

ULOGA CITOPATOLOGIJE U RANOJ DIJAGNOSTICI CERVIKALNOG KARCINOMA

Miodrag RADOVIĆ, Milena VELJKOVIĆ, Zoran POP-TRAJKOVIĆ,
Miljan KRSTIĆ, Snežana JANČIĆ i Vuka KATIĆ

*Ginekološko-akušerska klinika i Institut za patologiju i patološku anatomiju
Kliničkog centra u Nišu*

Citološka dijagnozna metoda se sve više koristi u medicinskoj praksi. Zahvaljujući grčkom istraživaču Papanicolaou i njegovim saopštenjima (1928), otpočela je nova preventivna borba sa najučestalijim karcinomom genitalnog trakta, tj. sa karcinomom PVU. Sa proteklim decenijama, povećao se i broj citoloških metoda, pri čemu su se zavidni rezultati postigli na preparatima dobijenim ekfolijativnom, brushing i metodom lavaže, kao i aspiracionim tehnikama tankom i debljom iglom.

Iz navedenih razloga, i zbog relativno oskudne literature u našoj zemlji, cilj ovog rada je osvrt na istorijat, proučavanje prednosti i nedostataka različitih citoloških metoda, kao i na još uvek široko upotrebljavanu Pap-klasifikaciju u medicinskoj praksi. Istaknut je i značaj Bethesda-klasifikacije.

Zbog mogućih artefakata i grešaka u interpretaciji dobijenih citoloških rezultata kada se ispituju prekancerozne i maligne lezije regenerativnog epitela, kao što je skvamozni epitel PVU, posebna pažnja je usmerena na citološke i nuklearne karakteristike uzetog uzorka.

Ključne reči: citopatologija, metode, klasifikacije, citološke karakteristike

Uvod

Citopatologija se odnosi na dijagnozne metode koje se koriste za ispitivanje ćelija iz različitih delova organizma, uz nameru da se otkrije uzrok ili priroda same bolesti. Citološke metode se primenjuju počev od sredine 19-tog veka, kada su istraživači otkrili patološke ćelije u telesnim tečnostima, tj. u mokraći, sputumu, eksudatima i želudačnom soku (Koss, 1989a, 1989b). Papanicolaou (1928) je u Njujorku najavio modernu eru dijagnostičke citologije, kada je saopštio članak pod nazivom "Nova dijagnoza karcinoma". Naime, proučavajući hormonske efekte menstrualnog ciklusa na deskvamovane skvamozne ćelije uterusnog cerviksa, Papanicolaou je otkrio ćelijske poremećaje koji su udruženi sa cervikalnim karcinomom. Uprkos skepticizmu, na početku citopatoloske ere, korišćenje metode koja je popularno

nazvana "Pap" test je prihvaćen kao najpogodniji skrining test za rano otkrivanje karcinoma i prekanceroznih stanja uterusnog karcinoma (*Hildesheim et al., 1999; Koss, 1989b*).

Pored namere citopatologije da spasi ljudski život, rutinsko citološko testiranje pomaže u boljem razumevanju stepeničaste karcinogeneze cervikalnog karcinoma.

Primena citopatologije

Skrining test za rano otkrivanje, "nemih karcinoma"

Najvažnija primena citopatologije na polju prevencije karcinoma je ispitivanje cervikalnog brisa. Rasprostranjeno korišćenje Pap testa u ženskoj populaciji dovelo je do upadljivog smanjenja cervikalnog karcinoma u mnogim zemljama sveta, pa i u našoj zemlji. Tako je u Islandu, zemlji sa najučestalijim korišćenjem Pap testa u svetu, zabeležen pad mortaliteta u 80% cervikalnog karcinoma (*Hajdu, 1977*). A u jednoj kanadskoj studiji je saopšteno da je učestalost cervikalnog karcinoma na 100.000 samo 4,5 slučaja u skrining populacijama, u poređenju sa 29 slučajeva u područjima gde se ne primenjuje skrining program.

Dijagnoza karcinoma sa prisutnim simptomima

Citologija može da se koristi kao usamljena dijagnostična metoda ili, sa drugim metodama, kako bi se otkrili karcinomi koji su dijagnostikovani klinički ili radiološki. Bolesti koje se često dijagnostikuju citološki su predstavljene na tabeli 1.

Tabela 1. Bolesti i poremećaji koji se često dijagnostikuju citološkim metodama

Cervikalni karcinom i vagina	Jedinica
Cervikalni i vaginalni bris	Hormonski status Zapaljenje Reparativne promene Infekcija: - virusi (herpes, papillomavirus) - bakterije (Chlamidija) - gljivice (Candida) - protozoe (Trichomonas) - helminti (Enterobius vermicularis) Vaginalna adenoza CIN -CIN III Maligne neoplazme: - skvamocelularni karcinom - endocervikalni adenokarcinom - endometrijalni adenokarcinom - mešoviti mezodermalni tumor - ekstrauterine neoplazme (ovarijalne) - metastatski tumori

Dijagnoza citološkim testovima je naročito važna u malignim tumorima odmaklog stadijuma koji se ne mogu lečiti hirurški.

Praćenje bolesnika koji su lečeni od karcinoma

Za izvestan broj karcinoma, citologija je najpovoljnija metoda za otkrivanje recidiva, metastaza, dijagnoze cista, benignih neoplazmi, zapaljenjskih stanja i infekcija.

Citološke metode

Značaj eksfolijativne citologije

Eksfolijativna citologija se odnosi na ispitivanje ćelija koje se ljušte spontano u telesne tečnosti ili u sekrete. Citološki sastav se, ovom metodom, otkriva u urinu, cerebrospinalnoj tečnosti, sputumu, eksudatu u pleuralnoj, srčanoj i trbušnoj duplji. Brisevi se boje jednom ili sa više metoda, mada se najviše koristi Pap bojenje.

Abrazivna citologija

Abrazivna citologija se odnosi na metode kojima se ćelije skidaju sa različitih površina, uz upotrebu različitih sredstava (u pitanju su koža, sluzokože i seroze) (*Pavlović*, 1989). Klasičan primer je pripremanje cervikalnih razmaza špatulom ili četkicom. Naprotiv, razmaz iz vaginalnog sekreta koji sadrži spontano sljuštene ćelije predstavlja primerak eksfolijativne citologije. Druge abrazivne metode obuhvataju endoskopski brašing, mukoze gastrointestinalnog, respiratornog i urinarnog trakta. Ispiranje (ili lavaža) sluzokožnih i seroznih površina u toku endoskopije ili otvorene hirurgije predstavlja kombinaciju eksfolijativne i abrazivne metode (*Naib*, 1985).

Aspiraciona citologija tankom iglom

Aspiraciona citologija je metoda koja se koristi za dobijanje ćelija pod negativnim pritiskom (aspiracijom) tankom iglom. Mada su sporadični pokušaji da se dobiju uzorci iz tumora saopšteni još sredinom 19-og veka, nije se koristila sistematski sve do 1920. godine (*Frable*, 1989).

Uprkos evidentnim rezultatima dobijenih ovom metodom, aspiraciona biopsija tankom iglom dekadama nije bila popularna (*Frable*, 1989). Danas se koristi još manji obim, tj. manja veličina igle, što je poznato kao aspiraciona citologija tankom iglom (*Jančić*, 1987; *Koss et al.*, 1992).

Aspiracijom tankom iglom se može uzeti citološki materijal iz bilo kog tkiva ili organa (tiroidne žlezde, dojke, prostate, limfnih nodusa, kože i mekih tkiva). Duboki organi kao što su pluća, medijastinum, jetra, pankreas, bubreg,

nadbubrežne žlezde i retroperitoneum se mogu takođe aspirisati, ali pod kontrolom fluoroskopije, kompjuterizovane tomografije ili ultrasonografije (Koss et al., 1992).

Za dobijanje optimalnih rezultata, potrebno je da se istakne sledeće:

- aspiracija se prekida kada se u igli zapazi krv, da se ne bi razblažile ćelije;
- ako je lezija cistična, aspiriše se tečnost i dostavlja citološkoj laboratoriji za bojenje;
- ponekad je potrebno ponoviti aspiraciju više puta, kako bi se dobio materijal dovoljan za analizu;
- kada se aspirišu velike tumorske mase, treba imati na umu da su centralni delovi čvorova nekrotični. Zato je neophodno vršiti aspiraciju iz periferije tumora, i
- dok Amerikanci favorizuju fiksaciju uzetog materijala u 10% formalinu i bojenje Papanicolaou, Evropljani više favorizuju sušenje na vazduhu i bojenje razmaza Romanowsky-metodom.

Prednosti citopatologije

Citopatologija ima i prednosti i nedostataka u odnosu na analizu histoloških (biopsijskih) uzoraka. Najvažnije prednosti su sledeće:

- manja trauma nastaje uzimanjem materijala citološkim tehnikama, u odnosu na uzimanje biopsija. Na primer, aspiracija pleuralne tečnosti tankom iglom je manje traumatska u poređenju sa uzimanjem delića pleure biopsijom ili velikom iglom (Frable, 1989; Koss et al., 1992). Slično, brašing metoda endocervikalnog tumora izaziva hemoragiju, dok je obrnuto pri uzimanju isečka. Isto tako, zbog korišćenja igle malog dijametra u toku aspiracije, rizik nastajanja hemoragije, infekcije ili transplantacije tumora je mnogo manji, nego kada se koristi velika igla ili kada se uzima biopsija. Izbegavaju se i komplikacije anestezije, budući da uzimanje citoloških uzoraka ne zahteva ni lokalnu, ni opštu anesteziju;
- ispitivanje promene na velikoj površini je moguće upotrebom citoloških metoda. U peritonealnoj lavaži, može se ispitati veliko polje, dok je uzimanje biopsije ograničeno na nekoliko malih, vidljivih fokusa;
- tumori sa otežanim pristupom su dostupni citološkim metodama. Primeri obuhvataju citologiju cerebrospinalnog likvora za dijagnozu meningealne karcinomatose ili dosezanje do perifernog karcinoma bronha aspiracionom citologijom tankom iglom, što je nemoguće dosegnuti bronhoskopom;
- brza dijagnoza je najveća prednost citoloskih metoda. Tako se direktni razmazi ili oni koji se uzimaju aspiracijom tankom iglom, mogu analizirati unutar nekoliko minuta;

- ekonomičnost je evidentna u toku analize citoloških uzoraka. Brzom dijagnozom se izbegavaju različite komplikovane procedure i uklanjaju zablude u odnosu na eventualnu hiruršku terapiju.

Nedostaci citopatologije

- klasifikacija tipa tumora je teža na citološkim preparatima zbog male veličine citoloških uzoraka i zbog gubitka tkivne grade. Slika tumorske invazije susednih struktura i vaskulature je važna za određivanje maligniteta, a ne može se proceniti citološkom analizom. Na kraju, klasifikacija tumora zahteva histološko ispitivanje odstranjenog tumora;

- mali uzorak može da prikrije tačnu klasifikaciju (npr. carcinosarcoma), ukoliko je citološkim uzorkom uzet samo jedan histogenetski deo tumora (npr. samo sarkomatozni deo);

- prostranstvo i dubina tumora se ne mogu odrediti citološkim ispitivanjem. Takođe je nemoguće izdiferentovati in situ fazu tumora od invazivnog stadijuma.

Uzroci grešaka u citopatologiji

Izvesni faktori doprinose pogrešnoj interpretaciji citoloških preparata. Najčešći razlozi za greške su:

- neadekvatni uzorak je jedan od najvećih uzroka lažno-negativne dijagnoze u citologiji. Na primer, pri uzimanju razmaza iz cerviksa uterusa, neophodno je uzeti bris iz transformacione zone, budući da prekancerozne lezije nastaju u ovoj zoni. Prema tome, dobar cervikalni bris treba da sadrži skvamozne i endocervikalne ćelije;

- slaba fiksacija ili neodgovarajuće čuvanje tečnosti je drugi uzrok grešaka. Za Pap bojenje, ćelije treba da budu fiksirane u 95% alkoholu. Ćelije u tečnostima podležu degeneraciji. Bolje su očuvane u tečnosti sa visokom koncentracijom proteina kao što su eksudati, dok je njihova autoliza brža u tečnostima sa manje proteina, kao što je mokraća ili likvor. Zbog toga se tečnost mora brzo preneti u laboratoriju, a potom obraditi. Čuvanje u frižideru za nekoliko sati usporava ćelijsku degeneraciju i bakterijski rast. Dodavanje jednake količine 50% alkohola je dobra metoda za čuvanje tečnosti;

- suboptimalna laboratory ska obrada i bojenje izazivaju teškoće u interpretaciji citoloških razmaza. Primeri obuhvataju neadekvatnu ćelijsku koncentraciju ili slabu adheziju za pločicu, debeli razmazi sadrže multipne slojeve ćelija te slaba fiksacija onemogućuje adekvatno izlaganje ćelija različitim reagensima.

Morfološki parametri koji se koriste u citološkoj dijagnostici

Celularnost uzorka

Abrazivne metode omogućuju više ćelija od eksfolijativnih (*Atkinson*, 1992; *Koss et al.*, 1992; *Naib* 1985). Pored toga, celularnost uzoraka kako abrazivnom, tako i aspiracionom metodom tankom iglom zavisi i od veštine onoga ko uzima citološki materijal.

Tip tkiva takođe utiče na celularnost uzorka budući da se epitelne ćelije lakše ljušte od stromalnih ćelija ili od vezivnog tkiva. Potom, maligne ćelije imaju manji stepen kohezivnosti od benignih. Najzad, maligne neoplazme medularnog tipa (sa malo strome) daju celularnije uzorke od skiroznih neoplazmi. Takođe je poznato da karcinomi imaju veću sklonost ka deskvamaciji od sarkoma.

Raspored ćelija

Građa tkiva je izgubljena u citološkim preparatima, naročito u eksfolijativnoj citologiji. Međutim, odnos između ćelija pomaže u dijagnostici. Čelije mogu da budu pojedinačne, u malim grupama, raspoređene u jednom sloju ili da budu raspoređene u vidu tro-dimenzionalnih grupica. Nekoliko ćelija mogu da se spajaju stvarajući velike multinuklearne ćelije, što je poznato kao sincicijum. Zgomilane ćelije mogu da stvaraju papilarne konfiguracije sa fibrovaskularnim jezgrom, tubularne strukture, folikule, rozete ili perle (*Koss*, 1989b; *Pavlović*, 1980).

Veličina i oblik ćelija

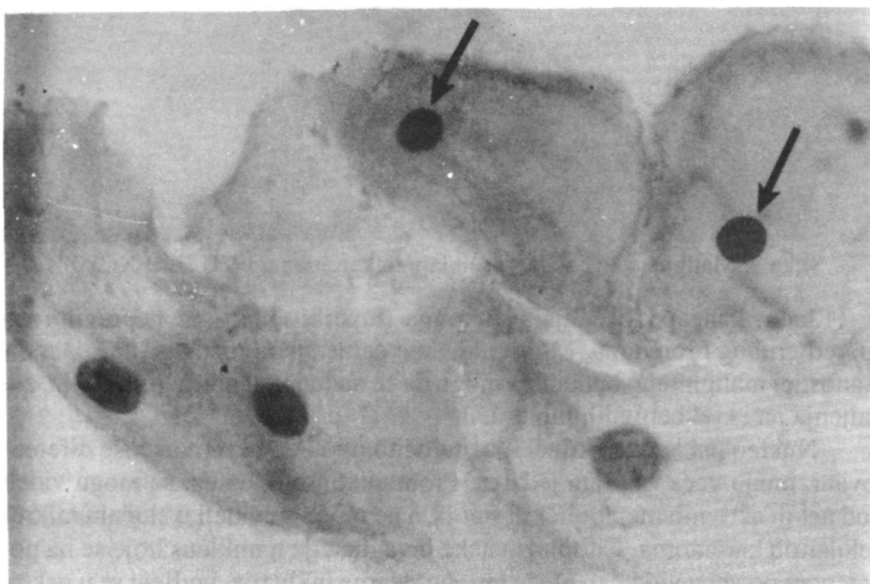
Veličina tumorskih ćelija varira, zavisno od tipa neoplazme. Dok su mikrocelularni karcinomi i limfoi sastavljeni od malih ćelija, dotle su skvamocelularne neoplazme i sarkomi građeni do velikih ćelija. Polimorfizam ćelija u veličini je izraženiji u malignim neoplazmama, što je poznato pod terminom anizocitoza. Međutim, ovo pravilo ne može da se primeni na sve neoplazme. Dobro-diferentovani adenocarcinomi imaju neznatnu anizocitozu. Obrnuto, upadljiva anizocitoza može da se vidi u benignim stanjima kao što su radijacioni efekti na tkiva (*Frable* 1989; *Hajdu et al.*, 1989; *Koss et al.*, 1992).

Ćelijski oblik je takođe polimorfan u malignim tumorima, a monomorfan u normalnim i benignim tkivima.

Citoplazma

Citoplazma se procenjuje na osnovu boje, prisutnih vakuola, pigmenta i drugih ćelijskih produkata. Pap metodom, citoplazma zadobija različite boje,

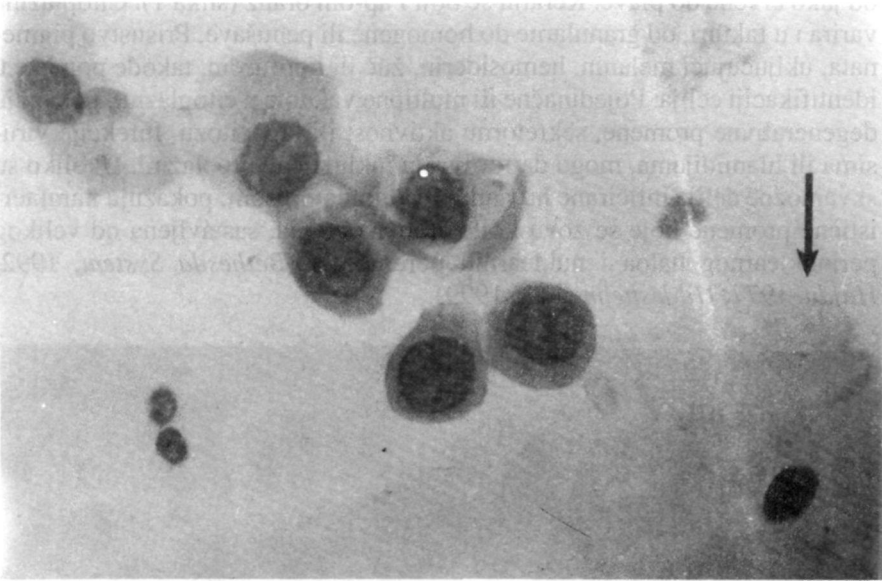
od jako crvene do plave. Keratin se boji Pap-om oranž (slika 1). Citoplazma varira i u fakturi, od granularne do homogene ili penušave. Prisustvo pigmentata, uključujući melanin, hemosiderin, žuč ili lipofuscin, takođe pomfže u identifikaciji ćelija. Pojedinačne ili multipne vakuole u citoplazmi, pokazuju degenerativne promene, sekretornu aktivnost ili fagocitozu. Infekcije virusima ili hlamidijama, mogu da formiraju inkluzije u citoplazmi. Ukoliko su skvamozne ćelije inficirane humanim papilomavirusom, pokazuju karakteristične promene koje se zovu koilocitotična atypia, sastavljena od velikog perinuklearnog haloa i nuklearnih poremećaja (*Bethesda System*, 1992; *Hajdu*, 1977; *Hildesheim et al.*, 1999).



Slika 1. Deskvamovane normalne ćelije skvamoznog epitela (Pap X 300)

Jedro

Veličina i oblik jedra, oštećenja jedarne membrane i hromatin, upadljiv nukleolus, kao i mitotska aktivnost, važni su parametri u citološkoj dijagnostici. Jedra normalnih ćelija pokazuju male varijacije u obliku i veličini. Neznatno povećanje jedra normalne ćelije se vidi samo u S-fazi ćelijskog ciklusa, ali i u regenerativnim i u reaktivnim ćelijama. Jedro malignih ćelija je polimorfno u veličini i obliku, uz povećanje nukleo-citoplazmatskog odnosa. Polimorfizam jedara je karakteristika malignih ćelija i zove se anizokarioza. Jedra većine kancerskih ćelija su izmenjenog oblika, ali i nepravilnih kontura, sa izbočenjima ili sa žlebovima (slika 2) (*Bethesda System*, 1992; *Koss*, 1989a).



Slika 2. Maligne ćelije skvamocelularnog karcinoma PVU (Pap X 300)

Jedra kancerskih ćelija su tamnija (hiperhromna), uz nepravilni raspored grubog hromatina. Multinuklearne ćelije su od manjeg značaja u dijagnostici maligniteta, budući da mogu da se nađu i kod normalnih ćelija, zapaljenja pa i kod benignih tumora.

Nukleolusi kancerskih ćelija, naročito ukoliko su tumori loše diferencirani, imaju veća i brojna jedarca. Prominentni nukleolusi se mogu videti kod nekih aktivnih metaboličkih stanja, a ne mogu se videti u slučaju mikrocelularnih karcinoma. Citoplazmatske invaginacije u nukleus koje se na poprečnom preseku vide kao blede intranukleare inkluzije, javljaju se u nekim benignim i malignim stanjima i od značaja su u dijagnostici.

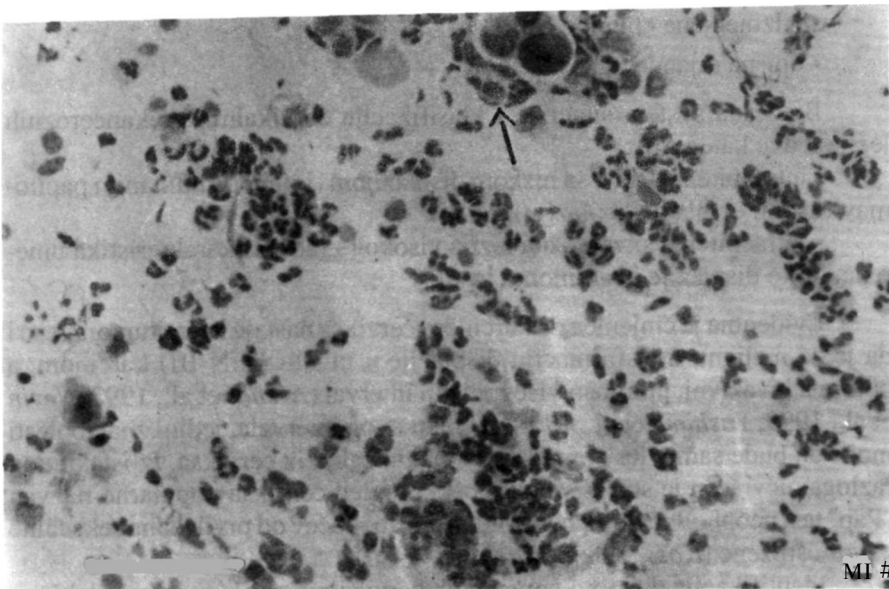
Mitoze

Povećana mitotska aktivnost se viđa i u benignim tumorima, ali je znatno upadljivija u ćelijama malignih tumora. Pored toga, prisustvo patoloških mitoz (abnormalna distribucija hromozoma ili prisustvo više od dva mitotska pola), predstavlja relevantan kriterijum za dijagnozu maligniteta (Frable, 1989; Pavlović, 1980; Yashima et al., 1998).

Ekstracelularni materijal i ćelijski "background"

Background razmaza se procenjuje sa aspekta prisutnog zapaljenja, krvi, različitih ekstracelularnih supstancija, ćelijskih produkata, nekrotičnog

debrija i mikroorganizama. Tip zapaljenja (akutno, hronično, granulomatozno) i neke vrste mikroorganizama se mogu identifikovati. Nekroza ćelija se može javiti u različitim, benignim stanjima, na primer, u infekcijama (slika 3), traumama, ishemiji i zračenju. Ćelijska nekroza je prominentna i u mnogim malignim neoplazmama. Ukoliko je nekroza prisutna sa očuvanim malignim ćelijama, onda je indikacija invazivnog karcinoma. Na ovaj način, nekroza pomaže u razlučivanju invazivnog karcinoma PVU od karcinoma "in situ". Međutim, ovaj kriterijum ne može biti generalizovan na sve karcinome. Na primer, carcinoma in situ dojke (comedocarcinoma) sadrži takođe fokuse nekroze {Atkinson, 1992; Koss, 1989b}.



Slika 3. Neutrofilni leukociti, epitelne ćelije u nekrobiozi i atipične ćelije (strelica) NE X 200.

Klasifikacijski sistemi

Za saopštavanje citoloških rezultata koriste se različite metode, ali je *Papanicolaou* test najviše u upotrebi:

- PAP I: odsustvo patoloških ćelija;
- PAP II: izmenjene, ali benigne ćelije;
- PAP III: ćelije suspektne na malignitet;
- PAP IV: prisustvo atipičnih ćelija, koje sugerišu karcinom, i
- PAP V: ubedljiv karcinom.

Sastanak grupe patologa i ginekologa 1988 god. u Bethesti (Maryland) je poznat po tome što su standardizovani ginekološki citološki rezultati. Zaključeno je da je Papanicolaou klasifikacija insuficijentna u savremenoj citološkoj praksi i predložena je nova klasifikacija, poznata kao "Bethesda system" (*Bethesda System*, 1992). Prema ovom sistemu, svaki citoloski rezultat treba da sadrži sledeće elemente:

- konstataciju da li je uzorak adekvatan za dijagnozu;
- uopštenu kategorizaciju dijagnoze:
 - nalaz normalnih granica,
 - benigne ćelijske promene,
 - izmenjene epitelne ćelije, i
- opisna dijagnoza.

Bethesda system sugeriše i klasifikaciju cervikalnih prekanceroznih lezija u dve kategorije:

- intraepitelna lezija sa niskom displazijom (infekcija humanim papilomavirusom, uz blagu displaziju), i
- intraepitelna skvamozna lezija visokog gradusa (karakteristika ume-rene, teške displazije i carcinoma in situ).

Evidentna je činjenica da karcinom cerviksa nastaje iz prekursora, kao i da je za malignu transformaciju displazije u in situ (CIN III) karcinom, a potom u invazivni, potreban višegodišnji interval (*Arends et al.*, 1993; *Nevin et al.*, 1999; *Yashima et al.*, 1998). U toku ovog intervala, jedini znak bolesti može da bude samo deskvamacija atipičnih ćelija iz cerviksa. Iz istaknutog razloga, učvršćen je stav da je citološki pregled cerviksa popularno nazvan "Pap" test neophodno povremeno kontrolisati, počev od prvih dana seksualne aktivnosti žene (*Koss*, 1989b; *Pavlović*, 1980).

Identifikacija dodatno izmenjenih cervikalnih ćelija uterusa, olakšana je dodatnim kolposkopskim ispitivanjem cerviksa kojim su CIN lezije okarakterisane belim pločama na cerviksu (posle aplikacije sirćetne kiseline) (*Hajdu*, 1977; *Koss*, 1989a). Pored toga, jasan je vaskularni mozaik. Kada in situ karcinomi postanu invazivni onda se javlja nepravilno vaginalno krvavljenje, leukoreja, bol pri koitusu i dizurija.

Način terapije skvamozne neoplazme cerviksa zavisi od njenog stadijuma; tretman prekursora obuhvata povremene kontrole cervikalnog Papanicolaou obojenog razmaza, krioterapiju, primenu lasera i konusnu biopsiju. Istaknuto je da 1 od 500 bolesnica koje su zbog CIN III tretirane, razvijaju invazivni karcinom. Prognoza i preživljavanje onih koje su imale invazivni karcinom, uveliko zavise od stadijuma u kome se nalazio karcinom u trenutku otkrivanja (*Frable*, 1989; *Naib*, 1985).

Literatura

Arends, MJ., Donaldson, YK., Duvall, E. et al. (1993). Human papilloma virus type 18 associates with more advanced cervical neoplasia than human papillomavirus type 16. *Human Pathology*, *24*, 432-437.

Atkinson, BF, (1992). *Atlas of Diagnostic Cytopathology*. WB Saunders Philadelphia.

...(1992). *The Bethesda System for reporting cervical / vaginal cytologic diagnoses: Report of the 1991 Bethesda Work-shop*. *Am. J. Surg. Pathol.*, *16*, 914-916.

Frable, WJ. (1989). Needle aspiration biopsy: Past, present and future. *Hum. Pathol.*, *20*, 504-517.

Hajdu, SI. (1977). Cytology from antiquity to Papanicolaou. *Acta Cytol.*, *2*, 668-676.

Hajdu, SI., Frable, WJ. et al. (1989). The value and limitations of aspiration cytology in the diagnosis of primary tumors: A symposium. *Acta Cytol.*, *33*, 741 -790.

Hildesheim, A., Hajdimichael, O., Schwartz, PE, et al. (1999). Risk factors for rapid-onset cervical cancer. *Am. J. of Obstetrics and Gynecology*, *180*, 571-577.

Iwasawa, A., Nieminen, P. and Lehtinen, M. (1996). Human papillomavirus DNA in uterine cervix squamous cell carcinoma and adenocarcinoma detected by polymerase chain reaction. *Cancer.*, *77*, 22275-22279.

Jančić S. (1987): Da li je "hladni" nodus štitaste žlezde uvek neoplastična lezija? Magistarski rad. Medicinski fakultet. Niš.

Koss, LG., Woyke, S. and Olszewski, W. (1992). *Aspiration biopsy: Cytologic Interpretation and Histologic Bases*. Tokyo.

Koss, LG. (1989a). Cytology: Accuracy of diagnosis. *Cancer*, *64 (Suppl.)*: 249-252.

Koss, LG. (1989b). The Papanicolaou test for cervical cancer detection: A triumph and a tragedy. *Jama*, *26*, 737-743.

Naib, ZM. (1985). *Exfoliative Cytopathology*. Little, Brown and Company. Boston.

Nevin, J., Laing, D., Kaye, P. et al. (1999). The significance of Erb-b2 immunostaining in cervical cancer. *Gynecologic Oncology*, *73*, 354-358.

Pavlović, S. (1980). *Citopatologija ženskih genitalija*. Prosveta. Niš.

Yashima, K., Ashfaq, R., Nowak, J. et al. (1998). Telomerase activity and expression of its RNA component in cervical lesions. *Cancer*, *82*, 1319-1327.

ROLE DE LA CYTOPATHOLOGIE CHEZ LE DIAGNOSTIC PRECOCE DU CARCINOME CERVICAL

Miodrag RADOVIĆ, Milena VELJKOVIĆ, Zoran POP-TRAJKOVIĆ,
Miljan KRSTIĆ, Snežana JANČIĆ et Vuka KATIĆ

*CUnique gynecologique et d'accouchement et Institut pour la pathologie et
l'anatomic pathologique du Centre clinique de Niš*

La methode cytologique de diagnostic est de plus en plus utilisee dans la pratique medicale. Grace a l'explorateur greque Papanicolau et a ses communiquees (1928), une nouvelle lutte preventive a comencee avec le plus frequent carcinome du tract genital c'est-a-dire avec le carcinome PVU. Avec les decennies passees le nombre des methodes cytologiques est aggradi et c'est alors qu'on a atteint des resultats enviables sur les preparations obtenues par les methodes expholiatives, brashing ou par le lavage, ainsi que par les techniques d'aspiration par l'aiguille mince ou plus grosse.

A cause des raisons cites et aussi a cause de la litterature relativement pauvre dans notre pays le but de ce travail est de presenter l'histoire et l'etude des avantages et des manques de diverses methodes cytologiques ainsi que de la classification Pap encore toujours largement employee dans la pratique medicale. On a souligne l'importance de la classification Bethesda.

A cause des artefacts et des fautes possibles dans l'interpretation des resultats cytologiques obtenus quand on examine les lésions precancereuses et malignes de l'epithelium regeneratifs comme l'epithelium squameux PVU une attention particuliere est acheminee sur les caracteristiques cytologiques et nucleaire de l'echantillon pris.

Les mots cles: Cytopathologie, methodes, classifications, caracteristiques cytologiques

THE ROLE OF CYTOPATHOLOGY IN THE EARLY DIAGNOSTICS OF THE CERVICAL CARCINOMA

Miodrag RADOVIĆ, Milena VELJKOVIĆ, Zoran POP-TRAJKOVIĆ,
Miljan KRSTIĆ, Snežana JANČIĆ and Vuka KATIĆ

*Gynecological-Obstetric Clinic and the Institute for Pathology and Pathological
Anatomy of the Clinic Center, Niš*

The cytological diagnostic method has been more and more used in medical practice. Thanks to the Greek scientist Papanicolau and his reports (1928), a new preventive struggle with the most frequent carcinoma of the genital tract, that is, the PVU carcinoma has begun. In the last few decades the number of cytological

methods has increased as well while impressive results have been achieved upon the preparations obtained by exfoliative, brushing and lavage methods as well as the aspiration techniques with a thin and thicker needled.

For the above-stated reasons as well as due to scant literature in our country, the aim of this paper is to present a survey of the history, examination of advantages and drawbacks of various cytological methods as well as of a still widely used Pap-classification in medical practice. The importance of the Bethesda-classification is also pointed out.

Because of possible artifacts and errors in interpreting the obtained cytological results when the pre-cancerous and malign lesions of the regenerative epithelium - such as the well-known squamous epithelium PVU - special attention is paid to cytological and nuclear characteristics of the taken sample.

Key words: Cytopathology, methods, classification, cytological characteristics

Autor: Prof, dr sci Miodrag Radović, ginekolog - akušer, Ginekološko-akušerska klinika Kliničkog centra u Nišu; kućna adresa: Niš, Bulevar Nemanjića 74/13.

(Rad je Uredništvo primilo 24. januara 2002. godine)

