

SERVİKOVAJİNAL SİTOLOJİDE ÖNEMİ BELİRLENEMEYEN ATİPİK SKUAMÖZ HÜCRELER SAPTANAN OLGULARDA HUMAN PAPİLLOMAVİRÜS PREVALANSI

Human Papillomavirus Prevalence in Patients with Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance on Cervicovaginal Cytology

Dr. Ayçağ Yorgancı, Dr. Sezer Kulaçoğlu, Dr. Selda Seçkin, Dr. Sabahat Aksaray, Dr. Ferit Saraçoğlu
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZET

Amaç: Servikovajinal sitolojide önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler (ASCUS) saptanan olgularda human papillomavirüs prevalansını belirlemek

Materyal ve Metod: Kasım 2001-Temmuz 2002 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran hastalardan servikovajinal sitoloji sonucu ASCUS olarak bildirilen 31 olgunun ve kontrol grubu olarak servikovajinal sitolojisi normal olarak değerlendirilen 50 olgunun servikal sürüntülerde HPV DNA'sı hybrid capture-I ile araştırıldı.

Bulgular: ASCUS grubundaki HPV DNA pozitifliği %3.2 (1/31) olarak bulundu. Kontrol grubunda ise HPV DNA varlığı %6 (3/50) olarak saptandı. Her iki grup arasında HPV varlığı açısından istatistiksel fark mevcut değildi ($p>0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda servikovajinal smear sonucu ASCUS olarak bildirilen olgularda HPV pozitifliği düşük düzeyde saptanması ASCUS tanısı alan olgulara yaklaşımda HPV DNA testinden ziyade kolposkopi veya sitoloji tekrarının daha etkili olacağını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: ASCUS, human papillomavirus, hybrid capture-I

ABSTRACT

Objective: To determine the prevalence of human papillomavirus (HPV) in patients with atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) on cervical cytology

Materials and Methods: From November 2001 to July 2002, from patients attending to Ankara Numune Training and Research Hospital Obstetrics and Gynecology Clinics, 31 patients with the cytologic diagnosis of ASCUS and 50 patients within the normal cervical smears were identified. HPV DNA was studied in cervical scrapes in both groups of patients with hybrid capture system I.

Results: HPV detection rate in the cytologic diagnosis of ASCUS was 3.2% (1/31), whereas in the control group HPV frequency rate was 6% (3/50). The difference between two groups was not statistically significant ($p>0.05$).

Conclusion: In our study the low detection rates of HPV in women with the cytologic diagnosis of ASCUS suggests referral of these women to colposcopy or repeat cytology instead of doing HPV triage test.

Key Words: ASCUS, human papillomavirus, hybrid capture-I

GİRİŞ

Servikovajinal sitolojinin değerlendirilmesini ve etkinliğini arttırmak amacıyla 1988 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) Ulusal Kanseri Enstitüsü (National Cancer Institute, NCI) tarafından Bethesda Sistemi geliştirilmiştir (1). Bu sistemin kullanıma girmesiyle reaktif ve inflamatuvar hücre değişikliklerinden daha fazla atipi taşıyan ancak skuamöz intraepitelial lezyon (SIL) tanısı almak için yetersiz özellikler taşıyan hücre grupları "önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler" (atypical squamous cells of undetermined significance, ASCUS) olarak sınıflandırılmıştır.

Servikovajinal sitolojide ASCUS saptanan olguların önemi, bu olgularda %13.5-58 gibi değişik oranlarda çoğunluğu düşük dereceli olmak üzere skuamöz intraepitelial lezyonların saptanmasıdır (2, 3, 4, 5, 6). Günümüzde ASCUS olgularına üç değişik yaklaşım bulunmaktadır. Birincisi hastaların iki yıl süre ile altı ay aralıklarla takip edildiği konservatif yaklaşımdır. Diğer taraftan tüm hastaların kolposkopiye yönlendirilmesini öneren agresif yaklaşım bulunmaktadır. Son yaklaşım olarak önerilen onkojenik human papillomavirüs (HPV) DNA varlığına bakılarak pozitif bulunanların kolposkopiye yönlendirilmesidir. Biz de bu çalışmada popülasyonumuzda ASCUS tanısı almış olgularda HPV prevalansını belirlemeyi amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma, Kasım 2001-Temmuz 2002 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran hastalardan servikovajinal sitoloji sonucu ASCUS olarak bildirilen 31 olguyu ve kontrol grubu olarak servikovajinal sitolojisi normal olarak değerlendirilen 50 olguyu kapsamaktadır. Olguların yaşı, gebelik ve doğum sayısı ve menopoz durumu kaydedildi.

Konvasiyonel yöntemler kullanılarak alınan ve hazırlanan servikovajinal sürüntüler Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği'nce Bethesda Sistemi kriterleri çerçevesinde değerlendirildi. ASCUS olarak bildirilen 31 olgudan ve kontrol grubu olarak da servikovajinal sitolojisi intraepitelial veya malignite yönünden negatif olarak bildirilen 50 olgudan servikal sürüntü alınarak HPV DNA varlığı "Hybrid Capture-I (HC-I)" Sistemi (Digene, ABD) ile hastanemiz Klinik Mikrobiyoloji Bölümü'nde araştırıldı. HPV DNA'sı içerisinde 14 değişik HPV DNA probu içeren likid hibridizasyon sistemi ile değerlendirildi. HPV DNA probu içinde HPV tip 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 56'yı içeren kombine prob kokteyl metodu kullanıldı.

Sonuçlar student t-testi ve ki-kare (chi-square) istatistik yöntemleri kullanılarak değerlendirildi.

SONUÇLAR

Her iki grup hasta yaşı, gebelik ve doğum sayısı ve menopozal durum açısından karşılaştırıldı. Servikovajinal sitoloji sonuçları ASCUS olarak bildirilen olguların yaş ortalaması 45.618.67; sitolojisi intraepitelial veya malignite yönünden negatif olarak bildirilen kontrol grubunun yaş ortalaması 41.1211.03 olarak bulundu ($p>0.05$). Her iki grup arasında gebelik ve doğum sayısı açısından istatistiksel fark mevcut değildi. ASCUS grubunda menopozdaki hasta sayısı (8/31, %25.8) kontrol grubundaki menopozdaki hasta sayısına (8/50, %16) göre daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ASCUS grubundaki HPV DNA pozitifliği %3.2 (1/31) olarak bulundu. Kontrol grubunda ise HPV DNA varlığı %6 (3/50) olarak saptandı. Her iki grup arasında HPV varlığı açısından istatistiksel fark mevcut değildi ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Bethesda sistemi ile Papanicolaou (Pap) smear tanısının kalitesini ve aynı zamanda anormal Pap smear olgu sayısını da arttırmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl yaklaşık 55 milyon Pap smear testinin uygulandığı ve bunların ortalama %5'nin ASCUS olarak yorumlandığı hesaplanmaktadır. Bu kadar çok sayıda ASCUS olgusunun saptanması kolposkopiye yönlendirilen hasta sayısında da belirgin artışa neden olmuştur. ASCUS'lu tüm hastaların kolposkopiye yönlendirilmesi çok sayıda agresif yaklaşım gerektirmektedir. Bu nedenle ASCUS tanısı altındaki gerçek servikal intraepitelial neoplazi (CIN) grade 3 olgularını yakalamada HPV varlığına bakılması önem kazanmıştır. NCI tarafından organize edilen bir araştırmada sitolojik tanısı ASCUS olan hastalar randomize olarak derhal kolposkopi, HPV triaj testi (hybrid capture sistem II ile) ve sitoloji tekrarı olmak üzere üç kola dağıtılmışlardır (7). İki yıllık takip sonucunda HPV testinin CIN 3 olgularını yakalamada derhal kolposkopiye gönderme kadar duyarlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu çalışmadaki HPV triajına yönlendirilmiş olgulardaki HPV saptanma oranı %50.7 olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda servikal sitolojisi normal olan kadınlarla sitoloji sonucu ASCUS olan kadınlar arasında HPV pozitiflik oranı fark göstermemektedir (%6'ya karşılık %3.2). İstatistiksel olarak anlam taşımamakla beraber ASCUS tanısı olan kadınlarda HPV pozitifliğinin daha düşük olması olgu sayılarının az olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, çalışmamızdaki düşük HPV prevalansını popülasyonumuzdaki

HPV ve preinvaziv serviks patolojilerinin insidansının daha az olmasıyla açıklayabiliriz. Batı ülkelerinde, özellikle genç ve cinsel olarak aktif kadınlarda HPV prevalansı yaklaşık %11-20 civarında olup oldukça yaygındır (8). Subklinik seyreden HPV enfeksiyonlarının çoğu LSIL'a neden olur ve geçicidir. Ülkemiz popülasyonunda HPV prevalansı ile ilgili yapılan çalışmalarda daha düşük değerler bulunmuştur. Saraçoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada 142 gebede HPV pozitifliği HC-I sistemi ile %7.7 olarak saptanmıştır (9). Aynı sistemin kullanıldığı, Özçelik ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada 230 düşük riskli kadında HPV oranı %6.1 olarak tespit edilmiştir (10). Bu sonuçlar bizim çalışmamızdaki sonuçlara benzerdir. Diğer taraftan, bizim popülasyonumuzdaki ASCUS ve SIL oranları da daha düşük olarak saptanmıştır. ABD'de ASCUS oranı NCI tarafından ortalama %5 civarında olması gerektiği öne sürülmüş olup ASCUS bildirim oranlarının 10. ve 90. persentilleri sırasıyla %0.2 ve %9 olarak bulunmuştur (11). Ülkemizde servikal sitolojilerde daha düşük oranda ASCUS ve SIL oranları tespit edilmektedir. Tuncer ve arkadaşları, 3013 olgunun Pap smear sonuçlarını inceledikleri bir araştırmada ASCUS oranını %0.59 ve SIL oranını %0.29 olarak saptamışlardır (12). Diğer bir çalışmada, 19340 servikovajinal Pap smear içerisinde ASCUS oranı %0.114 bulunmuştur (13). Araştırmacılar, batı ülkelerine göre daha düşük olan bu oranları popülasyonumuzun serviks kanseri için nispeten daha düşük riskli olmasına bağlamışlardır.

Diğer taraftan, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bizim çalışmamızda ASCUS'lu olguların yaş ortalaması daha yüksek olup ASCUS grubunda menopozda olan olgu sayısı daha fazla oranda (%25.8) bulunmaktadır. Postmenopozal hasta grubunda servikovajinal smear incelemeleri premenopozal hasta grubuna göre farklı tanılarda sorunlar gösterir. Yoğun inflamasyon ve atrofik vajinite bağlı dejenerasyona hücresel değişiklikler yanlış olarak ASCUS veya SIL olarak yorumlanabilir. Flynn ve arkadaşları, ASCUS tanısı alan 50 yaş ve üstü kadınlardaki displazi oranını daha genç kadınlara göre 2.3 kat daha düşük olarak saptamışlardır (14). Çalışmamızdaki menopozdaki hasta sayısının çokluğu da HPV pozitifliğinin düşük olmasına neden olmuş olabilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda Pap smear sonucu ASCUS olarak bildirilen olgularda HPV pozitifliği düşük düzeyde saptanmıştır. Bu bulgular, ASCUS tanısı alan olgulara yaklaşımda HPV DNA testinden ziyade kolposkopi veya sitoloji tekrarının daha etkili olacağını düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal diagnosis. JAMA 1989; 262:931-4
- 2- Yang M, Path MRC, Zachariah S. ASCUS on cervical cytologic smears: clinical significance. J Reprod Med 1997; 42:329-31
- 3- Auger M, Charbonneau M, Arseneau J. Atypical squamous cells of undetermined significance: a cytohistologic study of 52 cases. Acta Cytol 1997; 41:1671-5.
- 4- Sheils LA, Wilbur DC. Atypical squamous cells of undetermined significance: stratification of the risk of association with, or progression to, squamous intraepithelial lesions based on morphologic subcategorization. Acta Cytol 1997; 41:1065-72.
- 5- Williams ML, Rimm DL, Pedigo MA, Frable WJ. Atypical squamous cells of undetermined significance: correlative histologic and follow-up studies from an academic medical center. Diagn Cytopathol 1997; 16:1-7.

- 6- Lerma E, Colomo L, Carreas A, Esteva E, Quilez M, Prat J. Rescreening of atypical cervicovaginal smears using PAPNET. Cancer 1998; 84:361-5.
- 7- The ASCUS-LSIL Triage Study (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;188:1383-92.
- 8- Stanley MA. Human papillomavirus and cervical carcinogenesis. Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol 2001, 15:663-676.
- 9- Saraçoğlu F, Kurban Y, Yılmaz N, Öztopçu C, Türkkani B. Gebelerde HPV görülme sıklığı ve vajinal doğum sırasında bebeğe vertikal geçiş oranı. Terminal Kadın Doğum Dergisi 2002 1:24-6
- 10-Ozcelik B, Serin IS, Gokahmetoglu S, Basbug M, Erez R. Eur J Gynaecol Oncol 2003; 24:157-9
- 11-Davey DD, Nielsen ML, Naryshkin S, Robb JA, Cohen T, Kline TS. Aypical squamous cells of undetermined significance. Current laboratory practices of participants in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in cervicovaginal cytology. Arch Pathol Lab Med 1996; 120:440-4
- 12-Tuncer R, Uygur D, Kış S, Erdinç S, Bebitoğlu İ, Tezer A, Kara F, Erkaya S. Ankara Zübeyde Hanım Doğumevi 1999-2000 yılları Pap smear sonuçları: 3013 olgunun analizi. MN-Klinik Bilimler & Doktor 2003; 9:94-96.
- 13-Aydın F, Tuncer ZS, Kuzey GM, Başaran M. Servikovajinal sitoloji ile önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler (ASCUS) ve önemi belirlenemeyen atipik glandüler hücreler (AGUS) tanısı alan olguların değerlendirilmesi. T Klin Jinekolo Obst 2002; 12:148-154.
- 14-Flynn K, Rimm DL Diagnosis of "ASCUS" in women over age 50 is less likely to be associated with dysplasia. Diagn Cytopathol. 2001; 24:132-6.