

İnvaziv serviks kanserlerinin morfolojik özellikleri

Dr. H. Dilek Bülbül*

SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM

İnvaziv skuamöz hücreli karsinom ve varyantlarının oranı bütün servikal kanserler içinde 1950'lerde %95 iken, son yıllarda %70 civarına düşmüştür. Tanısından çok, tanımlaması ile ilgili tartışmalar söz konusudur.¹

1923 yılında Martzloff skuamöz hücreli karsinomları hücre tipine göre spinal hücre tipi, bazal hücre tipi ve "transitional" hücre tipi olarak 3'e ayırmıştır.^{2,3,4} 1926 yılında Broder'in yaptığı sınıflandırma daha sonra modifiye edilerek, serviksin skuamöz hücreli karsinomları 3 Grade'e ayrılmıştır.^{1,3,4}

Grade I: Yoğun keratin yapımı, minimal nükleer pleomorfizm ve her büyük büyütme alanında 2'den az mitoz vardır.¹

Grade II: Keratinizasyon tek hücre keratinizasyonu şeklinde, nükleer pleomorfizm daha belirgindir. Her büyük büyütme alanında 2-4 mitoz bulunur.¹

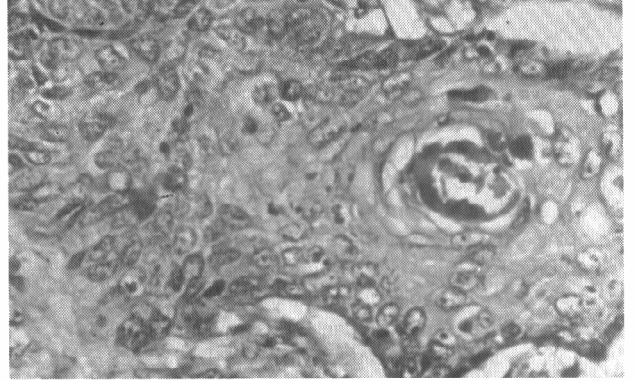
Grade III: Çok az keratinizasyon vardır veya hiç yoktur. İmmatür hücrelerden oluşur. Her büyük büyütme alanında 4'ten fazla mitoz vardır.¹

1959 yılında Wentz ve Reagan hücre tipine göre yeni bir sınıflandırma yapmışlardır: Keratinize karsinom veya grup I, büyük hücreli nonkeratinize karsinom veya grup II, küçük hücreli karsinom.² 1973 yılında bu klasifikasyon Reagan ve Ng tarafından gözden geçirilerek bugünkü şeklini almıştır.¹

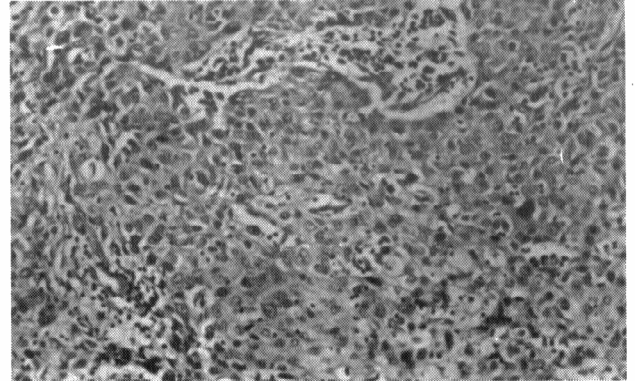
1. Büyük hücreli keratinize tip (BHK)
2. Büyük hücreli nonkeratinize tip (BHNK)
3. Küçük hücreli nonkeratinize tip (KHNK)

Skuamöz hücreli karsinomların büyük çoğunluğunu (%59) oluşturan BHK tip belirgin derecede pleomorfizm gösteren büyük hücreler, hücre kümeleri ortasında keratin yuvaları ve keratin yumakları ile karakterlidir (Resim 1). Nükleus genellikle büyük, hiperkromatik, kaba kromatinlidir. Mitoz azdır ve tümör infiltratif gelişim gösterir.^{1,3,5}

BHNK tip skuamöz hücreli karsinomların %28'ini oluşturur.⁵ Neoplastik hücre kümeleri ekspansif tarzda büyürler. Tek hücre keratinizasyonları sıklıkla görülmekle birlikte, keratin yumakları bulunmaz. Nükleuslar büyük, yuvarlak ve kaba kromatinlidir. Belirgin nükleol içerirler (Resim 2). Mitoz genellikle sıktır.^{1,3,5}



Resim 1: Servikte büyük hücreli keratinize karsinom (H.E. x200).



Resim 2: Büyük hücreli nonkeratinize karsinom (H.E. x100).

Skuamöz hücreli karsinomların %13'ünü oluşturan KHNK tip karsinom hiperkromatik nükleuslu, dar sitoplazmalı hücrelerden oluşan solid kümelerle karakterlidir. Keratinizasyon yoktur veya seyrekir. Mitoz sıktır.^{1,3,5}

KHNK karsinomun küçük hücreli indifferansiye karsinomdan ayırımı önemlidir. Ayırmada bazı morfolojik özellikler yardımcı olabilir. KHNK karsinomun nükleus-sitoplazma oranı, diğerinden büyüktür. Hücre sınırları daha belirgindir. Nükleusta kaba kromatin agregatları berrak boşluklarla ayrılmışlardır ve nükleol görülebilir. Buna karşılık küçük hücreli indifferansiye karsinomun kromatin yapısı granülerdir. Yine KHNK karsinomda diğerinde görülen "crush artifact" yoktur. Tümör koheziv hücre kümeleri şeklinde gelişir. Oysa ki, küçük hücreli indifferansiye kar-

* Ankara Onkoloji Hastanesi Patoloji Bölümü Başasistanı

sinomda tek hücrelerin diffüz infiltrasyonu eğilimi vardır.¹

Wentz ve Reagan'ın yaptığı bu sınıflandırmanın diğer sınıflandırmalara göre birtakım avantajları vardır: Histolojik ve sitolojik preparatlar arasında korelasyon sağlar. Tümörün radyosensitivite ve/veya radyokürabilitesi hakkında fikir verir.³ Broder sistemi ile karşılaştırıldığı zaman BHK tip genellikle Grade I, BHNK tip Grade II ve III ve KHNK tip de Grade III karsinoma karşılık gelir.³

Serviksin invaziv skuamöz hücreli karsinomlarının kompleks bir sitokeratin patterni vardır. Monoklonal anti-kor paneli kullanılarak yapılan bir çalışmada sitokeratin 8,14,18 ve 19'a spesifik monoklonal antikorlar ile bütün olgularda ve hücrelerin büyük çoğunluğunda (+) boyanma görülmüştür. Bu sitokeratin fenotipi normal servikste ektoservikal bazal hücreler ve endoservikal subkolumnar rezerv hücrelerle aynıdır. Buna karşılık ektoserviksin sup-rabazal hücrelerinde (+) boyanma gösteren sitokeratin 4,10 ve 13'e spesifik antikorlar ile olguların az bir kısmında ve fokal boyanma olmuştur. Ayrıca sitokeratin 14 ile adenokarsinomlarda da boyanma olmamıştır.⁶ CEA ile de değişik oranlarda ve hücre yüzeylerinde daha belirgin boyanma olur. Ancak bu boyanmanın klinik açıdan önemi gösterilememiştir.⁵ Steroid hormon reseptörleri ile de değişik oranlarda (+) boyanma olmaktadır. Bu boyanmanın yaş, menstrüel durum, klinik evre, histolojik grade ve hücre tipi ile ilişkisi saptanamamıştır.⁷

Skuamöz Hücreli Karsinom Varyantları

Verrüköz Skuamöz Karsinom: Vulva ve vagina-da olduğu gibi son derece iyi diferansiye bir varyanttır. Kondilom veya psödoepitelyomatöz hiperplaziden ayırım için tüm kalınlığı içeren eksizyonel biyopsi gerekir.^{1,5} Kondilomdan eksofitik ve endofitik komponentlerinin olması, fibrovasküler korunun belirgin epitelyal büyüme ile baskılanmış ve kapatılmış olması ve koilositozun olmaması veya üst tabaka hücrelerinde sınırlı olması ile ayrılır.¹

Papiller Skuamöz Karsinom: Orta dereceden ileri dereceye kadar değişen nükleer atipi vardır. Derin biyopsi gerektirir.⁵

Stromal Eozinofilili iyi Sınırlı Karsinom: İlk kez 1977'de tanımlanan, mikroskopik olarak dağınık eozinofiller de içeren yoğun lenfositik infiltrasyon ile çevrili, minimal skuamöz diferansiasyon gösteren solid hücre kümeleri ile karakterli bu tip için son zamanlarda "Lymphoepithelioma-like carcinoma" terimi önerilmektedir.^{1,5}

Fuziform Hücreli Skuamöz Karsinom: Psödo-sarkomatöz karsinom da denilen bu az diferansiye varyantın sarkomlar ve melanomlardan ayırımı önemlidir. Keratin pozitifliği, vimentin ve S-100 negatifliği ayırımında yardımcıdır.^{1,5}

ADENOKARSİNOMLAR

Düzenli tarama programları ile skuamöz hücreli karsinomların oranındaki azalmaya karşılık adenokarsinom oranında relatif bir artış olmuştur. Gelişmiş ülkelerde invaziv servikal karsinomların %10-20'sini oluştururlar.⁸ Bu relatif artış adenokarsinomların da erken dönem lezyonlarının tanımlanması yolunda çabaları doğurmuştur. Servikal adenokarsinomların %2-8'i in situ'dur. Mukozal yüzeyde ya da altındaki glandlarda sınırlıdır. Sıklıkla da her ikisinde birden görülür. Neoplastik epitel psödostratifiye yüksek kolumnar hücreler içerir. Nükleuslar üst üste binmiş ve bazal membrana dik yerleşmişlerdir. Nükleol ve mitoz kolaylıkla görülür. Sitoplazmanın görünümü değişiklidir. Glandlarda tomurcuklanma, sırt sırta vererek kümelenme, papiller çıkıntılar görülebilir. Buna karşılık stromada desmoplazi yoktur. Skuamöz displazi veya skuamöz karsinoma in situ bu lezyona eşlik edebilir. Bu özellikleri gösteren glandlar düz seyirlerini kaybedip desmoplastik bir stromaya doğru parmaklı çıkıntılar gösterip distorsiyona uğradıkları zaman invaziv karsinomdan söz edilir.⁵ Birkaç odakta bu şekilde stromal invazyonla birlikte adenokarsinoma in situ varlığında mikroinvaziv veya erken adenokarsinom terimi kullanılabilir.^{5,9} Bu odakların normal endoservikal glandlardan ayırmada "high iron di-amine" (HID) ve Alcian blue (AB) boyaları yardımcı olabilir. Normal endoserviksin kolumnar hücreleri HID (+), AB (-) boyanırken, neoplastik epiteldeki berrak hücreler HID (-), AB (+) boyanmaktadır.⁹

Tutulan glandlar bir araya gelerek karışmış görünüm almışlarsa belirgin invaziv karsinom söz konusudur. Bir servikal biyopsi materyalinde hücresel atipi kriterleri yanında şu özelliklerin varlığı invaziv adenokarsinom lehinedir: 1.Küçük, irregüler, yan yana kümelenmiş glandlar. 2.Desmoplastik stroma veya geniş mukus gölcükleri. 3.Kompleks papiller yapı oluşumu.⁵

Makroskopik olarak polipoid, papiller, nodüler, sesil, ülser, fıçı şeklinde serviks şeklinde olabilen adenokarsinomlar ve ilişkili lezyonların sınıflandırması Tablo 1'de gösterilmiştir.⁸

Endoservikal Tip Adenokarsinom: Servikal adenokarsinomların %70 kadarını oluşturur. Çoğu, bazıları müsin içeren atipik, çok katlı kolumnar hücreler ile düşeli, orta derecede diferansiye adenokarsinomdur (Resim 3). Solid adalar da içerebilir.⁸ Stroma desmoplastik veya fibroblastik olabilir. Olguların %43'ünde skuamöz displazi veya karsinoma in situ eşlik eder.⁸ Endometrial adenokarsinomlardan ayırımında yoğun intrasellüller müsin endoservikal adenokarsinom lehine olmakla birlikte, bazı endometrial adenokarsinomlar müsinöz, bazı endoservikal adenokarsinomlar da çok az müsin içeriyor olabilir. A blue ile intrasitoplazmik boyanma endoservikal adenokarsinom lehinedir.^{5,8} Servikal adenokarsinomların stroması fibröz iken endometrial adenokarsinomlarda ge-

TABLO 1: Servikal Adenokarsinomlar ve İlişkili Tümörler

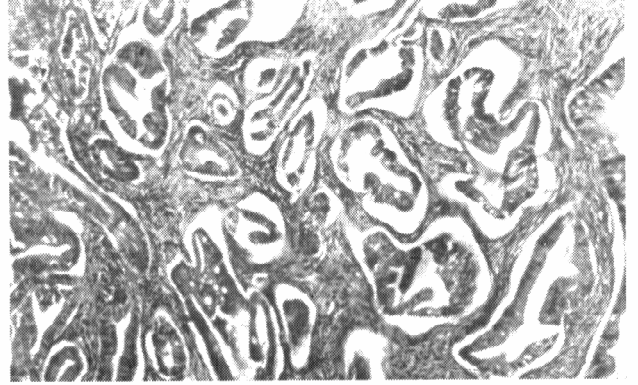
1. Adenokarsinom
 - a. Endoservikal tip
 - Varyantları -Adenoma malignum
(Minimal Deviation Adenocarcinoma)
- Villoglandüler
 - b. Endometrioid
 - c. Berrak hücreli
 - d. Seröz
 - e. Mezonefrik
 - f. İntestinal tip
 - g. Taşlı yüzük hücreli
2. Adenoskuamöz karsinom
3. "Glassy cell" karsinom
4. Adenoid bazal karsinom
5. Adenoid kistik karsinom
6. Adenokarsinom mikst (Spesifik subtipler)
7. Adenokarsinom ve karsinoid/küçük hücreli karsinom
8. Metastatik adenokarsinom

nellikle normal endometrium stroması görülür. Yine atipik hiperplazi odaklarının varlığı endometrial köken lehinedir.⁸ CEA ile endoservikal adenokarsinomlarda %80, endometrial adenokarsinomlarda ise fokal ve yüzeyel olarak %8 boyanma bildirilmektedir.¹⁰ Ancak son zamanlarda bu boyanma farkını desteklemeyen çalışmalar yayınlanmaktadır.^{5,8,11} Ayırıcı tanıda mukus antijenleri de kullanılmaktadır. Endoservikal adenokarsinomların çoğunda M1 (+), 2/3'ünde M3 (+)'tir. M2 ise (-)'tir. Endometrial adenokarsinomlarda ise M1 (+), M3 fokal metaplazi odakları dışında (-) ve M2 (+)'tir.¹¹

Endoservikal Adenokarsinom Varyantları

Adenoma Malignum (Minimal Deviation

Adenocarcinoma): Aldatıcı şekilde benign histolojik görünüme sahip glandlarla karakterli adenokarsinom olarak tanımlanır.^{5,12} Farklı şekil ve büyüklükte, düzensiz şekilli, genellikle kistik dilatasyonlar gösteren kompleks papiller yapılar içerebilen glandlarla karakterlidir. Glandlar müsin içeren, nukleusları bazalde yerleşmiş, kolumnar epitel hücreleri ile döşelidir. Az da olsa mitoz vardır. Desmoplastik stromal yanıt vardır.^{8,12} %50 vasküler invazyon, %15 perinöral invazyon görülür. Tanı konduğu zaman transmural tutulum veya parametriuma yayılım olguların %40'ında görülür. 1/3'ünde miyometriuma yayılım vardır.⁸

**Resim 3:** Servikte invaziv adenokarsinom (H.E. x100).

Anormal şekilli benign endoservikal glandlar, hiperplastik mezonefrik artıklar, endoservikal glandların adenomatöz hiperplazisi ve derin Naboth kistleri ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.^{8,12}

Endometrioid tip adenokarsinom: Histolojik olarak uterus korpusunda görülen endometrioid adenokarsinoma benzer. Bazen neoplastik glandların lümenlerinde Dutra morülleri olarak bilinen matür, metaplastik skuamöz hücreler görülebilir.^{5,8} Endometrial karsinom ile ayırıcı tanıda lokalizasyonun kesin olarak belirlenmesi önemlidir. Endoservikal tip için ayırıcı tanıda kullanılan yardımcı bulgular burada da geçerlidir.⁸

Berrak Hücreli Adenokarsinom: Diethylstilbestrol (DES) ile ilişkisi nedeni ile son zamanlarda büyük önem kazanmıştır. "Hobnail", düz ya da berrak hücreler ile döşeli tübülokistik yapılar, tübüller, sıklıkla müsin içeren kistler ya da berrak sitoplazmalı hücrelerin oluşturduğu solid kümeler ile karakterlidir.^{5,8} Ayırıcı tanıda mikroglandüler endoservikal hiperplazi, Arias-Stella reaksiyonu veya gebeliğin berrak hücreli gladüler hiperplazisi ve genç çocuklarda çok nadir de olsa "Yolk sac" tümörünün akılda bulundurulması gerekir.⁸

Mezonefrik Adenokarsinom: Lümenlerinde açık pembe veya kırmızı, müsin boyaları ile boyanmayan, PAS (+) hiyalen materyal içeren tübüler yapılardan oluşur. Lobüler ya da diffüz mezonefrik hiperplaziden ayrılmalıdır.^{5,8}

Adenoskuamöz Karsinom: Gladüler komponenti olan servikal karsinomların yaklaşık 1/3'ünde skuamöz-hücreli karsinom ile adenokarsinom alanları değişik oranlarda bir arada görülür.⁸ Ancak Dünya Sağlık Teşkilatı'nın tanı kriterlerine göre adenoskuamöz karsinom terimi, özel boyalar kullanılmaksızın skuamöz ve glandüler ve/veya müsinöz komponentlerin bir arada görülebildiği tümörler için kullanılmalıdır (Resim 4). Prognozları pür adenokarsinoma oranla daha kötüdür.^{8,13}

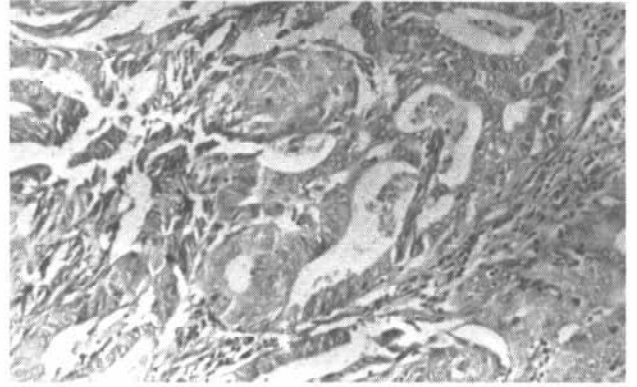
"Glassy Cell" Karsinom: Ayrı bir histolojik tip olmaktan çok adenoskuamöz karsinomun diferansiasyon spektrumunun bir ucunda yer alan bir tümördür.^{5,8}

Adenoid Bazal Karsinom: Çevrede palizadik dizilim gösteren uniform bazaloid hücrelerin oluşturduğu solid kümelerle karakterlidir. Stromal yanıt yoktur ya da minimaldir.^{5,8}

Adenoid Kistik Karsinom: Desmoplastik veya fibroblastik stromada, adenoid bazal karsinom hücrelerinden daha büyük hücrelerin oluşturduğu hücre kümeleri vardır.⁸

KÜÇÜK HÜCRELİ İNDİFERANSİYE (NÖROENDOKRİN) KARSİNOMLAR

Servikte tanımlanan birçok tümörde değişik oranlarda nöroendokrin özellik olmakla birlikte küçük hücre morfolojisine sahip nöroendokrin karsinomlar ayrı bir başlık altında incelenmektedir. Servikal karsinomların %5'ten azını oluşturan bu tümörler agresiv seyirleri nedeni ile önemlidir.^{14,15,16} Tanımlama için nöroendokrin karsinom, "oat cell" karsinom, arjirofilik karsinom, endokrin karsinom, malign karsinoid tümör, malign APUDoma terimleri de kullanılmıştır.^{15,17,18,19} Normal şahıslarda endo ve ekto-servikal epitelde %2, küçük hücreli indifferansiye karsinomlu hastalarda %35 oranında bulunan arjirofilik hücrelerden köken alabilirler.²⁰ Bazıları da, özellikle de skuamöz ve adenokarsinomatöz komponentle birlikte olanlar subkolumnar rezerv hücrelerden gelişebilirler.¹⁵ Son zamanlarda HPV tip 18 ile yakın ilişkisi gösterilmiştir.¹⁶ Histolojik ve sitolojik olarak akciğerin küçük hücreli karsinomu ile eşdeğer kabul edilir. Mikroskopik olarak diffüz, in-



Resim 4: Adenoskuamöz karsinom (H.E. x100).

süler, trabeküler, tek hücre infiltrasyonu şeklinde olabilir.^{15,17,18,20} Sitokeratinler, EMA, CEA, NSE, HNK-1, "chromogranin", Leu-7, "synaptophysin", ACTH, kalsitonin, gastrin, serotonin, substans P, VIP, pankreatik polipeptid ve somatostatin ile (+) boyanma bildirilmiştir.^{15,18,21} Küçük hücreli nonkeratinize karsinom, "lymphoepithelioma-like" karsinom, adenoid bazal karsinom, lenfoma ve lösemi, endometrial stromal sarkom ile ayırımı yapılmalıdır.^{15,18} Özellikle küçük biyopsi örneklerinde tek başına histoloji ayırımında yeterli olmayabilir. Diagnostik ışık mikroskopik bulgulara histokimyasal, immünohistokimyasal ve gerekirse elektron mikroskopik bulgular da eklenerek kesin ayırım yapılmalıdır.^{14,15,18,21}

KAYNAKLAR

- 1 Robert ME, Fu SY. Squamous Cell Carcinoma of the Uterine Cervix: A Review With Emphasis on Prognostic Factors and Unusual Variants. *Seminars in Diagnostic Pathol.* 1990; 7: 173-189.
- 2 Wentz WB, Reagan JW. Survival in Cervical Cancer With Respect to Cell Type. *Cancer.* 1959; 12: 384-388.
- 3 Ng ABP, Atkin NB. Histological Cell Type and DNA Value in the Prognosis of Squamous Cell Cancer of Uterine Cervix. *Br. J. Cancer.* 1973; 28: 322-331.
- 4 Chung CK, Stryker JA, Ward SP, Nahhas WA, Mortel R. Histologic Grade and Prognosis of Carcinoma of the Cervix. *Obstet Gynecol.* 1981; 57:636-642.
- 5 Fu YS, Reagan JW. Pathology of the uterine cervix, vagina and vulva. *Major Problems in Pathol.* Vol 21 in the series. W. B. Saunders Com. 1989: 269-321.
- 6 Ivanyi D, Groenveld E, Doornwaard GV, Mooi WJ, Hageman PC. Keratin Subtypes in Carcinoma of the Uterine Cervix: Implications for Histogenesis and Differential Diagnosis. *Cancer Res.* 1990; 50: 5143-5152.
- 7 Darne J, Soutter WP, Ginsberg R, Sharp F. Nuclear and "Cytoplasmic" Estrogen and Progesterone Receptors in Squamous Cell Carcinoma of the Cervix. *Gynecol Oncol.* 1990; 38: 216-219.
- 8 Young RH, Scully RE. Invasive Adenocarcinoma and Related Tumors of the Uterine Cervix. *Seminars in Diagnostic Pathol.* 1990; 7: 205-227.
- 9 Matsukuma K, Tsukamoto N, Kaku T, Matsumura M, Toki N, Toh N et al. Early Adenocarcinoma of the Uterine Cervix- Its Histologic and Immunohistologic Study. *Gynecol Oncol.* 1989; 35: 38-43.
- 10 Blasustein A editor's. Carcinoma and other Malignant Tumors of the Cervix in: *Pathology of the Female Genital Tract.* 11nd edition. Springer-Verlag. 1982. 184-222.
- 11 Maes G, Fleuren GJ, Bara J, Nap M. The Distribution of Mucins, Carcinoembryonic Antigen and Mucus-Associated Antigens in Endocervical and Endometrial Adenocarcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 1988; 7: 112-122.
- 12 Gilks BC, Young RH, Aguirre P, DeLellis RA, Scully RE. Adenoma Malignum (Minimal Deviation Adenocarcinoma) of the Uterine Cervix. *The Am J Surg Pathol.* 1989; 13: 717-729.
- 13 Saigo PE, Cain JM, Kim WS, Gaynor JJ, Johnson K, Lewis JL. Prognostic Factors in Adenocarcinoma of the Uterine Cervix. *Cancer.* 1986; 57: 1584-1593.
- 14 Barrett RJ, Davos I, Leuchter RS, Lagasse LD. Neuroendocrine Features in Poorly Differentiated and Undifferentiated Carcinomas of the Cervix. *Cancer* 1987; 60: 2325-2330.

- 15 Clement PB. Miscellaneous Primary Tumors and Metastatic Tumors of the Uterine Cervix. *Seminars in Diagnostic Pathol.* 1990; 7: 228-248.
- 16 Stoler MH, Mills SE, Gersell DJ, Walker AN. Small-Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Cervix. *The Am J Surg Pathol.* 1991; 15: 28-32.
- 17 Groben P, Reddick R, Askin F. The Pathologic Spectrum of Small Cell Carcinoma of the Cervix. *Int J Gynecol Pathol.* 1985; 4: 42-57.
- 18 Gersell DJ, Mazoujian G, Mutch DG, Rudloff MA. Small-Cell Undifferentiated Carcinoma of the Cervix. *The Am J Surg Pathol.* 1988; 12: 684-698.
- 19 Chan JK, Tsui WMS, Tung SY, Ching ROT. Endocrine Cell Hyperplasia of the Uterine Cervix. A Precursor of Neuroendocrine Carcinoma of the Cervix. *Am. J Clin Pathol.* 1989; 92: 825-830.
- 20 Tateishi R, Wada A, Hayakawa K, Hongo J, Ishii S, Terakawa N. Argrophil Cell Carcinomas (Apudomas) of the Uterine Cervix. *Virchows Arch A Path Anat and Histol.* 1975; 366: 257-274.
- 21 Ueda G, Shimizu C, Shimizu H, Saito J, Tanaka Y, Inoue M et al. An Immunohistochemical Study of Small-Cell and Poorly Differentiated Carcinomas of the Cervix Using Neuroendocrine Markers. *Gynecol Oncol.* 1989; 34: 164-169.