

Servikovajinal sitolojide Bethesda sistemi*

Dr. Pınar Arıkan** Dr. Gamze Mocan***

ÖZET

National Cancer Institute 1988 yılında bir workshop düzenleyerek servikovajinal sitolojide karşılaşılan problemleri tartışmaya açmış ve yol gösterici olması beklenen yeni bir rapor sistemi önermiştir: Bethesda Sistemi

Bethesda'nın daha önceki sistemlerden en büyük farkı epitelyal hücre anomalilerini sınıflama şeklidir. Bu sistemde kuamöz intraepitelyal lezyon (SIL) terimi kullanılmakta ve intraepitelyal skuamöz lezyonlar iki grade'de ele alınmaktadır. Bethesda üzerindeki tartışmaların odak noktasını bu "SIL" terimi oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Bethesda sistemi, servikal sitoloji.

1940'lı yıllarda George Papanicolaou tarafından tıp dünyasına tanıtılan servikovajinal smear'in, altın yıldönümünü kutladığı günlerdiz. İlk kez 1945'de American Cancer Society tarafından² bir tarama testi olarak önerilen pap smear'in yaygın olarak kullanımı ile son 40 yıl içinde serviks kanserine bağlı ölümlerde belirgin bir azalma sağlanabilmiştir.^{3,4} Ancak Papanicolaou'nun önerdiği ve servikovajinal smear'lerin değerlendirilmesinde yıllarca başarı ile kullanılan "class" sistemi bugün ulaştığımız bilgi düzeyinin gerisinde kalmıştır; açıklayıcı özelliğini, güvenilirliğini ve tekrarlanabilirliğini yitirmiştir.^{3,4}

Pap class sistemi neden yetersizdir?

1. Günümüz servikal/vajinal neoplazi anlayışını yansıtmamaktadır.
2. Pap class'larının histopatolojide karşılıkları yoktur.
3. Bu sistemde non-kanseröz antitelere yer verilmemiştir.
4. Çok sayıda modifikasyon sonucu üniformitesini kaybeden "class" sisteminin çok farklı yorumları ortaya çıkmıştır.

American Society for Cytotechnology 1989'da "class" sistemi kullanan 18 laboratuvar da bir araştırma yapmış ve her birinde sistemin farklı bir şekilde uygulandığını saptamıştır.¹¹ Class sisteminin bu varyasyonlarına bazı

SUMMARY

In 1988 National Cancer Institute held a workshop in order to discuss the problems in cervicovaginal cytology and recommended a new reporting system that was expected to be a guideline: Bethesda System. The major difference of the Bethesda System from the previous ones is its classification of the epithelial cell abnormalities. Squamous intraepithelial lesion (SIL) terminology is used and the intraepithelial squamous lesions are evaluated in two grades. The main controversy on the Bethesda System is caused by this "SIL" terminology.

Key Words: Bethesda System, cervical cytology.

laboratuvarların son yıllarda benimsediği açıklayıcı terminolojilerin de eklenmesiyle^{4,5} standardizasyon tümüyle kaybedilmiş; klinik patoloji iletişimi, değişik merkezlerden gelen sonuçların karşılaştırılması ve uygun tedavi modalitelerinin seçilmesi giderek güçleşmiştir.⁶

National Cancer Institute 1988 yılında bir workshop düzenleyerek servikovajinal sitolojide karşılaşılan bu problemleri tartışmaya açmış ve yol gösterici olması beklenen yeni bir rapor sistemi önermiştir: Bethesda Sistemi.³

Bu çalışma grubuna katılanlar şu noktalar üzerinde görüş birliğine varmıştır:³

1. Sitoloji raporu tıbbi bir konsültasyondur.

• Diagnostik değerlendirmenin ve yazılan raporun tek sorumlusu sitopatologdur.

• Konsültasyona etkili bir biçimde katılabilmesi için, klinisyenin sitopatoloğa hastaya ait tüm bilgileri iletmesi zorunludur.

• Sitopatolog spesimenin yeterliliğini mutlak değerlendirmeli ve raporuna eklemelidir.

• Gerektiğinde sitoloji raporunda hasta hakkında öneriler de yer almalıdır.

2. Pap klasifikasyonu geçerliliğini yitirmiştir.

3. Servikovajinal sitolojide üniform bir sistem kullanılırsa:

- klinisyen sitolog ilişkisi güçlenecek,
- sitoloji-histopatoloji arasında bağlantı kurulacak,

* 7-9 Ekim 1993 tarihlerinde yapılan Jinekolojik Onkoloji Sempozyumunda sunulmuştur.

** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi

*** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Profesörü

- serviks hastalıklarının epidemiyolojisi, biyolojisi ve patolojisini inceleyen araştırmalar kolaylaşacak,
- ulusal ve uluslararası istatistik çalışmaları için güvenilir bir data oluşturulabilecektir.

Bu temeller üzerine kurulan Bethesda sistemi'nde üç ana bölüm yer almaktadır:³

1. Spesimenin yeterlilik durumu
2. Genel kategorizasyon
3. Açıklayıcı tanı

Uygulamaya geçildiğinde Bethesda Sistemi'ne övgü yanında pek çok eleştiri de yöneltilmiştir.^{4,6,7} 1991 yılında ikinci bir workshop ile sistem gözden geçirilmiş, bazı kategoriler ve terimler üzerinde değişiklikler yapılmıştır.^{9,10} (Tablo I) 1991 Bethesda Sistemi hala tartışılmakta,⁸ bununla birlikte giderek daha çok laboratuvar tarafından benimsenmektedir.^{10,11}

Bethesda Sistemi'nde spesimenin yeterliliği üzerinde önemli durulmaktadır. Değerlendirme için yeterli bir spesimen şu özellikleri taşımalıdır:^{6,10} Hastanın kimliğine dair bilgiler eksiksiz olmalı, sitopatoloğa detaylı klinik bilgi iletilmeli, skuamöz epitelyal hücreler yeterli oranda ve iyi korunmuş olmalı, spesimen endoservikal komponent içermelidir. Endoservikal komponent metaplazik veya endoservikal hücre kümeleri ya da endoservikal müküs olarak tanımlanmakta ve ileri derecede atrofisi olan postmenopozal kadınlar için böyle bir yeterlilik kriterinin geçerli olmadığı vurgulanmaktadır. Skuamöz hücrelerin preparatın %10'undan azını kapladığı spesimenlerde ve epitelyal hücrelerin %70 ya da daha çoğunda kanama, inflamasyon, kötü fiksasyon veya kontaminasyon nedeniyle detayların iyi görülemediği durumlarda incelenen materyal değerlendirme için yetersiz kabul edilmektedir. Yeterliliğin herhangi bir nedenle sınırlı olduğu ara olgular ise (epitelyal hücrelerin %50-75'inin iltihap hücreleri ile örtülü olması gibi) başka bir grupta ele alınmaktadır.¹⁰

Genel kategorizasyonda olgular normal sınırlar içinde kalanlar, benign hücresel değişiklikler gösterenler ve epitelyal hücre anomalileri içerenler olmak üzere üç gruba ayrılmakta; ikinci grupta infeksiyonlar ve reaktif değişiklikler, üçüncü grupta epitelyal hücrelerde saptanan prekanseröz ya da kanseröz potansiyele sahip değişiklikler yer almaktadır. İlginç olan HPV'a eşlik eden hücresel değişikliklere infeksiyon başlığı altında değil, epitelyal hücre anomalileri arasında yer verilmiş olmasıdır.^{10,12} Bethesda'nın daha önceki sistemlerden en büyük farkı epitelyal hücre anomalilerini ele alış şeklidir.^{7,12,13} Epitelyal hücre anomalilerini skuamöz ve glandüler olmak üzere iki ayrı grupta değerlendirmekte; skuamöz intraepitelyal neoplazileri klasik üçlü sisteme göre değil (CIN, displazi, vb.), ikili bir sistem içinde incelemektedir.^{3,10} Düşük grade'li skuamöz intraepitelyal lezyon, HPV'na eşlik eden hücresel değişiklikleri ve hafif displaziyi (CIN I) içermekte; yüksek grade'li skuamöz intraepitelyal lezyon, orta derecede

Tablo I: 1991 Bethesda Sistemi

SPESİMENİN YETERLİLİK DURUMU

- Yeterli
- Yeterli fakat nedenle güvenilir değil
- Yetersiz

GENEL KATEGORİZASYON

- Normal sınırlar içinde
- Benign hücresel değişiklikler
- Epitelyal hücre anomalileri

AÇIKLAYICI TANI

Benign hücresel değişiklikler

İNFEKSİYON

- Trichomonas vaginalis*
- Morfolojik olarak *Candida* ile uyumlu fungal organizma
- Vajinal flora değişikliği ile uyumlu coccobacilli varlığı
- Morfolojik olarak *Actinomyces* ile uyumlu bakteri
- Herpes simplex virusuna* eşlik eden hücresel değişiklikler
- Diğer

REAKTİF DEĞİŞİKLİKLER

- Aşağıdaki durumlara eşlik eden hücresel değişiklikler:
- Inflamasyon*
- Atrofik vajinit*
- Radyasyon*
- Intrauterin kontraseptif araç*
- Diğer

Epitelyal hücre anomalileri

SKUAMÖZ HÜCRE

- Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler
- Düşük grade'li skuamöz intraepitelyal lezyon
- Yüksek grade'li skuamöz intraepitelyal lezyon
- Skuamöz hücreli karsinom

GLANDÜLER HÜCRE

- Postmenopozal bir kadında benign endometrial hücreler
- Önemi belirlenemeyen atipik glandüler hücreler
- Endoservikal adenokarsinom
- Endometrial adenokarsinom
- Extrauterin adenokarsinom
- Orijini belirlenemeyen adenokarsinom

Diğer malign neoplaziler

Hormonal değerlendirme

- Yaş ve öykü ile uyumlu hormonal patern
- Yaş ve öykü ile uyumsuz hormonal patern
- Hormonal değerlendirmenin mümkün olmadığı durumlar.

ve şiddetli displazi (CIN II ve III) anlamına gelmektedir. Bethesda ayrıca "atipi" sözcüğünün kullanımı, "natürü ve önemi belirlenemeyen sitolojik bulgular" ile sınırlamıştır. Bu sisteme göre inflamatuvar, reaktif ve neoplastik hücreler için atipi sözcüğü kullanılamaz.¹¹

Bethesda Sistemi'nin en çok tartışılan yanı, skuamöz prekanseröz lezyonları gruplama şeklidir. Pek çok yazara göre CIN/displazi terminolojisi yerine basitleştirilmiş iki grade'li bir klasifikasyonun kullanılması, diagnostik ve prognostik önemi olan bazı bilgilerin kaybına yol açacaktır.^{4,7,9,12}

HPV değişiklikleri ile CIN I'in birarada değerlendirilmesi doğru bir yaklaşım mı?

Bu yaklaşımı doğru bulmayan yazarlar şu noktalar üzerinde durmaktadırlar:

- Enfeksiyon ve neoplazi tamamen farklı kavramlardır.⁴
- Daha ileri bir lezyona progresyon her iki antite için farklıdır. (HPV için %6.3, CIN I için %14.2).¹²
- CIN I'i olan bir hasta kolposkopi ile incelenebilir, ancak aynı işlem yalnızca HPV enfeksiyonu olanlar için gereksizdir.^{4,9}
- CIN I tedavisi için tartışmalar sürmektedir. Bethesda Sistemi uygulanırsa HPV enfeksiyonu da tartışma kapsamında kalacaktır.⁶
- Böyle bir gruplama HPV DNA tipleme çalışmalarında bir gerilemeye yol açacaktır, oysa gelişmekte olan bu yöntemle önemli bilgiler elde edilmektedir.^{4,9}

HPV değişiklikleri ile CIN I'in birarada ele alınmasını uygun bulanlar ise şu görüşleri ileri sürmektedirler:

- HPV etkisi ile CIN I'i morfolojik olarak birbirinden ayırmak oldukça güçtür.^{10,11,14}
- Virolojik, epidemiyolojik ve klinik çalışmalar da iki antiteyi birbirinden ayırmada zorlanmaktadır.¹¹
- Yalnız başına bulunan ve CIN I ile birlikte olan HPV enfeksiyonlarında virus tip dağılımı aynıdır.¹⁴
- Her iki antite de sıklıkla regrese olur; daha ileri bir lezyona progresyon HPV için %14, CIN I için %16'dır.^{11,14}

CIN II ve III tek bir grup altında incelenebilir mi?

Böyle bir değerlendirmeye karşı olan araştırmacılar şu görüşleri savunmaktadırlar:

- CIN II'de III'e göre daha sık regresyon gözlenir (%52.9, %14.3).^{6,12}
 - CIN II tanısı almış olgular retrospektif olarak incelendiğinde, büyük bir kısmının CIN I veya tümüyle negatif olduğu görülmüştür. Böyle bir gruplama ile pek çok hasta gereksiz yere histolojik takip çalışmalarına dahil edilecektir.⁷
 - Daha ileri bir lezyona progresyon CIN II'de %21, CIN III'de %69'dur.¹²
 - CIN II tedavisinde fikir birliği yoktur.^{6,15}
- Bu yaklaşımı destekleyen kişilerin dayanak noktaları

ise şunlardır:

- Terapötik yaklaşım CIN II ve III için aynıdır.^{11,17}
- Yüksek risk grubundaki HPV tiplerine CIN II ve III de sık rastlanmaktadır.^{10,16}

Bethesda Sistemi'nde, isteyen patoloğların ikili sınıflamanın yanında CIN ve displazi gibi diğer terminolojilere göre yaptıkları değerlendirmeleri de raporlarına ekleyebilecekleri vurgulanmaktadır. Açıklayıcı tanı altında önemli bulunan tüm gözlemler belirtilebilir.^{3,18}

İkili sistemin avantajları, gözlemciler arası uyumun yüksek olması^{10,14,16} ve klinikte benzer şekilde ele alınan ve virolojik açıdan ortak özelliklere sahip lezyonların birlikte değerlendirilmesidir.^{10,11,13,16} Dezavantajları ise, kliniğe prognostik önemi olabilecek bilgilerin eksik iletilmesi ve bu sistemin gereksiz tedavi olasılığını artırmasıdır.^{4,7,9,12}

Tüm bu tartışmaların altında yatan en önemli neden, HPV enfeksiyonu ve servikal intraepitelyal neoplazi derecelerinin her biri için ayrı ayrı belirlenmiş, kesinleşmiş tedavi yaklaşımlarının bulunmayışdır.^{15,19} Farklı HPV tiplerinin ve CIN derecelerinin biyolojik davranışları değişkendir. Grade III intraepitelyal lezyon regrese olabilmekte ya da düşük risk grubundaki HPV tipleri, skuamöz karsinomda saptanabilmektedir.^{12,19,20} Hastaların takipleri konusunda görüş birliğine varılamadığından, sitoloji raporundan ne beklendiği, hangi sistemin daha doğru olduğu konusunda da bir sonuca varılamamıştır. Üçlü sistemden ikili sisteme geçilmesi sitopatoloğlar açısından başarıyı artırabilir ancak önemli olan, hastanın gereksiz tanı ve tedavi girişimlerinden korunabilmesidir.^{4,9} Bethesda üzerindeki tartışmalar hiç şüphesiz uzun süre devam edecektir. Zaman içerisinde bu sistemde bazı değişiklikler yapılabilir. Amaç ideal sisteme ulaşip tüm sitoloji laboratuvarlarını standardize edebilmektir. Ancak bir bütün olarak düşünüldüğünde bugünkü hali ile bile Bethesda'nın kazandırdıklarını göz ardı etmemek gerekir:

- Serviks lezyonlarını normal epitelden karsinoma dek bir spektrum olarak gören, non-neoplastik lezyonları dikkate almayan, neoplazileri skuamöz/glandüler şeklinde spesifiye etmeyen, spesimenin yeterlilik derecesini vurgulamayan, histopatolojik karşılıkları bulunmayan "class" sistemini elimine etmiştir.^{1,4}
- Pap smear'i bir tarama testi olmanın ötesinde, diagnostik yöntem haline getirmiştir.³
- Klinik sitoloji korelasyonun daha güçlü olması gerektiğini vurgulamış, bu ilişkiyi kesin diagnostik terimler kullanarak da kuvvetlendirmiştir.^{10,11}
- Yanlış (-) sonuçların en sık nedeni olan yetersizliğin önemle üzerinde durmuştur.^{4,12}

Bugün sistemin başarısını araştıran çalışmalar gündemdedir.^{21,22} Sonuçları Bethesda'nın gerçek değerini ortaya koyacaktır.

KAYNAKLAR

- 1 Multhaupt H, Bruder E, Elit L, Rothblat I, Warhol M. Combined analysis of cervical smears. *Acta Cytol* 1993; 37(3): 373-378.
- 2 Koss L G. Cervical (Pap) smear. *Cancer* 1993; 71 Suppl (4): 1406-1412.
- 3 The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. Developed and approved at a National Cancer Institute Workshop, USA, December 12-13, 1988. *J Rep Med* 1989; 34 (10): 779-789.
- 4 Herbst A. The Bethesda System for cervical/vaginal diagnosis: A note of caution. *Obstet Gynecol* 1990; 76(3): 449-450.
- 5 Miller K E, Losh D P, Folley A. Evaluation and follow-up of abnormal Pap smears. *Am Fam Physician* 1992; 45 (1): 143-150.
- 6 Bottles K, Reiter R C, Steiner A L, Zaleski S, Bedrossian C W M, Johnson S. Problems encountered with the Bethesda System: The University of Iowa experience. *Obstet Gynecol* 1991; 78 (3): 410-414.
- 7 Vooijs G P. Does the Bethesda System promote or endanger the quality of cervical cytology? *Acta Cytol* 1990; 34 (3): 455-456.
- 8 Melamed M R. Proposed Bethesda System. *Am J Surg Pathol* 1994; 18 (2): 214.
- 9 Herbst A L. The Bethesda System for cervical/vaginal cytologic diagnoses. *Clin Obstet Gynecol* 1992; 35 (1): 22-27.
- 10 The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. *Acta Cytol* 1993; 37 (2): 115-123.
- 11 Kurman R J, Malkasian G D, Sedlis a, Solomon D. From papanicolaou to Bethesda: The rationale for a new cervical cytologic classification. *Obstet Gynecol* 1991; 77 (5): 779-782.
- 12 Syrjanen K, Kataja V, Yliskoski M, Chang F, Syrjanen S, Saarikoski S. Natural history of cervical human papillomavirus lesions does not substantiate the biologic relevance of the Bethesda System. *Obstet Gynecol* 1992; 5 (1): 675-682.
- 13 Giacomini G, Simi U. Nomenclature for the cytodiagnosis of cervical intraepithelial lesions. *Acta Cytol* 1991; 35 (5): 657-659.
- 14 Sherman M E, Schiffman M H, Erozan Y S, Wacholder S, Kurman R J. The Bethesda System. *Arch Pathol Lab Med* 1992; 116: 1155-1158.
- 15 Anderson D J, Flannelly G M, Kitchener H C, Fisher P M, Mann E M, Campbell M K et al. Mild and moderate dyskaryosis: Can women be selected for colposcopy on the basis of social criteria? *BMJ* 1992; 305: 84-87.
- 16 Tabbara S, Saleh A M, Andersen W A, Barber S R, Taylor P T, Crum C P. The Bethesda classification for squamous intraepithelial lesions: Histologic, cytologic and viral correlates. *Obstet Gynecol* 1992; 79 (3): 338-346.
- 17 Solomon D. Does the Bethesda System promote or endanger the quality of cervical cytology? *Acta Cytol* 1990; 34 (3): 456-458.
- 18 Kraemer B B. Does the Bethesda System promote or endanger the quality of cervical cytology? *Acta Cytol* 1990; 34 (3): 458-459.
- 19 Breiteneker G, Gitsch G. What's new in diagnoses and treatment of HPV-associated cervical lesions. *Path Res Pract* 1992; 188: 242-247.
- 20 Östör A G. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: A critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12 (2): 186-192.
- 21 Genest D R, Stein L, Cibas E, Sheets E, Zitz J C, Crum C P. A binary (Bethesda) system for classifying cervical cancer precursors: Criteria, reproducibility and viral correlates. *Hum Pathol* 1993; 24 (7): 730-736.
- 22 Davey D D, Nielsen M L, Frable W J, Rosenstock W, Lowell D M, Kraemer B B. *Arch Pathol Lab Med* 1993; 117: 1193-1198.