

SERVİKAL SMEAR'LERDE YANLIŞ NEGATİF SONUÇLAR

S. TUZLALI (*) • R. İLHAN (*) • O. ÇUBUKCU (*) • A. İPLİKÇİ (*)

ÖZET: Bu çalışmada histopatolojik olarak servikal neoplazi (49 intraepitelyal, 3 invaziv) tanısı almış 52 vakada, hastalardan aynı anda ya da çok kısa süre önce alınmış smear'ler değerlendirilerek, bu smear'lerdeki yanlış negatif test oranı araştırıldı ve ortalama % 23.07 olarak bulundu. Yanlış negatif sonuç oranının, lezyonların neoplazi derecesi ile ters orantılı olduğu dikkati çekti. Endoservikal ve metaplazik skuamöz hücreler esas alınarak, smear'lerin hücresel içeriği ile, yanlış negatif sonuç oranının ilişkisi de araştırıldı. Endoservikal hücrelerin bulunduğu smear'ler ile bu hücrelerin bulunmadığı smear'ler arasında yanlış negatif sonuç bakımından anlamlı derecede fark bulundu. Aynı fark metaplazik hücreler ve endoservikal hücrelerin hiçbirini içermeyen smear'ler ile bunlardan en az birini içeren smear'ler arasında gözlemlendi. Bu hücreler bir smear'in yeterliliği konusunda önemli göstergelerdir ve bu hücreleri içermeyen smear'lerde, bu durumun raporlarda belirtilmesinde yarar vardır.

SUMMARY: In this study, the "false negative smear" rate of 52 cases of cervical neoplasia (49 intraepithelial, 3 invasive) diagnosed histopathologically, is evaluated. Their biopsy or hysterectomy results are compared to their cytologic diagnosis and a false-negative rate of 23.07 % is found. False-negative rate was higher in lower grades of intraepithelial neoplasia. The effect of the cellular compositions of the smears on the false-negative results is also studied. False-negative rate was significantly lower in smears containing endocervical cells than those devoid of them. A similar association was determined between the smears containing at least one of the two types of cells (endocervical cells and metaplastic cells) and those devoid of both. These cell types are indicators of the adequacy of the cervical smears. So, their absence should be reported in cytology reports.

GİRİŞ

Serviks'in intraepitelyal neoplazilerinin saptanmasında sitoloji büyük ölçüde güvenilir bir yöntem olmuştur. Ancak çeşitli faktörlerin etkisiyle, sanılanın üzerinde bir hata payı taşıdığı da anlaşılmıştır (8,18). Servikal smear'lerdeki bu hata payına "yanlış negatif test" adı verilmektedir (12). Sitolojik incelemelerden çok kısa bir süre sonra intraepitelyal veya invaziv neoplazi saptanan veya neoplazisi olduğu bilinen hastalardaki negatif sitolojik inceleme yanlış negatif test olarak değerlendirilir. Bunda rol oynayan faktörler çok çeşitli olup (6,14,15,21) en önemli nedeni yetersiz örnekleme sonucu, smearin serviksi yeterince yansıtmamasıdır.

Bu çalışmada biopsi veya histerektomi materyalinde servikal intraepitelyal neoplazi ve karsinom tanısı almış 52 vakada, hastalardan aynı anda ya da çok kısa süre önce alınmış smearler değerlendirilerek, bu smearlerdeki yanlış negatif sonuç oranı saptandı. Smearlerde yeterlik kriteri olarak endoservikal ve metaplazik skuamöz hücreler esas alınıp yanlış negatif sonuçların smearlerin hücresel içeriği ile ilişkisi araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı materyalinde bulunan, Eylül 1986-Mayıs 1988 döneminde saptanmış servikal neoplazi vakalarından, aynı vakada hem sitolojik hem de histopatolojik inceleme yapılmış 52'si incelendi. Hücreden çok fakir görünümdeki smear'ler çalışma kapsamı dışında bırakıldı. 49 vakada punch biopsi, iki vakada histerektomi, bir vakada ise hem biopsi hem de histerektomi materyali değerlendirildi. Vakaların 47'sinde servikal smear biopsiden, 1 vakada ise histerektomiden hemen önce alınmıştı. Diğer 4 vakada ise, biopsi (2 vaka) ya da histerektomi (2 vaka) smear'den sonra en geç 25 gün içerisinde gerçekleştirildi. Smear'ler Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndan, tahta spatül ile alınıp, lama yayılıp fikse edilerek gönderildi.

SONUÇLAR

Histopatolojik tanıları esas alınan vakalardaki yanlış negatif sonuç oranı ve bunların neoplazi derecelerine göre dağılımı Tablo 1'de özetlenmiştir. Genel olarak, 52 vakanın 40'ında lezyon sitolojik düzeyde de saptanırken, 12 vakada (23.07) lezyonun smearlere yansımadağı görüldü. Yanlış negatif sonuç sıklığının lezyonun neoplazi derecesinin ağırlığı ile ters orantılı olduğu dikkati çekti.

Smear'lerin genellikle değişik büyüklükte topluluklar halinde olmak üzere 52 vakanın 32'sinde endoservikal hücreler, 31'inde de metaplazik skuamöz hücreler içerdiği görüldü. Bu hücrelerin tek tek ve seyrek olarak görüldüğü smear'lerde bu hücrelerden "yoksun" olarak değerlendirildi.

Endoservikal hücrelerin bulunduğu 32 vakada yanlış negatif sonuç oranı % 9.37 iken, endoservikal hücre içermeyen 20 smear'de bu oran % 45 bulundu (Tablo 2). İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğu gözlemlendi (Fisher'in kesin X² analizi, p<0.01).

Smear'lerinde metaplazik skuamöz hücrelerin bulunduğu 31 vakanın 4'ünde (% 12.9) yanlış negatif sonuç saptanırken, bu hücreleri içermeyen grupta yanlış negatif sonuç oranı % 38.1 idi (Tablo 3). Ancak, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Fisher'in kesin X² analizi, p=0.04).

Ayrıca 38 smear'de endoservikal veya metaplazik skuamöz hücrelerden en az birinin var olduğu 14 smear'de ise bu hücrelerden hiçbirinin bulunmadığı görüldü. Bu 14 vakanın 8'inde (% 57.14) yanlış negatif sonuç saptanırken, diğer 38 vakada yanlış negatif sonuç % 10.52 oranında saptandı (Tablo 4).

TARTIŞMA

Değişik hücre elde etme yöntemlerine göre yanlış negatiflik oranı % 1.5-69 arasında değişmektedir (3,10,11,12, 16). Richart ve Vaillant (13) yanlış negatif test oranını, invaziv Ca'larda % 6, CIN'lerde ise % 28 olarak saptamışlardır. Coppleson ve Brown (1) bu oranı invaziv Ca'larda % 24, in situ Ca'larda % 20-45 ve CIN'lerde % 40 olarak hesaplamışlardır. Sedlis ve ark (17) ise in situ Ca'larda % 33, CIN'lerde ise % 50 oranını gözlemişlerdir. Bu çalışmada 52 vakada

* İstanbul Üniv., Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Çapa/İst.

Tablo 1: 52 Servikal Neoplazi Vakasının Sitoloji-Histopatoloji Sonuçlarının Karşılaştırılması

HISTOPATOLOJİK TANI	SİTOLOJİ (-)	SİTOLOJİ (+)	YANLIŞ NEGATİF (%)
CIN I (Hafif displazi) (35 Vaka)	10	25	28.57
CIN II (Orta derecede displazi) (9 Vaka)	2	7	22.22
CIN III (Ağır displazi İn situ Ca) (5 Vaka)	0	5	0
Yassı epitel hücreli Ca (3 Vaka)	0	3	0
TOPLAM (52 Vaka)	12	40	23.07

Tablo 2: Endoservikal Hücreler İçeren ve İçermeyen Smear'lerde Yanlış Negatif Sonuç Oranlarının Karşılaştırılması

	SMEAR'DE YANLIŞ NEGATİF VAKA SAYISI	(%)
Endoservikal hücreler (+) (32 vaka)	3	(9.37)
Endoservikal hücreler (-) (20 vaka)	9	(45)

Tablo 3: Metaplazik Skuamöz Hücreler İçeren ve İçermeyen Smear'lerde Yanlış Negatif Sonuç Oranlarının Karşılaştırılması

	SMEAR'DE YANLIŞ NEGATİF VAKA SAYISI	(%)
Metaplazik hücreler (+) (31 vaka)	4	(12.9)
Metaplazik hücreler (-) (21 vaka)	8	(38.1)

Tablo 4: Endoservikal Hücreler ya da Metaplazik Skuamöz Hücrelerden En Az Birini İçeren Smear'ler ile, Bu Hücrelerden Hiçbirini İçermeyen Smear'lerin Yanlış Negatif Sonuç Oranlarının Karşılaştırılması

	SMEAR'DE YANLIŞ NEGATİF VAKA SAYISI	(%)
Endoservikal hücreler ve/veya metaplazik hücreler (+) (38 vaka)	4	(10.52)
Endoservikal hücreler ve metaplazik hücreler (-) (14 vaka)	8	(57.14)

yanlış negatif oranı % 23.07 olarak bulunmuş ve kaynak verileriyle uyumlu olarak (1,13,17) lezyonun neoplazi derecesi arttıkça yanlış negatif test oranının azaldığı saptanmıştır. Bunda, lezyonun neoplastik ağırlık derecesindeki artış ile orantılı olarak hücre jenerasyon zamanının kısalması ve

deskuamasyon hızının artması rol oynamaktadır (4). Ayrıca CIN derecesi arttıkça hücre büyüklüğündeki azalma nedeniyle, birim alana düşen hücre sayısı da artmakta (4) ve böylece smear'lerde daha fazla miktarda neoplastik hücre bulunmaktadır.

Jinekolojik muayene öncesinden başlayarak, smear alımı ve değerlendirilmesine dek uzanan dönem içerisindeki birçok faktörün PAP smear'lerdeki yanlış negatif sonuçlara neden olabildiği bilinmektedir.

Hastanın smear alım öncesinde uyguladığı vaginal lavajlar ve medikasyonların ve koitusa bağlı travmanın, smear'lerin hücresel kompozisyonunu bozduğu düşünülmektedir (14,16).

Smear'lerin hücre içeriğinin, smear'i alan kişilerin beceri ve deneyimleriyle yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (21).

Rubio (15) in vitro olarak, özellikle neoplastik hücrelerin tahta spatüllerin ve pamuk tamponların lifleri arasında kaldığı ve bu hücrelerin lama aktarılamadığını göstermiştir. Günümüzde, kullanımı gittikçe yaygınlaşan fırçaların (cytobrush), daha fazla ve daha iyi korunmuş endoservikal hücreler sağladığı bilinmektedir (19).

Alınan smear ince yayılmalı ve derhal fikse edilmelidir. Smear kuruduğu takdirde, yorumu güçleştiren artefaktlar kaçınılmazdır (6,16). Preparatların boyanması sırasında seröz sıvılardaki kadar olmasa da, özellikle kadın yayılmış preparatlardan hücre toplulukları dökülebilmekte ve yanlış negatif sonuçlara neden olmaktadır (6).

Bir diğer faktör var olan atipik hücrelerin, smear taranırken gözden kaçmasıdır. Fazla dikkat gerektiren yoğun iltihaplı smear'ler kadar, bunun aksine temiz, ince yayılmış, "fazla rahat taranan" smear'lerde de tarayıcının konsantrasyon kaybının söz konusu olduğu ifade edilmektedir (6).

Yanlış negatif sonuçların en önemli nedeni "yetersiz örnekleme" sonucu, smear'in hücre içeriğinin serviksi yeterince yansıtmamasıdır. İdeal bir smear skuamöz hücrelere ek olarak endoservikal hücreler içermelidir (6). Serviksin intraepitelyal neoplazilerinin büyük bölümünün "transformasyon bölgesi"nden kaynaklandığı bilinmektedir. O halde alınan smear bu alanı yansıtmalıdır. Smear'lerde endoservikal hücrelerin varlığı bu alandan örnekleme yapıldığının göstergesidir (22). Bu nedenle ideal bir smear, skuamöz hücrelere ek olarak endoservikal hücreler içermelidir (6).

Bu çalışmada, smear'lerde endoservikal hücrelerin ve metaplazik skuamöz hücrelerin varlığı ile yanlış negatif sonuç ilişkisi araştırıldı. Endoservikal hücrelerin ve endoservikal hücreler ile metaplazik skuamöz hücrelerin bulunmadığı smear'lerde yanlış negatif sonuç oranının bu hücrelerin bulunduğu smear'lere göre anlamlı derecede yüksek bulunduğu görüldü. Metaplazik skuamöz hücrelerin bulunmadığı smear'lerde yanlış negatif sıklığı yine yüksek olmakla birlikte bu hücrelerin bulunduğu smear'lere göre, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Elias ve ark (2), Voojs ve ark (20), endoservikal hücrelerin varlığı ile epiteldeki lezyonların smear'lerde yakalanma sıklığı arasında

anlamlı bir ilişkinin varlığını göstermişlerdir. Kivlahan ve Ingram (7) ise, sonraki smear'lerinde atipi gözlenen kadınların evvelki smear'lerindeki endoservikal hücre içeriğini araştırdıklarında, endoservikal hücre bulunan ve bulunmayan smear'ler arasında atipi insidensi bakımından farklılık saptadı.

yamamışlardır. Kristensern ve ark (9) ile Woodman ve ark (22) ise smear'lerde endoservikal hücreler ile birlikte metaplazik skuamöz hücrelerin varlığını, yeterli bir smear'in en önemli göstergesi olduğunu saptamışlardır. Bu yazarlar yanlış negatif sonuçlarda endoservikal hücrelerin yokluğunun da rol oynadığını ancak bunun her iki tür hücrenin birlikte bulunmadığı smear'lere göre daha az belirgin olduğunu vurgulamaktadırlar.

Bizim sonuçlarımıza göre hem yalnızca endoservikal hücreler, hem de endoservikal hücreler ile metaplazik skuamöz hücreler, bir smear'in yeterliliği konusunda önemli göstergelerdir.

Yetersiz örnekleme ya da gebelik, menapoz (5) gibi nedenlerle smear'lerde bu hücreler bulunmayabilir. Bu hücrelerin yokluğunun sitoloji raporlarında belirtilmesinde ve bu hücreleri içermeyen negatif smear'leri olan hastalarda smear'lerin yinelenmesi ya da hastaların daha sık kontrolünde yarar vardır.

KAYNAKLAR

1. Coppleson LW, Brown B. Estimation of the screening error rate from the observed detection rates in repeated cervical cytology. *Am J Obstet Gynecol* 119: 953-958 1974.
2. Elias A, Lindhorst G, Bekker B, Vooijs PG. The significance of endocervical cells in the diagnosis of cervical epithelial changes *Acta Cytol* 27: 225-229, 1983.
3. Forst JK. Diagnostic accuracy of "cervical smears". *Obstet Gynecol Surv* 24: 893-908, 1969.
4. Höffken H, Soost HJ. Cervical cytology as a Screening Method; Ed. G. Dallenbach-Hellweg. Cervical Cancer. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York s.21-65, 1981.
5. Hudson E. The prevention of cervical cancer: The place of the cytological smear test. *Clin Obstet Gynecol* 12: 33-52, 1985.
6. Husain OAN, Butler EB, Evans DMD, Mac Gregor SE, Yule R. Quality control in cervical cytology. *J Clin Pathol* 27: 935-944, 1974.
7. Kivlahan C., Ingram E. Papanicolaou smears without endocervical cells. Are they inadequate. *Acta Cytol* 30: 258-260, 1986.
8. Koss LG. Dysplasia. A real concept or a misnomer? *Obstet Gynecol* 51: 374-379, 1978.
9. Kristensen GB, Skyggebjerg K-D, Holund B, Holm K, Hansen MK. Analysis of cervical smears obtained within three years of the diagnosis of invasive cervical cancer. *Acta Cytol* 35: 47-50, 1991.
10. Luthy DA, Briggs RM, Buyco A, Eschenbach DA. Cervical cytology. increased sensitivity with a second cervical smear. *Obstet Gynecol* 51: 713-717, 1978.
11. Morrel ND, Taylor JR, Synder RN, Ziel HK, Saltz A, Willie S. False negative cytology rates in patients in whom invasive cervical cancer subsequently developed. *Obstet Gynecol* 60: 41-45, 1982.
12. Pairwiti S. False-negative Papanicolaou smears from women with cancerous and precancerous lesions of the uterine cervix. *Acta Cytol* 35: 40-46, 1991.
13. Richart RM, Vaillant HW. Influence of cell collection techniques upon cytological diagnosis. *Cancer* 18: 1474-1478, 1965.
14. Rubio CA. The false negative smear. *Am J Obstet Gynecol* 119, 273, 1974.
15. Rubio CA. The false negative smear. II. The trapping effect of collecting instruments. *Obstet Gynecol* 49: 576-580, 1977.
16. Rubio CA. False negatives in cervical cytology: Can they be avoided? *Acta Cytol* 25: 199-201, 1981.
17. Sedlis A, Walters AT, Balin, Hontz A, Sciuto LL. Evaluation of two simultaneously obtained cervical cytological smears: A comparison study. *Acta Cytol* 18: 291-296, 1974.
18. Shulman JJ, Leyton M, Hamilton R. The Papanicolaou smear: An intensive case-finding procedure. *Am J Obstet Gynecol* 120: 446-451, 1974.
19. Trimbo JB, Arentz NPW. The efficiency of the cytobrush versus the cotton swab in the collection of endocervical cells in the cervical smears. *Acta Cytol* 30: 261-263, 1986.
20. Vooijs PG, Elias A, Van der Graaf Y, Veling S. Relationship between the diagnosis of epithelial abnormalities and the composition of cervical smears. *Acta Cytol* 29: 323-328, 1985.
21. Vooijs PG, Elias A, Van der Graaf Y, Poelen-Van de Berg M. The influence of sample takers on the cellular composition of cervical smears. *Acta Cytol* 30: 251-257, 1986.
22. Woodman CBJ, Yates M, Ward K, Williams D, Tomlinson K, Luesley D. Indicators of effective cytological sampling of the uterine cervix. *Lancet* ii: 88-90, 1989.