

ANORMAL PAP SMEAR SONUCU YÖNETİMİNDE KOLPOSKOPİ, YÜKSEK RİSKLİ HPV-DNA VE HİSTOPATOLOJİK İNCELEMENİN ÖNEMİ

Vugar BAYRAMOV¹, Yavuz Emre ŞÜKÜR², Sevgi TEZCAN²

¹ Merkezi Gümrük Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Bakü, Azerbaycan

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Pap smear testi serviks kanserinin erken tanı ve tedavisinde çok önemli bir tarama yöntemidir. Bu çalışmanın amacı, smear testinde anormallik saptanan olguların yönetiminde HPV-DNA, kolposkopi ve patolojik incelemenin öneminin belirlenebilmesidir.

Gereç ve yöntemler: Bu prospektif kohort çalışma 2005-2007 yılları arasında Ankara Üniversitesi Cebeci Hastanesi jinekoloji polikliniğinde yürütülmüştür. Çalışmaya smear sonuçları ASCUS, AGC, L-SIL ve H-SIL olan 86 hasta dahil edilmiştir. Gruplarda yaş, gravida, parite, ilk koitus yaşı, sigara kullanım durumu, partner sayısı, yüksek riskli HPV-DNA pozitifliği ve patolojik kolposkopi bulguları karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 35 ve en sık anormal smear sonucu 55 hastada (%63) ASCUS'tur. Demografik özelliklerden sadece ilk koitus yaşı ve patolojik kolposkopi bulguları açısından gruplar arasında fark saptanmıştır. ASCUS saptanan hastaların %34.5'inde patolojik inceleme ile daha ileri bir tanı izlenmiştir. L-SIL saptanan hastaların ise %73.6'sında daha basit bir tanıya gerileme izlenmiştir. Dokuz H-SIL hastasının ise ikisinde (%22.2) CIN II, ikisinde (%22.2) CIN III ve birinde (%11.1) serviks kanseri izlenmiştir. ASCUS, L-SIL ve H-SIL gruplarında yüksek riskli HPV-DNA pozitifliği sırasıyla %11, %5 ve %33 olarak tespit edilmiştir.

Sonuç: Pap smear testinde ASCUS ve L-SIL saptandığında eğer hasta uyumundan eminsek yönetiminde smear tekrarı ile takip uygundur. H-SIL saptanan hastalarda kolposkopik biyopsi uygun yaklaşım olacaktır.

Anahtar kelimeler: kolposkopi, pap smear, serviks kanseri, yüksek riskli HPV

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2011; Cilt: 8 Sayı: 4 Sayfa: 272- 8

SUMMARY

THE VALUE OF COLPOSCOPY, HIGH RISK HPV-DNA AND HISTOPATHOLOGIC EXAMINATION IN THE MANAGEMENT OF ABNORMAL PAP SMEAR RESULTS

Objective: Pap smear test is a major screening test for early diagnosis and treatment of cervix cancer. The aim of our study was to assess the value of HPV-DNA, colposcopy and histopathologic examination in the management of patients with abnormal cervical cytology.

Materials and methods: This prospective cohort study was conducted in Ankara University Cebeci Hospital gynecology outpatient clinic. The study compromised 86 patients with smear results of ASCUS, AGC, L-SIL and H-SIL. Age, gravity, parity, age at first coitus, smoking status, number of partners, high risk HPV-DNA status and pathologic colposcopy findings were investigated.

Results: Mean age of the patients was 35 years and the most common abnormal smear result was ASCUS, with 55

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Vugar Bayramov. Merkezi Gümrük Hospital, Bakü, Azerbaijan

Tel.: 99(450) 409 22 44

e-posta: bayramov.vugar@gmail.com

Alındığı tarih: 21.05.2011, revizyon sonrası alınma: 02.08.2011, kabul tarihi: 11.08.2011, online yayın tarihi: 23.08.2011

patients (63%). There was no significant difference between the groups regarding demographic characteristics except age at first coitus and pathologic colposcopy findings. Among patients diagnosed as ASCUS 34.5% had been up-graded with histopathologic examination. Among patients diagnosed as L-SIL 73.6% had been down-graded with histopathologic examination. However, after the histopathologic exam of 9 H-SIL patients two (22.2%) were diagnosed as CIN II, two (22.2%) were diagnosed as CIN III and one (11.1%) was diagnosed as cervical cancer. In the groups of ASCUS, L-SIL and H-SIL the presence of high risk HPV-DNA were 11%, 5% and 33%, respectively. **Conclusion:** If we are sure that the patient will attend the follow-up visits, a repeat smear test would be the appropriate in management of ASCUS and L-SIL cervical smear pathology. However, the management of patients with H-SIL colposcopic biopsy would be the best approach.

Key words: cervix cancer, colposcopy, high risk HPV, pap smear

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2011; Vol: 8 Issue: 4 Pages: 272- 8

GİRİŞ

Serviks kanseri yılda yaklaşık 500.000 vaka ile hala dünya çapında önemli kanserler arasında yerini korumaktadır⁽¹⁾. Serviks kanseri insidansında ve serviks kanserine bağlı ölümlerde son 50 yıl içinde, özellikle Papanicolaou (Pap) smear tarama testinin yaygın kullanımıyla, belirgin oranda azalma sağlanmış ancak tamamen önüne geçilememiştir⁽²⁻⁴⁾. Pap smear ile yapılan sitolojik taramalar sayesinde prekanseröz servikal lezyonların saptanma oranı da belirgin bir şekilde artmıştır, fakat esas önem arz eden konu bu anormal sonuçlara nasıl yaklaşılabileceğidir. Pap smear tarama sonuçlarının yaklaşık %5'i anormaldir⁽⁵⁾. Yüksek dereceli lezyonlar tespit edildiğinde tedavi seçenekleri açık bir şekilde belirlenmiş olmasına rağmen, düşük dereceli lezyonların yönetimi hala tartışmalıdır. Düşük dereceli lezyonların tedavi edilmesinin serviks kanser insidansı üzerine etkisi henüz kesinlik kazanmamışken, bu lezyonların yönetiminde kullanılan kolposkopi ve biyopsi gibi invaziv yöntemlerin gerekliliği ve maliyet etkinliği konusunda hala bir fikir birliği yoktur^(5,6).

Bethesda sisteminin 1989 yılında kullanım alanına girmesi ile birlikte, servikal patolojiler için yeni bir tanımlama sistemi belirlenmiştir⁽⁷⁾. Ancak Bethesda sistemi 2001'de yeniden gözden geçirilmiş ve düzenlenmiştir⁽⁸⁾. Genel olarak Pap smear taramalarının %2-3'ünde L-SIL ve %0,6'sında H-SIL gözlenmektedir⁽⁹⁾. ASCUS tanısının ise, daha önceden benign kabul edilen bulgulara da karşılık geldiğinden, sıklığı belirlenmemektedir ancak ABD'de yılda yaklaşık 2 milyon vaka bildirilmektedir⁽¹⁰⁾. Her ne kadar servikal patolojiler için yönetim algoritmaları geliştirilmiş olsa da özellikle ASCUS ve L-SIL gibi düşük dereceli patolojilerin yönetiminde soru işaretleri oluşabilmektedir.

Bu çalışmanın amacı anormal servikal Pap-smear sonucu olan hastalarda serviksin kolposkopik olarak incelenmesinin, yüksek riskli HPV-DNA testi yapılmasının ve histopatolojik değerlendirmenin klinik öneminin ortaya konması, preinvaziv ve invaziv neoplazi bulunma olasılığı yüksek olan hasta gruplarının belirlenebilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma 2005-2007 yılları arasında Ankara Üniversitesi Cebeci Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekoloji polikliniğinde yürütülmüştür. Prospektif kohort çalışması olarak dizayn edilen çalışmaya poliklinikte takip edilen ve anormal Pap smear testi sonucu olan 20-60 yaş aralığındaki bütün hastalar dahil edilmiştir. Hastalar Pap smear test sonuçlarına göre sınıflandırılmışlardır; önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler (ASCUS), atipik glandüler hücreler (AGC), düşük dereceli intraepitelyal lezyon (L-SIL) ve yüksek dereceli intraepitelyal lezyon (H-SIL). Çalışmanın başlaması ve yürütülebilmesi için Üniversite Etik Kurulu'ndan onay alınmış ve çalışmaya sadece katılmayı kabul eden hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen ve Pap smear testi sonucu patolojik olarak tespit edilen tüm hastaların yaş, gravida, parite, partner sayısı, ilk koitus yaşı ve sigara kullanımı gibi demografik özellikleri sorgulanmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların tümüne kolposkopik inceleme yapılmış ve patolojik kolposkopi bulguları kaydedilmiştir. Kolposkopik muayeneler 40 büyütme yapabilen, yeşil filtre bulunan Welch-Allyn video path VLX-10 marka kolposkopi cihazı ile yapılmıştır.

Kolposkopi sırasında serviks serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra küçük büyütmede taranıp yeşil filtre ile damarlanma patolojileri araştırıldıktan sonra %3-5 asetik asit uygulanmış ve 60 saniye beklendikten sonra küçük ve büyük büyütmelede serviks taranmıştır. Yeşil filtre ile aseto-beyaz alanların ve damarsal patolojilerin yerleri tespit edilmiştir. Lugol solüsyonu ile serviks boyandıktan sonra iyot tutmayan alanlar belirlenmiştir. Asetobeyaz, mozaik, punktuasyon, erozyon, lökoplaki, atipik damarlanma ve iyot tutmayan alanlardan biyopsi alınmıştır. Asetobeyaz, mozaik, punktuasyon, erozyon ve lökoplaki olmayan, atipik damarlanma görülmeyen alanlardan dört kadran biyopsi alınmış ve biyopsi parçaları formol içinde patoloji laboratuvarına gönderilmiştir.

Ayrıca bütün hastaların servikal sürüntülerinde yüksek riskli HPV-DNA çalışılmıştır. HPV-DNA, ThinPrep (Hologic, Marlborough, Massachusetts, USA) ile elde edilen servikal örneklerden, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı tarafından Hybrid Capture 2 (Qiagen Corporation, Gaithersburg, Maryland, USA) yöntemiyle çalışılmıştır. Hybride Capture 2 testi yüksek riskli HPV kiti kullanılarak üretici firmanın talimatları doğrultusunda yapılmıştır. Bu şekilde 13 yüksek riskli HPV tipi (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, ve 68) çalışılmıştır. Sitoloji değerlendirmeleri bir jinekolojik sitopatolog tarafından yapılmıştır. Biyopsi sonuçları bir uzman jinekolojik patolog tarafından değerlendirilmiştir. Kolposkopik değerlendirme onkoloji deneyimi olan bir kadın hastalıkları ve doğum uzmanı tarafından yapılmıştır.

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 13 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik değişkenler için % olarak verilmiştir. Gruplar arasında yaş ortalaması, gravida, parite, partner sayısı ve koitus yaşı yönünden karşılaştırmalarda farkın anlamlılığı Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) ile incelenmiştir. Parametreler arasında ortalamaları belirlemek amacıyla Tukey Çoklu Karşılaştırma testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Chi-kare veya Fisher'in Kesin testi kullanılmıştır. Yaş, gravida, parite, partner sayısı ve koitus yaşı Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. $P < 0,05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 86 hastanın 55'i (%63.9) ASCUS, üçü (%3.4) AGC, 19'u (%23) L-SIL ve dokuzu (%10.4) H-SIL tanısı almıştır. AGC grubunda sadece üç hasta bulunduğundan değerlendirme kapsamına alınmamıştır. Gruplar arasında yaş, gravida, parite, partner sayısı, yüksek riskli HPV pozitifliği, sigara kullanım öyküsü gibi demografik özellikler arasında sadece ilk koitus yaşı ve patolojik kolposkopi bulgusu varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Tablo I). İlk koitus yaşı L-SIL hastalarında ASCUS hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek tespit edilmiştir (sırasıyla 25(4.4 ve 23(3.4, $p < 0.01$). Ayrıca, tüm gruplar içinde en düşük ilk koitus yaşına ASCUS grubunda rastlanmıştır ($p < 0.01$). H-SIL grubundaki hastalarda ASCUS tanılı hastalara göre daha yüksek oranda patolojik kolposkopi bulgusu saptanmıştır (sırasıyla %90 ve %40, $p < 0.01$). H-SIL ve L-SIL grupları arasında patolojik kolposkopi bulguları yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (sırasıyla %90 ve %58, $p < 0.05$). Üç grup arasında ayrı ayrı yüksek riskli HPV pozitifliği yönünden istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (sırasıyla %11, %5, %33). Ayrıca üç grupta sigara kullanımı açısından da benzer oranlar elde edilmiştir (sırasıyla %33, %37, %33).

Tablo I: Gruplar arasında demografik parametreler açısından karşılaştırma.

	ASCUS (n=55)	L-SIL (n=19)	H-SIL (n=9)	<i>p</i> <i>P</i> ¹	<i>P</i> ²	<i>P</i> ³
Yaş (yıl)	37 $\pm$ 9.2	33 $\pm$ 8.8	36 $\pm$ 7.3	AD	AD	AD
Gravida (n)	2 $\pm$ 1.6	1 $\pm$ 1.1	2 $\pm$ 0.3	AD	AD	AD
Parite (n)	1 $\pm$ 1.3	1 $\pm$ 1.05	1.5 $\pm$ 0.8	AD	AD	AD
Partner sayısı (n)	1 $\pm$ 1.3	1 $\pm$ 0.3	1 $\pm$ 0.0	AD	AD	AD
İlk koitus yaşı (yıl)	23 $\pm$ 3.4	25 $\pm$ 4.4	23 $\pm$ 5.6	AD	AD	<0.01
Patolojik kolposkopi bulgusu (%)	40	58	90	<0.05	AD	AD
Onkojenik HPV (%)	11	5	33	AD	AD	AD
Sigara (%)	33	37	33	AD	AD	AD

Not: ASCUS: Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler; L-SIL: Düşük dereceli intraepitelyal lezyon; H-SIL: Yüksek dereceli intraepitelyal lezyon;

HPV: Human Papilloma Virüs; AD: anlamlı değil,

P1: H-SIL ve ASCUS gruplarının karşılaştırılması

P2: H-SIL ve L-SIL gruplarının karşılaştırılması

P3: ASCUS ve L-SIL gruplarının karşılaştırılması

Pap smear testi sonucunda ASCUS tanısı alan 55 hastanın patolojik değerlendirmesinde 36 hastada (%65.45) kronik servisit, 11 hastada (%20) CIN I, beş hastada (%9) CIN II, iki hastada (%3.6) CIN III ve bir hastada (%1.8) mikroinvaziv yassı hücreli karsinoma tespit edilmiştir. Pap smear sonucu AGC olan üç hastanın patolojik değerlendirmelerinde iki hastada (%66.6) kronik servisit ve bir hastada (%33.3) CIN II izlenmiştir. Pap smear testi sonucu L-SIL olan 19 hastanın patolojik değerlendirmesinde 14 hastada (%73.6) CIN I, beş hastada (%26.3) kronik servisit tespit edilmiştir. Smear tanısı H-SIL olan dokuz hastanın patolojik değerlendirmesinde ise üç hastada (%33.3) CIN I, iki hastada (%22.2) CIN II, iki hastada (%22.2) CIN III, bir hastada (%11.1) kronik servisit ve bir (%11.1) hastada mikroinvaziv yassı hücreli karsinoma tespit edilmiştir (Tablo II).

Tablo II: Anormal Pap smear test sonuçlarının biyopsi sonuçları ile karşılaştırılması.

n=86	ASCUS n=55 (%)	AGC n=3 (%)	L-SIL n=19 (%)	H-SIL n=9 (%)
Kronik servisit	36 (%65.5)	2 (%66.6)	14 (%73.6)	1 (%11.1)
CIN I	11 (%20)	-	5 (%26.3)	3 (%33.3)
CIN II	5 (%9)	1 (%33.3)	-	2 (%22.2)
CIN III	2 (%3.6)	-	-	2 (%22.2)
Serviks kanseri	1 (%1.8)	-	-	1 (%11.1)

Bu sonuçlara göre Pap smear testinde ASCUS tanısı alan hastaların patolojik olarak aslında %65.5'inde aynı seviyede bir lezyona sahipken %34.5 oranında daha ileri bir tanıya sahip oldukları izlenmiştir. L-SIL tanılı hastaların ise aslında %26.3'ünde aynı seviyede olduğu, %73.6'sında ise daha basit bir tanıya sahip oldukları izlenmiştir. H-SIL tanılı hastaların patolojik incelemesinde ise Pap smear testine göre %11.1 daha ileri bir tanı izlenirken, %44.4 oranında kronik servisit veya CIN I izlenmiştir (Tablo III).

Tablo III: Patolojik inceleme sonrasında Pap smear testi sonuçlarında görülen değişiklikler.

	ASCUS	L-SIL	H-SIL
İlerleme (%)	34.5	-	11.1
Aynı (%)	65.5	26.3	44.4
Gerileme (%)	-	73.6	44.4

Pap smear testinin tanısal değerliliği nihai biyopsi sonuçlarıyla karşılaştırılarak değerlendirildiğinde; ASCUS tanısı için sensitivite %65.2 ve spesifisite %42.8, L-SIL tanısı için sensitivite %26.3 ve spesifisite %79.1 ve H-SIL tanısı için sensitivite %35.7 ve spesifisite %94.4 olarak bulunmuştur (Tablo IV).

Tablo IV: Servikal smear sonuçlarının histopatolojik sonuçlara göre yeterliliğinin değerlendirilmesi.

n=86	ASCUS (n=55)	L-SIL (n=19)	H-SIL (n=9)
Sensitivite(%)	65.2	26.3	35.7
Spesifisite(%)	42.8	79.1	94.4
PPD(%)	85.45	26.3	55.5
NPD(%)	19.35	79.1	88.3
Yalancı pozitiflik(%)	57.2	20.9	5.6
Yalancı negatiflik(%)	34.8	73.7	64.3

Not: ASCUS: Önemi Belirlenemeyen Atipik Skuamöz Hücreler; L-SIL: Düşük dereceli intraepitelyal lezyon; H-SIL: Yüksek dereceli intraepitelyal lezyon. PPD: pozitif prediktif değer; NPD: negatif prediktif değer.

TARTIŞMA

Çalışmanın sonuçlarına göre en sık rastlanan patolojik Pap smear test sonucu ASCUS olarak tespit edilmiştir (%63.9). İkinci sırada L-SIL (%22.1) ve üçüncü sırada H-SIL (%10.4) tespit edilmiştir. Nihai patoloji sonuçlarına göre ise hastaların %22.1'de CIN I, %9.3'de CIN II ve %4.6'da CIN III saptanmıştır. Patolojik Pap smear test sonuçları gruplar arasında ayrı ayrı karşılaştırıldığında yaş, parite, sigara kullanımı ve HPV pozitifliği açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Patolojik değerlendirme ile Pap smear testinde ASCUS tanısı alan hastaların %65.5'de tanı kronik servisit olarak kalırken, %34.5'de CIN ve kanser gibi daha ileri tanılarına yükselmiştir. Pap smear testinde L-SIL tanısı alan hastaların ise %73.6'da nihai tanı kronik servisit gerilerken, %26.3'de CIN I olarak tespit edilmiştir. H-SIL tanılı hastaların ise ancak %44.4'de nihai patolojik inceleme ile daha alt seviyede bir tanıya gerileme olurken, %44.4'de CIN II, CIN III izlenmiş ve %11.1'de kanser tanısına ilerlemiştir.

Serviks kanseri taraması sonucunda tespit edilen yüksek dereceli lezyonlara yaklaşım konusunda bir fikir birliği sağlanmıştır. Anormal servikal sitoloji

sonuçlarıyla ilgili yapılmış en geniş kapsamlı çalışmalardan biri olan ALTS çalışması (ASCUS and L-SIL Triage Study) sırasında tespit edilen 411 H-SIL hastası Castle ve ark. tarafından ayrı bir çalışma ile değerlendirildiğinde kolposkopi, HPV testi ve konservatif tedavi kollarında iki yıllık takip sonunda tüm kollarda %8-9 oranında CIN III saptanmıştır⁽¹¹⁾. Kolposkopi kolunda CIN tanısı için sensitivite %53, HPV kolunda %72, konservatif grupta ise %54 olarak saptanmıştır. Sonuç HPV testinin CIN tanısı koymada en az kolposkopi kadar duyarlı olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Sitoloji tekrarının ise eşik değer olarak ASCUS alındığında yeterli duyarlılıkta olduğu belirlenmiş ancak hastanın iki kez daha kontrole gelmesi gerektiği ve HPV koluna göre daha fazla kolposkopi ihtiyacı olduğu görülmüştür⁽¹¹⁾. Benzer şekilde, 85 servikal sitolojik/histolojik anormalliği olan ve 178 normal smear sonucu olan hastanın dahil edildiği bir çalışmada istatistiksel olarak anlamlı şekilde H-SIL olan hastaların %54.8'de, L-SIL olan hastaların %25'de ve normal smear sonucu olan hastaların %5'de yüksek riskli HPV-DNA tespit edilmiştir⁽¹²⁾. İki farklı çalışmada HPV-DNA anormal sitolojiye sahip hastalarda %35 (%65.8 yüksek riskli HPV) ve %42.9 gibi yüksek oranlarda tespit edilmiş ve bu nedenle serviks kanseri tarama programlarına dahil edilmesi gerektiği savunulmuştur^(13,14).

Branca ve ark. yaptığı bir çalışmanın sonuçlarına göre smear testi tekrarında en sık rastlanan anormallik ASCUS (%37) iken, ikinci sırada L-SIL (%26) ve üçüncü sırada H-SIL (%4.9) gelmektedir⁽¹⁵⁾. Punch biyopsi sonuçlarına göre hastaların %49'da CIN I, %5.6'da CIN II, % 17'de CIN III saptanmıştır. Yüksek dereceli kolposkopi sonuçları smear testinde H-SIL saptanması ve HPV pozitifliği ile yüksek oranda ilişkili bulunmuştur. CIN III öngörmede en etkin tanılar Pap smear testinde H-SIL, HPV pozitifliği ve yüksek dereceli kolposkopik bulguların varlığı olarak tanımlanmıştır⁽¹⁵⁾. Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek riskli HPV pozitifliği ve istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde patolojik kolposkopik bulgu saptanma oranı H-SIL hastalarında düşük dereceli lezyonu olan hastalara göre daha fazladır. Ancak, yüksek oranda yüksek riskli HPV pozitifliği (her üç hastadan biri) H-SIL hastalarının yönetiminde ayırt edici

görünmemektedir. Bu nedenle, H-SIL saptanan hastalarda hem patolojik kolposkopi bulgu saptanma ihtimalinin yüksek olması hem de H-SIL hastalarında patoloji ile daha basit bir tanı elde edilme şansının düşük olması kolposkopi eşliğinde biyopsi yapılmasının daha uygun olacağını akla getirmektedir.

Her ne kadar H-SIL ve kanser gibi yüksek dereceli lezyonların tedavisinde bir standardizasyon sağlanabilmiş olsa da, ASCUS ve L-SIL gibi düşük dereceli lezyonların yönetimi ile ilgili değişik seçenekler sunulmaktadır. Literatürde bu yöntemleri direkt olarak karşılaştıran az sayıda çalışma mevcuttur. ALTS çalışmasına göre Pap smear testinde L-SIL tespit edilen hastaların yönetiminde kolposkopi en uygun yöntemdir⁽¹⁶⁾. ALTS çalışmasının sonuçlarına göre sitolojinin tek başına CIN ve kanser tespit etme oranı %84.5 iken buna kolposkopinin eklenmesiyle bu oran %96.4'e çıkmaktadır⁽¹⁶⁾. ALTS çalışmasında ASCUS saptanan hastalarda ise smear testi ile takip etmenin uygun olacağı ve bu şekilde CIN III ve daha yüksek dereceli lezyonların tespitinde aynı derecede başarılı olunacağı tespit edilmiştir⁽¹⁷⁾.

Flannelly ve ark. yaptığı çalışmada düşük dereceli anormal sitoloji sonuçları olan hastalar smear takibi ve kolposkopi kollarına randomize edilmişlerdir⁽¹⁸⁾. Bu çalışmanın sonucunda kolposkopi yapılan hastalarda CIN II ve daha yüksek dereceli bir lezyon tespit etme oranının smear takibine göre daha yüksek olduğu izlenmiştir. Shafi ve ark. yaptığı randomize kontrollü çalışmada da düşük dereceli servikal sitolojik anormallik tespit edilen hastalar değerlendirilmiştir⁽¹⁹⁾. Bu çalışma sonucunda ise CIN II ve daha üst bir tanı koymada hemen kolposkopi veya 24 ay boyunca sitoloji tekrarı ile izleme arasında fark bulunamamıştır. Düşük dereceli servikal intraepitelyal lezyonların yönetimiyle ilgili en geniş kapsamlı maliyet etkinlik analizi olan TOMBOLA çalışmasına (The Trial Of Management of Borderline and Other Low grade Abnormal smears) göre takip etmenin ve hemen kolposkopik inceleme yapmanın birbirlerine bir üstünlüğü yoktur⁽²⁰⁾. Bizim çalışmamızda sitoloji ve kolposkopi veya kolposkopi ve HPV-DNA kombinasyonlarının sensitivitesi değerlendirilmese de ASCUS ve L-SIL olgularında pozitif sonuç elde etme ihtimalinin daha düşük olduğu izlenmiştir. Bu durumda ASCUS ve L-SIL gibi büyük ihtimalle

patolojik tanıda gerileme elde edilecek düşük dereceli lezyonlar için düşük olasılıkla pozitif sonuç elde edilecek yüksek maliyetli ve/veya invaziv testler yerine Pap smear testi ile takip daha uygun olacaktır. Ancak yine bu çalışmanın sonuçlarına göre, ASCUS tanılı hastaların yaklaşık 1/3'i aslında daha ileri bir tanıya sahiptir. Bu nedenle de hastanın takibe uyumundan emin olunmalı, eğer takibe uyumundan şüphe duyuluyorsa HPV-DNA testi veya kolposkopik inceleme yapılmalıdır.

Sonuç olarak, bu çalışmadan elde edilen veriler ışığında, Pap smear testinde ASCUS veya L-SIL saptanan hastalarda smear testi ile takip, H-SIL saptanan hastalarda ise kolposkopik biyopsi uygun yaklaşımlar olarak görünmektedir. Ancak, yüksek riskli HPV-DNA testinin yönetime katkısının değerlendirilebilmesi için daha çok randomize çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Jones BA, Davey DD. Quality management in gynecologic cytology using interlaboratory comparison. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124 (5): 672- 81.
2. Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet* 2004; 364 (9430): 249- 56.
3. Liu S, Semenciw R, Probert A, Mao Y. Cervical cancer in Canada: changing patterns in incidence and mortality. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11 (1): 24- 31.
4. Taylor RJ, Morrell SL, Mamoon HA, Wain GV. Effects of screening on cervical cancer incidence and mortality in New South Wales implied by influences of period of diagnosis and birth cohort. *J Epidemiol Community Health* 2001; 55 (11): 782- 8.
5. Walsh JME. Cervical cancer: developments in screening and evaluation of the abnormal Pap smear. *West J Med* 1998; 169 (5): 304- 10.
6. Kurman RJ, Henson DE, Herbst AL, Noller KL, Schiffman MH for the 1992 National Cancer Institute Workshop. Interim guidelines for management of abnormal cervical cytology. *JAMA* 1994; 271 (23): 1866- 9.
7. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses: revised after the second National Cancer Institute Workshop, April 29- 30, 1991. *Acta Cytol.* 1993; 37 (2): 115- 24.
8. Covell JI, Wilbur DC, Guidos B, Lee KR, Chhieng DC, Mody DR. Epithelial Abnormalities: Glandular. In: *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: definitions, criteria and explanatory notes*. Solomon D, Nayar R, eds. Second edition, New York: Springer Science + Business Media, Inc.; 2004. P. 123- 56.
9. Davey DD, Woodhouse S, Styer P, Stastny J, Mody D. Atypical epithelial cells and specimen adequacy: current laboratory practices of participants in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology. *Arch Pathol Lab Med.* 2000; 124 (2): 203- 11.
10. Schiffman M, Solomon D. Findings to date from the ASCUS-LSIL triage study (ALTS). *Arch Pathol Lab Med.* 2003; 127 (8): 946- 9.
11. Castle PE, Cox JT, Schiffman M, Wheeler CM, Solomon D. Factors influencing histologic confirmation of high-grade squamous intraepithelial lesion cytology. *Obstet Gynecol.* 2008; 112 (3): 637- 45.
12. Yetimaller H, Köksal A, İnceoğlu M, Kasap B. Premalign ve malign servikal lezyonlu hastalarda HPV enfeksiyonu. *TJOD Derg* 2009; 6 (4): 273- 8.
13. Ergünay K, Misirlioglu M, Firat P, Tuncer ZS, Tuncer S, Yıldız I, Ustaçelebi S. Detection and typing of human papilloma virus by polymerase chain reaction and hybridization assay in cervical samples with cytological abnormalities. *Mikrobiyol Bul* 2008; 42(2): 273- 82.
14. Öztürk S, Kaleli I, Kaleli B, Bir F. Investigation of human papillomavirus DNA in cervical specimens by hybrid capture assay. *Mikrobiyol Bul* 2004; 38(3): 223- 32.
15. Branca M, Ciotti M, Santini D, Di Bonito L, Giorgi C, Benedetto A, Paba P, Favalli C, Costa S, Agarossi Alderisio M, Syrjänen K. p16 (INK4A) expression is related to grade of CIN and high-risk human papillomavirus but does not predict virus clearance after conization or disease outcome. *Int J Gynecol Pathol* 2004; 23 (4): 354- 65.
16. ALTS Group. A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. *AmJObstet Gynecol* 2003; 188 (6): 1393- 400.
17. ALTS Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188 (6): 1383- 92.
18. Flannelly G, Anderson D, Kitchener HC, Mann EMF, Campbell M, Fisher P, et al. Management of women with mild and moderate cervical dyskaryosis. *BMJ* 1994; 308 (6941): 1399- 403.
19. Shafi MI, Luesley DM, Jordan JA, Dunn JA, Rollason TP, Yates M. Randomised trial of immediate versus deferred

treatment strategies for the management of minor cervical cytological abnormalities. Br J Obstet Gynaecol 1997; 104 (5): 590- 4.

20. TOMBOLA Group. Options for managing low-grade cervical abnormalities detected at screening cost effectiveness study. BMJ 2009; 339: b2549. doi: 10.1136/bmj.b2549.