

SERVİKS KANSERİNDE PERİTON YIKAMA SİTOLOJİSİNİN YERİ

PERITONEAL WASHING CYTOLOGY IN CERVICAL CANCER

Selen Dogan¹, Tayfun Toptaş¹, Kutlay Aytas¹,
Elif Pestereli², Tayup Simsek¹

ÖZET

Amaç: Serviks kanseri hastalarında periton yıkama sitolojisi (PYS) sonuçlarının klinik ve patolojik özelliklerle ilişkisini incelemek

Gereç ve Yöntem: 2005 ve 2014 yılları arasında kliniğimizde opere edilen, 94 adet serviks kanseri vakası içinde batin yıkama sıvısı örnekleri alınan 44 hastanın, klinik ve patolojik özellikleri retrospektif olarak incelenmiştir

Bulgular: Çalışmaya dahil olan toplam 44 hastanın yaş ortalaması 51,3 idi. Hastalardan %61,3'ü (27/44) skuamöz hücreli karsinom, %27'si (12/44) adenoskuamöz karsinom, %6,8'i (3/44) adenokarsinom %2,7'si (1/44) clear cell karsinom, %2,7'si (1/44) nöroendokrin karsinomdu. Dört hastada periton yıkama sitolojisi pozitifliği %9 (4/44). Squamöz hücreli karsinomlarda PYS pozitifliği %3,7 (1/27), adenokarsinom ve adenoskuamöz karsinomlarda ise %6,6 (1/15) şeklindeydi. Toplam 44 hastanın 4 tanesinde rekürrens gelişti (%9), rekürrens gelişen hastalardan bir tanesinde PYS pozitifdi.

Sonuç: Periton yıkama sitolojisi ucuz, kolay uygulanan, komplikasyonsuz bir işlemdir. Sağ kalımı belirlemede prognostik önemi olması ve bazen de tedaviyi yönlendirmede yardımcı olması, serviks kanserinde özellikle nonskuamöz lezyonlarda, rutin uygulanmasının uygun olacağını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Serviks kanseri; Prognostik faktörler; Sitoloji.

ABSTRACT

Objective: To investigate the relationship between peritoneal washing cytology (PWC) and clinicopathologic features in cervical carcinoma

Material and Methods: 94 patients with cervical carcinoma who have been treated between 2005 and 2014 were analysed . Peritoneal ctology results was obtained in 44 patients and their clinicopathologic features were examined retrospectively.

Results: 44 patients were entered into the study and mean age of the study population was 51,3. Analysis of the patients according to their hystopathology revealed 61,3 % (27/44) squamous cell carcinoma, 27% (12/44) adenosquamous carcinoma, 6,8% (3/44) adenocarcinoma 2,7% (1/44) clear cell carcinoma and 2,7% (1/44) neuroendocrine carcinoma. Four patients were positive for peritoneal washing cytology 9% (4/44). The rate of peritoneal cytologic positivity in patients with squamous cell carcinoma was 3,7 % (1/27) and in patients with adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma was 6,6% (1/15). Recurrence developed in four patients one with PYS positive.

Conclusion: Peritoneal washing cytology is a cheap technique without complications and difficulty during procedure. Due to its prognostic importance in predicting survival and has a value in determining the management, we recommend routine application of peritoneal washing cytology in cervical carcinoma especially in nonsquamous lesions.

Key Words: Cervical carcinoma; Prognostic Factors; Cytology.

Geliş Tarihi: 01/03/2015

Kabul Tarihi: 03/08/2015

¹Akdeniz Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Antalya

²Akdeniz Üniversitesi, Patoloji Anabilim Dalı, Antalya

İletişim: Dr. Selen Doğan

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Antalya

Tel: 0542 432 75 13

E-posta: drsalben@hotmail.com

GİRİŞ

Periton yıkama sitolojisi (PYS), primer odağından dökülerek batın içine yayılan kanser hücrelerinin tespitine dayalı bir tanı tekniğidir. Pozitif tespit edilmesi, bize mevcut tümörün orijinden çıkıp batın içinde yayılmaya başladığını düşündürmektedir. Bazı kanserlerin yönetiminde prognostik açıdan önem arz eden bu teknik, özellikle over kanserinde olmak üzere, bazı kanserlerde de hastalığın evresinin belirlenmesinde rol oynamaktadır. Over kanserinde güncellenen son evreleme ile PYS pozitif olması durumunda evre 1a ya da 1b, 1c3 şeklinde yükselmekte iken (1), endometriyum kanserinin 2009 dan önceki evreleme sistemine göre de evre 1 ya da 2, evre 3a şeklinde yükselmekteydi (2). Endometriyum kanserinin 2009 da güncellenen evreleme sisteminde PYS yer almamakla birlikte halen prognostik önemi olduğu savunulmaktadır (3,4). Literatürde endometriyum ve over kanserinde PYS ile ilgili yeterli data mevcutken serviks kanserinde yeri net bilinmemektedir. Bildirilen serilerde serviks kanserinde pozitif sitoloji oranı %1.8-11 dir . Prognozla ilişkisi halen bir çok yazar tarafından tartışılmaktadır(5-7). Biz bu çalışmamızda bu konuya ışık tutmaya çalışacağız.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada, 2005 ve 2014 yılları arasında kliniğimizde opere edilen, 94 adet serviks kanseri vakası içinde batın yıkama sıvısı örnekleri alınan 44 hastanın klinik ve patolojik özellikleri retrospektif olarak incelenmiştir. Verilerin kullanımı ile ilgili gerekli kurum içi izinler alınmıştır. Serviks kanseri olan hastalar uluslararası jinekoloji ve obstetrik federasyonunun (FIGO) 2009 da belirlediği evreleme sistemine göre klinik olarak evrelenmiştir. Kliniğimizde PYS elde etmek için kullanılan teknik şu şekildedir; öncelikli olarak eğer varsa, douglas boşluğunda biriken serbest sıvı 50 cc lik enjektörlerle batına girer girmez aspire edilir . Asit mayisi olmayan hastalarda ise batına 100-200 cc steril serum fizyoloji dökülerek yıkama yapılır ve standart enjektörlerle aspire edilir. Laboratuvarda santrifüj edilen spesimenlerin sedimentleri lama yayılarak papanikola, giemsa, periyodik asit şiff boyaları ile boyandıktan sonra deneyimli sitopatolog tarafından değerlendirmeye alınır. İstatistiksel analiz için spss 16.0 ve tanımlayıcı istatistiksel yöntemler kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya dahil olan toplam 44 hastanın yaş ortalaması 51,3 dü. Hastalardan %61,3'u (27/44) squamöz hücreli karsinom, %27'si (12/44), adenoskuamöz karsinom,

%6,8'i (3/44) adenokarsinom, %2,7'si (1/44) clear cell karsinom, %2,7'si (1/44) nöroendokrin karsinomdu. Çalışma gurubunun evrelere göre dağılımı şu şekildeydi, 14 hasta evre 1b1, 10 hasta evre 2, 9 hasta evre 1b2, 4 hasta evre 2a1, 4 hasta evre 1a1, 3 hasta evre 1a2 idi. Toplam dört hastanın %9'unda (4/44) batın yıkama sıvısı malign hücre açısından pozitifdi. Histolojik alt tiplere göre bakıldığında ise dört hastanın histolojisi nöroendokrin karsinom, şeffaf hücreli karsinom, adenokarsinom ve squamöz hücreli karsinom şeklinde değişmekteydi. Sitoloji pozitifliğini histolojik alt tiplere göre değerlendirdiğimizde ise squamöz hücreli karsinomlarda oran %3,7 (1/27), adenokarsinom ve adenoskuamöz karsinomlarda ise %6,6 (1/15) şeklinde olduğu görüldü. Sitoloji pozitifliği gösteren dört vakanın özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Toplam 44 hastanın 2 tanesinde overde metastaz tespit edilirken sadece birinde sitoloji pozitifliği mevcuttu. Yine 44 hastadan 10 hastada parametrium tutulumu, 15 hastada lenfovasküler invazyon, 10 hastada en az bir lenf nodu tutulumu mevcutken 16 hastada tümör boyutu 4 cm den büyüktü. Bu belirteçlere göre PYS pozitifliği sırasıyla %20, %26, %30, %12.5 şeklindeydi. Evreye göre bakıldığında ise evre 1 hastaların %6.6'sında (2/30), evre 2 hastaların %14.2'sinde (2/14) PYS pozitifliği saptandı. Toplam 44 hastanın 4 tanesinde rekürrens tespit edildi (%9), bunlardan 1 tanesi PYS pozitif olan hastaydı ve bu hastanın rekürrensi vajen kaf bölgesindeydi.

TARTIŞMA

Periton yıkama sitolojisi tekniği, 1965 yılında ilk kez subklinik intraabdominal metastazları ortaya koyması açısından önerildiğinden beri bir çok kanser cerrahisinde uygulanmaktadır (8). Serviks kanseri genelde hastalığın ileri evrelerine gelene kadar retroperitona sınırlı kalıp, o bölgede büyümeye devam ettiğinden diğer jinekolojik kanserlere göre PYS pozitifliği çok daha az oranda görülmektedir. Zuna ve arkadaşlarının bütün jinekolojik kanserleri ele alan bu konudaki çalışmasında 112 over kanserinin %80.4'ünde, 135 endometriyum kanserinin %12.6'sında, 92 serviks kanserli hastanın da %8.7'sinde PYS pozitifliği tespit edilmiştir. Her ne kadar serviks kanserinde PYS yeri tartışmalı da olsa bu çalışmada PYS pozitifliği olan evre 1 hastalarda bile sağ kalımın olumsuz etkilenebildiği gösterilmiştir (7).

Serviks kanserinde PYS bazı çalışmalarda kötü prognostik faktör olarak değerlendirilirken bazı çalışmalarda bu durumun, PYS e eşlik eden diğer kötü prognostik faktörlerden kaynaklandığını belirterek aslında PYS nin tek başına bağımsız bir risk faktörü olmadığını savunmaktadır. Pozitif PYS, daha çok serviks nonsquamöz hücreli kanserlerinde karşımıza çıktığından, literatürde

Tablo 1 • Periton Yıkama Sıvısı Pozitif Hastaların Klinik ve Patolojik Özellikleri.

	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3	Hasta 4
Yaş	70	65	75	66
Evre ^a	1b1	1b1	2b	2b
Histopatoloji	Şeffaf hücreli karsinom	Squamöz hücreli karsinom	Adenokarsinom	Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Lvaj ^b	+	+	+	+
Parametrium	-	-	+	+
Metastatik lenf nodu (pelvik/paraaortik)	0/1	0/0	2/0	33/1
Tümör boyut >4cm	-	-	+	+
Over metastaz	-	+	-	+
Adjuvan tedavi	KRT ^c	KRT	-	KT ^d
Rekürrens	-	-	-	+
Survey	14. aydan sonra takipsiz	12. aydan sonra takipsiz	56. ay sağlıklı	6. ayda nüks, 22. ay sağlıklı

a: Uluslararası jinekoloji ve obstetrik federasyonu (FIGO 2009) evrelemesi, b: Lenfovasküler alan invazyonu, c: Kemoradyoterapi, d: Kemoterapi

sadece bu grup için prognostik önemi olabileceğine dair yorumlar da mevcuttur (5,7). Diğer bir, 273 tane evre 1b serviks kanseri vakasının retrospektif olarak incelendiği çalışmada; ne histolojik alt tipe, ne de tümör boyutuyla PYS pozitifliği arasında ilişki gösterilmiş ve PYS pozitifliğinin prognozla ilişkisi olmadığı ortaya konmuştur (9). Ancak çok yeni yayınlanmış ve bulguları multivaryan analizlerle desteklenmiş 228 hastalık bir serviks kanseri serisinde prognostik faktörleri inceleyen retrospektif çalışmada, PYS pozitifliği ve serviks kanserinin histolojik tipi bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir (10).

Şimdiye kadar yapılan bu konudaki az sayıda çalışmalara göre PYS insidansı, ileri evre hastalıkta, adenokarsinomlarda, adneksiyel metastaz olan olgularda ve lenf nodu pozitifliği olan olgularda daha yüksek saptanmaktadır (3,5,10). Bu durum bizim çalışmamızda da PYS pozitif olguların %75'inin (3/4) nonsquamöz histolojide olması, hastaların tamamında lenfovasküler alan tutulumu olması, %50 hastada (2/4) adneksiyel tutulum olması ile desteklenmektedir. Hastaların toplamına bakıldığında ise yine nonsquamöz histoloji PYS için en önemli risk faktörü olmakla birlikte en yüksek oranlar en az bir lenf nodu pozitifliği saptanan (%30) ve lenfovasküler alan invazyonu olan (%26) hastalarda görülmektedir.

Literatürde rekürrensiz sağ kalım ve genel sağ kalım oranları PYS pozitif hastalarda negatif hastalara göre belirgin olarak düşük bildirilmiştir (6,7,10). Bir çalışmada 5 yıllık sağ kalım PYS pozitif hastalar için 0% olarak bildirilirken bu gruptaki hastaların medyan sağ kalımı 7 ay olarak bildirilmiştir (6). Başka bir çalışmada 5 yıllık sağ kalım PYS pozitif hastalar için %44, PYS

negatif hastalar için 80% olarak bildirilmiştir (3). Çalışmamızdaki PYS pozitif hastaların 75% i (3/4) ilk 12 ay boyunca nüksüz izlenirken, histolojik olarak kötü prognostik alt tipe sahip olan (büyük hücreli nöroendokrin tümör) hastamız 6. ayda vajen kafında kitle ile nüks etmiş, radyoterapi planlanmış, radyoterapi sonrasında 22. ayda sağlıklıdır.

Her ne kadar PYS spesmenlerinin maliyeti nedeniyle periton yıkama sıvısı alınması, prognoz ve adjuvan tedaviyi belirlemede kullanılan mevcut cerrahi-patolojik faktörlere ek avantaj sağlamamaktadır diye görüş bildiren yayınlar olsada (5), PYS pozitifliği olan olguların PYS negatif olanlara göre daha çok peritoneal karsinom şeklinde nüks etmesi nedeniyle bu hastalarda radyoterapiye ek olarak intraperitoneal uygulamanın da dahil olduğu kemoterapi uygulamalarının gerekli olabileceğini savunan yazarlar da vardır (11).

Periton yıkama sitolojisinin intraperitoneal hastalığı tespit etme konusunda spesifitesi oldukça yüksek olarak bildirilirken (%98,1), sensitivitesi nispeten daha düşüktür (%82,9) (6). Bazı benign durumlarda (endosalpingiozis) yanlış pozitiflik ve bazı erken evre kanserlerde yıkama sıvısının iyi dağılmasına ya da değerlendirme aşamasındaki sorunlara bağlı olarak yanlış negatiflikler bildirildiğinden bu yöntemin de limitasyonları mevcuttur (12). Yine de ucuz, kolay uygulanan, komplikasyonsuz bir işlem olması, literatürde tartışmalı olsa da sağ kalımı belirlemede prognostik önemi olması ve bazen de postoperatif tedaviyi yönlendirme de yardımcı olması, periton yıkama sitolojisinin serviks kanserinde özellikle nonsquamöz lezyonlarda rutin uygulanmasının uygun olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kandukuri SR, Rao J. FIGO 2013 staging system for ovarian cancer: what is new in comparison to the 1988 staging system? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015 ;27(1):48-52.
2. Haltia UM, Bützow R, Leminen A, Loukovaara M. FIGO 1988 versus 2009 staging for endometrial carcinoma: a comparative study on prediction of survival and stage distribution according to histologic subtype. *J Gynecol Oncol.* 2014 ;25(1):30-5.
3. Kashimura M, Sugihara K, Toki N et al. The significance of peritoneal cytology in uterine cervix and endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 1997 ;67(3):285-90.
4. Milgrom SA, Kollmeier MA, Abu-Rustum NR et al. Positive peritoneal cytology is highly predictive of prognosis and relapse patterns in stage III (FIGO 2009) endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2013 ;130(1):49-53.
5. Estape R, Angioli R, Wagman F et al. Significance of intraperitoneal cytology in patients undergoing radical hysterectomy. *Gynecol Oncol.* 1998 ;68(2):169-71.
6. Zuna RE, Behrens A. Peritoneal washing cytology in gynecologic cancers: long-term follow-up of 355 patients. *J Natl Cancer Inst.* 1996 ;17;88(14):980-7.
7. Takeshima N, Katase K, Hirai Y. Prognostic value of peritoneal cytology in patients with carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 1997; 64(1):136-40.
8. Keetle WC, Elkin HB . Experience with radioactive colloidal gold in the treatment of ovarian carcinoma. *Am J Obst et Gynecol* 1956; 71:553-68 .
9. Morris PC, Haugen J, Anderson B, Buller R. The significance of peritoneal cytology in stage IB cervical cancer. *Obstet Gynecol.* 1992;80(2):196-8.
10. Kuji S, Hirashima Y, Komeda S et al. The relationship between positive peritoneal cytology and the prognosis of patients with FIGO stage I/II uterine cervical cancer. *J Gynecol Oncol.* 2014 ;25(2):90-6.
11. Ito K, Noda K. Peritoneal cytology in patients with uterine cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1992;47(1):76-9.
12. Rodriguez EF, Monaco SE, Khalbuss W, Austin RM, Pantanowitz L. Abdominopelvic washings: A comprehensive review. *Cytojournal.* 2013, 24;10:7.