

Serviks karsinomlarında tanı yöntemleri

Dr. Işın Kuzu*

Erken tanı ve tedavi ile serviks karsinomu görülme sıklığında ve bundan ölüm oranlarında belirgin düşme elde edilmiştir.^{1,2,3,4,5,6,7,8} Erken tanı için çeşitli tarama yöntemleri önerilmektedir. Tarama sistemlerinin efektif olabilmesi için gereken şartlar şöyle bildirilmiştir;

- Test, hastalığı erken devrede yakalamayı amaçlamalıdır ve böylece geç dönemdeki tedaviye göre daha iyi prognoz elde edilebilir.
- Test hastalığı erken dönemde tesbit edilebilecek yeterli sensitiviteye sahip olmalıdır.
- Test nonspesifik değişiklikleri hastalıktan ayıracak yeterlilikte spesifik olmalıdır.
- Çok pahalı olmamalıdır.
- Kolay uygulanabilme özelliğine sahip olmalıdır.

Populasyonda serviks karsinomunun görülme olasılığının yüksek olduğu kişilerde yani yüksek risk grubundakilerde bu taramaların efektif yapılmasının önemi büyüktür. Yüksek risk grubu kişiler

- 1- Erken yaşta koitus
- 2- Multiple partner
- 3- Partnerlerinin multiple sexual partneri olanlar
- 4- Veneryal hastalık hikayesi olanlar
- 5- Sigara içme
- 6- Düşük sosyoekonomik durum
- 7- HPV enfeksiyonu hikayesi
- 8- Servikal intraepitelyal Neoplazi (CIN) hikayesi
- 9- Vajinal İntraepitelyal Neoplazi (VIN) hikayesi bulunanlar şeklinde sıralanabilir.

TARAMA VE TANİ TEKNİKLERİ

Populasyonun taranması ve servikal preneoplastik veya neoplastik lezyonların tanısında ulaşma yöntemleri

- 1- Sitolojik inceleme
- 2- Serviksins İnspeksiyonu; kolposkopi ve servikografi
- 3- Biyopsi; koparma yöntemi, endoservikal küretaj, konizasyon şeklinde sıralanmaktadır.

1- SİTOLOJİK İNCELEME

1941'de George Papanicolaou sitolojik incelemeyi jinekolojik pratiğe tanıtmıştır.⁹ Burada önerilen serviksdeki dökülen hücrelerin toplanarak incelenmesiydi. Ancak gü-

nümüzde serviksten örnek alımında yeterliliğe ulaşılması için hem endoservikal kanaldan hem de porsiyodan hücrelerin toplanabilmesi için pek çok yeni araç ve yöntem geliştirilip uygulamaya sunulmaktadır.

Smear alınma teknikleri

Smear alınması spekulum takıldıktan sonra direkt görülmeye çalışılır. Bunun için sürme-kazıma yöntemi veya aspirasyon yöntemleri kullanılmaktadır. Sürme-kazıma yönteminde çeşitli aletler kullanıma sunulmuşlardır;

• **Pamuk uçlu aplikatör;** az travmatiktir ancak alınan materyalde yeterlilik yönünden problemlerden bahsedilmektedir.^{10,11}

• **Spatüla;** bunlar tahta veya plastik olurlar ve uç kısımlarında serviksin şekline uygun görünüm bulundurlar. endoservikal kanal içine doğru giren uçları olan Ayre tipindekiler ile uygun şekilde materyal elde edilebilir. Ancak bazen travmatik olabilirler. Bu spatülaların uçlarının serviksin yüzeyine uyması materyalin yeterliliği için gereklidir.^{12,13}

• **Endoservikal fırçalar;** bunların çok çeşitli tipleri bulunur. Kullanımı sayesinde smearlerde endoservikal hücrelerin bulunuş oranı artar.^{14,15} Servikal mukusun ortadan kalkmasıyla malign hücrelerin yorumlanmasında zorluklar oluşabilir. Çok fazla miktarda endoservikal hücrenin kalın gruplar halinde bulunuşunun yorumda güçlük doğurabileceği bildirilmiştir.

• **Endoservikal aspirasyon;** bu servikal kanal içerisine yerleştirilen bir kanül ve buna takılı bir şırınga ile olur. Bu metod endoservikal kanal ile ilgili bilgi alınması açısından faydalıdır ancak ektoservikal örnekleme ile birlikte uygulanması önerilmektedir.^{10,16}

Günümüzde önerilen hem endoserviks, hem de ektoserviks epitelinde hücrelerin toplanmasına olanak veren kombine yöntemlerdir.^{10,17,18} Genellikle tercih edilen, alınan örneklerin tek lam üzerine yayılmasıdır. Bu sitolojik incelemeye pratiklik kazandıran bir uygulamadır. Bunu dışında vajen, porsiyon ve endoserviksten alınan örnekler, ayrı ayrı da incelenebilirler.

• **İrrigasyon smear olarak isimlendirilen yöntemde** d. içinde fiksatif bulunan sıvı ile yıkamadan sonra bu sıvıyı aspire edilmesi ve incelemesi yapılır.¹

Smear hazırlanması

Alınan örnekler bekletilmeden derhal, mümkün oldu-

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD

ğu kadar ince bir şekilde lam üzerine yayılıp, kurumaya fırsat vermeden tesbit edilmelidirler.¹

Tesbit

Tesbit işleminin preparatın değerlendirilmesinde çok büyük önemi vardır. Bunun yeterli olarak yapılmadığı durumlarda materyalin değerlendirilmesi imkansızdır. Tesbit için sprej şeklinde veya sıvı şeklinde materyaller kullanılabilir.

• Sprej olarak, alkol oranı yüksek saç sprejleri kullanılabilir. Bunların içinde minimum lanolin veya yağ bulunanlar tercih edilmelidir. Bunlar tesbit ettikleri gibi materyalin üzerini koruyucu bir şekilde kaplarlar, özellikle uzakyerlere gönderilecek smearlerde faydalıdır. Sprejler 25-30 cm uzaktan uygulanmalıdır.

• Sıvı tesbit solusyonu olarak Papānikolau yarıyariya eter ve %95'lik etil alkol karışımını önermiştir. Günümüzde %95 etil alkol ile en az 15 dakika fiksasyonun yeterli olacağı önerilmektedir. Bunun üzerindeki sürelerde de materyal fazla tesbitten etkilenmez.^{1,19}

Boyama

Boyamada Papanicolaou'nun klasik boyası veya bunun çeşitli modifikasyonları kullanılmaktadır. Boyamada nükleus için çeşitli tiplerde hematoksilin kullanılmaktadır. Tercih edilen Harris hematoksilindir. Sitoplazmik boyama için eozin-alkol (EA) çeşitli karışımları kullanılmaktadır. Nükleer boyanmanın şiddeti ve sitoplazmik boyanmanın derinliği ve rengi değerlendiren kişinin tercihinine bağlıdır.¹⁹

Mikroskopik İnceleme

Materyalin mikroskopik incelenmesi ve görülen hücrel özelliklerin tanımlanmasında terminoloji ilk defa Papanicolaou ve Traut tarafından önerilmiş Class sistemidir.⁹ Bu sistem ülkemizde halen yaygın olarak kullanılmalarına rağmen pek çok ülkede artık terk edilmiştir. Bu sistemin günümüzdeki servikal ve vajinal neoplazinin histopatolojik terminolojisinde karşılıkları bulunmamaktadır. Kanseröz olmayan antitelere de tanısıl bir yaklaşım getirmektedir.²⁰ Bütün bu eksikliklerin giderilmesine yönelik getirilen çeşitli modifikasyonlar nedeniyle tanısıl yaklaşımda üniformite sağlanamamaktadır. 1973'de WHO sınıflama sistemi önerilmiştir.²¹ Burada Servikal İntraepitelial Neoplazi (CIN) tanımı getirilmiştir. Mikroinvaziv, invaziv karsinomun CIN'den ayırımında sitolojik kriterlerin subjektif oluşu nedeniyle ortaya çıkan problemler yeni sistemleri gerekli kılmıştır.²² 1988'de Maryland Bethesda'da Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsünce sitolojik raporların standardizasyonu amacıyla bir workshop düzenlenmiş ve Bethesda Sistemi tanımlanmıştır. (Tablo 1) Bu sistem önerilirken; sitopatoloji raporunun bir konsültasyon olduğu, sitopatoloğun rapordaki tanıdan sorumlu olduğu, klinisyenin sitolojik incelemeyi isterken hastayla ilgili tüm klinik bilgileri sitopatoloğun değerlendirmesinde yardımcı olabilmek için belirtmesi gerektiği, sitopatolo-

TABLO 1: BETHESDA SİSTEMİ

Raporda üç alternatif bildirilebilir;

- A) Tanı için spesimendeki yeterlilik
- B) Tanının genel kategorizasyonu (normal limitler içinde veya değil)
- C) Açıklayıcı tanı

A) Spesimenin yeterliliği

*Yorumlama için yeterli özelliklerde materyal

*Tatmin edici yeterliliğin altında materyal

*Değerlendirme için yetersiz materyal;

- selülarite yönünden seyrek hücre varlığı
- tesbit veya koruma bozukluğu
- yabancı materyal varlığı (vaginal krem vs)
- parsiyel veya tamamen iltihapla kaplı görünüm
- parsiyel veya tamamen kan/menstriyum varlığı
- endoservikal komponentin bulunmadığı premenopozal kadınların smearları
- anatomik kısma ait hiç örnek bulunmayışı
- hastaya ait yetersiz bilgi
- diğer

B) Genel kategorizasyon

- Normal limitler içinde smear
- Benign hücrel değişiklikler (açıklayıcı tanı)
- Epitelial hücre anomalileri (açıklayıcı tanı)

C) Açıklayıcı tanı

*Enfeksiyon:

Mantar; candida vs.

Bakteri; gardenella, aktinomiçes, clamidia

Protozoon; trikomonas vs

Virus; CMV, HSV, HPV

*Reaktif ve reperatif

değişiklikler İnflamasyon; spesifik olmayan hücrel değişiklikler, folliküler servisit.

Tedavi; radyasyon, kemoterapi vs.

Intrauterin kontraseptif araçlar

DES etkisi

Diğer

*Epitelial hücre anomalileri

Squamoz hücre

* tanımlanamayan atipik squamoz hücreler (atipik veya spesifikasyon için ileri inceleme önerilir)

* squamoz intraepitelial lezyon (SIL), (HPV ile ilişkili hücrel değişiklikler belirlenmelidir.)

* Düşük grade'li intraepitelial lezyonlar;

- HPV'de buna uyacak hücrel değişiklikler.

- Hafif displazi/CIN I

* Yüksek grade'li intraepitelial lezyonlar;

- Orta displazi/CIN II

- Ağır displazi/CIN III

- Ca insitu/CIN III

- Squamoz hücreli Ca

Gladüler hücre

* Endometrial hücrelerin bulunuşu;

- Menstruasyon harici zamanda

- Postmenopozal kadında

- Menstureel hikayenin bulunmadığı kişilerde

* Atipik glandüler natürü tanımlanamayan hücrelerin bulunuşu (Hücrelerin tanımlanması için hastanın takibi veya daha ileri tetkiki önerilir.)

- Endometrial
- Endoservikal
- Spesifitesi tanımlanamayan

* Adenokarsinoma (olası primer köken belirtilebilir; endoservikal, endometrial, ekstrauterin)

* Nonepitelyal malign neoplazmalar (tiplendirilme yapılır)

* Hormonal durumla ilgili bilgiler; (bu yalnızca vaginal smearlere uygulanmalıdır)

- Yaş ve hikayeye uygun hormonal pattern
- Yaş ve hikayeye uygun olmayan hormonal pattern (özellikli belirtilmelidir)
- Hormonal tanımlamanın mümkün olmadığı durumlar: servikal spesimen, inflamasyon, hastaya ait yetersiz klinik hikaye.

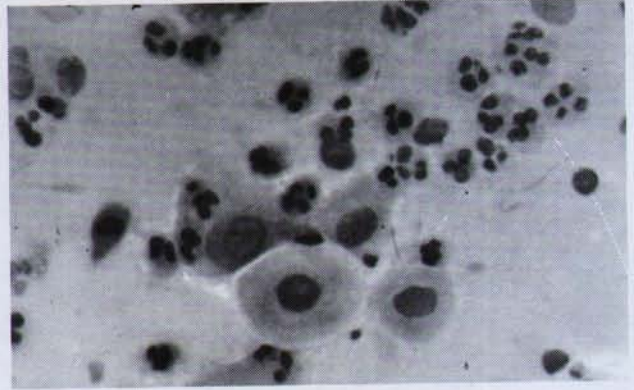
(Bethesda) ^{1,3,4}

ğün spesimenin değerlendirme için yeterli olup olmadığını raporunda bildirmesi gerektiği, tanısal raporda materyal yetersiz ise yeniden incelemenin gerekliliğinin vurgulanması belirtilmiştir.

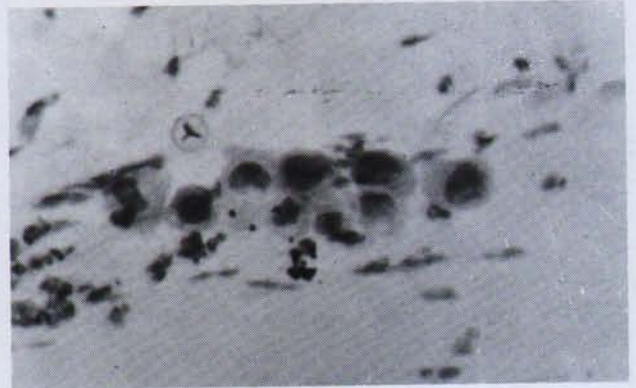
Burada amaçlar: sitopatolog ve klinisyen arasında etkili bir iletişimini sağlanması; sitolojik-histopatolojik korelasyonun hızlandırılması; servikal hastalıkların epidemiyolojisi, biyolojisi ve patolojisinin araştırılmasına kolaylık getirmesi; ulusal ve uluslararası istatistik analizler ve karşılaştırmalar için güvenilir sonuçlar elde edilmesi olarak belirtilmiştir. ^{1,3,4}

MİKROSKOBİK DEĞERLENDİRMEDEKİ TERMİNOLOJİ

Diskaryosis ilk olarak Papanicolaou tarafından getirilmiş ve epitelyal hücresel anomalileri tanımlamak için kullanılmıştır. diskaryotik hücrelerde sitoplazma ile nükleus arasında bir uyumsuzluk bulunur. Sitoplazma maturasyon yeteneği bulundururken nükleus karyokinetik özellikler yönünden daha genç hücrelere uymaktadır. Bir başka tanımla sitoplazmanın diferansiasyonunu sağlayan mekanizma hala işlemektedir.²⁰ Diskaryosisi yüzeyel ve intermedier hücrelerde tanımlamak daha kolaydır, özellikle koilositler bu tanıma uyan görüntülerdir. Displazi ilk olarak jinekopatolojik literatürde, kötü görünüşlü ancak benign, veya en azından malign olmayan anomaliler için kullanılmıştır. Günümüzde ise erken neoplastik lezyonları tanımlamak için kullanılmaktadır. Displastik hücreler yalnızca nükleer değil sitoplazmik özellikleri yönünden de normalden sapma gösterirler. Servikal epitelin erken veya minimal neoplastik lezyonlarını daha ileri olanlarından ayırmak mümkün olmaksayken, orta ve diğer şiddette displazi ile in-situ karsinom ayırımının yüksek oranda subjektif, tecrübeye bağlı ve prognostik açıdan da sınırlı değere sahip olduğu ifade edilmektedir (Koss). Bethes-



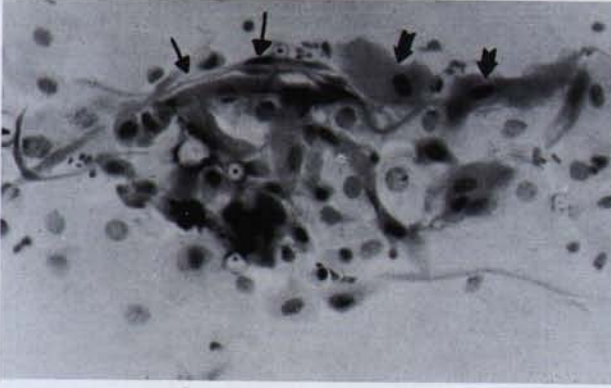
Resim 1



Resim 2

da Sistemi'nde bu preinvaziv servikal neoplastik değişiklikler iki grupta incelenmektedir. Bu şekilde subjektivite ortadan kaldırılmaya çalışılmaktadır.

Diskaryosis servikse ait her tip hücrede izlenebilir. Yüzeyel ve intermedier diskaryotik hücreler hemen farkedilirler. Bunlarda sitoplazma geniş normale uygun izlenirken nükleus biraz büyük, hiperkromatik, irregüler şekilde normalden farklıdır (Resim 1). Human papilloma virus ile enfekte epitel hücresindeki değişiklikler olarak tanımlanan koilositler yüzeyel diskaryotik hücrelerin en sık görülen varyantıdır. Bunların değişik derecelerde, büyük hiperkromatik, düzensiz olabilen, bazen multiple nükleusları, matür squamoz sitoplazmaları bulunur. Sitoplazmada virusun meydana getirdiği dejeneratif değişiklik olan perinükleer şeffaf bir halo bulunabilir. Bu çevre sitoplazmadan keskin bir sınırla ayrılmıştır.²³ Parabazal diskaryotik hücreler ilk bakışta hemen farkedilmeyebilirler. Bunlar dar, açık renkli transparen sitoplazmalarıyla normal parabazal hücrelere çok benzerler. Ancak normalden farklı olarak nükleuslar büyümüştür, kaba granüler ve irregüler konturları bulunur. Bunların iyi diferansiye squamoz hücreli karsinom hücrelerinden ayrılması gerekmektedir (Resim 2). Parabazal görünümü olup ancak sitoplazmasında keratinizasyon bulunduran hücrelerin görülmesiyle, olgu karsinom olarak değerlendirilmelidir. Parabazal dis-



Resim 3

karyotik hücrelerin orijini genellikle endoservikal epitelin atipik squamöz metaplazi alanlarıdır.

Endoservikal diskaryotik hücrelere daha seyrek oranda rastlanılmaktadır. Bunlar sitoplazmalarıyla normal vakuolizasyona sahiptirler. Nükleuslar büyümüş, hiperkromatik ve genellikle periferik lokalizasyonludur. Nükleol belirginliği izlenebilir. Bu hücreler endoservikal adenokarsinom olgularında bulunabildiği gibi, endoservikal lokalizasyonlu squamöz hücreli karsinomlarda da görülebirlirler. Diskaryosis ile karyomegali ayrılmalıdır. Karyomegali nükleuslarda şekil bozukluğu ve hiperkromazi olmaksızın hafif büyüklüğe denilir. Bu folik asid yetmezliklerinde de ortaya çıkabilen bir durumdur.^{24,25,26}

Sitolojik materyalde diferansiye karsinom hücreleri farklı görünümde olabilirler;

•**Keratinize hücreler;** parlak turuncu, yoğun, transparan olmayan, sınırları keskin sitoplazmaya sahiptirler. Hücreler çok değişik boyutlarda bulunabilirler. Bunlarda nükleer piknosis ve karyoreksiz görülebilir. Nükleus iyi korunmuşsa hiperkromatik, kaba granüler olarak izlenir (Resim 3) (kalın ok)].

•**Tadpole hücreler;** nükleusu bir kenarda, sitoplazması ise bunun karşıtı tarafta uzamış olarak yer alan hücrelerdir. Multiple nükleus bulundurabilirler (Resim 4).

•**Spindl squamoid hücreler;** genellikle invaziv epidermoid karsinomlarda bulunan, ince, uzamış iğ şeklinde sitoplazmaya sahip hücrelerdir. Sitoplazmik keratinizasyonu bulundurmaları şart değildir. Nükleuslar hücrenin boyutlarına göre büyük, düzensiz konturlu, hiperkromatik olarak izlenirler [(Resim 3) (ince ok)]. Nükleus özellikleri tümör hücreleriyle bazı durumlarda ortaya çıkan benign spindl hücrelerin ayırımında önemlidir. Bunlar karsinomların epidermoid orijininin belirlenmesinde faydalı delillerdir.

•**Squamöz inciler (Pearls):** Bunlar squamöz hücrelerin konsantrik olarak gruplaşmasıyla meydana gelen görüntülerdir. Kanseroz olanlarında ortada asellüler keratin bulunur ve hücre nükleusları hiperkromatik, büyük boyutta izlenir. Sitoplazmaları yoğun, keratin bu-



Resim 4



Resim 5

lundurur. Benign konsantrik kümelenmelerde ise nükleuslar genellikle piknotik, sitoplazma ince, transparan, yüzeysel hücrelerle uyumludur. Hücreler daha gevşek yerleşmişlerdir.¹

•**Glandüler hücreler;** orijinlerine uygun şekilde sitoplazmik sekretuar vakuollerini bulundururlar. Sitoplazmik müsin özel boyalarla ortaya konulabilir. Bunların genellikle bazofilik, kolumnar veya yuvarlak görünümüne bulunur. Sekretuar vakuollerin bulunuşu nedeniyle nükleus genellikle eksantriktir. Nükleuslar hiperkromatik, kaba granüler, filamentöz kromatine, belirgin, eozinofilik tek nükleole sahiptir. Keratinize hücrelerde görülen karyoreksiz ve piknosis bunlarda pek bulunmaz. Hücreler genellikle küçük gruplar oluştururlar¹ (Resim 5).

•**Andiferansiye karsinom hücreleri** nükleus ve sitoplazmalarıyla klasik olarak malign özellikleri bulundururlar. Bunların sitoplazmaları genellikle az, bazofilik ve hücre orijiniyle ilgili herhangi bir özellik göstermeyecek şekillidir. Hücre boyutları genellikle küçük ancak bazen büyük olabilir. Nükleuslarda klasik malignite özellikleri yer alır.¹

SİTOLOJİK DEĞERLENDİRME

Doğru sitolojik tanı için epitelyal anormal değişikliklerin tanımlanması gerekmektedir. Ancak yalnızca epitelyal

değişiklikler yanılmaya sebep olabilir. Önemli olan tek tek hücrel değişikliklerden çok smearda izlenen genel pat-
terndir. Diskaryotik hücrelerin diferansiasyon derecesi lezyonun şiddetiyle ters orantılıdır.

Sitopatoloğun tecrübesiyle dikkatli bir inceleme yapı-
larak düşük gradeli lezyonlar, yüksek gradeli lezyonlar ve
Ca in situ arasında hücrelerin smeardaki oranları değer-
lendirilerek ayırım yapılabilir. Ancak bu subjektiftir.

Alınan sitolojik örneklerin yeterlilik kriterleri tartışmalı-
dır. Normalde yeterli örneklemede endoservikal, ektoser-
vikal ve transformasyon zonuna ait hücreler bulunmalıdır.
Sitoloji raporunda endoservikal hücre bulunmayışını "ye-
tersiz örnekleme" şeklinde değerlendirmeyi tercih eden-
ler vardır.²⁷ Buna karşılık diğer hücrelerdeki değişiklikleri
tanımlayıp endoservikal hücrelerin bulunmadığını rapor-
da belirterek klinisyeni uyarmanın uygun olduğunu savu-
nanlar vardır.¹ Bunlara göre "yetersiz materyal" çok az
sayıda hücre içeren, kötü tesbit edilmiş veya kötü boyan-
mış özelliklerdeki yaymalar için kullanılmalıdır.

Bethesda sisteminde "Açıklayıcı Tanı" başlığı altında
belirtilen alternatiflere sırayla daha ayrıntılı sitolojik krite-
rleriyle değinebiliriz.

•ENFEKSİYON: Mantar enfeksiyonlarından en sık
Candida'ya rastlanmaktadır. Buna genellikle lökosit fonsi-
yonlarının zayıf olduğu immunsupresif kişilerde rastlanır.
Candida kapsüllü spor (yeast) veya mantar (pseudohy-
pha) şekillerinde izlenir. Mantar, hücreleri enfekte eder,
bunun dışında hücrelerde belirgin patoloji bulunmaz, inf-
lamasyon da azdır.

Bakterial ajanların bir kısmı normal vajinal ve servikal
florada bulunurlar. Normal flora dışında Gardnerella, Ne-
isseria gonorrhea, Granuloma inguinale, Aktinomyces,
Mycoplasma, Chlamydia patojen mikroorganizmalar ara-
sında sayılabilirler.^{28,29}

Paraziter enfestasyonlarda ilk akla gelen Trichomo-
nas vaginalis'dir. Bu parazit epiteli enfekte ederek morfo-
lojik değişikliklere sebep olur. İltihaptan zengin bir zemin
bulunur. Epitel hücrelerinde eozinofili ve boyut artışı ile
perinükleer halo bulunur. Yoğun inflamatuvar değişiklikler
nedeniyle bunları belirlemek zor olabilir. Arada dejenere,
periferik lokalizasyonlu nükleuslarıyla, lökositlerin 2-3 katı
büyüklükte parazitlere rastlanılabilir.

Viral enfeksiyonlar özellikle taşıdıkları karsinom riski
nedeniyle önemlidir. Bu açıdan Human papilloma virus,
Herpes simplex virus öne çıkmaktadır. Bunları epitel hü-
resinde meydana getirdikleri değişikliklerle tanımak
mümkün olabildiği gibi kesin olarak belirlenmelerinde ve
tiplendirimlerinde immunohistokimya ve DNA hibridizas-
yon teknikleri kullanılmalıdır. Condyloma acuminatum dış
genitalya, serviks ve vajende HPV'nin meydana getirdiği
lezyonlardandır. External wart yokken de servikal lezyon
sıklıkla bulunabilir. Sitolojik olarak; koheziv gruplar şeklin-
de büyük squamoz hücrelerde değişik derecelerde nü-

leer büyüklük, parinükleer halo, bazen çok belirgin hi-
perkromazi, arada seyrek konsentrik keratin incileri, uza-
mış, hiperkromatik nükleuslu squamoz hücreler buluna-
bilir. Sitolojik preparatlarda koilositler her zaman domi-
nant olmayabilirler. Küçük keratinize hiperkromatik nükle-
uslu diskaryotik squamoz hücreler bulunabilir. HPV de
intranükleer inkölüzyonlar yoktur, bu daha çok herpes le-
hinedir.¹

•REAKTİF-REPERATİF DEĞİŞİKLİKLER: Bu
grup epitelyal değişiklikler spesifik olmayan inflamatuvar
değişiklikleri ve tedaviye bağlı değişiklikleri içerirler.
Erozyon ve tamir olayı, pek sık olmayan folliküler servisi-
tis bu grupta sayılabilir.¹

Atipik smear (Class II) sıklıkla kullanılan bir sitolojik
tanımlamadır. Bethesda Sisteminde "atipik hücre" tanımı,
sitolojik değişikliklerin herhangi bir inflamatuvar, prene-
oplastik veya neoplastik gruba konulamayacağı duru-
mlarla sınırlandırılmıştır. "Atipik smear" tanısı klinisyeni; si-
tolojik değerlendirmede spesifiye edilemeyen hücrel
değişikliklerin bulunduğu, daha ileri tanısıl yaklaşımlar ve
klinik bilgilerle bu değişikliklerin spesifiye edilebileceği,
şeklinde uyarıcı anlam taşımaktadır. Atrofi, gebelikte de-
sidual değişiklikler,³⁰ yetersiz özelliklere sahip enfeksi-
yonlar bu şekilde değerlendirilebilirler.

Çeşitli tipte tedavilerin epitelde meydana getirdiği
değişiklikler sitolojik olarak tanımlanabilir. Sıcak, soğuk
ve lazer uygulamalarında başlangıç değişiklikler en belir-
gin olarak sitolojide ve histolojide hücre nekrozu şeklin-
dedir. Nükleer piknoz ve karyoreksis, boş nükleus (içinde
bir şey olmayan) bulunabilir. Sekonder değişiklikler bir
hafta içinde ortaya çıkar. Sitoplazmik vakuolizasyon altı
hafta devam edebilir. Nükleer büyüklük, hiperkromazi,
nükleer katlantılar da uzun sürerler. İlk bir hafta içerisinde
baskın olarak rejenerasyon izlenir. Nükleol belirginliği
önemli bulgulardandır. En az altı hafta sonra tam iyileşme
gerçekleşmektedir. Topikal antibiyotikler epitelde masif
deskuamasyona sebep olur. Bu şekilde prekanseröz lez-
yonların da deskuame edilerek tedaviyle sonuçlandırıl-
ması mümkündür. Radyasyon epitelde, belirgin nükleus
ve hücre büyümesi, nükleusda özel buruşuk görünüm,
sitoplazmik ve seyrek olarak nükleer vakuolizasyon, mul-
tinükleasyon, bizzare hücre formlarının ortaya çıkışı gibi
bulgular oluşturur. Alkile edici kemoterapötikler hücreler-
de, radyasyon etkisine benzer ancak daha belirgin nü-
kleer değişiklikler, sitoplazmada kayıp şeklinde bulgular
ortaya çıkartırlar.¹

•EPİTELYAL HÜCRE ANOMALİLERİ:

SQUAMAZ HÜCRELERDE: Squamoz intraepitel-
yal lezyon (SIL)

1) Düşük grade'li lezyonlar [hafif displazi/CIN
grade I (kondilom görüntüleri bulunan, bulunmayan/ düz
kondilomlar.)]

Genellikle transformasyon zonunun squamoz epitelinde veya buna komşu alanlarda ya da seyrek olarak nedoservikal bezlerde görülür. Anormal hücreler genellikle matür yüzeyel epitel veya intermedier hücrelerden oluşmuştur. Koilositler HPV için karakteristiktir. Morfolojik anomalilerin derecesi smearin yeterliliği ile orantılıdır. Sitolojik anomalilerden; büyük hiperkromatik nükleus, nükleer homojenite (HPV), perinükleer halo, iyi diferansiye hücrenin nükleusunda belirgin değişikliklerin bulunuşu daha diagnostiktir.^{22,31} Düşük grade'li lezyonlarda arada derindeki parabazal hücrelerde de diskaryotik görünüm izlenebilir ancak bunların oranı yüksek gradeli lezyonlara göre azdır. Uzun süre devam eden düşük grade'li lezyonlar davranışı değil morfolojiyi ifade ederler. Bunlar yüksek grade'li lezyonların periferinde de bulunabilirler. Bu durum değerlendirmede yanılgı doğurabilir. Düşük grade'li lezyon tanısı almış hastaların en az 3 yıl rutin kontrollerde negatif smear sonucuna sahip olması hastalığın iyileştiğini gösterir.^{1,22}

2) Yüksek grade'li lezyonlar: [orta dereceli displazi/ağır displazi/in situ Ca/CIN grade II ve III/atipik kondilomlar.]

Sitolojik olarak diskaryotik ve Ca hücrelerinin bir karışımı şeklinde izlenirler. Smearlar düşük grade'li lezyonlara göre hücreden daha zengindirler ve hücre çeşitliliği belirgindir. Zemin değişkendir. İnflamatuar hücrelerin bulunduğu, trikomonas enfeksiyonları sıktır. Kan ve nekroz seyrek (bu genellikle invaziv kanserin göstergesidir). Displazik hücreler yüksek grade'li lezyonlarda ve Ca in situ'da bulunmalarına rağmen, kanser hücreleri asıl tanı da faydalıdır. Bu hücreler sinsityal şekilde bulunan, gruplar oluşturan hücrelerdir. Yüksek grade'li lezyonların hepsinde hakim olan parabazal displazik hücrelerdir (buna Ca in situ da dahil). Yüksek grade'li lezyonlara eşlik eden yüzeyel diskaryotik hücreler genellikle komşu düşük grade'li lezyonlardan kaynaklanırlar. Endoservikal diskaryotik hücreler squamoz hücreli karsinoma eşlik edebilirler. Bunlar endoservikal yüzey veya gland epitelindeki değişiklikler gösterirler Bu tipteki değişikliklere yakında bir Ca'nın eşlik etmemesi seyrekir.²²

Vajen doğal florasında yer alan Döderlein basileri hücrelerin sitoplazmalarını sitolize uğratabilir. Yalnızca nükleus çevresinde ince bir şekilde sitoplazmik kalıntının izlendiği bu durum en çok gebelikte olur. Gebelik dışında en çok intermediate hücreler ve bazende diferansiye squamoz hücrelerde görülen sitolitik değişiklikler tanıyı güçleştirir.

Atrofik görüntüler tanıyı güçleştirirler.³² Hücreler büyümüş ve katlantılı izlenir. Estrojen alımında artış ile bu durum değişebilir. Postmenapozal dönemde CIN'ne rastlanma oranı gençlere göre daha az olmasına rağmen düzenli taramanın yapılmadığı popülasyonlarda bu az değildir.^{32,33}

Burada önemli olan smear patterninde düşük ve yüksek grade'li prekanseröz lezyonların ayrılmasıdır. CIN II ve CIN III'ün sitolojik olarak ayrılması pratik ve kesin değildir. Bunların kriterleri tanımlanmışsa da gerçekte subjektif ve kişisel tecrübeye bağlıdır. Bunlar dışında her grup lezyonlara aynı kişilerin değişik zaman aralıklarında aynı vakaları değerlendirmesinde de farklı sonuçların alındığı geniş seriler yayınlanmıştır. Bununla hastanın kolposkopik bulgularının sitolojik değerlendirmedeki önemi ortaya çıkmaktadır. Çok kaliteli elde edilmiş ve hazırlanmış smearlerde bile tanı yanlışlığı görülebilir. Düşük grade'li CIN'lerle yüksek grade'liler belirli kriterlerle ayrılmaktaysalar da, yüksek grade'lilerin invaziv Ca'lardan ayrımındaki hatalar tanı spektrumunun her iki ucunda da yapılmaktadır.¹

GLANDÜLER HÜCRELERDE: Bu hücrelerdeki diskaryotik değişiklikler belirgin nükleus anomalileri şeklinde ortaya çıkar. Servikal smearlarda karsinom hücreleri koheziv gruplar halinde, kolumnar şekillerde izlenebilirler. Karsinom hücrelerinin nükleuslarında büyüklük, hiperkromazi, kaba granüler kromatin, belirgin, büyük, bazen multiple nükleol bulunur. Sitoplazma dejenere, ortadan kalkmış bulunabilir veya vakuoler olarak izlenebilir.^{24,26,34} Bunun ayırıcı tanısında endometrial ve tuba karsinomları,³⁵ adenosquamoz Ca, mukopedimoid Ca, metastatik adenoma Ca (genellikle kolon kökenli) ve adenoakantoma bulunur. Ayırıcı tanıda sitolojik kriterler kesin ve her zaman yardımcı değildirler. Glandüler diskaryotik hücrelerin varlığı, hastanın bu hücrelerin kaynağının belirlenmesi için biyopsi veya küretajla ayrıntılı bir şekilde incelenmesi gerektiğini ortaya çıkarmaktadır. Bu şekildeki hastaların sık kontrollerle izlenmesi gerekmektedir.

Servikal sitolojik incelemenin serviks karsinomu ve prekanseröz lezyonların tanısındaki etkinliğinde önemli faktörler olarak, taramanın doğruluğu, alınan materyalin yeterliliği, klinik bulguların bulunuşu sayılabilir.¹

2-SERVİKSİN İN SPEKSİYONU

Bu basit olarak çıplak gözle yapılabilirse de günümüzde ayrıntılı inspeksiyon için kolposkopi ve servikografi uygulanmalıdır.

•KOLPOSKOPİ serviksin 4-20 kere büyütürken gözlenmesini sağlar. Zayıf asetik asit solusyonuyla servikal mukus temizlenir ve inceleme bunun ardından yapılır. Schiller iyod testi epitelyal anomalitenin lokalizasyonunun belirlenmesinde faydalıdır. Normal epitel glikojenden zengindir ve iyodla kahverengi renk alır. Aktif proliferatif epitelde, örneğin in situ Ca'da iyodla boyanma olmaz. Bunun yanında porsiyonun karatınize karsinomlarında boyanma görülebilir, benign bazı olaylarda da, endoserviksin eversiyonu veya lökoplakide anormal, glikojen içermeyen alanlar bulunabilir. Shiller boyanması ile endoserviksle ilgili bir bilgi edinilmez.

Kolposkopistin primer hedefi transformasyon zonu-
dur. Bu kolposkopide tanımlanan, histopatolojik olarak
kolumnar epitelin metaplaziye uğradığı, hormonal statüye
bağlı kadın hayatının belirli dönemlerin de oluşabilen, ne-
oplastik olayların üzerinde sıklıkla gelişim gösterdiği ala-
na verilen isimdir.¹

Normal kolposkopik bulgular orjinal squamoz
epitel, normal kolumnar epitel ve normal transformasyon
zonunu içerir.

Anormal kolposkopik bulgular; neoplaziyi dü-
şündürecek atipik transformasyon zonunun bulunuşu,
aseto beyaz epitel, lökoplaki (kalkık beyaz plak tarzında
hiperkeratosis veya parakeratosis), iyod negatifliği, mo-
zaik görünüm, noktalanma, atipik damarlar (bunlar trans-
formasyon zonu dışında da izlenebilir) şeklinde sıralana-
bilir.^{36,37}

İnvaziv kanser şüphesi kolposkopik olarak lez-
yonun renk tonunun sarı-gri oluşu, yüzey konturunun dü-
zensiz oluşu, çevre doku ile sınırının düzensizliği, kapil-
lerler arası mesafe, damarlanma patternleri gibi bulgula-
rın varlığı ile düşünülür.³⁶

Yetersiz kolposkopik bulgular arasında squa-
mokolumnar bileşkenin görüntülenememesi, ağır infla-
masyon ve ağır atrofi, serviksin görülebilmesi sıralanabi-
lir.

Diğer kolposkopik bulgular inflamatuvar değişik-
likleri, atrofik epiteli, gerçek erozyonu, kondilomu veya
papillomu içerir.³⁸

Düşük gradeli lezyonlardan in situ Ca'ya kadar uza-
nan spektrumda anormal kolposkopik bulgular adı altın-
da tanımlanan görüntülere rastlanılır.³⁹ Kolposkopik bi-
yopsilerin tanısız konizasyona veya kolposkopisiz biyop-
siye göre pek çok avantajları bulunur. Bunlar sıralanacak
olursa; 1) biyopsi direkt olarak anormal epitelden elde
edilebilir. 2) lezyona yakın ve şüpheli alanlardan multiple
biyopsiler alınabilir. 3) anestezi gerekmez bu pratik her-
hangi bir muayene odasında gerçekleştirilebilecek bir
yöntemdir.

•**SERVİKOĞRAFI;** Bu 35 mm'lik bir lensle serviksin
kolposkopik görünümünün fotoğraflanmasını ifade eder.
Bu yöntemin servikal neoplazilerin taranmasında sitoloji-
den daha sensitif (sensitivite %94) ancak daha az spesi-
fik (spesivite %50) olduğu bildirilmektedir.^{1,38}

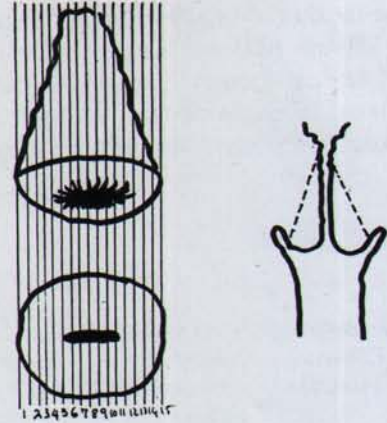
3- BİYOPSİ

Biyopsi yöntemleri hastanın kliniğine göre seçilir.

•**KOPARMA (PUNCH) BİYOPSİ;** Biyopsini kol-
poskopi ve Schiller testi ile belirlenebilen alanlardan alın-
ması tanı açısından önemlidir.⁴⁰ Biyopsinin yeterliliği için
stromal dokuyu içermeleri gerekmektedir. Bunun için 1-2
mm derinlik yeterlidir. Bunun üzerindeki derinliklerde ka-
nama olasılığı artmaktadır.^{38,41}

•**ENDOSERVİKAL KÜRETAJ;** Endoservikal ka-

**Şekil 1: Konizasyon materyalinin histopatolojik incelenmesi
total olarak yapılmalıdır**



nalın küretaj yöntemiyle örneklenmesidir. Konizasyon ön-
cesinde uygulanabilir. Bu incelemedeki örnekler genellik-
le parçalanmış olduklarından invazyonun tanımlanmasın-
da güçlükler ortaya çıkabilir.^{1,38}

•**KONİZASYON:** Konizasyon, tabanında transfor-
masyon zonunu ve bunun çevresindeki komşu ektoservi-
kal dokuyu bulunduran, tepesinde vakanın kliniğine göre
tercih edilen seviyelerde endoservikal kanalı bulunduran
koni şeklindeki serviks biyopsilerine denilir. Bu şekilde
materyalin incelenmesinde lezyonların invazyon duru-
muyla ilgili kesin bilgi elde edilir. Bu yöntem preinvaziv
ve mikroinvaziv neoplazilerde tedavi olarak uygulanır.⁴²
Konizasyon uzun ve yakın dönemde hastada pek çok
komplikasyonlara yol açabilen bir yöntemdir. Bu nedenle
tanısız amaçlı konizasyon endikasyonları sınırlıdır. Tanı-
sız konizasyon;

1- Anormal sitolojiye rağmen kolposkopide hiçbir lez-
yonun bulunmadığı, muhtemelen lezyon endoservikal ka-
nal içinde olduğu durumlarda.

2- Kolposkopide lezyonun bir kısmının görülebildiği,
endoservikal kanal içinde de devam ettiği düşünülen va-
kalarda,

3- Orjinal biyopsilerde invazyon belirtileri ile ilgili soru
işaretlerinin bulunuşu ve bunun materyalde tam olarak
yerine konulamaması,

4- Sitolojik olarak açık invaziv Ca bulgularının bulun-
duğu, ancak kolposkopide yalnızca yüzeysel atipi şeklin-
de lezyonun izlendiği olgular,

5- Endoservikal küretajda kanserin invazyonunun ke-
sin olarak anlaşılamadığı durumlarda endikedir.

Tanısal amaçlı konizasyona karar verilmesi için pato-
log ve jinekolog arasında çok iyi bir korelasyon gerek-
mektedir. Koninin boyutu ve eğimi lezyonun lokalizasyo-
nuyla ilişkilidir.^{38,43,44,45} Schiller iyod testinin konizasyon-
da biyopsinin tabanını sınırlarının belirlenmesinde faydası

vardır.

Biyopsi örneklerine patoloji açısından dikkat edilecek hususlar;

•Smear tanıda çok faydalı olmakla birlikte lezyonun tipi veya yayılımı hakkında kesin bilgi vermemektedir.^{22,46,47,48} Biyopsi öncesinde serviksin zedelenmemesi gerekmektedir. Biyopsilerde lezyonun lokalizasyonuna göre gerekirse ayrı şişelere konularak inceleme istenme-

lidir. Biyopsinin yüzeyindeki kısmın kesitte görülebilmesi gerekmektedir. Bunda oluşabilecek herhangi bir kayıp lezyonun görüntülenememesini doğurur.

•Konizasyonlarda materyalin tamamı 12-15 parçaya ayrılıp ayrı ayrı bloklanarak incelenmelidir (Şekil 1).

•CIN veya benzer lezyonların, konizasyon materyallerinin gross takibinde rezeksiyon sınırıyla olan ilişkilerinin tesbiti önemlidir.¹

KAYNAKLAR

- 1 Koss LG. Epidermoid Carcinoma of the Uterine Cervix and Related Precancerous Lesions, Part II: Cytologic Diagnosis and its Consequences. Diagnostic Cytology and its Histopathologic Bases. Ed. by Koss LG. Vol 1, 4th ed. Philadelphia; J.B. Lippincott Company, 1992; Chapter 12: 424-512.
- 2 Wilkinson EJ. Pap smears and Screening for Cervical neoplasia. Clin Obstet Gynecol 33(4); 817-825, 1990.
- 3 The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: Developed and approved at the National Cancer Institute Workshop in Bethesda, Maryland, December 12-13, 1988. Hum Pathol 21: 704-708, 1990.
- 4 Luff RD: The Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses: Report of the 1991 Bethesda Workshop. Hum Pathol 23: 719-721, 1992.
- 5 Gustafsson L, Adami HO. Cytologic screening for cancer of the uterine cervix in Sweden evaluated by identification and simulation.
- 6 Costa MJ, Kenny MB, Naib ZM. Cervicovaginal Cytology in Uterine Adenocarcinoma and Adenosquamous Carcinoma; Comparison of Cytologic and Histologic Findings. Acta Cytol 1991; 35: 127-134.
- 7 Miller AB. Control of carcinoma of cervix by exfoliative cytology screening. Gynecologic Oncology Ed. by Coppleston M, Monaghan JM, Morrow CP, Tattesall MHN. 2nd ed, (vol 1) Hong Kong: Chochill Livigstone, Chapter 36: 544-554.
- 8 Meisels A. Are Two Smears Better Than One? Acta Cytol 1990; 34: 458-459.
- 9 Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of uterus. Am J Obstet Gynecol 1941; 42: 193.
- 10 Pretorius RG, Sadeghi M, Fotheringham N, Semrad N, Watring WG. A Randomized Trial of Three Methods of Obtaining Papanicolaou Smears. Obstet Gynecol 1991; 78: 831-836.
- 11 Meisels A, Martel S. The Cotton-Tipped Applicator Is Not Adequate for Sampling the Transformation Zone. Acta Cytol 1990; 34: 903,904.
- 12 Woodman CJB, Yates M, Williams DR, Ward K, Jordan J, Luesley D. A randomized control trial of two cervical spatulas. Br J Obstet Gynaecol 1991; 98: 21-24.
- 13 Rammou-Kinia R, Anagnostopoulou I, Gomousa M. Comparison of Spatula and Nonspatula Methods for Cervical Sampling. Acta Cytol 1991; 35: 69-75.
- 14 Rubio CA, Kock Y, Stormby N, Porvit A. Studies on the Distribution of Abnormal Cells in Cytological Smears; VII. cervical Brush Versus Plastic and Wooden Spatulas. Gynecol Oncol 1990; 39: 167-170.
- 15 Hoffman MS, Gordy LW, Cavanagh D. Use of Cytobrush for Cervical Sampling after Cryotherapy. Acta Cytol 1990; 34: 79-80.
- 16 Fischer S. Inexpensive Population Screening for Abnormal Cells from the Cervix and Valid Results Using the Vaginal Cytopipette. Gynecol Oncol 1992; 46: 62-64.
- 17 Szarewski A, Cuzick J, Singer A. Cervical smears following laser treatment, Comparison of Cervix Brush versus Cytobrush-Ayre Spatula Sampling. 1991. Acta Cytol 35: 76-78.
- 18 Buntinx F, Boon ME, Beck S, Knottnerus JA, Essed GGM. Comparison of Cytobrush Sampling, Spatula Sampling and Combined Cytobrush-Spatula Sampling of the Uterine Cervix. Acta Cytol 1991; 35: 64-68.
- 19 Koss LG. Clinical Procedures in Diagnostic Cytology. diagnostic Cytology and its Histopathologic Bases, Vol 2, Ö.B. Philadelphia: Lippincott Company 1992; Chapter 32.
- 20 Hudson EA, Coleman DV, Brown CL. The 1988 Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses. Acta Cytol 1990; 34: 902.
- 21 Riottton G, Christopherson WM, Lunt R. Cytology of the genital tract. Geneva: World Health Organization, 1973.
- 22 Tabbara S, Saleh AM, Anderson WA, Barber SR, Taylor PT, Crum CP. The Bethesda Classification for Squamous Intraepithelial Lesions: Histologic, Cytologic and Viral Correlates. Obstet Gynecol 1992; 79: 338-346.
- 23 Kren SB. Significance of Anucleated Squames in Papanicolaou-Stained Cervicovaginal Smears. Acta Cytol. 1991; 35: 89-93.
- 24 Goff BA, Atanasoff P, Brown E, Muntz HG, Bell DA, Rice LW. Endocervical Glandular Atypia in Papanicolaou Smears. Obstet Gynecol 1992; 79: 101-104.
- 25 Lee KR, Manna EA, Jones MA. Comparative Cytologic Features of Adenocarcinoma in situ of the Uterine Cervix. Acta Cytol 1991; 35: 117-126.
- 26 Kudo R, Sagae S, Hayakawa O, Ito E, Horimoto E, Hashimoto M. Morphology of Adenocarcinoma in Situ and Microinvasive Adenocarcinoma of the Uterine Cervix; a Cytologic and Ultrastructural Study. Acta Cytol 1991; 35: 109-116.
- 27 Mitcheel H, Medley G. Longitudinal study of women with negative cervical smears according to endocervical status. Lancet 1991; 337(2): 265-267.

- 28 Fricsh LE, Buckley LD, Chalem SA. Inflammatory Epithelial Changes and Nonviral Cervicovaginal Pathogens. *Acta Cytol* 1990; 34: 129-132.
- 29 Fricsh LE, Parmar H, Buckley LD, Chalem SA. Improving the Sensitivity of Cervical Cytology Screening, a Comparison of Duplicate Smears and Colposcopic Examination of Patients with Cytologic Inflammatory Epithelial Changes. *Acta Cytol* 1990; 34: 136-139.
- 30 Frank TS, Bhat N, Nourmoff JS, Yeh I. Residual Trophoblastic Tissue as a Source of Highly Atypical Cells in the Postpartum Cervicovaginal Smear. *Acta Cytol* 1991; 35: 105-108.
- 31 Rowen D, Carne CA, Sonnex C, Cooper P. Increased incidence of cervical cytological abnormalities in women with genital warts or contact with genital warts: a need for increased vigilance. *Genitourin Med* 1991; 67: 460-463.
- 32 Fletcher A. Screening for cancer of the cervix in elde women. *Lancet* 1990; 335: 97,99.
- 33 Koike N, Higucüi T, Sagaki. Goblet-Like Cells in Atrophic Vaginal Smears and Their Histologic Correlation, Possible Confusion with Endocervical Cells. *Acta Cytol* 1990; 34: 785-788
- 34 Costa MJ, Grimes C, Tackett E, Naib ZM. Cervicovaginal Cytology in an Indigent Population, Comparison of Results for 1964, 1981 and 1989. *Acta Cytol* 1991; 35: 51-56.
- 35 Yancey M, Magelssen D, Demareuz A, Lee RB. Classification of Endometrial Cells on Cervical Cytology. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 1000-1005.
- 36 Benedet JL. Colposcopy of Invasive Carcinoma of the Cervix. *Basic and Advanced Colposcopy, A Practical Handbook for Diagnosis and Treatment*. Ed. by Wright VC, Lickrish GM. Biomedical Communications Incorporated. 1989; Chapter 9, 77-84.
- 37 Wright VC. The Abnormal Transformation Zone. *Basic and Advanced Colposcopy, A Practical Handbook for Diagnosis and Treatment*. Ed by Wright VC, Lickrish GM. 1989 Canada, Biomedical Communications. Incorporated, Chapter 7: 55-60.
- 38 Coppleson M, Atkinson KH, Dalrymple JC. Cervical squamous and glandular intraepithelial neoplasia: clinical features and review of management. *Gynecologic Oncology* Ed by Coppleson M, Monaghan JM, Morrow CP, Tattersall MHN. 2nd ed. Vol 1. Hong Kong, Churchill Livingstone, 1992; Chapter 36: 571-600.
- 39 Benedet JL, Anderson GH, Matisic JP, Miller DM. A Quality-Control Program for Colposcopic Practice. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 872-875.
- 40 Howe DT, Vincenti AC. Is large loop excision of the transformation zone (LLETZ) more accurate than colposcopically directed punch biopsy in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia? *Br J Obstet Gynecol* 1991; 98: 588-591.
- 41 Skehan M, Soutter WP, Lim K, Krausz T, Pryse-Davies J. Reliability of colposcopy and directed punch biopsy. *Br J Obstet Gynecol* 1990; 97: 811-816.
- 42 DePriest PD, Laser Surgery for Cervical Intraepithelial Neoplasia-Principals and Results. *Basic and Advanced Colposcopy, A practical Handbook for Diagnosis and Treatment*. Ed. by Wright VC, Lickrish GM. 1989 Canada, Biomedical Communications, incorporated; Chapter 17: 161-170.
- 44 Peterson-Brown S, Chappatte OA, Clark SK, Wright A, Maxwell P, Taub A, Raju KS. The Significance of Cone Biopsy resection Margins. *Gynecol Oncol* 1992; 46: 182- 185.
- 45 Demopoulos RI, Horowitz LF, Vamvakas EC. Endocervical Gland Involvement by Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade III, Predictive value for Residual and/or Recurrent Disease. *Cancer* 1991; 68: 1932-1936.
- 46 Kashimura M, Matsuura y, Shinohara M, Baba S, Obara K, Fujiwara H, Sato H. Comparative Study of Cytology and Punch Biopsy in Cervical Intraepithelial neoplasia During Pregnancy, A Preliminary Report. *Acta Cytol* 1991; 35: 100-104.
- 47 Okagaki T, Zeltermann D, Information, Discrimination and Divergence in Cytology, II. Total Discrimination as a Measure of Performance. *Acta Cytol* 1991; 35: 25-29.
- 48 Okagaki T, Fujimura M, Brooker DC, MacIntosh L, Zeltermann D. Informaton, Discrimination and Divergence in Cytology, IV. Quality Control in Diagnostic Cytology. *Acta Cytol* 1991; 35: 35-39.