal, diğer hr HPV pozitif; 3'nin sitoloji normal, HPV tipi bilinmeyen pozitifliği; 4'de sitoloji ASCUS, HPV 16/18 pozitif idi.

Tablo 4. HPV tipleri ile sitoloji sonuçlarının karşılaştırılması.

	Sitoloji n HPV 16 veya 18		Sitoloji n HPV diğer		Sitoloji n HPV tipi bilinmeyen		ASCUS+ HPV 16 veya 18		Sitoloji ASCUS+HPV diğer		ASCUS+ HPV Bilinmeyen	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
HPV												
Tip 16+	56	62,9%	0	0,0%	0	0,0%	7	87,5%	0	0,0%	0	0,0%
Tip 16 ve 18+	19	21,3%	0	0,0%	0	0,0%	1	12,5%	0	0,0%	0	0,0%
Tip 18+	14	15,7%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Diğer riskli tipler	0	0,0%	35	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	5	100,0%	0	0,0%
Tipi bilinmeyenler	0	0,0%	0	0,0%	9	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	4	100,0%

Tablo 5. Reid indeks puanı ile sitoloji sonuçları ve HPV tiplerinin karşılaştırılması.

Tablo 15. Reid indeks puanı ile sitoloji ve HPV'nin karşılaştırılma												
	Sitoloji nr HPV 16 veya 18		Sitoloji nr HPV diğer		Sitoloji nr HPV tipi bilinmeyen		ASCUS HPV 16 veya 18		Sitoloji ASCUS HPV diğer		Sitoloji ASCUS HPV Bilinmeye n	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Reid İndeks Puanı												
0-2	62	69,7%	29	82,9%	5	55,6 %	3	37,5%	3	60,0%	3	75,0%
5-8	21	23,6%	3	8,6%	3	33,3 %	4	50,0%	0	0,0%	0	0,0%
3-4	6	6,7%	3	8,6%	1	11,1 %	0	0,0%	2	40,0%	1	25,0%
Skor 0-2: CIN 1 Skor 3-4: Overlap CIN 1-2 Skor 5-8: CIN 2-3												

Tablo 6. Histopatolojik sonuçlara göre sitoloji ve HPV karşılaştırılması.

	Sitoloji nr HPV 16 veya 18		Sitoloji nr HPV diğer		Sitoloji nr HPV tipi bilinmeyen		ASCUS HPV 16 veya 18		Sitoloji ASCUS HPV diğer		Sitoloji ASCUS HPV Bilinmeyen	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Histopatolojik Sonuç												
İşlem Yok	72	80,9%	31	88,6%	7	77,8%	6	75,0%	3	60,0%	4	100,0%
High Grade Lezyon	4	4,5%	1	2,9%	2	22,2%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Low Grade lezyon	0	0,0%	1	2,9%	0	0,0%	1	12,5%	0	0,0%	0	0,0%
Negatif Sonuç	3	3,4%	1	2,9%	0	0,0%	0	0,0%	2	40,0%	0	0,0%
Karsinom	1	1,1%	0	0,0%	0	0,0%	1	12,5%	0	0,0%	0	0,0%
High grade glandüler tutulum	8	9,0%	1	2,9%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Low grade glandüler tutulum	1	1,1%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%

TARTIŞMA

Servikal kanser etyolojisi belli olan ve uzun prekanseröz döneme sahip olan nadir malignitelere dendir. Erken tanı ve tedavi şansının yüksek olmasından dolayı araştırmacıların dikkatini çekmektedir. Fakat hala tek başına yüksek doğruluk oranına sahip bir tarama testi ortaya konmamıştır. Pap testin 1941 yılından itibaren kullanıma girmesi ile servikal kanserin insidansında ve mortalitesinde anlamlı düşüş izlenmiştir. Uzun yıllar servikal Pap-testi ile tarama uygulanmış, fakat tek başına smear testinin sensitivitesi %50'den daha az, servikal intraepitelial neoplazi ve invaziv kanseri atlama potansiyeli %35'in üzerinde tespit edilmiştir [8]. Human Papilloma Virusun etiolojide rolü tespit edildikten sonra taramada kullanılmaya başlanmış ve tarama sonuçlarında HPV DNA testinin sensitivite ve spesifitesinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (9).

Servikal lezyonların kolposkopi yardımıyla tanımlanması ve preinvaziv veya invaziv hastalıkla ilişkisi bu yöntemi serviks kanserinin erken evrede yakalanmasında çok önemli hale getirmiştir. Kolposkopi yönlendirmeli biyopsiler konizasyon ve invaziv cerrahilerin azaltılmasını sağlamıştır. Fakat kolposkopi hiçbir zaman ilk basamak tarama olarak kullanılmamalıdır. Ayrıca farklı kolposkopistlerin muayeneleri farklı sonuçlar verebilir. Kolposkopik muayenedeki en büyük problem değerlendirmenin hangi kriterlerle yapılacağını belirten ortak konsensusun halen olmamasıdır. Reid ve Scalz tarafından önerilen skorlama sistemi kolposkopistlere preinvaziv hastalığın derecesini tahmin etmede

yardımcı olmaktadır. Fakat literatürde de belirtildiği gibi lezyonun şiddeti, kolposkopi yapan jinekoloğun deneyimi doğru sonuca varmak açısından büyük öneme sahiptir [10].

Türkiye de yapılan bir çalışmada servikal smear sonucu premalign lezyon olan hastaların kolposkopik, klinik ve histopatolojik ilişkisi araştırılmıştır. Bu amaçla 41 hastanın sonuçları prospektif olarak değerlendirilmiştir. Anormal servikal smear sonucu olan hastaların tamamına kolposkopi yapılmış, bu hastaların 12 tanesinde patolojik bulguya rastlanmamıştır. 29 hastada ise bir veya daha fazla patolojik kolposkopi bulgusu saptanmıştır. Hastaların 2/3'de asetowhite epitel izlenmiş, yaklaşık yarısında punktuasyon ve anormal damarlanma saptanmıştır. Bu çalışma servikal smear ve kolposkopinin birlikte kullanılmasının oluşabilecek kanserleri erken evrede tespit etmede faydalı olduğunu göstermiştir [11].

Mitchell ve arkadaşları tarafından yayınlanan metaanalizde kolposkopinin preinvaziv ya da invaziv lezyonu öngörmedeki sensitivitesi %95, spesifitesi %45, pozitif prediktif değer %82, negatif prediktif değer %79 olarak bulundu. Yine onlar tarafından kolposkopinin LGSIL'i HGSIL'den ayırmada %79 sensitivite, %67 spesifite, %57 pozitif prediktif değer ve %85 negatif prediktif değer gösterdiği belirlendi [12].

İran'da yapılan bir çalışmada 344 hasta Reid indeksine göre, 353 hasta ise genel kolposkopik görüntüye

dayandırılarak değerlendirildi. Anormal sitoloji, persistan vaginal akıntı, anormal görünen servikal lezyonlar, postkoital kanama, anormal uterin kanaması olan olgular kolposkopi ile değerlendirildi. Lezyon görüldüğü zaman biyopsi yapıldı, lezyon görünmediği zaman ise dört kadrandan rastgele biyopsi yapıldı. Genel kolposkopik bulgulara göre değerlendirilen grupta sensitivite %63.8, spesifite %88.8 idi. Reid indeksine göre yapılan değerlendirmede ise sensitivite %74, speifite %90.7, pozitif prediktif değer %92, negatif prediktif değer %70.5 idi. Bu çalışmada genel kolposkopik değerlendirme kolunda kolposkopide hangi kriterlerin kullanıldığından bahsedilmemişti. Reid indeksi ile yapılan kolposkopik muayene sonuçları göz önünde bulundurulduğunda; bu çalışma Reid indeks değerlendirmeleri ile histoloji arasında iyi bir korelasyon olduğunu gösterdi [13].

Kolposkopinin tarama ve tanı testi olarak doğruluğunun karşılaştırıldığı 1850 olguluk bir seri MD Anderson kanser merkezinde yapılmıştı. Bu seride önceki sitoloji sonucu anormal olan tüm olgulara kolposkopi uygulanmış, normal ve anormal görünümlü bütün alanlardan biyopsi alınmıştır. Tanı grubunda HGSIL ve kanser oranı %29 iken, tarama grubunda sadece %2.2 idi. Hastalık eşik değeri HGSIL olarak alındığında diagnostik grupta kolposkopinin sensitivitesi %98, spesifitesi %45 bulunmuş; tarama grubunda bu oranlar sırasıyla %19 ile %96 olarak bulundu. Eşik değer olarak LGSIL alındığında tanı grubunda sensitivite ve spesifite sırasıyla %71 ile %81 olarak bulunmuş iken tarama grubunda bu oranlar sırasıyla %28 ile %87 olarak bulunmuştu. MD Anderson kanser merkezinde yapılan bu çalışmanın yazarları kolposkopinin servikal preinvaziv ve invaziv hastalıklarda tanı aracı olarak yüksek duyarlılığa sahip olduğunu ve tarama testi olarak kullanılmaması gerektiğini bildirmişlerdir [14].

Görüldüğü gibi kolposkopinin ilk basamak taramada kullanılması yapılan çalışmalarla desteklenmemektedir. Servikal sitoloji taramasının alınma koşullarının her zaman doğru sağlanamaması, etkinliğinin laboratuvar şartlarından etkilenmesi, materyali inceleyecek yeterli sayıda deneyimli patoloğun azlığı yeni alternatif tarama yöntemlerinin ortaya çıkmasına olanak sağlamaktadır. Bu anlamda son yıllarda da HPV DNA bazlı tarama

araştırmaları daha yoğun olarak yürütülmektedir.

2017 yılında yayınlanan Morisada ve ark. tarafından yapılan CITRUS çalışmasında 2 yıllık süre içinde düzenli servikal taramaya katılan 30-64 yaş arası 18471 olgu seçildi. Onlar kontrol (9145) ve çalışma (9257) grubuna ayrıldı. Kontrol grubuna sıvı bazlı sitoloji taraması, çalışma grubuna sıvı bazlı sitoloji+HPV DNA testi uygulandı. Kontrol grubunda olguların %97.9'u normal ve %2.06'ı ASCUS veya ASCUS+ olarak sonuçlandı. Çalışma grubundaki olguların %87.13'ü sitoloji normal/HPV negatif, %0.72'i ASCUS/HPV negatif, %10.34 sitoloji normal/HPV pozitif, %0.69'u ASCUS/HPV pozitif, %0.90'ı ASCUS+ ve/veya HPV pozitif olarak sonuçlandı. Bu çalışmanın amacı primer servikal kanser taramasında sıvı bazlı sitoloji ve HPV testlerinin karşılaştırılıp, gelecekteki taramanın HPV DNA testinin etkinliği yönünden değerlendirilmesidir.

2012 yılında Jovanovic ve ark. tarafından yayınlanan bir çalışmada düşük ve yüksek dereceli intraepitelyal lezyonların değerlendirilmesinde HPV ile sitoloji, kolposkopi, biyopsi materyalinin histopatolojik incelenmesi karşılaştırılmıştır. Data 10 yıllık sürede 1927 hasta olarak toplanmıştır. Bu olguların 635'de (%32.95) anormal sitolojik bulgular olmuş ve onlardan 272'i (%42.83) hr-HPV pozitif olmuştur. Çalışmanın sonucunda HGSİL lezyonlarda yüksek oranda HPV tip 16 ve 18 pozitifliği bulunmuş, ayrıca istatistiksel olarak anlamlı LGSIL lezyonlarda HPV tip 16 diğer hr-HPV'lere oranla yüksek bulunmuştur. Çalışmada LGSIL ve HGSIL olan grupların her ikisinde de anormal sitoloji ile HPV tip 16 varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur. Ayrıca LGSIL lezyonu olan olguların %93.30'da anormal kolposkopi bulguları saptanmıştır [15].

ALTS grup çalışmasında 3488 ASCUS tanısı almış hasta 3 farklı tanı koluna randomize edilmiştir, bunlardan ilkinde hastaların tamamına kolposkopi yapılmış, ikincisinde HPV pozitifliği veya sitolojide HSİL saptanan hastalara kolposkopi yapılmış, üçüncü gruba konservatif davranılarak sitolojinin HSİL gelmesi halinde kolposkopi planlanmıştır. Tüm kollardaki hastalar 6 aylık aralıklarla takip edilmiş ve çalışma sonunda tüm hastalara kolposkopi yapılmıştır. İki yıllık takip sonunda tüm kollarda %8-9 oranında grade 3 CIN saptanmıştır.

Kolposkopi kolunda CIN tanısı için sensitivite %53, HPV kolunda sensitivite %72, konservatif grupta ise %54 olarak saptanmıştır. Sonuç olarak HPV testi CIN tanısı koymada en az kolposkopi kolu kadar sensitiftir ve kadınların %50'sini kolposkopiye refere etmektedir. Sitoloji tekrarı ise cut off olarak ASCUS alındığında sensitiftir ancak hastanın iki kez daha kontrole gelmesi ve HPV koluna göre daha fazla kolposkopi ihtiyacı olduğu görülmüştür. Nash ve arkadaşları, histolojik olarak doğrulanmış HPV enfeksiyonu olan 45 hastayı prospektif olarak tekrar smear, kolposkopi, endoservikal küretaj ve gerektiği durumda kolposkopik biyopsi ile 3-6 ay aralıklarla takip etmişlerdir. Hastaların %40'ında ortalama 13.7 ayda lezyon spontan olarak gerilerken, %33'ü ortalama 10.9 ayda servikal intraepitelyal lezyona ilerlemiş ve ortalama 21 aylık takipte %15.6'sı aynı kalmıştır [16].

Biz de çalışmamızda servikal sitoloji sonucu negatif veya ASCUS, HPV DNA tarama sonucu pozitif olan 150 hastanın retrospektif olarak taranan kolpofotoğrafları kolposkopik Reid indeksine göre sınıflandırıldı. Reid indeks puanları ile histopatolojik sonuçlar karşılaştırılmalı olarak değerlendirmeye alındı. Bütün sonuçlarla paralel olarak bizim için en kayda değer sonuç sitoloji sonucu negatif, HPV pozitif olan hastalardan 2 kişide karsinom tespit edilmesi oldu. Bunun dışında 9 olguda endoservikal yüksek dereceli tutulum, 7 olguda HGSIL tespit edildi. Kolposkopi yapılan hastaların değerlendirilmesi Reid indeksine göre yapıldı. Sonuçlar histopatoloji sonuçları ile uyumlu izlendi. Bu da kolposkopi yaparken belli bir skorlama sisteminin uygulanmasının rastgele bulgulara göre daha anlamlı olabileceğini gösteriyor. Lezyonun karakteristik özellikleri kolposkopik incelemede preinvaziv ve invaziv hastalığın derecesini tahmin etmede önemli görünüyor. Lezyonun sınırlarının keskinliği, asetik asitle boyanma derecesi displazinin şiddeti ile doğru orantılıdır. Yapılan kolposkopilerden 6 puan alan 12 hasta, 7 puan alan 8 hasta, 8 puan alan 6 hastada sonuçların HGSIL olarak raporlanması Reid indeksi ile histopatoloji sonuçları arasında korelasyon olduğunu göstermiştir. 3 puan olarak değerlendirilen 2 hasta ve 4 puan alan 1 hastanın da patoloji sonucu HGSIL olarak yorumlanmıştır. Bu hastalara LEEP yapılmış ve nihai histopatoloji sonucu da kolposkopik

biyopsi sonucunu desteklemiştir. Tarama sonucunda hr-HPV saptanan hastalar servikal preinvaziv ve invaziv hastalığın tanımlanmasında sekonder bir tanı aracı olarak kolposkopiye refere edilmektedir. Kolposkopik görüntüleme histolojik kanıt sağlamak için servikste en şüpheli alanı tahmin etmeye yarayan bir role sahiptir. Fakat asla histolojik değerlendirmenin yerini alacak tanısız değere sahip değildir [17]. Reid skorlama sisteminin histoloji sonuçları ile büyük ölçüde uyum göstermesine rağmen doğruluğu ve gerekliliğine ilişkin sorular devam etmektedir [4]. Reid indeksinin kullanımı kolposkopinin kalitesini artırıyor olarak gözükmektedir. Fakat pratikte biyopsinin alınması gereken alanın tespit edilmesi için daha hızlı ve objektif kriterlere ihtiyaç devam ediyor [18].

Sonuç olarak; Çalışmamızda, Reid indeks puanları ile kolposkopi sırasında alınan biyopsi sonuçları ve nihai histopatoloji sonuçlarının korele olduğu saptandı. HPV DNA tarama sonucu pozitif hastalara uygulanan kolposkopi ve biyopsi sonuçlarında 150 katılımcıdan oluşan istatistiksel olarak küçük grupta bile 2 tane karsinom vakası, çok sayıda HGSIL vakasının yakalanması gelecekte de taramanın HPV bazlı yürütülmesi açısından anlamlı gözükmektedir. Çalışmamızın retrospektif yapılmış olması ve olgu sayısının istatistiksel olarak az olması kısıtlı yönleri olmak ile birlikte, kolpofotoğrafların yüksek kalitede ve değerlendirmeye maksimum uygun olması ise çalışmamızın avantajları idi. Kontrol grubu olmaması nedeniyle sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değer hesaplanması istatistiksel olarak mümkün olmadı.

HPV bazlı taramanın etkinliğinin belirlenmesi, kolposkopik Reid indeksinin histopatoloji sonuçları ile korelasyonu ve spesifik kolposkopi bulguların displazi şiddeti ile ilişkisinin kanıtlanması için prospektif daha geniş çaplı çalışmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. T.S.B.T.K.K. Programı, "6 TÜRKİYE KANSER KONTROL PLANI 2013 - 2018," 2015.
2. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Aldea M, Serrano B, Valencia S, et al., "ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in

[Botswana],” Summary Report, 2014. .

3. Kitchener H. C, Castle P. E, and Cox J. T, “Achievements and limitations of cervical cytology screening,,” Vaccine, 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/63-70.

4. “ACOG practice bulletin No. 99: Management of abnormal cervical cytology and histology,,” Obstetrics and Gynecology, vol. 112, no. 6. pp. 1419–1444, 2008.

5. Wright T. C, Massad L. S, Dunton C. J, Spitzer M, Wilkinson E. J, and Solomon D. “2006 Consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests,,” in Journal of Lower Genital Tract Disease, 2007, vol. 11, no. 4, pp. 201–222.

6. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, Davey DD, Goulart RA, Garcia FA, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. Gynecol Oncol 2015;136:178-82.

7. Burghardt E., Histopathologic basis of colposcopy. In: Colposcopy Cervical Pathology Textbook and Atlas, 2nd ed. New York, NY: : Georg Thieme Verlag, 1991.

8. Davey E1, Barratt A, Irwig L, Chan SF, Macaskill P, Mannes P et al., “Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: A systematic review,,” Lancet, Lancet. 2006 Jan 14;367(9505):122-32.

9. Lowy D. R, Solomon D, Hildesheim A, Schiller J. T, and Schiffman M. “Human papillomavirus infection and the primary and secondary prevention of cervical cancer,,” Cancer, 2008 Oct 1;113(7 Suppl):1980-93. doi: 10.1002/cncr.23704.

10. Spitzer M, Apgar B. S, Brotzman G. L, and Krumholz B, “Residency training in colposcopy: a survey of program directors in obstetrics and gynecology and family practice.,” Am. J. Obstet. Gynecol., 2001. 2001 Aug;185(2):507-13.

11. Özsoy AZ, Çetin M, Çetin A. “Vajinal Smear İncelemesinde Skuamöz İntraepitelyal Lezyon Saptanan Olguların Kolposkopik Klinik ve Histopatolojik Bulgularının İlişkisinin İncelenmesi,,” Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fak. Derg., no. 3, pp. 208–217, 2015.

12. Mitchell M. F, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor S. B, and Richards-Kortum R. “Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: A meta-analysis,,” Obstet. Gynecol., Apr;91(4):626-31.

13. Mousavi A. S, Fakour F, Gilani M. M, Behtash N, Ghaemmaghami F, and Zarchi M. K. “A prospective study to evaluate the correlation between reid colposcopic index impression and biopsy histology,,” J. Low. Genit. Tract Dis., 2007. Jul;11(3):147-50.

14. Cantor SB1, Cárdenas-Turanzas M, Cox DD, Atkinson EN, Noguerras-Gonzalez GM, Beck JR. Et al.“Accuracy of colposcopy in the diagnostic setting compared with the screening setting,,” Obs. Gynecol, 2008 Jan;111(1):7-14. doi: 10.1097/01.AOG.0000295870.67752.b4.

15. Jovanović AM1, Dikić SD, Jovanović V, Zamurović M, Nikolić B, Krstić V et al. “Correlation of human papilloma virus infection with cytology, colposcopy and histopathological examination of the bioptic tissue in low- and high-grade intraepithelial lesions,,” Eur J Gynaecol Oncol., 2012;33(5):512-6.

16. Nash JD, Burke TW, Hoskins WJ. “Biologic course of cervical hu-

man papillomavirus infection,,” Obs. Gynecol, 1987 Feb;69(2):160-2.

17. Arbyn M, Dillner J, Van Ranst M, Buntinx F, Martin-Hirsch P, Paraskevaidis E. “Re: Have we resolved how to triage equivocal cervical cytology (multiple letters) [1],” Journal of the National Cancer Institute. 2004. Sep 15;96(18):1401-2; author reply 1402.

18. Scheungraber C1, Glutig K, Fechtel B, Kuehne-Heid R, Duerst M, Schneider A. “Inner border-A specific and significant colposcopic sign for moderate or severe dysplasia (Cervical Intraepithelial Neoplasia 2 or 3),” J. Low. Genit. Tract Dis., 2009. Jan;13(1):1-4. doi: 10.1097/LGT.0b013e31817ff92a.