

Serviksin Premalign Lezyonlarında Sitolojik ve Histopatolojik Tanılar Arasındaki İlişki

Correlation Between Cytological and Histopathological Diagnosis in Premalignant Lesions of the Cervix

Cemile YEŞİL¹, Sevgen ÖNDER², Kübra BOYNUKALIN³, Özlem ERGÜL⁴, Pınar FIRAT², Gamze MOCAN KUZEY², Alp USUBÜTÜN²

¹S.B. Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ⁴S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümleri, Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, ²Patoloji ve ³Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalları, ANKARA, TÜRKİYE

Departments of Pathology, ¹M.H. Atatürk Education and Research Hospital, ²Hacettepe University, Faculty of Medicine, ⁴M.H. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Education and Research Hospital, and ³Gynecology and Obstetrics, Hacettepe University, Faculty of Medicine, ANKARA, TURKEY

ÖZ

Amaç: Serviks lezyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan sitolojik inceleme (Pap test) ve bu inceleme sonuçlarının alınan biyopsiler ile uyumunun sağlanması önemli bir kalite kontrol aracıdır. Bu çalışmada, pratikte yaşanan sito-histopatolojik tanısal sorunları ve nedenlerini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: 2001–2007 yılları arasında sitolojide LSIL ve HSIL tanısı verilen ve biyopsi sonucu negatif olan 43 hastayı inceledik.

Bulgular: Ulaşılabilen 37 sitolojik materyalin yeniden değerlendirilmesinde 9 olgu ilk tanıdan farklı yorumlandı. Biyopsilerin yeniden değerlendirilmesinde ise 43 olgudan 9'unda SIL saptandı.

Sonuç: Histopatolojik tanı uyumsuzluğunun nedeni 6 olguda yorum hatası, 3 olguda ise seri kesitlerde lezyonun ortaya çıkması nedeniyle mikroskopik örnekleme hatası olarak değerlendirildi. Biyopsilerin yaklaşık %21 'inde yanlış negatiflik saptanmış ve bunların büyük kısmı yorum hatası nedeniyle oluşmuştur. Ayrıca biyopside negatif tanı almış 11 olgunun skuamokolumnar bileşkesi gözükmemektedir. Bu nedenle sitolojisi pozitif tanı almış serviks biyopsileri mutlaka jinekopatoloji konusunda deneyimli patologlar tarafından seri kesitleri ile değerlendirilmeli ve skuamokolumnar bileşke görülüyorsa belirtilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Serviks, Yayma, Biyopsi, Sitolojik tanı, Histopatoloji

ABSTRACT

Objective: Providing the consistency between the results from cytologic examination (Pap test) of cervical lesions with those of follow-up biopsies is an important quality control method. We investigated diagnostic difficulties and reasons in cytohistopathologic practice in this study.

Material and Method: We included 43 patients cytologically diagnosed as LSIL or HSIL between 2001-2007 with negative subsequent biopsy results.

Results: We were able to gain access to the cytological material of 37 cases and 9 of these received different diagnoses from the initial diagnoses. Re-evaluation of the biopsies provided a diagnosis of SIL in 9 of 43 cases.

Conclusion: The reason for the inconsistent histopathologic diagnoses was misinterpreting in 6 cases and microscopic sampling error due to the lack of serial cuts in 3 cases. We detected %21 false negatives on biopsies mostly as a result of misinterpretation. The squamocolumnar junction was not present in 11 cases that had previously been diagnosed as negative. In conclusion, serial cuts must be evaluated by an experienced pathologist specialized in gynecopathology in cervical biopsies with positive cytology results and the absence of the squamocolumnar junction must be reported.

Key Words: Cervix, Smear, Biopsy, Cytodiagnosis, Histopathology

GİRİŞ

Servikal yayma (Pap test) ile tarama özellikle gelişmiş ülkelerde serviks kanseri ve öncül lezyonlarının erken tanısı için kullanılan önemli bir yöntemdir. Sitolojik taramanın invazif serviks kanser oranını Batı istatistiklerinde yaklaşık %75 oranında azalttığı bilinmekle birlikte, literatürde

bazı metaanalizlerde Pap testin duyarlılığının %30'lara, özgüllüğünün ise %86'lara kadar düşebildiği bildirilmiştir (1). Bu nedenle yanlış negatif ve pozitif sonuçları azaltmak için sorun yaratan noktaların bulunması önemlidir. Bunun için servikal lezyonların değerlendirilmesinde kullanılan sitolojik inceleme ve bu inceleme sonuçlarının alınan

biyopsiler ile korelasyonunun değerlendirilmesi önemli bir kalite kontrol aracıdır.

Pap testindeki uyumsuzluk hastayı, klinisyeni ve patoloğu zor durumda bırakabilir. Sitolojik inceleme açısından sorun yaratan durumların incelendiği çalışmalar yaygın olmakla beraber, histolojik incelemede sorun yaratan durumlar yeterince değerlendirilmemiştir. Bu çalışmada, özellikle servikal lezyonların histopatolojik incelemesinde ortaya çıkan sorunlar irdelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, 2001-2007 yılları arasında sitolojik inceleme sonucu pozitif (LSIL, HSIL) olup, biyopsi sonucu negatif olan 43 olgu değerlendirilmiştir. Hem biyopsi hem de sitolojik örneklerin tümü ilk biyopsi tanılarından habersiz, kör olarak yeniden ayrı ayrı incelenmiştir. Biyopsi örneklerinde beşten az seri kesiti olan dokulara seri kesitler yapılmıştır. Ayrıca skuamokolumnar bileşkenin bulunup bulunmadığı kaydedilmiştir. Tanı uyumsuzluğu olanlar belirlenmiş ve uyumsuzluk nedenleri araştırılmıştır.

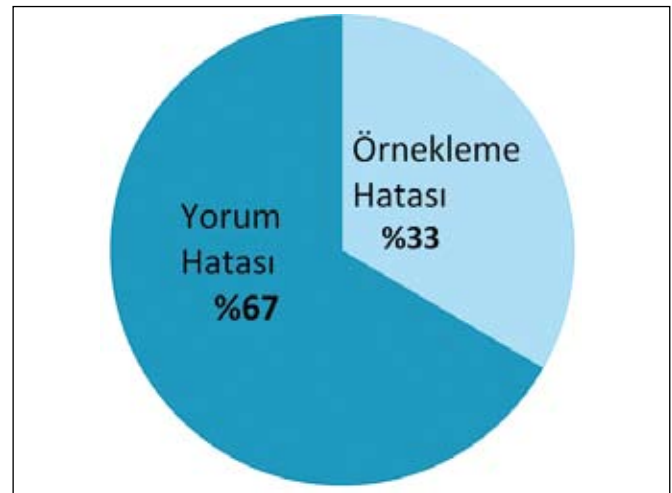
BULGULAR

Pozitif sitolojik tanı almış 43 olgudan 37'sinin smearına ulaşılabilirdi. Ulaşılabilen 37 sitolojik materyalin yeniden değerlendirilmesinde 9 (%24,3) olgu ilk tanıdan farklı yorumlandı. 3 olgu negatif tanı aldı. 5 olguya daha düşük dereceli lezyon ve 1 olguya daha yüksek dereceli lezyon tanısı verildi. Sitolojik yeniden değerlendirmede olguların farklı tanı almaları ilk değerlendirmedeki yorum hatasına bağlandı.

Biyopsi örneklerinin yeniden değerlendirilmesinde ise daha önce öncül lezyon saptanmayan 43 biyopsi alınan

olgudan 9'unda (%20,9) skuamoz intraepitelyal lezyon (SIL) saptandı (Tablo I). Bunların 3 tanesi yüksek dereceli SIL, 6 tanesi düşük dereceli SIL tanısı aldı. Tekrar değerlendirme sonrası tanı uyumsuzluğunun nedenleri araştırıldığında; uyumsuzluğun nedeni 6 olguda yorum hatası, 3 olguda ise seri kesitlerde lezyonun görülmesi nedeniyle mikroskopik örnekleme hatası olarak değerlendirildi (Grafik I). Sitolojide LSIL olarak değerlendirilen 2 olgu biyopside yeniden değerlendirildiğinde HSIL tanısı verildi, bunun dışında 5 LSIL tanısı sitoloji ile uyumluydu. Ayrıca biyopside negatif olarak değerlendirilen 11 olguda skuamokolumnar bileşke görülmedi.

Sorun olan 9 olgudan, HSIL olarak değerlendirilen 3 olgudan 2'sinin örneğinde lezyonun küçük ve monoton görünümde olduğu ve skuamokolumnar bileşkeye yerleştiği, diğer HSIL lezyonunun ise belirgin olmasına karşın yanlış



Grafik I: Histopatolojik gözden geçirme sonucunda SIL belirlenen olgulardaki tanı değişikliği nedeni.

Tablo I: Biyopsi sonuçları sonradan incelemede pozitif olarak değerlendirilen olguların sitoloji, biyopsi sonuçları ve sorun nedenleri

OLGU	İLK TANI "SİTOLOJİ"	İLK TANI "PATOLOJİ"	SON TANI "SİTOLOJİ"	SON TANI "PATOLOJİ"	SORUN
1	HSIL	Kronik servisit	HSIL	HSIL	Yorum hatası
2	LSIL	Kronik servisit	LSIL	HSIL	Yorum hatası
3	LSIL	Kronik servisit	LSIL	HSIL	Yorum hatası
4	LSIL	Kronik servisit	LSIL	LSIL	Yorum hatası
5	LSIL	Kronik servisit	LSIL	LSIL	Yeni kesit
6	LSIL	Kronik servisit	Ulaşılmadı	LSIL	Yorum hatası
7	LSIL	Kronik servisit	LSIL	LSIL	Yeni kesit
8	LSIL	Kronik servisit ve koilositoz	LSIL	LSIL	Eksik terminoloji
9	LSIL	Kronik servisit	LSIL	LSIL	Yeni kesit

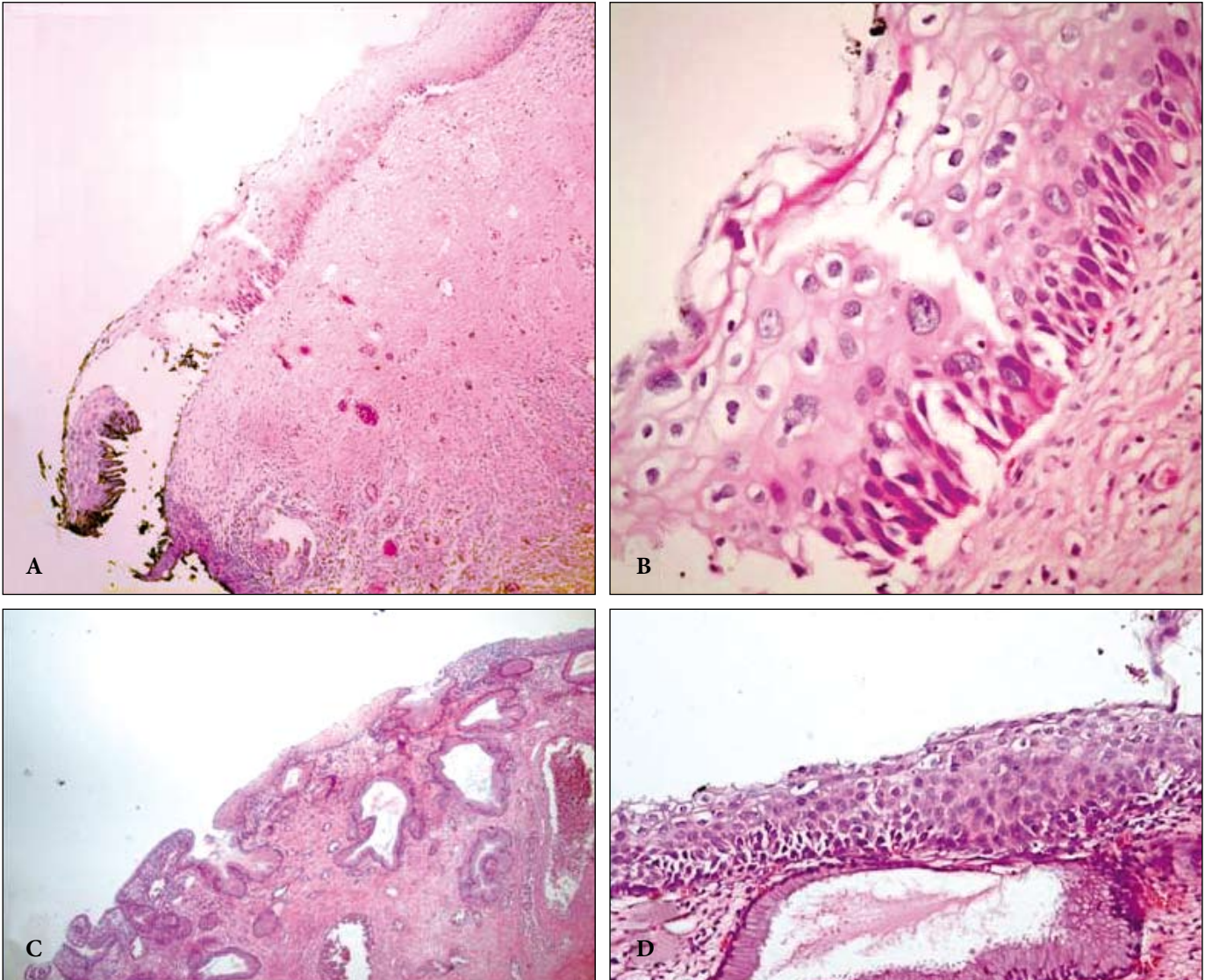
yorumlandıği saptandı (Şekil 1A-D). Daha sonra LSIL olarak değerlendirilen 6 olgudan 3 tanesinde lezyonun seri kesitlerde ortaya çıktığı, 1 olguda kronik servisit tanısı yanında sadece tarifte koilositozdan söz edildiği ve böylece eksik bir patoloji raporuna neden , diğer 2 olguda ise lezyonların küçük veya hafif şiddette olduğu ve reaktif değişiklikler ile karıştığı görüldü (Şekil 2A-D).

TARTIŞMA

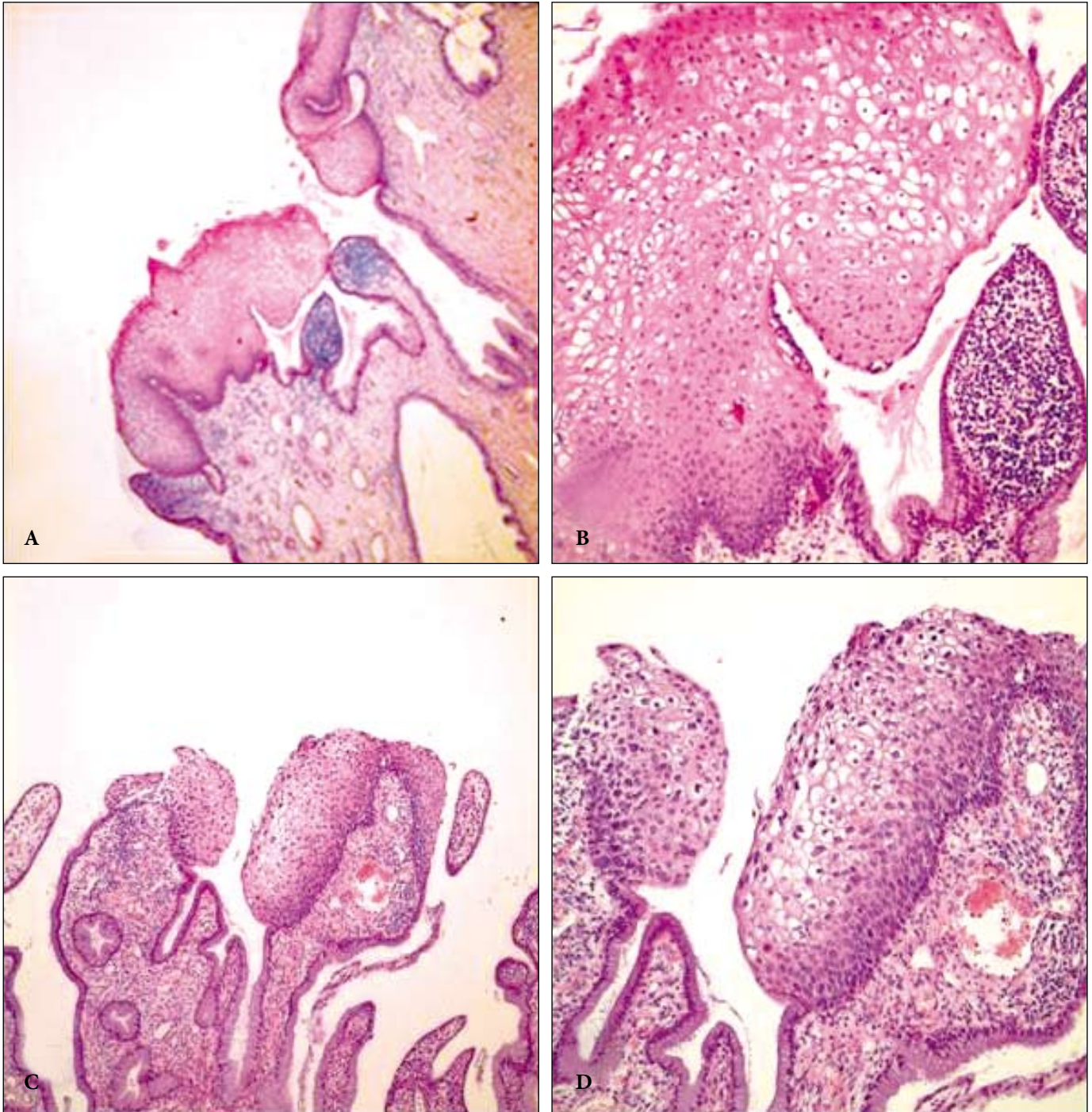
Pap testi fizik muayenede bulgu ve belirtiler ortaya çıkmadan önce servikal premalign lezyonların varlığını araştırmak için kullanılan etkin bir tarama testidir. Bu yöntemin kullanılmaya başlanması ile 1950'den bugüne A.B.D'de

serviks kanserinde %75 oranında azalma görülmüştür (2). Tüm bu avantajlarına rağmen servikal sitolojide yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar olabilmektedir. Benzer şekilde servikal biyopsilerin de değerlendirilmesinde uyum sorunları yaşanabilmektedir.

Servikal sitoloji ve biyopsi tanıları arasında yapılan sitohistolojik korelasyon çalışmalarında uyumsuzluklar olabilmektedir. Uyumsuzluk nedeni sitolojik örneğin alınma aşamasına, tespit ve preparasyon basamaklarına ya da mikroskopik değerlendirme sürecine bağlı olabilmektedir. Yayma alma aşamasında fırça/spatula lezyonu bazen örneklememekte ya da preparata yeterli



Şekil 1: Sonradan değerlendirmede HSIL tanısı alan olgular. **A:** Cerrahi sınıra yakın bir alanda pleomorfik hücreler ile karakterize küçük bir lezyon (H&E, x100), **B:** Resim 1A'daki lezyonun büyük büyütmede görünümü (H&E, x400), **C:** Skuamokolumnar bileşkede küçük bir alanda monoton görünüme sahip, normal epitele benzeyen alanlar (H&E, x40), **D:** Resim1C'deki lezyonun büyük büyütmesi. Monoton görünümde hiperkromatik, pleomorfik hücreler, üst katlarda mitoz dikkat çekiyor. (H&E, x200).



Şekil 2: Sonradan değerlendirmede LSIL tanısı alan olgular. **A:** Skuamokolumnar bileşkede küçük koilositotik değişimler gösteren SIL (H&E, x100), **B:** Resim 2'deki lezyonun büyük büyütmesi (H&E, x200), **C:** Skuamokolumnar bileşkede küçük koilositotik değişimler gösteren SIL (H&E, x100), **D:** Resim 2C'deki lezyonun büyük büyütmesi (H&E, x200).

sayıda hücre yayılmayabilmektedir. Uygun fikse edilmeyen ve özellikle bol mukus, kan ya da iltihap içeren yaymalar testin duyarlılığını azaltan en önemli faktörlerdendir (3). Sitolojik değerlendirme yapan patoloğun bilgi ve deneyimi de histolojik tanıdaki uyumu belirleyen önemli bir parametredir.

Servikte skuamöz intraepitelyal lezyon tanısında özellikle de, ASC-US tanısında gözlemciler arası uyum sorunları yaşanabilmektedir (4,5). Literatürde 100 hasta ile yapılan bir çalışmada histolojik CIN III tanısı verilen hastaların yaymaları incelenerek sitohistolojik uyuma bakıldığında % 16 vakaya ilk tanıda LSIL denirken, hatalı örnek alımı ve

havada kurutma artefaktı nedeniyle ikinci değerlendirmede HSIL tanısı verilmiştir (6). Levine ve ark.'nın PAP yaymada skuamöz hücreli karsinom tanısı koydukları 128 hastanın takibinde yapılan "cone" biyopsi veya histerektomi materyalinde 19 hastada sadece CIN III ya da karsinoma in situ bulunmuştur. Bu hastaların yaymaları yeniden incelendiğinde endoservikal bezlere ait pleomorfik ve/veya keratinize displazilerin servikal PAP yaymalarda SCC'nin sitolojik özelliklerini gösterebileceği bildirilmiştir (7). Bizim çalışmamızda 43 pozitif tanı almış yaymanın 37'si tekrar değerlendirildiğinde 9 (%24,3) olgu ilk tanıdan farklı yorumlanmıştır. Bu 9 olguda, ilk değerlendirmede yorum hatası nedeniyle sorun ortaya çıkmıştır.

Servikal biyopsi değerlendirilmesinde de yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar olabilmektedir. Gerek jinekopatoloji alanında uzmanlaşmış patologlar, gerekse genel patologlar arasında skuamöz intraepitelyal lezyonların biyopsi tanılarında uyumsuzluk olduğu bilinmektedir (8). Biyopsilerde uyumsuzluk oranı özellikle düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon olgularında ve HPV'ye bağlı sitopatik değişikliklerin yorumlanmasında en fazladır. Biyopsilerde uyum oranı HSIL ve invazif karsinom gibi yüksek dereceli lezyonlarda yüksektir (4).

Bizim çalışmamızda, servikal biyopsilerin %20,9'unda yanlış negatiflik bulundu. Bu sonucun yaklaşık 2/3'ünün yorum hatasına bağlı olduğu görüldü. Olguların 1/3'ünde ise lezyon seri kesitlerde saptandı. Bu çalışmaya göre, biyopsilerin yaklaşık %21'inde yanlış negatiflik saptanmış olup büyük kısmı yorum hatası nedeniyle oluşmuştur. Özellikle HSIL'in klinik olarak da farklı tedavi gerektirdiği için saptanması önemlidir. İncelediğimiz 2 HSIL olgusunda lezyon küçüktür ve histolojik olarak küçük büyütmede monoton bir görünüme sahiptir. HSIL tanısının atlanmaması için servikste skuamokolumnar bileşkenin mutlaka detaylı olarak incelenmesi, kesin tanı verilemediği durumlarda p16, Ki-67 gibi immünohistokimyasal belirleyicilerin kullanılması ve tanı zorluğu olan olguların jinekopatoloji konusunda deneyimli patoloğlara konsülte edilmesi tanı hatalarını azaltabilir. P16 pozitifliği özellikle yüksek dereceli bir SIL için önemli bir ipucu olacaktır. Yine Ki-67' nin bazal tabakanın üstünde pozitif olarak saptanması yüksek dereceli SIL tanısı için değerli bir bulgudur.

Çalışmamızda daha önceden kronik servisit olarak değerlendirilen LSIL olgularının yarısı seri kesitlerde saptanmıştır. Bu nedenle sitolojisi pozitif biyopsi sonucu negatif saptanan olguların mutlaka seri kesitlerle değerlendirilmesi uygun olur. LSIL tanısını kesinleştirmek için bugün güvenilirliği yüksek bir immünohistokimyasal belirleyici mevcut değildir ve tanının kişiler arası uyumu da düşüktür. Bu nedenle morfolojik bulgular ön plandadır.

Araştırma grubunda sitolojisi pozitif olduğu halde doku biyopsisinde lezyon saptanamayan 11 olguda skuamokolumnar bileşke görülmemiştir. Bu da sitolojisi pozitif olduğu halde biyopside lezyonun görülmeişinin nedeni olabilir. Ancak lezyon saptanamayan olgularda raporda mutlaka bileşkenin görülüp görülmediği bildirilmelidir.

Joste ve ark.'nın çalışmasında 95 hastanın 111 uyumsuz biyopsi sonuçlarında ilk negatif biyopsi sonuçları kronik servisit, akut servisit, mukozal erozyon ve skuamoz atipi iken daha derin kesitlerde 27 hastada (%24,3) SIL varlığı gösterilmiştir. İlk kesitlerde skuamoz atipi izlendiği takdirde, seri kesit yapıldıkça displazi odakları çıkabilir. Seviye derinleştikçe, PAP testi ile servikal biyopsi arasındaki uyum oranı artar. Bu çalışmada da, ek kesitler almak SIL'leri doğrulamada verimli bir yol olarak gösterilmiştir (9). Literatürde de, kesit sayısını arttırmak benzer şekilde, deri biyopsilerinde bazal hücreli karsinomların %53'ünü (10), kolorektal biyopsilerde ise %10 olguda adenomatöz poliplerin saptanmasını sağlamıştır (11).

Özellikle servikal yayma sonucu pozitif olguların biyopsileri seri kesitleri ile beraber değerlendirilmeli ve skuamokolumnar bileşkenin varlığı araştırılmalı ve lezyon içermeyen olgularda skuamokolumnar bileşkenin varlığı veya yokluğu mutlaka raporda belirtilmelidir. Ayrıca yüksek dereceli lezyon şüphesi taşıyan ancak kesin tanı konamayan olgularda ayırıcı tanıda p16 ve Ki-67 kullanılması tanısal doğruluğu arttırmak için kullanılabilir (12,13). Tüm bunlara karşın kesin tanıya ulaşılamayan durumlarda jinekopatoloji konusunda deneyimli patologların görüşüne başvurulması tanısal sorunları azaltabilir.

KAYNAKLAR

1. *Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, Matchar DB:* Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000, 16;132:810-819
2. NCI. SEER cancer statistics review, 2004, 1975-2001. Available at www.seer.ims.nci.nih.gov
3. *Birdsong GG, Davey DD, Darragh TM, Elgert PA, Henry M:* Specimen adequacy. In: Solomon D, Nayar R, eds. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*. New York, Springer-Verlag, 2004, 1-20
4. *M.H. Stoler, M. Schiffman:* Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance-Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) Group. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA* 2001, 285:1500-1505
5. *Ceballos KM, Chapman W, Daya D, Julian JA, Lytwyn A, McLachlin CM, Elit L:* Reproducibility of the histological diagnosis of cervical dysplasia among pathologists from 4 continents. *Int J Gynecol Pathol* 2008, 27:101-107

6. **Gupta S, Sodhani P:** Why is high grade squamous intraepithelial neoplasia under-diagnosed on cytology in a quarter of cases? Analysis of smear characteristics in discrepant cases. *Indian J Cancer* 2004, 41:104-108
7. **Levine PH, Elgert PA, Mittal K:** False-positive squamous cell carcinoma in cervical smears: cytologic-histologic correlation in 19 cases. *Diagn Cytopathol* 2003, 28:23-27
8. **Parker MF, Zahn CM, Vogel KM, Olsen CH, Miyazawa K, O'Connor DM:** Discrepancy in the interpretation of cervical histology by gynecologic pathologists. *Obstet Gynecol* 2002, 100:277-280
9. **Joste NE, Wolz M, Pai RK, Lathrop SL:** Noncorrelating Pap tests and cervical biopsies: histological predictors of subsequent correlation. *Diagn Cytopathol* 2005, 32:310-314
10. **Haupt HM, Stern JB, Dilaimy MS:** Basal cell carcinoma: clues to its presence in histologic sections when the initial slide is non-diagnostic. *Am J Surg Pathol* 2000, 24:1291-1294
11. **Wu ML, Dry SM, Lassman CR:** Deeper examination of negative colorectal biopsies. *Am J Clin Pathol* 2002, 117:424-428
12. **Yildiz IZ, Usubütün A, Firat P, Ayhan A, Küçükali T:** Efficiency of immunohistochemical p16 expression and HPV typing in cervical squamous intraepithelial lesion grading and review of the p16 literature. *Pathol Res Pract* 2007, 203:445-449
13. **Ozgul N, Cil AP, Bozdayi G, Usubutun A, Bulbul D, Rota S, Kose ME, Biri A, Haberal A:** Staining characteristics of p16INK4a: is there a correlation with lesion grade or high-risk human papilloma virus positivity? *J Obstet Gynaecol Res* 2008, 34:865-871