

SERVİKOVAJİNAL SİTOLOJİDE GÜVENİLİRLİK

Dr. Pınar Arıkan FIRAT (*), Dr. Gamze MOCAN (**)- Tek. Hacer SALICI (***), Bio. Türkan KILIÇ (****),
Bio. Yasemin KARAYAZGAN (****), Bio. Yasemin SEZGİN (****)

ÖZET: Servikovajinal sitolojinin güvenilirliğini belirlemek amacıyla, sitolojik incelemeden sonra doku örnekleme yapılan 248 olgu değerlendirmeye alınmıştır. İkiyüz on olguda sitolojik ve histopatolojik tanımlar arasında uyum olduğu gözlenmiştir; diğer olgular yeniden incelenerek uyumsuz tanımların nedenleri tartışılmıştır.

ANAHTAR KELİMELE: Serviks. sitoloji, terminoloji.

SUMMARY: In order to estimate the accuracy of cervicovaginal cytology, 248 cases are reviewed who had tissue sampling after cytologic examination. The cytologic and histopathologic diagnoses were in concordance for 210 cases. The remaining cases were rescreened and the reasons for the discrepancies in diagnoses were discussed.

KEY WORDS: Cervix, cytology, terminology.

GİRİŞ

Son 40 yıl içinde serviks kanserine bağlı ölümlerin belirgin bir şekilde azalmasında servikovajinal sitolojinin önemli bir rolü vardır (1,2). Hastalığın erken dönemde tanınmasında başarı ile kullanılmaktadır (3). Ancak tekniğin güvenilirliği çok sayıda faktör ile değişmektedir (1, 4). Çalışmamızda retrospektif bir inceleme ile servikovajinal sitolojinin güvenilirliğini araştırmak, başarıyı olumsuz yönde etkileyen faktörleri belirlemek; ve bu çalışmayı temel alarak klinik ile işbirliği içinde sitolojik incelemenin kalitesini arttırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda Ocak 1991- Aralık 1992 tarihleri arasında, önce servikal smear ardından servikal biopsi, endoservikal küretaj, konizasyon ya da histerektomi ile incelenen 248 olgu çalışma grubunu oluşturmaktadır. Jinekoloji polikliniğinde alınan servikal smear'ler, sitoloji ünitesinde Papanicolaou boyanma yöntemi kullanılarak incelenmiş; sitolojik tanı belirlenirken açıklayıcı terimler kullanılmıştır:

Normal sınırlar içinde
İnflamatuvar değişiklikler
Reaktif değişiklikler (Atrofi bulguları, radyasyona ikincil değişiklikler, vb)
Değişen derecelerde displazi
Malign hücre varlığı
Çalışmamızda 248 olguya, sitolojik ve histopatolojik inceleme sonucunda verilen tanımlar karşılaştırılmış; her iki yöntem arasındaki uyum araştırılmış; histopatolojik tanımlar referans alınarak servikovajinal sitolojinin sensitivite ve spesifitesi belirlenmiştir.

BULGULAR

Olguların % 84,6'sında (210 olgu) sitolojik ve histopatolojik tanımlar arasında uyum olduğu gözlenmektedir (Tablo 1)

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Sitoloji Ünitesi, Öğretim görevlisi

** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Sitoloji Ünitesi, Profesör

*** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Sitoloji Ünitesi, Teknisyen

**** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Sitoloji Ünitesi, Biyolog

Sitolojide displazi olarak değerlendirilen ancak histopatolojik inceleme sonucunda kronik servisit ya da endoservikal polip saptanan 28 olgu yanlış pozitifler; sitolojide inflamasyon tanısı alan ancak biopsi materyalinde CIN ya da karsinom saptanan 8 olgu yanlış negatifler oluşturmaktadır. Buna göre servikovajinal sitolojinin sensitivitesi % 72, spesifitesi % 87 dir.

Yanlış pozitifler oluşturan 28 olgu retrospektif olarak değerlendirildiğinde, 9 olguda inflamasyona bağlı değişiklikler (değerlendirme hatası), 18 olguda sitolojik olarak yalnızca inflamasyon ile açıklanamayacak, displazi yönünden şüpheli değişiklikler, 1 olguda sitolojik olarak displazi ile uyumlu bulgular saptanmıştır.

Yanlış negatifler oluşturan 8 olgu retrospektif olarak incelendiğinde ise, 6 olguda (CIN 1) yalnızca inflamasyon bulguları (örnekleme hatası), 1 olguda (CIN 1) tek başına inflamasyon ile açıklanamayacak, displazi yönünden şüpheli değişiklikler (tarama hatası), 1 olguda (epidermoid karsinom) sağlıklı değerlendirme için yetersiz, bol polimorfonükleer lökosit az sayıda dejener epitel hücreleri içeren materyal gözlenmiştir (örnekleme, preparasyon ve değerlendirme hatası).

Sitolojide displazi, histopatolojide epidermoid karsinom olarak değerlendirilen 2 olgu tekrar incelendiğinde, sitolojik tanının şiddetli displaziden ileri gidemeyeceği ve diagnostik hücrelerin çok az sayıda olduğu görülmüştür. Bu 2 olgu, sitoloji ile neoplastik bir proses saptanmış olduğundan yanlış negatif olarak kabul edilmemiştir.

TARTIŞMA

Serviks kanserinin erken tanısı için servikovajinal sitoloji oldukça etkili bir yöntemdir (4). Sensitivitesi % 76-94 arasında değişmektedir (5, 6). Tekniğin primer amacı daha ileri tanı yöntemleri ile incelenmesi ve prekanseröz bir lezyon saptanırsa tedavi edilmesi gereken hastaları belirlemektir (4). Bu nedenle sensitivitenin yüksek olması gerekmektedir. Ancak tüm çabalara rağmen, yanlış negatif sonuçlar halen servikovajinal sitolojinin en önemli problemini oluşturmaktadır (3, 6, 7). Yanlış negativitenin en sık nedeni yetersiz örnekleme olup, diğer bir nedeni de tarama ve değerlendirme hatalarıdır (1, 3, 5, 7). Çalışmamızda da yanlış negatif sonuçların başlıca örnekleme hatasından kaynaklandığı ortaya çıkmıştır. Servikal smear alınırken, skuamokolumnar bileşkenin örneklenebilmesi için özel bir spatula ya da fırçanın kullanılması ile yetersizlik oranı düşürülebilir (7, 8). Az sayıda epitelyal hücre içeren ya da aşırı kanama ve/veya inflamasyon nedeniyle epitelyal hücre detaylarının görülmeye

**TABLO 1 : OLGULARIN HİSTOPATOLOJİK VE SİTOLOJİK TANILARA GÖRE DAĞILIMI
(KATEGORİLER BELİRLENİRKEN ORJİNAL TANILAR KULLANILMIŞTIR)**

	KRONİK SERVİSİT ENDOSERVİKAL POLİP	CIN 1	CIN 2	CIN 3	EPİDERMOİD KARSİNOM	ADENOKARSİNOM	TOPLAM
İNFLAMATUAR/ REAKTİF DEĞİŞİKLİKLER	191	7			1		199
HAFİF DİSPLAZİ	12	1					13
DİSPLAZİ	15	1	3		1		20
ŞİDDETLİ DİSPLAZİ	1		1		1		3
MALİGN HÜCRE VARLIĞI				4	9	1	13
TOPLAM	219	9	4	3	12	1	248

sitolojik materyali belirgin displazik hücreler içeren bir olgu, histopatolojik olarak endoservikal küretaj ile incelenmiştir. Bu materyalde skuamöz epitelde küçük bir alanda rastlanmaktadır; dolayısıyla bu olguda doku örneğinin yetersiz olduğu düşünülmüştür. Çalışma-

mağımızda yanlış pozitif tanıya neden olan değerlendirme hataları, genellikle çok sayıda metaplazik hücre içeren smear'lerde ortaya çıkmıştır. Literatürde de metaplazik hücrelerde meydana gelen reaktif değişikliklerin yanıltıcı olabileceği bildirilmektedir (16).

Sitoloji laboratuvarlarında kalitenin yükseltilebilmesi için, histopatoloji ve klinik korelasyonunun güçlü olması, periyodik retrospektif çalışmalarla güvenilirliğin denetlenmesi gereklidir (4, 8, 16). Tekniğin başarılı olabilmesi için öncelikle, incelenen materyal sağlıklı bir değerlendirme için yeterli olmalıdır (3). Klinik ile işbirliği içinde, histopatolojik karşılıkları olan, tekrarlanabilen, kriterleri net olarak belirlenmiş bir sitolojik terminoloji sistemi oluşturulmalıdır. Bu sistemde materyalin yeterliliği üzerinde önemle durulmalı, sitomorfolojik özellikleri ile benign hücresel değişiklikler ve displazi arasında yer alan bir ara grup tanımlanmalıdır. Olgular takip edilerek verilen sitolojik tanıların ve tanı kriterlerinin doğruluğu tartışılmalı; laboratuvarlar arası konsültasyon ile kullanılan kriterlerde standardizasyon sağlanmalıdır.

Gereksiz tedavi girişimlerine yol açmamak için tekniğin spesifitesinin de yüksek olması gereklidir (9). Ancak sensitiviteyi yüksek tutmak isteyen laboratuvarlarda ister istemez spesifite düşmektedir (4). Serimizde yer alan 28 inflamasyon olgusu sitolojide displazi olarak değerlendirilmiştir. Displazi, medikal sözlükte "gelişim anomalisi" patolojide ise "hücrenin boyut, şekil ve organizasyon bozukluğu" olarak tanımlanmaktadır (10). Dolayısıyla geniş anlamda, hiperplaziden anaplaziye dek tüm hücresel değişiklikleri kapsamaktadır (10, 11). Ancak histopatoloji pratiğinde displazinin anlamı intraepitelyal neoplastik gelişim ile sınırlandırılmıştır (11). Sitolojide de bu anlamda kullanılması, kliniğe doğru mesajın iletilmesinde önemlidir.

Çalışmamızda yanlış pozitif oranın yüksek olduğu görülmektedir. Bunun en önemli nedeni, sitolojik olarak yalnızca inflamasyon ile açıklanamayacak değişikliklerin, bir ara kategori benimsenmemiş olduğundan, klinisyeni uyarmak amacıyla displazik değişiklikler olarak tanımlanmasıdır. Son yıllarda Papanicolaou "class" sisteminin yetersizliğinin anlaşılması ile servikojenital sitolojide yeni terminoloji arayışları gündeme gelmiştir (2, 8, 12). National Cancer Institute (NCI) ve British Society for Clinical Cytology (BSCC) tarafından önerilen iki yeni sistemde, inflamasyon veya reaktif değişikliklerden daha ileri olan, ancak hafif displazi kriterlerini de tümüyle taşımayan sitolojik görünüm için birer ara kategori tanımlanmıştır (2, 12). Bu olgular için BSCC Sistemi'nde "Borderline değişiklikler" (12), NCI'nin önerdiği Bethesda Sistemi'nde ise "Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler" (2) terimleri seçilmiştir. Bu gruplara giren olgular takip edildiğinde, bir kısmında intraepitelyal neoplaziler saptanırken diğerlerinde yalnızca benign proseler gözlenmektedir (13, 14, 15). Sitolojik incelemede olguları kesin sınırlarla birbirinden ayırmak her zaman mümkün değildir (3). Serviks lezyonlarının sitolojik görünümleri nükleus ve sitoplazma değişiklikleri ile karakterizedir ve temelde bir spektrum oluşturur (1, 12); dolayısıyla inflammatuar/reaktif değişikliklerle hafif displazi (CIN 1) arasında morfolojik bir geçiş zonunu tanımak gerekir. Sitolojik raporunun amacı kliniğe doğru mesajı iletebilmek olduğundan, bu kategori belirlenirken klinisyen ile işbirliği içinde olmak zorunludur. Eğer Bethesda'nın önerdiği gibi atipi terimi seçilecekse, bunun maligniteden çok farklı bir anlam taşıdığı vurgulanmalıdır.

Literatürde yanlış pozitif tanı oranının % 5-24 arasında değiştiği ve sıklıkla yetersiz histopatolojik örnekleme ya da sitolojik değerlendirme hatalarından kaynaklandığı bildirilmektedir (4, 5, 6, 16). Çalışmamızda yanlış pozitif tanı alan olguların biopsi materyalleri seri kesitlerle incelenmiş ancak şüpheli bir odağa rastlanmamıştır. Bununla birlikte alınan doku örnekleri de yetersiz olabilir. Retrospektif incelemede

mızda yanlış pozitif tanıya neden olan değerlendirme hataları, genellikle çok sayıda metaplazik hücre içeren smear'lerde ortaya çıkmıştır. Literatürde de metaplazik hücrelerde meydana gelen reaktif değişikliklerin yanıltıcı olabileceği bildirilmektedir (16).

Sitoloji laboratuvarlarında kalitenin yükseltilebilmesi için, histopatoloji ve klinik korelasyonunun güçlü olması, periyodik retrospektif çalışmalarla güvenilirliğin denetlenmesi gereklidir (4, 8, 16). Tekniğin başarılı olabilmesi için öncelikle, incelenen materyal sağlıklı bir değerlendirme için yeterli olmalıdır (3). Klinik ile işbirliği içinde, histopatolojik karşılıkları olan, tekrarlanabilen, kriterleri net olarak belirlenmiş bir sitolojik terminoloji sistemi oluşturulmalıdır. Bu sistemde materyalin yeterliliği üzerinde önemle durulmalı, sitomorfolojik özellikleri ile benign hücresel değişiklikler ve displazi arasında yer alan bir ara grup tanımlanmalıdır. Olgular takip edilerek verilen sitolojik tanıların ve tanı kriterlerinin doğruluğu tartışılmalı; laboratuvarlar arası konsültasyon ile kullanılan kriterlerde standardizasyon sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

- Confortini M, Biggeri A, Cariaggi M P, Carozzi F M, Minuti P A, Russe A, et al. Intralaboratory reproducibility in cervical cytology. *Acta Cytol* 1993; 37: 49-54.
- National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. *JAMA* 1989;262:931-934.
- Pairwiti S. False-Negative Papanicolaou smears from women with cancerous and precancerous lesions of the uterine cervix. *Acta Cytol* 1991; 35: 40-46.
- Yobs A R, Platt A E, Hicklin M D, Coleman S A, Johnston W W, Ashton P R, et al. Retrospective evaluation of gynecologic cytodiagnosis. *Acta Cytol* 1987;31:900-910.
- DiBonito L, Falconieri G, Tomasic G, Colautti I, Bonifacio D, Dudine S. Cervical cytopathology. *Cancer* 1993; 72:3002-3006.
- Graaf Y, Vooijs G P. False negative rate in cervical cytology. *J Clin Pathol* 1987; 0:438-442.
- Koss L G. Cervical (Pap) smear. *Cancer* 1993; 71 (4) Suppl: 1406-1412.
- Bibbo M. Comprehensive Cytopathology. W B Saunders Company, Philadelphia, 1991.
- Graf Y, Vooijs G P, Gaillard H L J, GO D M. Screening errors in cervical cytologic screening. *Acta Cytol* 1987;31:434-438.
- Ming S C, Bajtai A, Correa P, Elster K, Jarvi O H, Munoz , et al. Gastric dysplasia. *Cancer* 1984; 54:1794-1801.
- Giacomini G, Simi U, CIN or not CIN. *Acta Cytol* 1983; 27:543-545.
- Evans D M D, Hudson E A, Brown C L, Boddington M M, Hughes H E, Mackenzie E F D, et al. Terminology in gynaecological cytopathology: report of the Working Party of the British Society for Clinical Cytology. *J Clin Pathol* 1986; 39:933-944.
- Sherman M E, Schiffman M H, Erozan Y, Wacholder S, Kurman R J. The Bethesda System. *Arch Pathol Lab Med* 1992; 116:1155-1158.
- Davis G L, Hernandez E, Davis J L, Miyazawa K. Atypical squamous cells in Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol* 1987;69:43-46.
- Noumoff J. S. Atypia in cervical cytology as a risk factor or intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:628-631.
- Davey D D, Nielsen M L, Frable W J, Rosenstock W, Lowell D M, Kraemer B B. Improving accuracy in gynecologic cytology. *Arch Pathol Lab. Med* 1993; 117:1193-1198.