

Epitel hücre anormalliği saptanan servikal smear olgularında sitolojik tanı dağılımı ve sitohistopatolojik korelasyon

Distribution of cytological diagnoses in cervical smears with epithelial cell abnormality and cyto-histopathological correlation

Hatice Özer*, Ersin Tuncer, Ayşe Çiftçi, Hande Keser, Handan Aker, Şahande Elagöz, Abdullah Boztosun

Patoloji Anabilim Dalı (Yrd. Doç. Dr. H. Özer, Yrd. Doç. Dr. E. Tuncer, Dr. A. Çiftçi, Dr. H. Keser, Prof. Dr. H. Aker, Prof. Dr. Ş. Elagöz), Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı (Yrd. Doç. Dr. A. Boztosun), Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, TR-58140 Sivas

Özet

Amaç. Anabilim Dalı'mızda incelenen ve epitel hücre anormalliği saptanan servikovajinal smear sonuçlarının değerlendirilmesi ve histopatolojik incelemesi bulunan olgularda sito-histopatolojik korelasyonun araştırılması. **Yöntem.** Ocak 2008-Mayıs 2011 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na gönderilen ve 2001 Bethesda sistemine göre tanı alan toplam 8102 servikal smear örneğine ait raporlar retrospektif olarak incelendi. Epitel hücre anormalliği tesbit edilen 97 olgu çalışmaya dahil edildi. Bunlardan histopatolojik incelemesi olan 25 olguda sito-histopatolojik korelasyon araştırıldı. **Bulgular.** Toplam 8102 servikal smear'in 97'sinde (%1,19) epitel hücre anormalliği saptandı. Epitel hücre anormalliği saptanan olguların 54'ü (%55,6) ASC-US, 14'ü (%14,4) ASC-H, 14'ü (%14,4) LSIL, 5'i (%5,2) HSIL, 5'i (%5,2) SCC, 3'ü (%3,1) AGC ve 2'si (%2,1) adenokarsinom, NOS olarak tanı almış idi. Bunlardan biyopsi tanısı olan 25 olgunun 10'unun (%40) nonneoplastik, 2'sinin CIN I (%8), 1'inin (%4) CIN II, 3'ünün (%12) CIN III ve 9'unun (%36) invaziv karsinom olarak rapor edildiği saptandı. Bu sonuçlara göre ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL, SCC, AGC ve adenokarsinomun pozitif öngörme değeri sırasıyla %0, %50, %100, %80, %100, %0 ve %100 olarak saptandı. **Sonuç.** Servikal smear' de verilen karsinom, HSIL ve LSIL tanıları yüksek pozitif öngörme değerine sahip iken, serimizde bu değer ASC-US ve AGC tanıları için düşük bulunmuş, ancak bu gruplarda takipli olgu sayısının çok az olması nedeniyle bu sonuç güvenilir kabul edilmemiştir.

Anahtar sözcükler: Servikal smear, sito-histopatolojik korelasyon, epitel hücre anormalliği

Abstract

Aim. To evaluate the cervicovaginal smears with epithelial cell abnormality examined in our department and to investigate the cyto-histopathological correlation of these cases with their histopathological diagnoses. **Method.** The reports of cervical smears diagnosed according to 2001 Bethesda System in Cumhuriyet University, Faculty of Medicine, Pathology Department between January 2008 and May 2011 were reviewed retrospectively (n: 8102). Among them, cases with epithelial cell abnormality (n: 97) were included in the study. In 25 of these patients having also histopathological examinations, cyto-histopathological correlation was investigated. **Results.** Epithelial cell abnormality was detected in 97 (1.19) out of 8102 cervical smears. In the cytopathological examination, 54 patients (55.6%) had ASC-US, 14 had (14.4%) ASC-H, 14 had (14.4%) LSIL, five had (5.2%) HSIL, five had (5.2%) squamous cell carcinoma (SCC), three had (3.1%) atypical glandular cells (AGC) and two had (2.1%) adenocarcinoma, NOS. Histopathological results of 25 patients revealed that 10 patients had (40%) nonneoplastic, two had CIN I (8%), one had (4%) CIN II, three had (12%) CIN III and nine had (36%) malignant lesion. The positive predictive values for the cases with diagnoses of ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL, SCC, AGC and adenocarcinoma were 0%, 50%, 100%, 80%, 100%, 0% ve 100%, respectively. **Conclusion.** Eventhough the positive predictive values in diagnosis of carcinoma, HSIL, and LSIL had been high, those values were found to be low in diagnosis of ASC-US and AGC in our series, but since the number of follow-up cases were very few in these groups this result was accepted as not reliable.

Keywords: Cervical smear, cyto-histopathological correlation, epithelial cell abnormality

Geliş tarihi/Received: 24 Ocak 2012; **Kabul tarihi/Accepted:** 23 Temmuz 2012

***İletişim adresi:**

Dr. Hatice Özer, Patoloji Anabilim Dalı, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, TR-58140 Sivas.
E-posta: hozer@cumhuriyet.edu.tr

Giriş

Serviks kanseri dünya genelinde kadınlarda en sık görülen kanserler arasında meme kanserinden sonra ikinci sırada olup, özellikle gelişmekte olan ülkelerde ve genç yaşlarda önemli mortalite ve morbidite sebebidir. İlk kez George Papanicolaou tarafından tıp dünyasına tanıtılan ve 1945'te Amerikan Kanser Derneği'nin tarama testi olarak önerdiği Pap smear'in kullanımı sonucu preinvaziv lezyonların erken tanısı ile serviks kanseri insidansında ve mortalite oranlarında önemli ölçüde düşme sağlanmıştır [1, 2]. Servikal smear örneklerinin rapor edilmesinde en çok kullanılan ve yaygın kabul gören sınıflama 2001 Bethesda Sistemi'dir [3]. Bethesda Sistemi'nde, skuamöz epitel hücre anormalliği; önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler (ASC-US), HSIL ekarte edilemeyen atipik skuamöz hücreler (ASC-H), düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (LSIL), yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon (HSIL) ve skuamöz hücreli karsinom (SCC) olmak üzere beş kategoriye ayrılmaktadır. Bu sistemde hafif displazi (CIN I) olguları LSIL'e dahil edilirken, orta (CIN II) ve ağır (CIN III) dereceli displazi olguları HSIL kapsamına alınmıştır. Glandüler epitel anormallikleri ise; atipik glandüler hücreler (AGC), endoservikal in situ adenokarsinom (AIS), adenokarsinom (endoservikal, endometriyal, ekstrasuterin ve spesifiye edilemeyen) olarak başlıca üç grupta ele alınmaktadır [3]. Bu çalışmada; 41 ay içerisinde Anabilim Dalımız'da incelenen ve epitel hücre anormalliği kategorisinde rapor edilen servikal smear örneklerinde tanı dağılımı ve doku tanısı olan olgularda sito-histopatolojik korelasyonların araştırılması amaçlandı.

Gereç ve yöntem

Çalışmamızda, Ocak 2008-Mayıs 2011 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelenen ve 2001 Bethesda Sistemi kullanılarak rapor edilen 8102 konvansiyonel Pap smear örneğine ait raporlar retrospektif olarak incelendi. İncelenen raporlardan epitel hücre anormalliği saptanan 97 olgu çalışmaya dahil edildi. Bu olgular arasında doku tanısı olan 25 olgunun biyopsi sonuçları servikal smear sonuçları ile karşılaştırıldı. Buna göre Bethesda Sistemi'nde epitel hücre anormalliği kategorisinde yer alan lezyonların pozitif öngörme değerleri hesaplandı.

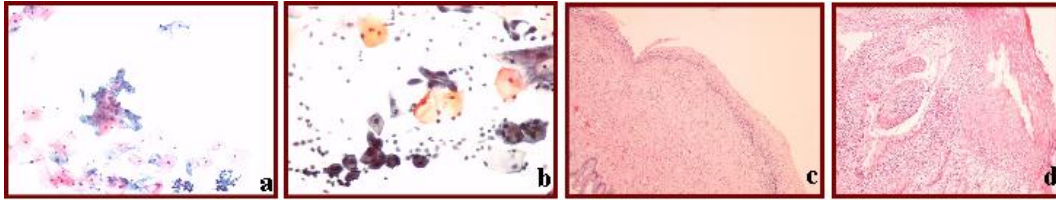
Bulgular

Ocak 2008-Mayıs 2011 tarihleri arasında incelenen 8102 servikal smear örneğinin 97'sinde (%1,19) epitel hücre anormalliği saptandı. Epitel hücre anormalliği saptanan olguların 54'ü (%55,6) ASC-US, 14'ü (%14,4) ASC-H, 14'ü (%14,4) LSIL, 5'i (%5,2) HSIL, 5'i (%5,2) SCC, 3'ü (%3,1) AGC ve 2'si (%2,1) adenokarsinom, NOS olarak tanı aldı. İncelenen 97 olgudan 25 (%25,7)'ine ait biyopsi materyali elde edilirken, 72 (%74,2) olguya ait herhangi bir biyopsi kaydına rastlanmadı. Biyopsi tanısı olan 25 olgunun 10'unun (%40) nonneoplastik, 2'sinin CIN I (%8), 1'inin (%4) CIN II, 3'ünün (%12) CIN III ve 9'unun (%36) invaziv karsinom (6 skuamöz hücreli karsinom, 1 adenoid bazal karsinom ve 2 adenokarsinom) olarak rapor edildiği saptandı (Tablo 1). Doku tanısı bulunan 6 ASC-US olgusundan 4'ünün kronik servisit (Resim 1), 1'inin glandüler hiperplazi ve 1'inin endoservikal polip olarak; 4 ASC-H olgusundan 2'sinin kronik servisit, 1'inin LSIL ve 1'inin adenoid bazal karsinom olarak; 3 LSIL olgusundan 1'inin CIN I, 1'inin CIN II ve diğerinin CIN III olarak; 5 HSIL olgusundan 1'inin postmenopozal skuamöz atipi, diğer 3'ünün skuamöz hücreli karsinom ve 1'i de CIN III (Resim 2) olarak; 4 SCC olgusundan 3'ünün SCC (Resim 3), 1'inin CIN III/ Karsinoma in situ olarak; 1 AGC olgusunun kronik servisit olarak; 2 adenokarsinom olgusundan birinin endometrioid tip adenokarsinom (Resim 4) ve diğerinin overin seröz papiller karsinomu olarak tanı aldığı tesbit edildi.

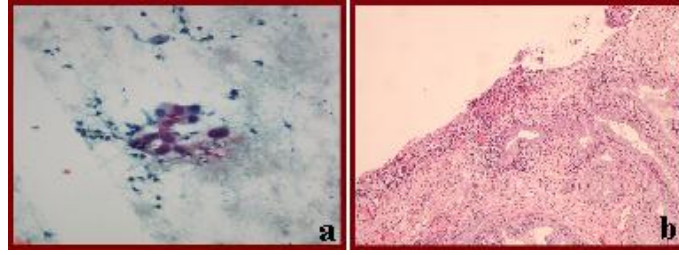
Tablo 1. Epitel hücre anormalliği saptanan smear olgularında tanı dağılımı ve doku tanısı olan olguların histopatolojik karşılığı.

Smear	ASC-US	ASC-H	LSIL	HSIL	AGC	SCC	Adeno Ca	Toplam
	54	14	14	5	3	5	2	97
Doku tanısı olan	6	4	3	5	1	4	2	25
Nonneoplastik (Negatif)	6	2	0	1	1	0	0	10
LSIL (CIN I)	0	1	1	0	0	0	0	2
HSIL (CIN II,CIN III)	0	0	2	1	0	1	0	4
İnvaziv karsinom	0	1	0	3	0	3	2	9
Toplam (+) sonuç	0	2	3	4	0	4	2	15
PÖD*	%0	%50	%100	%80	%0	%100	%100	%60

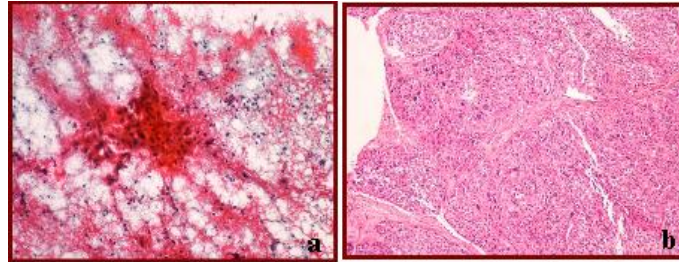
*PÖD: pozitif öngörme değeri



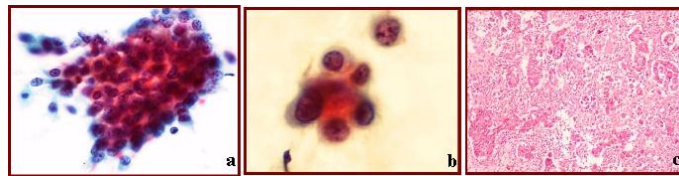
Resim 1. ASC-US olarak rapor edilen ve biyopside kronik servisit tanısı alan iki olguya ait sitohistopatolojik görüntüler (a; PAP X100, b; PAPX200, c, d; H-E X40).



Resim 2. HSIL olarak rapor edilen ve histopatolojik tanısı CIN III olarak doğrulanan olguya ait görüntüler (a; PAP X200, b; H-E X100).



Resim 3. Sitohistopatolojik olarak SCC tanısı alan, gevşek hücre kümesi oluşturan ve tek tek dağılım gösteren iri hiperkromatik atipik skuamöz hücreler ve zeminde tümör diyatezi (a; PAP X200). Atipik skuamöz hücrelerin oluşturduğu solid adacıklar (b; H-E X100).



Resim 4. Sitohistopatolojik olarak adenokarsinom tanısı alan olguya ait görüntüler. Gevşek hücre kümeleri ve yer yer adenoid yapılar oluşturan belirgin nükleollü, kaba kromatinli atipik glandüler hücreler (a, b; PAP X 400, c; H-E X 100).

Tartışma

Bethesda Sisteminde en sık tanı alan grup olan ASC-US terimi LSIL düşündüren, ancak LSIL tanısı için de yeterli olmayan hücresel değişiklikler için kullanılır. ASC-US için belirtilen tanısal kriterler subjektiftir ve bu tanının gözlemciler arası uyumu ile tekrarlanabilirlik oranı düşüktür. [1, 4-8]. ASC-US tanısı; genelde laboratuvar ve örnekleme hatası sonucu yeterli materyal elde edilememesi veya sitolojik verilerin yeterli yorumlanamamasından kaynaklanmakta ve deneyimsiz patologlarca son çare olarak sıkça kullanılabilir. Bu bağlamda ASC-US tanısının bir sitopatoloji laboratuvarındaki tüm pap smear'lerin %5'inden daha fazla olmaması gerekliliği laboratuvarın kalite kontrolü için önemli bir ölçüttür. ASC-US sonrası biyopside tanımlanan displazi oranları ise çeşitli serilerde % 15-60 arasında değişmektedir [9, 10]. Bu çalışmada epitel hücre anormalliği saptanan olgular arasında ASC-US tanısı en yüksek oranda (%55,6) tesbit edilmekle birlikte, tüm servikal smear'ler içindeki oranı ise %0,66 olarak bulundu. ASC-US tanısı alan ve biyopsisi olan olguların hiç birinde ise displazi saptanmadı. Bu grupta pozitif öngörme değeri %0 olarak tesbit edildi. ASC-US tanısının öngörülen değerlere uygun olarak düşük oranda olması bu tanının laboratuvarımızda gereksiz kullanılmadığını düşündürdü. Pozitif öngörme değerinin oldukça düşük olmasının ise ASC-US tanısının büyük oranda benign lezyonları kapsamının yanı sıra, ASC-US tanılı olguların yönetimine bağlı olarak birçok olguda smear kontrolleri ile takibin önerilmesi ve sosyo-ekonomik düzeyi düşük çoğu hastanın ise bu takiplere gelmemesi sonucu olası preinvaziv lezyonlu olgulara ulaşılabilirliğin azalması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Bir diğer kalite kontrol belirleyicisi olarak ASC-US/LSIL oranı gösterilmektedir. Bethesda Sisteminin yazarlarına göre bu oran 3'den az olmalıdır [10]. Amaç ASCUS tanısını azaltarak gereksiz smear tekrarlarının, kolposkopik biyopsilerin ve endişelerin azaltılmasıdır. Çalışmamızda ise ASC-US/LSIL oranı 3.85 olup, literatürdeki değerlere yakındır. ASC-H; yüksek dereceli intraepitelyal lezyon düşündüren, ancak HSIL kriterlerini tam taşımayan lezyonlar için kullanılmaktadır. ASC-US'a göre daha yüksek dereceli lezyonları içerir. ASC-H tanısı tüm atipik skuamöz hücre tanılı olguların %5-10'nunu kapsamaktadır (3,10). Değişik çalışmalarda ise bu grubun ASC-US ve HSIL arasında pozitif öngörme değerine sahip olduğu gösterilmiştir [10-12]. Bu çalışmada ASC-H olgularımızda pozitif öngörme değeri %50 olup, literatürle uyumlu olarak ASC-US (%0) ile HSIL (%80) değerleri arasında idi. Yüksek dereceli lezyonları içermesi açısından önem taşıyan ASC-H olgularındaki düşük biyopsi oranı ise dikkat çekici idi. LSIL tanısı; hafif displastik değişiklikler ile koilositik atipi olarak adlandırılan ve Human Papilloma Virus etkisine bağlı olan hücresel değişiklikleri içerir. Literatürde koilosit için gözlemciler arası uyumun düşük olduğu belirtilmektedir [4, 13]. Spontan regresyon oranının yüksek olmasından dolayı, eğer kolposkopi yeterli ise birçok otör bu lezyonların tedavisiz izlemine savunmaktadır. Kolposkopinin yeterli olması ve düzenli takip önemlidir, çünkü çok sayıda geniş serilerde invaziv karsinoma ilerleyen olgular bildirilmekte ve bunların çoğu da düzenli takip edilmeyen hastalarda görülmektedir [14]. Bu çalışmada LSIL tanısının oldukça yüksek pozitif öngörme değerine sahip olmasının yanı sıra biyopsisi bulunan olguların ikisinde CIN II ve CIN III tanılarının bulunması, bu lezyonların dikkatli kolposkopik inceleme ve sıkı takipte olması gerektirdiğini düşündürdü. Literatürdeki serilerde servikal lezyonların derecesi arttıkça gözlemciler arası uyumun ve sito-histopatolojik korelasyonun arttığı görülmektedir [15]. Nitekim bu çalışmada da HSIL ve karsinom tanılarının sırayla %80 ve %100 gibi yüksek pozitif öngörme değere sahip olduğu görüldü. HSIL olarak rapor edilen ve biyopside nonneoplastik olarak tanımlanan olgu ise CIN II/CIN III için ayırıcı tanı gücü oluşturabilecek bir lezyon olan postmenopozal skuamöz atipi idi. Bu sonuç postmenopozal kadınlarda HSIL tanısı verilirken daha dikkatli davranılması gerektiğini ortaya koydu. AGC; benign olaylarda görülen reaktif değişikliklerden daha ileri, ancak invaziv adenokarsinom tanısı için de yeterli olmayan hücresel değişiklikleri içerir. AGC'ler üç grupta (endoservikal, endometriyal ve orjini saptanamayan) incelenerek; nitelenemeyen ve neoplastik lehine olmak üzere iki kategori içinde toplanır [1]. AGC

tanısı alan olgular tüm servikal smear'lerin %0,2-8'ini oluşturmakla birlikte, ASC-US'tan çok daha önemlidir. Literatürde değişik çalışmalarda AGC grubunun histolojik incelemesinde CIN I'den karsinoma kadar olan patolojilerin saptanma oranı %31-%42 arasında değişmektedir [10, 16]. Bu nedenle AGC tanılı olgular ayrıntılı olarak incelenmelidir. Obenson ve ark. [17] postmenopozal kadınlarda inceledikleri AGC olgularında en sık endometriyal patoloji saptamışlar sadece iki olguda SIL bulmuşlardır. Obenson ve arkadaşları endometriyal patolojisi olan olgularda en sık endometriyal polip Zweizig ve ark. [18] ise en sık endometriyal hiperplazi saptamışlardır. Bu çalışmada AGC için bulunan pozitif öngörme değerinin oldukça düşük bulunması, bu olgulara ait biyopsi oranının düşük olması ve takipli olgu sayısının azlığı ile ilişkilendirildi. Öte yandan glandüler hücre lezyonlarının skuamöz hücre anormalliklerine göre daha nadir görülmesi ve bu lezyonlardaki tecrübesizliğimiz nedeniyle bu tanıya fazla sığınmıyor olabileceğimizi de düşündürdü.

Sonuç olarak çalışmamızda sito-histopatolojik korelasyonda pozitif öngörme değeri toplamda %60 idi. Bu nedenle Pap smear'in; kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir, güvenilir ve ekonomik bir yöntem olması ve yüksek dereceli preinvasiv ve invaziv lezyonlar için duyarlılığının yüksek olması bu testin halen etkin bir tarama testi olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Kaynaklar

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
2. Wright TC, Kurman RJ, Ferenczy A. Precancerous Lesions of the Cervix. In: Kurman RJ editor *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 5th Edition New York, Springer-Verlag 2002; 253-324.
3. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, Raab S, Sherman M, Wilbur D, Wright T Jr, Young N; Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287: 2114-219.
4. Gupta DK, Komaromy-Hiller G, Raab SS, Nath ME. Interobserver and intraobserver variability in the cytologic diagnosis of normal and abnormal metaplastic squamous cells in pap smears. *Acta Cytol* 2001; 45: 697-703.
5. Sebastião AP, Noronha L, Pinheiro DL, Collaço LM, de Carvalho NS, Bleggi-Torres LF. Influence of specimen adequacy on the diagnosis of ASCUS. *Diagn Cytopathol* 2004; 31: 155-8.
6. Ettler HC, Joseph MG, Downing PA, Suskin NG, Wright VC. Atypical squamous cells of undetermined significance: A cytohistological study in a colposcopy clinic. *Diagn Cytopathol* 1992; 21: 211-6.
7. Quddus MR, Sung CJ, Steinhoff MM, Lauchlan SC, Singer DB, Hutchinson ML. Atypical squamous metaplastic cells: reproducibility, outcome, and diagnostic features on ThinPrep Pap test. *Cancer* 2001; 93: 16-22.
8. Zuna RE, Sienko A, Lightfoot S, Gaiser M. Cervical smear interpretations in women with a histologic diagnosis of severe dysplasia: factors associated with discrepant interpretations. *Cancer Cytopathol* 2002; 96: 218-24.
9. Grenko RT, Abendroth CS, Frauenhoffer EE, Ruggiero FM, Zaino RJ. Variance in the interpretation of cervical biopsy specimens obtained for atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Clin Pathol* 2000; 114: 735-40.
10. Sherman ME, Solomon D, Schiffman M; ASCUS LSIL Triage Study Group. Qualification of ASCUS. A comparison of equivocal LSIL and equivocal HSIL cervical cytology in the ASCUS LSIL triage study. *Am J Clin Pathol* 2001; 116: 386-94.
11. Renshaw AA, Genest DR, Cibas ES. Should atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) be subcategorized? Accuracy analysis of Papanicolaou smears using receiver operating characteristic curves and

- implications for the ASCUS/squamous intraepithelial lesion ratio. *Am J Clin Pathol* 2001; 116: 692-5.
12. Raab SS. Subcategorization of Papanicolaou tests diagnosed as atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Clin Pathol* 2001; 116: 631-4.
 13. Kruse AJ, Baak JP, Helliesen T, Kjellevoid KH, Robboy SJ. Prognostic value and reproducibility of koilocytosis in cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Pathol* 2003; 22: 236-9.
 14. Nasiell K, Roger V, Nasiell M. Behavior of mild cervical dysplasia during long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 665-9.
 15. Abali R, Bacanakgil BH, Celik S, Aras O, Koca P, Boran B, Dursun N. Histopathological correlation of squamous cell abnormalities detected on cervical cytology. *Turk Jour Pathol* 2011; 27: 144-8.
 16. Nasuti JF, Fleisher SR, Gupta PK. Atypical glandular cells of undetermined significance (agus): clinical considerations and cytohistologic correlation. *Diagn Cytopathol* 2002; 26: 186-90.
 17. Obenson K, Abreo F, Grafton WD. Cytohistologic correlation between AGUS and biopsy-detected lesions in postmenopausal women. *Acta Cytol* 2000; 44: 41-5.
 18. Zweizig S, Noller K, Reale F, Collis S, Resseguie L. Neoplasia associated with atypical glandular cells of undetermined significance on cervical cytology. *Gynecol Oncol* 1997; 65: 314-8.