25.12.2015 : müracaat tarihi / application date
20.01.2016 : kabul tarihi / acceptance date

Erzurum ilinde servikal kanser taramalarında epitelyal hücre anormalliği sıklığı ve ASC-US tanısı alanların kontrol smearlerinin değerlendirilmesi

Epithelial cell abnormalities frequency in the Erzurum province's cervical cancer screening and the evaluation of control smears of cases which are diagnosed as ASC-US

* Şenay Erdoğan Durmuş
* Sevilay Akalp Özmen
* İlknur Çalık
* Ali Kurt
* Hilal Balta
* Ebru Şener
* Mehmet Eşref Kabalar
** Esra Çınar Tanrıverdi

* Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Erzurum.
** Nene Hatun Kadın Doğum Hastanesi, Jinekoloji Kliniği, Erzurum.

Öz

Amaç: Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi populasyonunda epitelyal hücre anormalliği (EHA) sıklığının ve ASC-US (önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler) tanısı alan olguların kontrol servikal smearlerinin (SS) değerlendirilmesi. Gereç-Yöntem: Hastanemiz Patoloji Bölümü'ne 2014 yılı süresince gelen sıvı bazlı sitoloji ve konvansiyonel teknikle incelenen 17586 adet SS retrospektif olarak tarandı. Sonuçlar Bethesda sistemine göre kategorize edildi. ASC-US tanısı alan 345 olgunun kontrol SS alınma süresi ve sonuçları incelendi. Bulgular: Olguların yaş aralığı 20-71, ortalama yaş 46.6±11.54 idi. 413 olguda EHA saptandı (%2.3). Sırasıyla ASC-US %1.9, AGUS (önemi belirsiz atipik glandüler hücreler) %0.17, ASC-H (yüksek grade'li displazi ekarte edilemeyen atipik skuamöz hücreler) %0.12, LSIL (düşük grade'li skuamöz intraepitelyal lezyon) %0.06, HSIL (yüksek grade'li skuamöz intraepitelyal lezyon) %0.02 oranında saptandı. ASC-US tanısı alan 345 olgudan 114'ünde kontrol SS örneklemesi yapıldı. Kontrol olarak alınan SS'ler 0.3(10gün) – 11.2 ay sonra alınmıştı (ortalama 2.8 ay). Kontrol SS sonuçlarında 10 olguda EHA saptandı. 104 olguda (% 91.2) intraepitelyal lezyon yada malignite saptanmadı. Sonuç: Erzurum ilinde 2014 yılı içerinde incelenen SS'lerdeki EHA oranı %2.3'tür. Bu oran bazı il ve bölgelere göre daha yüksektir. EHA tanısı içerisinde en sık tanı ASC-US'dir ve oranı % 1.9'dur. Bu oran smear testinin güvenilirliği açısından öngörülen %5 oranından düşüktür. Skuamöz intraepitelyal lezyon (SIL) oranlarımız nispeten düşük seyretse de literatüre yakın oranlardadır. ASC-US tanısı almış 114 olgudan kontrol SS örneklemesi yapılmış ve bunlardan %8.8'inde tekrar EHA saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: ASC-US, epitelyal hücre anormalliği, servikal smear

Abstract

Aim: To assess the frequency of epithelial cell abnormalities (ECA) in Erzurum Region Training and Research Hospital population and to evaluate the control cervical smears (CS) of ASC-US (atypicall squamous cells of undetermined significance) cases. Material-Methods: 17586 CS specimens studied with liquid-based cytology and conventional techniques that came to the pathology department of our hospital during 2014 examined, retrospectively. The results were categorized according to the Bethesda system. Period of taking control CS and the results analyzed of 345 patients which diagnosed as ASC-US. Results: The age range of the patients was 20-71, the average age was 46.6±11.54. EHA was found in 413 cases (2.3%). ASC-US 1.9%, AGUS (atypical glandular cells of undetermined significance) 0.17%, ASC-H (atypical squamous cells where HSIL cannot be excluded) 0.12%, LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion) 0.06%, HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion) 0.02% were detected, respectively. In 114 out of 345 ASC-US cases control CS sampled. Control CS has taken between 0.3months (10 days)-11.2 months (mean:2.8 months). In results of control CS 104 cases (91.2%) were negative for intraepithelial lesion or malignancy and in 10 cases ECA detected. Conclusion: In the CS that examined during year 2014 in Erzurum province ECA rate was is 2.3%. This rate is higher than some provinces and regions. The mostly common diagnosis is ASC-US

Yazışma Adresi:
Uz. Dr. Şenay Erdoğan Durmuş,
Adres: Dr. Refik Saydam Cad. Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2.kat, Patoloji Bölümü, Palandöken/Erzurum
Tel: 05327371881
Email: senayerdgn@gmail.com

**Mevcut çalışma 14-17 Ekim 2015 tarihinde Bursa'da düzenlenen 25. Ulusal Patoloji Kongresi'nde poster bildiri olarak sunulmuş ve kongre kitabına özet olarak basılmıştır.

in ECA and the rate is 1.9%. This rate is lower than 5% that prescribed in terms of reliability of the smear test. Our squamous intraepithelial lesion (SIL) rates are relatively low but they close to literature. In 114 ASC-US cases control CS sampled and in 8.8% of them ECA detected again.

Keywords: ASC-US, epithelial cell abnormalities, cervical smear

Giriş

Serviks kanseri dünyada kadınlarda meme kanserinden sonra en sık görülen ikinci kanser türüdür (1,2). Özellikle gelişmekte olan ülkelerde ve genç yaşlarda önemli mortalite ve morbidite sebebidir (3). Preinvaziv dönemin uzun olması, servikalsitolojik tarama olanağının bulunması ve preinvaziv lezyonların tedavi edilebilir olması nedeniyle serviks kanseri önlenebilir bir malignite olarak kabul edilmiştir (2). Papanicolaou ve Trout tarafından 1943'de geliştirilen PAP smear/servikalsmear (SS) testi, serviks kanseri ve öncül lezyonlarının erken tanısı için kullanılan önemli bir tarama yöntemidir ve tüm dünyada uygulanmaya başlandıktan sonra servikal kanser mortalitesinde önemli ölçüde düşüş saptanmıştır (4,5,6).

Servikal smear örneklerinin rapor edilmesinde en çok kullanılan ve yaygın kabul gören sınıflama 2001 Bethesda Sistemi'dir. Bu sistem 2014 yılında güncellenmiştir. Bethesda Sistemi'nde, skuamözepitel hücre anormalliği; önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler (ASC-US), yüksek grade'lidisplazi ekarte edilemeyen atipik skuamöz hücreler (ASC-H), düşük grade'li skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL), yüksek grade'li skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL) ve skuamöz hücreli karsinom (SCC) olmak üzere beş kategoriye ayrılmaktadır. Glandüler epitel anormallikleri ise; atipik glandüler hücreler (AGC), endoservikal in situadenokarsinom (AIS) ve adenokarsinom (endoservikal, endometriyal, ekstrauterin ve spesifiye edilemeyen) olarak başlıca üç grupta ele alınmaktadır (3,7). Epitelyal hücre anormalliği tanısı alan SS'lerde en sık rastlanan tanı önemi belirsiz atipikskuamöz hücreler (ASC-US)'dir (5,8).

Ülke genelinde birçok ilde servikal kanser taramalarında epitelyal hücre anormalliği (EHA) sıklığının araştırıldığı çalışmalar mevcuttur (4,6). Erzurum ilindeki EHA sıklığı araştıran çalışma bulunmamaktadır. Hastanemiz Doğu Anadolu Bölgesi'ndeki çeşitli illerden de SS örnekleri kabul etmekte olup mevcut bulgularımızın sadece Erzurum ili için değil Doğu Anadolu Bölgesi'ndeki EHA sıklığı açısından da literatüre katkı sağlaması hedeflenmiştir. Literatürde ASC-US tanısı alan olgular için sitopatolojik korelasyon çalışmaları mevcuttur ancak bu olguların kontrol SS'lerinin incelendiği çalışmalar oldukça azdır (3). Bu çalışmada Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi populasyonunda EHA sıklığının ve ASC-US tanısı alan olguların kontrol SS'nin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hastanemiz Patoloji Bölümü'ne 2014 yılı süresince gelen sıvı bazlı sitoloji ve konvansiyonel teknikle incelenen 17586 adet SS retrospektif olarak tarandı. Konvansiyonel yöntemle incelenen örneklerde servikal sitoloji lam üzerine yayıldıktan sonra %95'lik alkol ile tespit edilerek Papanicolaou(Pap) yöntemiyle boyandı. Sıvı bazlısitolioji tekniğiyle incelenen örneklerde BD SurePathPap test kit (BD Diagnostics–TriPath, Burlington, NC, USA) kullanıldı. Etanol bazlı fiksatif içerisinde gelen örnekler 2 kez santrifüj edildikten sonra (1. 2dk 15sn, 2. 10 dk 15 sn) hücresel numune bir vortex ile homojence karıştırıldı ve mikropipetle 40 mikrolitre çekilip, mikroskop lamına sirküler bir alanda, ince tabaka halinde yayıldı. Pap yöntemiyle boyandı. Sitopatolojik değerlendirme Bethesda sistemine göre yapıldı. Olguların yaşları, EHA sıklıkları incelendi. ASC-US tanısı alan 345 olgudan kontrol SS alınmış 114 olguda kontrol SS alınma süresi ve sonuçları incelendi.Verilerin analizi SPSS 20.0 programı kullanılarak yapıldı. Sonuçların değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma biçiminde, nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi.

Bulgular

Servikal smear örneklemesi yapılan olguların yaş aralığı 20-71 idi. Ortalama yaş 46.6±11,54 idi. Olguların 413'ünde EHA saptandı (%2.3). Sırası ile ASC-US %1.9, AGUS (önemi belirsiz atipik glandüler hücreler) %0.17, ASC-H %0.12, LSIL %0.06, HSIL %0.02 oranında saptandı (Tablo 1).

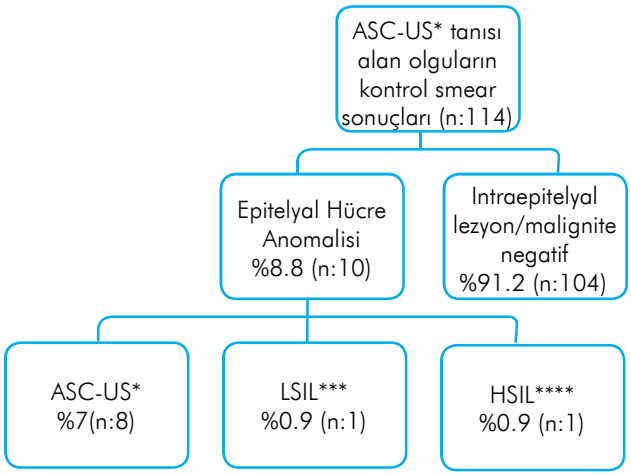
ASC-US tanısı alan olgularda ortalama yaş 46.4± 11,13 idi. Olguların %68.4'üne inflamasyon (236), %5.2'sine atrofi (n:18) eşlik etmekteydi. İnflamasyon saptanan olgulara inflamasyon tedavisi, atrofi saptanan olgulara lokal hormon tedavisi ardından kontrol smear önerildi. 114 olguda kontrol SS örneklemesi yapıldı. Kontrol

Tablo 1: Hastanemiz populasyonunda EHA* oranları

	Sıklık (%)	Hasta sayısı (n)
ASC-US**	1.9	345
LSIL***	0.06	12
HSIL****	0.02	4
ASC-H*****	0.12	22
AGUS******	0.17	30
Toplam	2.3	413

(*EHA: Epitelyal hücre anormalliği, **ASC-US: Atipik skuamöz hücreler, ***LSIL: Düşük grade'li skuamöz intraepitelyal lezyon, ****HSIL: Yüksek grade'li skuamöz intraepitelyal lezyon, *****ASC-H: Yüksek grade'lidisplazi ekarte edilemeyen atipik skuamöz hücreler, ******AGUS: Önemi belirsiz atipik glandüler hücreler)

olarak alınan SS'ler 0.3 ay(10gün) – 11.2 ay sonra alınmıştı (ortalama 2.8 ay). Kontrol SS sonuçlarında 104 olguda (% 91.2) intraepitelyal lezyon ya da malignite saptanmadı. 10 olguda (% 8.8) epitelyal hücre anormalliği izlendi. Epitelyal hücre anormalliği saptanan grupta 8 olgu ASC-US, 1 olgu LSIL ve 1 olgu HSIL olarak raporlandı (Şekil 1).



(*ASC-US: Atipik skuamöz hücreler, EHA: **Epitelyal hücre anormalliği, ***LSIL: Düşük grade'li skuamöz intraepitelyal lezyon, ****HSIL: Yüksek grade'li skuamöz intraepitelyal lezyon)

Şekil 1. ASC-US* tanılı olguların kontrol smearlerinde EHA** dağılımı

Tartışma

Türkiye' de servikal sitolojide EHA prevalansı %1.8- %8.6 arasında değişmektedir ve sırası ile ASC-US %1.07, LSIL %0.3, HSIL %0.17 ve AGUS %0.08 oranında bildirilmiştir (5,8).

Van ilinde 1926 Papsmear testinin değerlendirildiği çalışmada EHA oranı %1.19 olarak saptanmıştır. Bu olguların %70'inde ASC-US, %13'ünde LSIL, %13'ünde HSIL ve %4'ünde ASC-H görülmüştür (9). Trabzon ilinde 3000 Papsmear testi değerlendirilmiş ve EHA %2.4 oranında saptanmıştır. Olguların %1.9'unda ASC-US, %0.4'ünde LSIL, %0.1'inde HSIL ve %0.07'sinde SCC tespit edilmiştir (10). Şanlıurfa bölgesinde yapılan 10000 kadının değerlendirildiği çalışmada 144 ASC-US (%1.6), 6 ASC-H (%0.06), 7 LSIL(%0.07), 2 HSIL (%0.02) ve 1 SCC (%0.01) tespit edilmiştir (11). Doğu Karadeniz Bölgesi'nde yapılan bir çalışmada ise 12558 SS incelenmiş, bunların 354'ünde (%2.81) EHA saptanmıştır. Yapılan değerlendirmede EHA saptanan olguların 199'unda ASC-US (%56.1), 9'unda ASC-H (%2.5), 62'sinde LSIL (%17.5), 28'inde HSIL (% 7.9), 54'ünde AGC (%15.3) oranında tespit edilmiştir (12).

Amerika'da yapılan bazı çalışmalarda ASC-US, LSIL, HSIL, ve AGC daha yüksek prevalanslarda saptanmıştır (ASC-US: %3.9, LSIL: %2.1, HSIL %0.5, AGC: %0.2) (8).

Çalışmamızda yıllık EHA oranımız %2.3 olarak saptandı. Bu oran bazı bölgelere göre daha yüksek oranda idi. EHA anomalisi oranlarımız sırasıyla ASC-US %1.9, AGUS %0.17, ASC-H %0.12, LSIL %0.06, HSIL %0.02 idi. HSIL oranlarımız nispeten düşük seyretse de genel olarak bulgularımız literatüre yakın orandadır.

Genel olarak çalışmalar incelendiğinde epitelyal hücre anormallikleri içerisinde ASC-US en sık tespit edilen sitolojik sonuç olarak rapor edilmiştir. Onu sırasıyla LSIL ve HSIL takip eder (2,6,10-12). Literatürde çoğu yayında ASC-US tanısının %5'in altında olması gerektiği vurgulanmaktadır. Bu durum testin güvenilir kabul edilebilmesi için gereklidir (3,6). En sık karşılaşılan anormal sitolojik tanı olan ASC-US oranı ABD'de %1.8-10 arasında değişmektedir (13). Çalışmamızda ASC-US oranı %1.9 olarak bulunmuştur ve %5'in altındadır.

Servikal smear sonucunda ASC-US saptanması durumunda çeşitli yollar izlenmektedir. Bunlar kolposkopi (biyopsi alınarak ya da alınmaksızın), Human papilloma virüs (HPV)-DNA çalışması, inflamasyon ya da

atrofi mevcutsa tedavisi ve sonrasında SS kontrolüdür. Kontrol SS alma süre önerileri değişmekle birlikte 3, 6, 12 ay sonra örneklemeyi öneren kaynaklar vardır (14,15). Çalışmamızda kontrol SS alınma süresi ortalama 2,8 aydır. Bu süre önerilen sürelerden nispeten düşüktür. Literatürde ASC-US'un HPV'nin erken etkisi olduğu ve intraepitelyal lezyonlarla %5-17 oranında ilişkisi olabileceği belirtilmektedir (16). ASC-US tanılı hastalarda yüksek riskli HPV-DNA'nın %11 ila %27.3 oranlarında bulunduğu çalışmalar mevcuttur (14,17). Çalışmamızda HPV-DNA çalışılmamıştır. ASC-US saptanan olgularımızın kontrol SS sonuçlarında %8.8 oranında epitelyal hücre anormalliği saptanırken, %0.9 inde LSIL, %0.9'inde HSIL saptanmıştır. ASC-US tanısı alan 114 olgunun kontrol smearlerinde sadece 10 olguda EHA tespit edilmiştir. Bunun olası sebebi olgulara kontrol SS alınmadan önce inflamasyon ve/veya hormon tedavisi uygulanmasıdır. Bu durum eşlik eden inflamasyon ve atrofinin değerlendirmeyi çeldirici etkisini göstermektedir.

Sonuç olarak; 2014 yılı için Erzurum ilinde EHA oranı %2.3'tür (n:413). Bu oran bazı il ve bölgelere göre daha yüksektir. EHA tanısı içerisinde en sık tanı ASC-US'dir ve oranı %1.9'dur (n:345). Bu oran smear testinin güvenilirliği açısından öngörülen %5 oranından düşüktür. SIL oranlarımız nispeten düşük seyretse de literatüre yakın oranlardadır. ASC-US tanısı almış 114 vakadan kontrol SS örneklemesi yapılmış ve bunlardan %8.8'inde tekrar EHA tespit edilmiştir. Ülkemizde servikal epitel anormalliklerin gerçek sıklığını belirlemek ve bölgesel farklılıkları saptamak için daha çok sayıda vaka içeren daha geniş çalışmalar gereklidir. ASC-US tanısı verilirken eşlik eden atrofi ve inflamasyon durumlarının çeldirici olabileceği dikkate alınmalıdır.

Kaynaklar

1-Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics,2002. CA Cancer J Clin 2005;55:74-108.

2- Korkmaz F, Gencer M. Outpatientscreeningresults of PAP smear. Anatol J ClinInvestig 2014;8:17-20.

3- Özer H, Tuncer E, Çiftçi A, Keser H, Aker H, Elagöz Ş, et al. Epitel hücre anormalliği saptanan servikal smear olgularında sitolojik tanı dağılımı ve sito-histopatolojik korelasyon. Cumhuriyet Tıp Derg 2012;34:319-324.

4- Nazlıcan E, Akbaba M, Koyuncu H, Savaş N, Karaca B. Hatay İli Kisecik Bölgesinde 35–40 Yaş Arası Kadınlarda Serviks Kanseri Taraması. TAF Prev Med Bull 2010;9:471-474.

5- Atılgan R, Artaş G, Kaplan S, Özkan ZS, Kavak SB, Can B, et al. Thinprep ve Konvansiyonel Servikovajinal Smearlarin Histopatolojik Sonuçlarının Karşılaştırılması. Firat Med J 2015;20:19-24.

6- Şahin S, Seçkin S, Seçkin L, Kıyak Çağlayan E, Kara M, Üstün Y. BozokÜniversitesi'nde incelenen 2279 olguya ait servikal PAP smear sonucunun istatiksel analizi.Bozok Tıp Derg 2014;4:29-32.

7- Nayar R, Wilbur DC. ThePap Test and Bethesda 2014. "The reports of my demise have been greatly exaggerated." (after a quotationfrom Mark Twain).Acta Cytol 2015;59:121-32.

8- Atilgan R, Celik A, Boztosun A, Ilter E, Yalta T, Ozercan R. Evaluation of cervical cytological abnormalities in Turkish population. Indian J PatholMicrobiol 2012;55:52-5.

9- Kurdoğlu Z, Kurdoğlu M, Kundakcı Gelir G, Keremoğlu O. Van Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezi'ne Ait Serviks ve Meme Kanserlerini Tarama Programı Sonuçları. Van Tıp Dergisi 2009;16:119-123.

10- Ersöz Ş, Reis A, Baki N. Trabzon İlinde Servikal Tarama Programı. TJOD Dergisi 2010;7:35-39.

11- Tuncer M. Türkiye'de Kanser Kontrolü, Özgül N. Türkiye'de Serviks Kanserinin Durumu ve Yapılan Servikal Kanser Tarama Çalışmaları. Ankara: TC SB Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı yayınları; 2009:379-384.

12- Bayoğlu Tekin Y, Güvendağ Güven ES, Ural ÜM, Üstüner I, Balık G, Güçer H. Doğu Karadeniz Bölgesindeki Kadınlarda Anormal Servikal Sitoloji Sonuçlarının Değerlendirilmesi. TJOD Derg 2014;2:20-24.

13- Hakverdi S, Akansu B, Altıntaş S, Yaldız M, Atik E, Canda MŞ. Servikovaginal smearlerde sitolojik bulguların Bethesda sistemine göre derecelendirilmesi "Son beş yıldaki (2005-2010) sonuçlarımız". Mustafa Kemal Üniv Tıp Derg 2010;1:23-26.

14-Bayramov V, Şükür YE, Tezcan S. Anormal PAP smear sonucu yönetiminde kolposkopi, yüksek riskli HPV-DNA ve histopatolojik incelemenin önemi. TJOD Derg 2011;8:272- 8.

15- Pekin T. ServikalİntraepitelyalLezyonların Tanı veTedavilerinde, PapSmear İle Human Papilloma virus (HPV) Testlerinin Kombinasyonunun Önemi. T Klin J Jinekol Obst 2002;12:203-207.

16- Zemheri E, Koyuncuer A. Servikal Kanserlerin Erken Tanısında Pap Testinin Önemi. STED 2005;14:1-4.

17- Yetimalar H, Köksal A, İnceoğlu M, Kasap B. Premalign ve malignservikal lezyonlu hastalarda HPV enfeksiyonu. TJOD Derg 2009;6:273-8.