

Małgorzata Piskorz-Szymendera¹, Aleksandra Zielińska²,
Robert Stanek³, Witold Kędzia⁴, Stefan Sajdak⁵, Tomasz Opala³

Received: 10.10.2012

Accepted: 26.10.2012

Published: 30.11.2012

Analiza wartości porównawczej dwóch systemów diagnostyki patologii szyjki macicy Papanicolaou i TBS wybranej populacji kobiet z regionu Wielkopolski

Comparative analysis of Papanicolaou and TBS classification systems in the detection of cervical pathology in selected population of women from the Wielkopolska area

Анализ сравнительного значения двух систем диагностики патологии шейки матки Papanicolaou и TBS у избранной популяции женщин из региона Великой Польши

¹ Zakład Praktycznej Nauki Położnictwa, WNoZ, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

² Katedra Profilaktyki Zdrowotnej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

³ Katedra Zdrowia Matki i Dziecka, WNoZ, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

⁴ Klinika Onkologii Ginekologicznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

⁵ Klinika Ginekologii Operacyjnej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Correspondence to: Zakład Praktycznej Nauki Położnictwa, WNoZ, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Polna 33, 60-535 Poznań

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Celem pracy była ocena skuteczności programu profilaktyki raka szyjki macicy w identyfikacji patologii na podstawie dwóch systemów klasyfikacji rozmazów cytologicznych: Papanicolaou i The Bethesda System. Badaniem objęto kobiety uczestniczące w Populacyjnym Programie Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy, które nie miały wykonanego badania cytologicznego co najmniej przez trzy lata w ramach usług medycznych finansowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Badania przeprowadzono od lipca 2004 do grudnia 2006 roku wśród mieszkanki województwa wielkopolskiego. Analizą objęto łącznie 12 314 kobiet w wieku od 25 do 59 lat. Cytologiczne badania przesiewowe u 12 314 kobiet wykonano w oparciu o dwie klasyfikacje cytologiczne: Papanicolaou oraz The Bethesda System. W analizowanej grupie badanych 99% stanowiły prawidłowe wyniki cytologiczne, a 1% – nieprawidłowe. W klasyfikacji Papanicolaou sformułowano 55 nieprawidłowych wyników cytologicznych, a w systemie TBS – 120. Weryfikacja histopatologiczna kobiet z nieprawidłowymi wynikami oceny rozmazu cytologicznego wg Papanicolaou pozwoliła na rozpoznanie 14 nowotworów szyjki macicy i 31 zmian odpowiadających śródblonkowej neoplazji szyjki macicy o różnym stopniu zawansowania. Podobnie przedstawia się weryfikacja histopatologiczna wycinków tkankowych pobranych od kobiet z nieprawidłowym wynikiem oceny rozmazu cytologicznego wg TBS – pozwoliła na rozpoznanie 13 nowotworów szyjki macicy i 31 zmian śródblonkowej neoplazji szyjki macicy o różnym stopniu zawansowania.

Słowa kluczowe: program, profilaktyka, zachorowalność, cytologia, rak szyjki macicy

Summary

The aim of this paper was to evaluate the efficacy of cervical cancer prevention program in detection of the pathology based on two systems of classification of cytological smears: the Papanicolaou and The Bethesda System. The study encompassed women participating in the Population Cervical Cancer Prevention and Screening Program, not undergoing cytological exams for at least 3 years in the scope of screening tests reimbursed and provided by the National Health Fund. The study lasted since July 2004 thru December 2006 and recruited female residents of the Wielkopolska voivodeship. Overall, 12 314 women aged 25-59 were included in final analysis. Cytological screening was performed using the Papanicolaou or the Bethesda classification systems. In this population, 99% of results obtained were normal while 1% was pathological. There were 55 abnormal smears assessed using the Papanicolaou classification and 120 abnormal smears when assessed using the Bethesda system. Histological verification of women with abnormal smear in the Papanicolaou group revealed 14 cases of cervical cancer and 31 lesions consistent with intraepithelial neoplasia at various clinical stages. Corresponding figures in the Bethesda group were 13 cervical cancers and 31 intraepithelial neoplastic lesions at various clinical stages.

Key words: program, prevention, morbidity, cytology, cervical cancer

Содержание

Цель работы – дать оценку эффективности программы профилактики рака шейки матки при идентификации патологии на основании двух систем классификации цитологических мазков: Papanicolaou и The Bethesda System. В исследование включили женщин, участвующих в Программе профилактики рака шейки матки, у которых не производили цитологического анализа в течение как минимум трех лет в рамках медицинских услуг, финансируемых Национальным фондом здравоохранения. Исследования проводили с июля 2004 по декабрь 2006 года среди жительниц Великопольского воеводства. Анализом были охвачены в общей сложности 12 314 женщин в возрасте от 25 до 59 лет. Цитологические скрининговые исследования у 12 314 женщин провели на основании двух цитологических классификаций: Papanicolaou и The Bethesda System. В анализируемой группе испытуемых правильные цитологические результаты составили 99%, неправильные – 1%. По классификации Papanicolaou формулировали 55 неправильных цитологических результатов, а по системе TBS – 120. Гистопатологическая проверка женщин с неправильными результатами соответственно оценке цитологического мазка по Papanicolaou позволила распознать 14 новообразований шейки матки и 31 изменение, соответствующее эндотелиальной эндоплазии шейки матки с разной степенью тяжести заболевания. Подобным образом представленная гистопатологическая проверка тканевого материала, полученного путем биопсии у женщин с неправильным результатом оценки цитологического мазка по TBS, позволила распознать 13 опухолей шейки матки и 31 изменение эндотелиальной неоплазии шейки матки с разной стадией развития.

Ключевые слова: программа, профилактика, заболеваемость, цитология, рак шейки матки

WSTĘP

Zachorowalność i umieralność na raka szyjki macicy nadal stanowi istotny problem społeczny w Polsce. Według Krajowego Rejestru Nowotworów z 2006 roku rak szyjki macicy jest szóstym co do częstości występowania i czwartym pod względem umieralności nowotworem złośliwym u kobiet. W 2006 roku w Polsce zarejestrowano 3226 nowych przypadków tego schorzenia i 1824 zgony kobiet spowodowane rakiem szyjki macicy⁽¹⁾.

Prowadzone od wielu lat prace zmierzają do zmniejszenia zapadalności na ten nowotwór. Od początku lat 50. powszechnie wykonuje się rozmazy cytologiczne w ramach badań przesiewowych w programie profilaktyki i wczesnego wykrywania raka szyjki macicy. Na przełomie lat 60. i 70. w krajach skandynawskich zainicjowano pierwsze masowe programy badań przesiewowych dla wykrywania raka szyjki macicy, czego efektem

INTRODUCTION

Morbidity and mortality associated with cervical cancer still pose a considerable social problem in Poland. According to 2006 National Cancer Registry data, cervical cancer was the sixth most common malignancy as to incidence and the fourth commonest cause of death in the females. That year brought 3226 new cases and 1824 deaths associated with cervical cancer⁽¹⁾.

Several years' long research aim at reducing the incidence of this tumor. Since early '50s, large-scale cytological smears are being performed in the scope of screening programs of prevention and early detection of cervical cancer. At the turn of the '60s and '70s, Scandinavian countries have started first large-scale screening programs aiming at detection of cervical cancer, which resulted in a 60-80% reduction of mortality in women participating therein⁽²⁾.

było zmniejszenie od 60% do 80% śmiertelności wywołanej tym nowotworem w populacji kobiet objętych badaniem⁽²⁾.

W Polsce przez szereg lat prowadzono bierny skrining raka szyjki macicy. Pierwsze aktywne programy skriningu cytologicznego szyjki macicy zaczęto wprowadzać pod koniec lat 80. ubiegłego stulecia, jednak swoim zasięgiem obejmowały one małe obszary naszego kraju. W 2005 roku wprowadzono Populacyjny Program Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy spełniający wszystkie kryteria skriningu zgodnie z założeniami Europejskiego Kodeksu Walki z Rakiem.

Podstawowym narzędziem przeprowadzania badań skriningowych raka szyjki macicy są badania cytologiczne. Rozmaz cytologiczny spełnia kryteria WHO dla metody badań przesiewowych, gdyż jest tani i prosty w wykonaniu, akceptowany przez kobiety i osoby badające, a co najważniejsze jego zastosowanie umożliwia wykrycie stanów przednowotworowych. Na świecie do oceny rozmazów cytologicznych wykorzystuje się dwa systemy: The Bethesda System oraz klasyfikację Papanicolaou⁽³⁾.

W Polsce ze względu na niedawno powstały Populacyjny Program Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy ocenę cytologiczną przeprowadzano w systemie TBS i Papanicolaou do 2009 roku. Zastosowanie równoległe obu systemów miało charakter edukacyjny i zostało wprowadzone na okres przejściowy w celu lepszego zrozumienia wyniku rozmazu cytologicznego przez pacjentkę uczestniczącą w etapie podstawowym Programu. Aktualnie oceny rozmazów cytologicznych w Polsce dokonuje się wyłącznie przy zastosowaniu klasyfikacji wg TBS.

Pomimo postępu w profilaktyce raka szyjki macicy, jakie przyniosło odkrycie Papanicolaou, obecnie klasyfikacja ta nie spełnia wymagań nowoczesnej diagnostyki cytologicznej. Uważa się, iż nie oddaje „współczesnego rozumienia” neoplazji szyjki macicy, nie ma odniesienia do terminologii histopatologicznej. Chęć ulepszenia stosowanego od lat systemu stała się powodem opracowania nowej klasyfikacji cytologicznej, którą ogłoszono w 1988 roku w Bethesda (USA). System ten został zaakceptowany przez National Cancer Institute jako The Bethesda System, w 1998 roku zmodyfikowany i jeszcze raz ulepszony w 2001 roku^(4,5). Twórcy nowej klasyfikacji podkreślają, iż formułowanie w opisowy sposób wyniku wymazu cytologicznego nie jest badaniem laboratoryjnym, a rodzajem konsultacji lekarskiej pomiędzy patomorfologiem a klinicystą. W licznych badaniach udowodniono, iż wykrywalność zmian w rozmazach cytologicznych zależy od ich jakości. System Bethesda pozwala na analizę raportu cytologicznego pod względem trzech elementów oceny: prawidłowości pobrania materiału podczas badania, prawidłowości opisywanych komórek oraz wskazań dotyczących dalszego postępowania obserwacyjnego, diagnostycznego, terapeutycznego w zależności od wyniku cytologicznego⁽⁶⁻⁸⁾.

In Poland, passive screening of cervical cancer has been used for many years. First active programs for cytological screening of cervical cancer were introduced by late '80s of the past century, but their extent was limited to selected areas of the country only. A nationwide Population Cervical Cancer Prevention and Screening Program, fulfilling all screening criteria defined by the European Code Against Cancer, has been introduced in 2005.

The basic tool for population-wide cervical cancer screening are cytological studies. Cytological smear fulfills the WHO criteria for screening tests as it is inexpensive and simple to perform, is accepted by both examined and examiners and, most importantly, enables detection of precancerous conditions. Currently, cytological smears are evaluated based on either the Bethesda or the Papanicolaou classification systems⁽³⁾.

In Poland, within the scope of the recently launched Population Cervical Cancer Prevention and Screening Program until 2009 cytological tests have been evaluated based on both the TBS and the Papanicolaou systems. Simultaneous use of both systems was educational and short-termed in purpose, in order to improve understanding of results of cytological study by patients participating in the preliminary phase of the program. Currently in Poland, cytological smears are assessed using the TBS classification system only.

In spite of considerable progress in the prevention of cervical cancer resulting from the Papanicolaou's discovery, this classification does not fulfill the requirements of modern cytological diagnostics. In general opinion, it does not reflect current concepts of cervical neoplasia and does not relate to modern histopathological terminology. The desire to improve the traditional system has led to the development of a new cytological classification, presented in 1988 in Bethesda, USA. The system has been accepted by the National Cancer Institute as The Bethesda System was subsequently modified in 1998 and again in 2001^(4,5).

Authors of the new classification emphasize that descriptively presented findings of cytological smear is no longer a lab test but rather a kind of medical consultation between pathologist and clinician. Several studies have demonstrated that sensitivity of cytological smears is determined by their quality. The Bethesda system enables an analysis of cytological report considering three issues: correctness of specimen collection during gynecological exam, attributes of cells observed and indications concerning future course of action, i.e. observation, diagnosis or therapy, depending on the cytological result⁽⁶⁻⁸⁾.

This paper aimed to compare the results of screening cytological tests assessed based on Papanicolaou (PAP) and Bethesda (TBS) classification systems.

The study was performed by identifying probable cervical pathology using the PAP and the TBS evaluation systems and subsequent histological verification of abnormal cytological findings.

Celem pracy było porównanie wyników przesiewowych badań cytologicznych na podstawie klasyfikacji Papanicolaou (Pap) i The Bethesda System (TBS).

Cel realizowano poprzez identyfikację prawdopodobnej patologii szyjki macicy przy zastosowaniu klasyfikacji Pap i TBS oraz weryfikację histopatologiczną nieprawidłowych wyników cytologicznych.

MATERIAŁ I METODA

Badaniem objęto kobiety uczestniczące w Populacyjnym Programie Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy, które nie miały wykonanego badania cytologicznego co najmniej przez trzy lata w ramach usług medycznych finansowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Kobiety do profilaktycznych badań cytologicznych były rekrutowane poprzez imienne zaproszenia na badania, kampanię medialną w telewizji i radiu, ogłoszenia w lokalnej prasie, zakładach pracy, urzędach, jednostkach opieki zdrowotnej.

Badania przeprowadzono od lipca 2004 do grudnia 2006 roku wśród mieszkanki województwa wielkopolskiego. Analizą objęto łącznie 12 314 kobiet w wieku od 25 do 59 lat. Badania etapu podstawowego Programu, polegające na pobieraniu wymazów cytologicznych, wykonano w następujących placówkach służby zdrowia: Szpital Ginekologiczno-Położniczy – Pracownia Patofizjologii Szyjki Macicy (Poznań), Vitamed (Poznań), Euro-medicus (Poznań), Hipokrates (Poznań), Poradnie Lekarskie „Gaja” (Poznań), Centrum Diagnostyki, Ginekologia, Położnictwo (Poznań), Gutmed (Poznań), SPZOZ Centrum Profilaktyki Medycznej i Promocji Zdrowia (Krotoszyn), NZOZ – Centrum Opieki nad Kobiętą „Lekarz” (Wolsztyn), Medeor (Leszno), Medix (Kalisz), Panakeja (Leszno), Femina (Leszno), NZOZ „Medicor” (Ostrów Wielkopolski).

U wszystkich kobiet materiał komórkowy pobierano szczoteczką typu Cervex-Brush z tarczy i kanału szyjki macicy. Po pobraniu materiał był przenoszony na szkiełko podstawowe, oznaczone numerem zgodnym z danymi klinicznymi dotyczącymi pacjentki, odnotowanymi na karcie badania cytologicznego wraz z wywiadem ginekologicznym. Następnie preparat był umieszczony w 96% alkoholu etylowym, skażonym eterem, co najmniej przez 10 minut. Tak przygotowane preparaty cytologiczne wraz z dokumentacją przesyłano do Pracowni Patofizjologii Szyjki Macicy Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, gdzie podlegały dalszej obróbce – barwieniu metodą Papanicolaou.

Wybarwione rozmazy cytologiczne poddawano ocenie mikroskopowej i następnie klasyfikowano według systemu Papanicolaou i The Bethesda System. Za nieprawidłowe wyniki w klasyfikacji Papanicolaou uznano stopnie cytologiczne IIIb, IV i V, natomiast w systemie TBS: ASC-US, ASC-H, AGUS, LSIL, HSIL i ACIS, AGC, rak.

MATERIAL AND METHOD

The study encompassed women participating in the Population Cervical Cancer Prevention and Screening Program, who did not undergo cytological tests in the scope of medical services provided by the National Health Fund for at least 3 years. Women were recruited by individual invitation, by medial campaign in the TV, radio and local newspapers, offices, healthcare facilities and workplace. Tests lasted since July 2004 thru December 2006, encompassing residents of the Wielkopolska region. A total of 12 314 women entered the study, aged 25 to 59.

The first phase of the program, i.e. collection of cytological smear samples at the following healthcare facilities: Gynecologic-Obstetric Clinical Hospital – Uterine Cervical Pathology Unit (Poznań), Vitamed (Poznań), Euro-medicus (Poznań), Hipokrates (Poznań), “Gaja” Clinics (Poznań), Gynecology and Obstetrics Diagnostic Center (Poznań), Gutmed (Poznań), SPZOZ – Prevention and Health Promotion Center (Krotoszyn), NZOZ “Doctor” – Women’s Health Care Center (Wolsztyn), Medeor (Leszno), Medix (Kalisz), Panakeja (Leszno), Femina (Leszno), NZOZ “Medicor” (Ostrów Wielkopolski). In all cases, cellular material from the vaginal part and the cervical canal was obtained using the Cervex-Brush device. Upon collection, the sample was placed on basal glass, indexed according to clinical data of each patient, denoted also in her cytological examination chart including also her gynecologic history.

Next, samples were immersed in ether-contaminated 95% ethanol for at least 10 minutes. Cytological specimens prepared in this way and corresponding documents were then sent to Uterine Cervical Pathology Unit of the Gynecologic-Obstetric Clinical Hospital of the Medical University in Poznań, where they underwent further work-up, i.e. the Papanicolaou staining.

Stained cytological preparations were subjected to microscopic evaluation and were classified using both the Papanicolaou and the Bethesda systems. Abnormal were considered cytological specimens defined as grades IIIb, IV and V (Papanicolaou) and grades ASC-US, ASC-H, AGUS, LSIL, HSIL, ACIS, AGS and cancer (Bethesda). Women with pathological cytology findings were referred to the Uterine Cervical Pathology Unit for colposcopy and guided biopsy using a digital videocolposcope (Mediom + Optimus VC-101). Thus obtained tissue samples were sent to the Pathology Unit of Gynecologic-Obstetric Clinical Hospital of the Medical University in Poznań.

RESULTS

The study encompassed 12 314 women from the Wielkopolska region, aged 25-59 (mean age 46).

Age distribution of women examined is presented in table 1. Cytological screening performed in 12 314 women was based on two classification systems – the Papanicolaou

Kobiety z nieprawidłowym wynikiem cytologicznym były kierowane do Pracowni Patofizjologii Szyjki Macicy, gdzie wykonywano kolposkopię wraz z celowaną biopsją przy użyciu wideokolposkopu cyfrowego VC-101 (Mediom + Optimus). Następnie pobrany materiał tkankowy z szyjki macicy przesyłano do Pracowni Patomorfologicznej Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

WYNIKI

Badaniem objęto 12 314 kobiet z województwa wielkopolskiego w przedziale wiekowym od 25 do 59 lat. Średnia wieku badanych kobiet wynosiła 46 lat.

Przedział wiekowy badanych kobiet przedstawiono w tabeli 1.

Cytologiczne badania przesiewowe u 12 314 kobiet wykonano w oparciu o dwie klasyfikacje cytologiczne: Papanicolaou oraz The Bethesda System. W analizowanej grupie badanych 99% stanowiły prawidłowe wyniki cytologiczne, 1% – nieprawidłowe. W klasyfikacji Papanicolaou sformułowano 55 nieprawidłowych wyników cytologicznych, a w systemie TBS – 120.

Według klasyfikacji Papanicolaou dla kobiet z rozpoznaniem cytologicznym IIIa przypisano 51 wyników ASC-US systemu TBS, 4 wyniki LSIL i 11 wyników AGUS. Dla rozpoznania cytologicznego IIIb klasyfikacji Papanicolaou przypisano w systemie TBS 27 LSIL, 14 HSIL, 1 AGUS i 2 rozpoznania ACIS. Dla rozpoznania cytologicznego IV wg systemu Papanicolaou sformułowano 8 HSIL i 2 ACIS w ocenie cytologicznej wg TBS. Dane przedstawia tabela 2.

Weryfikacja histopatologiczna kobiet z nieprawidłowymi wynikami oceny rozmazu cytologicznego wg Papanicolaou pozwoliła na rozpoznanie 14 nowotworów szyjki macicy, w tym 2 raków płaskonabłonkowych inwazyjnych, 11 raków płaskonabłonkowych przedinwazyjnych i 1 gruczolakoraka.

Przedział wiekowy <i>Age group</i>	Liczność <i>No. of patients</i>	Procent
25-35	2092	17,0%
36-46	3435	27,9%
47-59	6787	55,1%
Suma <i>Total</i>	12 314	100,0%

Tabela 1. Liczba badanych kobiet w poszczególnych przedziałach wiekowych

Table 1. Number of women examined in particular age groups

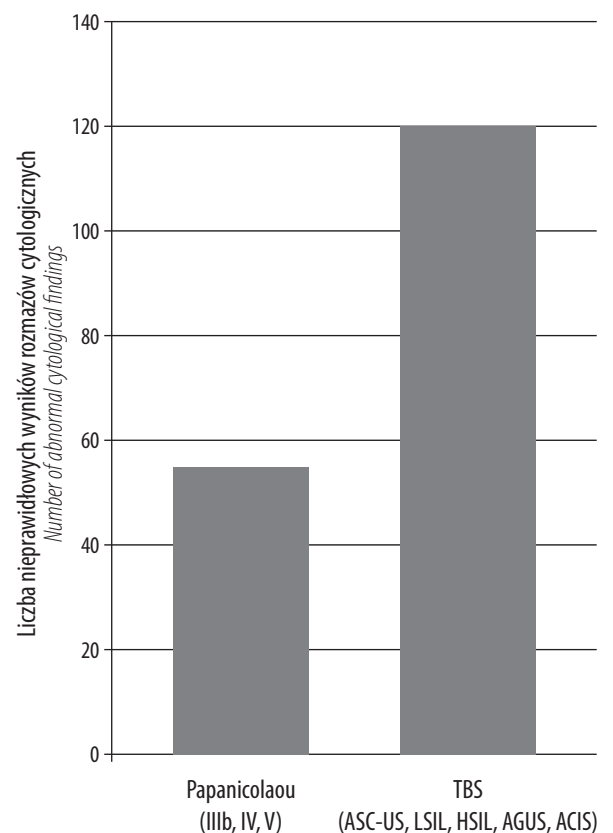
and the Bethesda. Overall, 99% of cytological smears were considered normal and only 1% – pathological. The Papanicolaou system yielded 55 pathological results and the Bethesda system – 120.

Among women classified as IIIa by the Papanicolaou system, assessment using the Bethesda classification yielded 51 ASC-US cases, 4 LSIL cases and 11 AGUS cases. Papanicolaou class IIIb was diagnosed in 27 LSIL, 14 HSIL, 1 AGUS and 2 ACIS cases. Papanicolaou class IV was diagnosed in 8 HSIL and 2 ACIS cases. Respective data are presented in table 2.

Histological verification of women with pathological smear findings based on the Papanicolaou classification enabled the detection of 14 cervical tumors, including 2 invasive planoepithelial cancers and 1 adenocarcinoma. In this group were also 31 lesions consistent with intraepithelial cervical neoplasia, including 8 CIN1, 12 CIN2 and 11 CIN3.

Histological verification of 49 patients with cytology defined as IIIa and pathological TBS findings did not confirm any cervical pathology. Respective data are presented in fig. 2.

Sensitivity of Papanicolaou-based screening tests in terms of ability to detect and diagnose cervical pathol-



Rys. 1. Nieprawidłowe wyniki cytologiczne klasyfikowane według Pap i TBS

Fig. 1. Abnormal cytological findings obtained when using Papanicolaou and TBS classification systems

1)			2)		
IIIa	ASC-US	51	ASC-US	IIIa	51
	LSIL	4		IIIb	0
	HSIL	0		IV	0
	AGUS	11	LSIL	IIIa	4
	ACIS	0		IIIb	27
IIIb	ASC-US	0	HSIL	IV	0
	LSIL	27		IIIa	0
	HSIL	14		IIIb	14
	AGUS	1	IV	8	
	ACIS	2	AGUS	IIIa	11
IV	ASC-US	0		IIIb	1
	LSIL	0	IV	0	
	HSIL	8	ACIS	IIIa	0
	AGUS	0		IIIb	2
	ACIS	2	IV	2	

Tabela 2. Liczba nieprawidłowych wyników cytologicznych wg klasyfikacji Papanicolaou (1) i TBS (2)

Table 2. Number of abnormal cytological findings obtained using the Papanicolaou (1) and the TBS (2) classification systems

Rozpoznano również w tej klasyfikacji 31 zmian odpowiadających śród błonkowej neoplazji szyjki macicy, w tym 8 CIN1, 12 CIN2 i 11 CIN3.

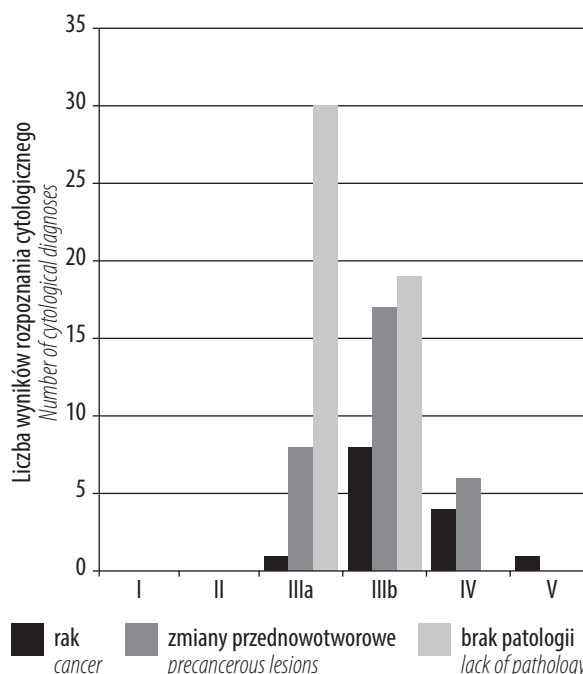
Weryfikacja histopatologiczna 49 pacjentek z rozpoznaniem cytologicznym IIIa i nieprawidłowym wynikiem wg TBS nie potwierdziła patologii szyjki macicy. Wyniki przedstawia rys. 2.

Czułość wykrycia i rozpoznania patologii szyjki macicy w badaniach przesiewowych opartych na klasyfikacji Papanicolaou wynosiła 80%, swoistość – 61%, dodatnia wartość predykcyjna – 65%, a ujemna – 76%.

Weryfikacja histopatologiczna wycinków tkankowych pobranych od kobiet z nieprawidłowym wynikiem oceny rozmazu cytologicznego wg TBS pozwoliła na rozpoznanie 13 nowotworów szyjki macicy, w tym 2 raków płaskonabłonkowych inwazyjnych, 10 raków płaskonabłonkowych przedinwazyjnych i 1 gruczolakoraka.

Śródnabłonkową neoplazję szyjki macicy w tym systemie zidentyfikowano w następujący sposób: 8 CIN1, 12 CIN2 i 11 CIN3.

Brak patologii w wyniku weryfikacji histopatologicznej stwierdzono u 49 pacjentek. Dwadzieścia siedem kobiet uczestniczących w Populacyjnym Programie Profilaktyki i Wczesnego Wykrywania Raka Szyjki Macicy mających nieprawidłowy wynik cytologiczny według TBS nie zgłosiło się do diagnostyki pogłębionej. Wyniki zawiera rys. 3. Czułość wykrycia i rozpoznania patologii szyjki macicy w badaniach skriningowych opartych na klasyfikacji TBS wynosiła 45%, swoistość – 100%, dodatnia wartość predykcyjna – 100%, a ujemna – 99%.



Rys. 2. Wyniki histopatologiczne według klasyfikacji Papanicolaou
Fig. 2. Histopathological findings based on Papanicolaou classification

ogy was 80%, specificity – 61%, their positive predictive value being 65%, and negative predictive value – 76%.

Histological verification of tissue samples obtained in women with abnormal cytological smears according to the Bethesda system enabled detection of 13 cervical malignancies, including 2 invasive planoepithelial cancers, 10 preinvasive planoepithelial cancers and 1 adenocarcinoma. According to this system, intraepithelial cervical neoplasia has been identified at grades 8 CIN1, 12 CIN2 and 11 CIN3.

In 49 cases, histological verification has not confirmed any pathology. Nevertheless, 27 women with abnormal TBS results did not present for an in-depth diagnostic workup. The data are presented in fig. 3.

Sensitivity of detection of cervical pathology in TBS-based screening tests was 45%, specificity – 100%, positive predictive value – 100%, and negative predictive value – 99%.

DISCUSSION

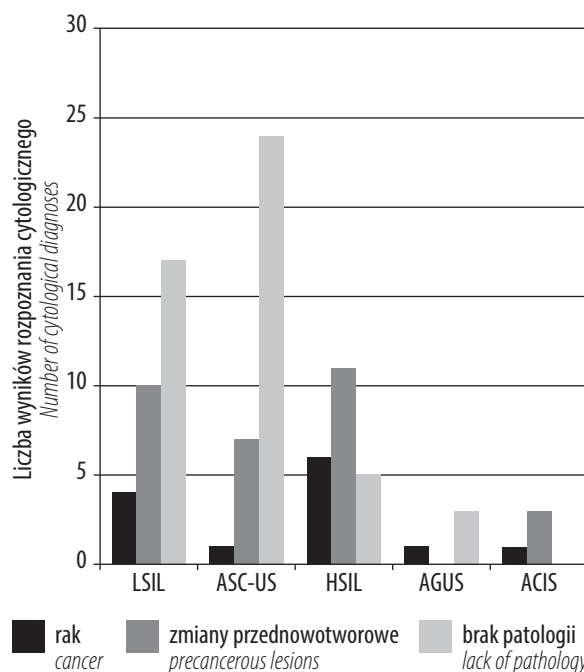
Preventive screening tests aiming at early detection of cervical cancer have been performed at the Bydgoszcz Oncology Center since 2001 thru 2004. Overall, 33 415 cytological studies have been performed in women aged 30 to 60, accounting for 7.69% of the entire female population in the Kujawsko-Pomorskie voivodeship. Normal cytological results accounted for 99.7% and abnormal – for 0.33% of the population studied. Histopathological verification of 109 patients with an abnormal cytology

OMÓWIENIE

W latach 2001-2004 w Centrum Onkologii w Bydgoszczy przeprowadzono profilaktyczne badania przesiewowe w kierunku wykrycia raka szyjki macicy. Wykonano 33 415 badań cytologicznych u kobiet w przedziale wiekowym od 30 do 60 lat, co stanowiło 7,69% populacji kobiet w województwie kujawsko-pomorskim. Prawidłowe wyniki cytologiczne stanowiły 99,7%, nieprawidłowe – 0,33% przebadanej grupy kobiet. U 109 pacjentek z nieprawidłowym wynikiem cytologicznym po weryfikacji histopatologicznej wykryto 34 przypadki CIN1, 13 przypadków CIN2, 13 przypadków CIN3 i 24 przypadki raka. W grupie cytologicznej Pap III mieściło się 13 przypadków raka szyjki macicy⁽⁹⁾.

Rekosz i wsp. w latach 1988-2002 w ramach populacyjnego programu przesiewowego przebadali 246 779 kobiet z gminy Mokotów i warszawskiej dzielnicy Ursynów w przedziale wiekowym od 30 do 60 lat⁽¹⁰⁾. Do badań, w odpowiedzi na imienne zaproszenia, zgłosiło się 68,2% kobiet. W weryfikacji histopatologicznej nieprawidłowych wyników cytologicznych u 30 kobiet rozpoznano raka inwazyjnego szyjki macicy, u 70 badanych pacjentek zdiagnozowano raka przedinwazyjnego, a u 125 – śródnaślątkową neoplazję średniego i dużego stopnia.

W odróżnieniu od przeprowadzonych przez nas badań w cytowanym powyżej doniesieniu zwraca uwagę bardzo zbliżony odsetek wyników nieprawidłowych uzyskanych w toku oceny preparatów w obu klasyfikacjach: 4% wg klasyfikacji Papanicolaou i 6% wg TBS. W badaniach zrealizowanych na potrzeby niniejszej pracy liczba wyników nieprawidłowych w sensie onkologicznym była znacznie wyższa w ocenie wg klasyfikacji TBS (120) niż wg Papanicolaou (55). Wydaje się, że wynika to między innymi z faktu wprowadzenia nowych, opisowych rozpoznań cytologicznych w klasyfikacji wg TBS, takich jak ASC-US, ASC-H czy AGUS, które faktycznie nie mają odzwierciedlenia w klasyfikacji wg Papanicolaou. Potwierdzeniem tej tezy jest zestawienie poszczególnych rozpoznań cytologicznych sformułowanych w obu klasyfikacjach, zawarte w tabeli 2. Zarówno dla pacjentek z wynikami oceny cytologicznej ASC-US, jak i AGUS prawie 100% odpowiadających im rozpoznań cytologicznych wg Papanicolaou stanowił stopień IIIa. Wraz ze wzrostem obecności cech obrazu morfologicznego przemawiających za prawdopodobną patologią szyjki macicy następowało obniżanie liczby omawianych obrazów cytologicznych kwalifikowanych jako III lub ASC-US. Dla żadnego stopnia cytologicznego IV wg Papanicolaou nie sformułowano rozpoznania cytologicznego ASC-US wg TBS i dla żadnego HSIL wg TBS nie sformułowano rozpoznania cytologicznego IIIa wg Papanicolaou (tabela 2). Ponownie powraca w tym miejscu teza o arbitralnym, niepoprzedzonym szkoleniem wprowadzeniu w Polsce klasyfikacji wg TBS. Te obserwowane w wynikach badań bardzo częste zestawienie odpowiadających sobie wyników



Rys. 3. Wyniki histopatologiczne według klasyfikacji Papanicolaou
Fig. 3. Histopathological findings based on TBS classification system

yielded 34 CIN1 cases, 13 CIN2 cases, 13 CIN3 cases and 24 cancers. The PAP III cytology group contained 13 cases of cervical cancer⁽⁹⁾.

Since 1988 thru 2002, Rokosz et al. examined 246 779 female residents of Warsaw districts Ursynów and Mokotów, aged 30-60⁽¹⁰⁾. Responding to individual invitation, 68.2% of the women presented for the examination. Upon histological verification of abnormal cytological results, 30 women were diagnosed with an invasive cervical cancer, 70 with a preinvasive cancer and 125 – with moderate to severe intraepithelial neoplasia.

As opposed to our results, the abovementioned report showed a very similar proportion of abnormal results obtained using both classifications systems, i.e. 4% and 6% with Papanicolaou and TBS systems, respectively. Data obtained when performing this study indicate that the number of oncologically suspicious results was significantly higher when using the TBS than the Papanicolaou system (120 vs. 55, respectively). Apparently this may be due, in part, to the introduction of new, descriptive cytological diagnoses by the former, e.g. ASC-US, ASC-H or AGUS, which in fact have no equivalents in the Papanicolaou classification. To support this thesis, particular diagnoses obtained using both systems have been juxtaposed in table 2. In both cytological classes ASC-US and AGUS, nearly 100% of corresponding Papanicolaou classes were IIIa. Increasing incidence of morphological features indicating a probable cervical pathology correlated with a decreasing number of cytological images qualified as PAP III or TBS ASC-US. None of PAP class

rozpoznań cytologicznych IIIa wg Papanicolaou i ASC-US wg TBS uwypukla słabość klasyfikacji Papanicolaou, która nie stwarza możliwości opisu cech obrazu cytologicznego charakterystycznych dla infekcji wirusowej HPV. Z kolei rozpoznanie ASC-US wg TBS jest często wykorzystywane przez doświadczonych cytotechników do sygnalizowania niebezpieczeństwa związanego z potencjalną infekcją nabłonka szyjki macicy wywołaną onkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego. Najważniejszym celem badań skriningowych jest identyfikacja kobiet z nieprawidłowymi wynikami badań cytologicznych i ich weryfikacja. W klasyfikacji Papanicolaou wśród badanych 12 314 kobiet prawidłowe wyniki cytologiczne uzyskano u 10 182 (82,7%) kobiet. Wyniki nieprawidłowe stwierdzono u 2132 (18,3%) kobiet, w tym w grupie cytologicznej IIIa – u 2077 (16,90%), IIIb – u 44 (0,90%), a podejrzenie zaawansowanej patologii u 11 (0,4%) kobiet. Podobnie jak w cytowanych powyżej badaniach Mierzwy i wsp. oraz Rokosz i wsp., również w analizach przeprowadzonych na potrzeby niniejszej pracy najczęstszym nieprawidłowym rozpoznaniem cytologicznym wg Papanicolaou był stopień IIIa.

Weryfikacja histopatologiczna wycinków tkankowych pobranych od kobiet z nieprawidłowym wynikiem oceny rozmazu cytologicznego wg Papanicolaou pozwoliła na rozpoznanie 14 raków szyjki macicy, w tym 2 raków płaskonabłonkowych inwazyjnych, 11 raków płaskonabłonkowych przedinwazyjnych i 1 gruczolakoraka.

Według Prinsena i wsp. czułość badań cytologicznych realizowanych wg klasyfikacji TBS wynosi 55,4%, natomiast swoistość – 96,8%⁽¹¹⁾. W doniesieniach piśmiennictwa krajowego i zagranicznego czułość cytodiagnostyki realizowanej zarówno wg klasyfikacji Papanicolaou, jak i TBS zamyka się w przedziale od 55% do 73%. Należy pamiętać, że czułość ta dotyczy cytodiagnostyki prowadzonej z wykorzystaniem tzw. podłoża płynnego, która jest źródłem znacznie lepszych, pod względem technicznym i diagnostycznym, preparatów cytologicznych w porównaniu z konwencjonalną cytodiagnostyką. Wskaźniki prognostyczne ujęte w pracy w przypadku wykrywania patologii szyjki macicy przedstawiały się następująco: czułość metody dla klasyfikacji Papanicolaou wyniosła 80%, swoistość – 61%, predykcyjna wartość dodatnia – 65%, ujemna wartość predykcyjna – 76%. Z kolei dla systemu TBS czułość wyniosła zaledwie 45%, a specyficzność aż 100%; adekwatnie wartość predykcyjna dodatnia równa jest 100%, a wartość predykcyjnie ujemna – 99%. Jeżeli chodzi o czułość i swoistość testu cytologicznego, dane zawarte w niniejszej pracy są porównywalne z danymi innych autorów⁽¹¹⁻¹³⁾. Wytlumaczeniem niższej czułości cytodiagnostyki realizowanej wg klasyfikacji TBS może być wielokrotnie już podkreślane arbitralne wprowadzenie systemu TBS w Polsce, które nie było poprzedzone obowiązkowymi dla cytodiagnostów – skrynerów szkoleniami. Należy zauważyć fakt, że certyfikaty dla cytodiagnostów nadawane przez KIDL (Krajową

IV cases was classified as TBS ASC-US and none of TBS HSIL cases was classified as PAP IIIa (table 2). At this point, noteworthy is again the issue of an arbitrary implementation of TBS classification system in Poland, not preceded by any educational campaign. Such a frequently observed opposition of corresponding cytological diagnoses IIIa (PAP) and ASC-US (TBS) highlights the shortcomings of the former, which does not provide the opportunity to describe cytological features possibly indicating an HPV infection. On the other hand, the latter is often used by experienced cytologists to signal dangers associated with possible infection of cervical epithelium by oncogenic types of human papilloma virus. The most important aim of screening tests is identification of women with abnormal cytology and their verification. Using the Papanicolaou classification, normal cytology was seen in 10 182 out of 12 314 (82.7%) of women studied. Pathological results were obtained in 2132 out of 12 314 (18.3%) women, including 2077/12 314 (16.90%) in the IIIa group and 44/12 314 (0.90%) in the IIIb group, while advanced pathology was diagnosed 11 out of 12 314 (0.4%) women. Similar to the abovementioned studies by Mierzwa et al. and Rokosz et al., our results also indicate that the most frequent abnormal cytological diagnosis was PAP IIIa.

In our material, histological verification of tissue samples collected in women with a pathological result of cytological smear according to Papanicolaou enabled detection of 14 cervical cancers, including 2 invasive planoepithelial cancers, 11 preinvasive planoepithelial cancers and 1 adenocarcinoma.

According to Prinsen et al., sensitivity and specificity of cytological studies assessed using the TBS classification is 55.4% and 96.8%, respectively⁽¹¹⁾. In Polish and international literature, sensitivity of cytological diagnosis using both the Papanicolaou and the TBS classification ranges between 55% and 73%. Noteworthy is that this sensitivity index relates to cytological diagnosis performed using the so-called liquid medium, providing technically and diagnostically much better cytological preparations as compared with conventional cytological technique. In our material, prognostic indices for detection of cervical pathology using the Papanicolaou system are: sensitivity – 80%, specificity – 61%, positive predictive value – 65%, and negative predictive value – 76%. For the TBS system, corresponding figures are: 45%, 100%, 100% and 99%, respectively. Concerning sensitivity and specificity of cytological tests, data presented in this paper are similar to these presented by other authors⁽¹¹⁻¹³⁾. Inferior sensitivity of cytological diagnosis realized using the TBS system may be explained by arbitrary introduction of this system in Poland, not preceded by obligatory training of cytologists-screeners, which has already been repeatedly emphasized. Noteworthy is that certificates for cytologists issued by the National Board of Laboratory Diagnosticians (KIDL) have been introduced in 2010 only.

Izbę Diagnostów Laboratoryjnych) wprowadzono w Polsce dopiero w 2010 roku. Nadanie certyfikatu jest obecnie poprzedzone szkoleniem i egzaminem praktycznym. Natomiast program profilaktyki cytologicznej zaczęto realizować w Polsce w roku 2006, wprowadzając między innymi obowiązek oceny rozmazów cytologicznych według klasyfikacji TBS. Badania wykazały tymczasem, że ocena preparatów nawet przygotowanych konwencjonalną techniką, tak jak to się obecnie wykonuje w Polsce, przeprowadzana zgodnie z obiema znanymi klasyfikacjami doprowadziła do identyfikacji prawie w 100% onkologicznej grupy pacjentek z patologią szyjki macicy. Analiza oceny klasyfikacji TBS charakteryzowała się większym odsetkiem wyników fałszywie dodatnich. Jeżeli założymy, że jednym z argumentów przemawiających za wdrożeniem tej klasyfikacji była wiedza o roli wirusa HPV w inicjacji onkogenezy, to bardzo prawdopodobny jest fakt, że zdecydowana większość wyników fałszywie pozytywnych wg TBS dotyczyła kobiet zakażonych HPV, ale bez patologii szyjki macicy. Identyfikacja takiej grupy ryzyka rozwoju patologii szyjki macicy jest aktualnie na świecie jednym z celów prowadzenia profilaktyki onkologicznej. W USA i Niemczech wprowadza się jako obowiązujące badania profilaktyczne polegające na wykonaniu testu podwójnego: cytodiagnostyki i oznaczenia DNA HPV.

Wyniki naszych badań wydają się potwierdzać słuszność takiej modyfikacji założeń programu profilaktyki. Ocena wg TBS nie doprowadziła do identyfikacji jednej pacjentki z przedinwazyjnym rakiem szyjki macicy. Fakt ten potwierdza ograniczoną przydatność cytodiagnostyki do wykrywania patologii szyjki macicy. Wpływ na jakość badania cytologicznego ma bardzo wiele czynników. Jest to badanie subiektywne, obarczone błędem ludzkim. Duże znaczenie mają również sposób przygotowania pacjentki do badania, pobranie wymazu cytologicznego, staranność w rozprowadzeniu materiału na szkiełku podstawowym, utrwalenie i wybarwienie preparatu. Ponieważ uczestniczący w prowadzonych badaniach cytodiagnostyki mieli bardzo długi staż pracy, doświadczenie kliniczne oraz wiedzę teoretyczną, jak również pracowali według przyjętych w badaniach skriningowych standardów, niewykrycie pojedynczego przypadku raka przedinwazyjnego według oceny TBS było błędem ludzkim. Błąd ten został skorygowany w analogicznej ocenie wg Papanicolaou. Fakt ten potwierdza, jak bardzo istotne jest uzupełnienie subiektywnego badania cytologicznego o obiektywny test na obecność DNA HPV. O stosunkowo wysokiej jakości badań skriningowych realizowanych przez Pracownię Patofizjologii Szyjki Macicy świadczy wykrycie w toku realizacji omawianego badania raka gruczołowego szyjki macicy, który został poprawnie zidentyfikowany zarówno w klasyfikacji wg Papanicolaou, jak i wg TBS. Wykrywanie patologii nabłonka gruczołowego jest największym i najtrudniejszym wyzwaniem dla współczesnych badań przesiewowych. Badania cytologiczne są najważniejszym elementem badań przesiewowych mających na

Bestowal of such a certificate is currently preceded by proper training and practical examination. However, cytological preventive program started in 2006, among other things introducing obligatory evaluation of cytological smears using the TBS classification. On the other hand, studies revealed that assessment of preparations, even those prepared by conventional technique, as is currently the practice in Poland, when performed using both generally accepted classifications, resulted in identification of nearly 100% of patients with cervical pathology. Analysis showed that TBS-based evaluation provides a higher proportion of false-positive results. Assuming that one of arguments supporting the use of this classification system was the confirmed role of HPV virus in initiation of oncogenesis, then it is very probable that most false-positive results provided by TBS concerns women infected by HPV but without cervical pathology. Identification of this risk group for future development of cervical pathology is currently one of prime targets of oncological prevention worldwide. Therefore, USA and Germany currently introduce obligatory prophylactic tests based on a double-check – cytological diagnosis and gene probe detecting HPV DNA.

Our results apparently support the legitimacy of this modification of premises of preventive program. TBS-based assessment failed to identify one case of preinvasive cervical cancer. This fact confirms limited applicability of cytological diagnostics in the detection of cervical pathology. Quality of cytological examination depends on several factors. First, this is a subjective test, potentially flawed by human error. Another important factors include preparation of patients for the exam, technique of collection of cytological smear, proper care in spreading the material on basal glass, fixation and staining of the preparation. As all cytologists-diagnostics participating in these studies benefited from a considerable job seniority, professional experience and theoretical knowledge and our screening tests fulfilled generally accepted standards, failure to detect a single case of preinvasive cancer using the TBS classification, was due to human error. This error was corrected by subsequent evaluation using the Papanicolaou system. This highlights a paramount significance of completing subjective cytological examination with an objective test detecting the presence of viral DNA. Relatively high quality of screening studies performed by the Uterine Cervical Pathology Unit in the scope of present study, is evidenced by detection of a cervical adenocarcinoma, which has been correctly identified by both the Papanicolaou and the TBS classification. Detection of glandular epithelial pathology is the greatest and most difficult challenge for contemporary screening studies. Cytological studies are the cornerstone of screening aiming at early detection of abnormal cells and their further verification as to the presence of frank cervical pathology. The above-presented studies justify active performance of active cytological screening encompassing

celu wykrycie dodatnich wyników cytologicznych i dalszą ich weryfikację w kierunku patologii szyjki macicy. Przedstawione powyżej badania wskazują na celowość prowadzenia przesiewowych badań cytologicznych nie tylko w Wielkopolsce, ale także w całym kraju. Aktywne prowadzenie skriningowych badań cytologicznych powinno w dalszym ciągu przyczynić się do spadku umieralności i zachorowalności na raka szyjki macicy, podobnie jak w innych krajach na świecie.

WNIOSKI

1. Wykrywalność patologii szyjki macicy w ocenie obydwu systemów klasyfikacji rozmazów cytologicznych wydaje się porównywalna, jednakże system TBS charakteryzuje się wyższą swoistością i dodatnią wartością predykcyjną.
2. Weryfikacja histopatologiczna rozpoznanych zmian szyjki macicy przy jednoczesnym zastosowaniu obu klasyfikacji wykazała porównywalną skuteczność.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Zwierko M., Wronkowski Z.: Epidemiologia. W: Markowska J. (red.): Onkologia ginekologiczna. Tom I, Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2006: 3-22.
2. Anttila A., Nieminen P.: Cervical cancer screening programme in Finland. *Eur. J. Cancer* 2000; 36: 2209-2214.
3. Spaczyński M., Basta A., Brązert J. i wsp.: Diagnostyka, profilaktyka i wczesne wykrywanie raka szyjki macicy. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego i Polskiego Towarzystwa Patologów. *Ginekologia po Dyplomie* 2006; 8, wydanie specjalne: 39-41.
4. Waxman A.G.: Guidelines for cervical cancer screening: history and scientific rationale. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2005; 48: 77-97.
5. Zieliński J., Rekosz M.: Rak szyjki macicy – czy można zmniejszyć śmiertelność z powodu tej choroby w Polsce? *Współc. Onkol.* 2000; 4: 216-217.
6. Levine L., Lucci J.A. III, Van Dinh T.: Atypowe komórki gruczołowe – nowa terminologia w klasyfikacji Bethesda i wytyczne postępowania. *Med. Prakt. Ginek. Położ.* 2004; 5: 75-85.

not only in the Wielkopolska, but the entire country. Active cytological screening should contribute to reduce cervical cancer-associated morbidity and mortality, as has been the case in other countries worldwide.

CONCLUSIONS

1. Detection rate of cervical pathology is similar when using both systems for evaluation of cytological smears, although the TBS has higher specificity and positive predictive value.
2. Histological verification of abnormal cytological findings when using both classification systems revealed a similar effectiveness thereof.

7. Olszewski W.T.: Terminologia zmian przednowotworowych szyjki macicy – od Papanicolaou do systemu Bethesda. *Zwalczanie Nowotworów* 2001; 1: 5-8.
8. Wright T.C. Jr, Cox J.T., Massad L.S. i wsp.: Aktualne (2001) wytyczne postępowania w przypadku śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy. *Med. Prakt. Ginek. Położ.* 2004; 2: 35-48.
9. Mierzwa T., Grabiec M.: Ocena wyników profilaktycznych badań przesiewowych raka szyjki macicy w Centrum Onkologii w Bydgoszczy w latach 2001-2004. *Przegląd Ginekologiczno-Położniczy* 2005; 5: 137-140.
10. Rekosz M., Karska A., Osiecka-Tęсны E. i wsp.: 15 lat aktywnych badań przesiewowych raka szyjki macicy prowadzonych przez Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Curie-Skłodowskiej w Warszawie – dotychczasowe rezultaty. *Nowotwory J. Oncol.* 2003; 53 supl. 2: 62-69.
11. Prinsen C.F.M., Fles R., Wijnen-Dubbers C.W. i wsp.: Baseline human papillomavirus status of women with abnormal smears in cervical screening: a 5-year follow-up study in the Netherlands. *BJOG* 2007; 114: 951-957.
12. Gottwald L., Giernat L., Lech W. i wsp.: Wyniki badania przesiewowego dla wczesnego wykrywania raka szyjki macicy u kobiet w regionie łódzkim. *Ginekol. Pol.* 2002; 73: 934-938.
13. Massad L.S., Collins Y.C., Meyer P.M.: Biopsy correlates of abnormal cervical cytology classified using the Bethesda System. *Gynecol. Oncol.* 2001; 82: 516-522.