

# Serviksin Papiller İmmatür Metaplazisinin Sitolojik ve Histolojik Bulguları, 2 Olgu Sunumu

\*Dr. Gözde KIR<sup>(1)</sup>, \*Dr.Handan ÇETİNER<sup>(1)</sup>, \*\*\*Doç.Dr. Ateş KARATEKE<sup>(1)</sup>,  
\*\*\*\*Prof.Dr. Fatih DURMUŞOĞLU<sup>(2)</sup>

\*Uzman Dr., \*\*Klinik Şefi, Doç.Dr., \*\*\*Prof.Dr.

(1) Zeynep Kamil Hastanesi Kadın –Doğum Bölüm Şefi

(2) Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın – Doğum Bölümü

**Yazışma adresi:** Gözde KIR Soyak Gökyüzü Konutları B Blok D 46 Koşuyolu- Üsküdar- İstanbul

**Tel:** 0216 651 32 32

## ÖZET

### **Serviksin Papiller İmmatür Metaplazisinin Sitolojik ve Histolojik Bulguları, (2 Olgu Sunumu)**

Serviksin papiller ve nonpapiller atipik immatür metaplastik proliferasyonları son zamanlarda tanımlanmıştır. Papiller immatür metaplazinin kriterleri net olarak tanımlanmış olup, değişik matürasyon aşamasında skuamöz metaplastik epitel, küçük veya filiform papiller yapılar ve sitolojik atipi ile karakterizedir. Birinin smeari pozitif olmak üzere, histopatolojik incelemede papiller immatür metaplazi tanısı almış iki olguyu literatür bulguları eşliğinde tartıştık ve papiller immature metaplazi, “low grade squamous intraepithelial lesion”, “high grade squamous intraepithelial lesion”, skuamöz metaplazi ve matür skuamöz epitelin Ki- 67 ile boyanma özelliklerini karşılaştırdık.

**Anahtar kelimeler:** Serviks, papiller immatür metaplazi

## SUMMARY

### **Papillary Immature Metaplasia of the Cervix, Cytologic and Histologic Findings.**

Some immature squamous lesions of the cervix ( papillary and nonpapillary atypical immature squamous proliferations) have been described recently. Papillary immature metaplasia have been well defined. It's characterized by a metaplastic growth pattern of variable maturation, the presence of papillary architecture ranging from small papilla to slender projections, lining cells exhibiting variable cytologic atypia. Our two patients diagnosed as papillary immature metaplasia have been discussed with literature findings. We compared expression of Ki- 67 between papillary immature metaplasia, low grade squamous intraepithelial lesion, high grade squamous intraepithelial lesion, squamous metaplasia and mature squamous epithelium.

**Key Words :** Cervix, papillary immature metaplasia

## GİRİŞ

Son zamanlarda serviksin papiller ve nonpapiller atipik immatür metaplastik proliferasyonları tanımlanmış olup, bu konu ile ilgili çalışmalar yoğunlaşmıştır. Nonpapiller atipik immature skuamöz proliferasyonların (AISP) tanı kriterleri halen tam olarak belirlenmemiş olup, bu grup lezyonlar atipik reaktif metaplaziden, yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyona kadar değişen bir spektrumu içermektedir (1). AISP'lerin, “Human Papilloma Virus” (HPV) tipleri ile ilişkisini araştıran çalışmalarda daha çok tip 16, 18, 31, 33, 35 ve 58 ile ilişkili olduğu saptanmıştır (2). (PIM) ise iyi tanımlanmış bir immatür “low grade intraepit-helial squamous lesion” (LSIL) varyantıdır. Papillom veya immatür kondilom olarak da isimlendirilmektedir. PIM immature metaplaziye benzemekle birlikte , küçük veya filiform papilla , değişken sitolojik atipi ve sıklıkla endoservikal kanala yayılımı ile karakterizedir. Lezyon küçük ya da filiform papillaları döşeyen değişik

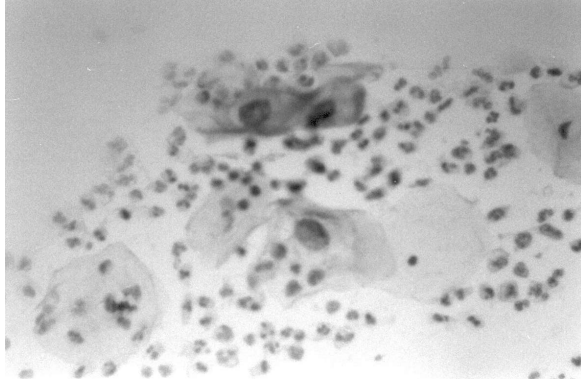
matürasyon aşamasındaki metaplastik skuamöz epitelden oluşmaktadır. Nükleus büyüklükleri arasında hafif-orta derecede farklılık izlenirken,değişken yoğunlukta, düzenli dağılmış kromatin yapısı görülmektedir. Mitotik indeks düşüktür. “Polymerase chain reaction” ( PCR) ile yapılan HPV tiplene çalışmalarında tip 6 ve 11 varlığı gösterilmiştir. PIM izole olarak izlenebildiği gibi, tipik kondilom ve HSIL'a eşlik edebilir (3,4). PIM in yukarıda da bahsedilen diğer bir önemli özelliği endoservikal kanala yayılımıdır. Bu nedenle konizasyonun gerekli olduğu, aksi takdirde rekürrenslerin görüldüğü bildirilmektedir (5).

## OLGU 1

Birinci olgumuz 39 yaşında kadın hastanın tarama amaçlı yapılan Papanicolaou (PAP) smearında, nükleusu bir intermedier hücre nükleusunun 3 katı kadar büyümüş, hiperkromatik, nükleolemmaları genellikle düzenli,

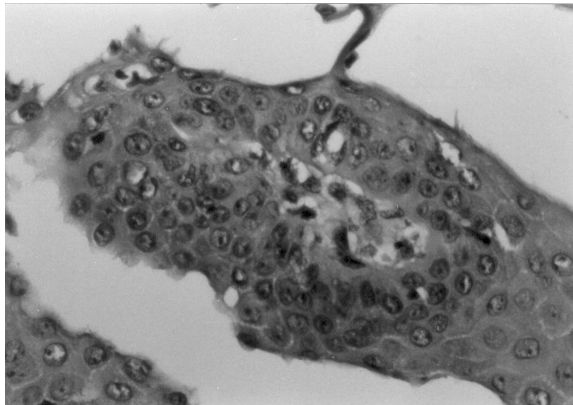
orta genişlikte metaplastik özellikte sitoplazması olan hücreler çoğunlukta idi. Çok seyrek olarak tipik koilositler izlendi (**Resim 1**).

**Resim 1:** İri hiperkromatik nükleuslu, koilositotik hücreler ( PAP x 400 )



Smear sonucu LSIL olarak rapor edildi. Takiben yapılan konizasyon materyalinin mikroskopik incelenmesinde, değişik matürasyon aşamasındaki immature metaplastik skuamöz epitel ile döşeli papiller yapılar, koilositlerin de izlendiği tipik LSIL ve HSIL alanlarıyla geçiş gösteriyordu (**Resim 2**).

**Resim 2 :** İmmatür metaplastik skuamöz epitel ile döşeli papiller yapı ( HE x 400 )



Papiller yapıları döşeyen epitelde hafif-orta derecede atipi, lezyonsuz epitele göre daha yüksek, LSIL alanlarına göre daha düşük, mitotik indeks mevcuttu. Mitotik figürler epitelin değişik katlarında oldukça seyrek olarak izlenmekteydi. Tipik LSIL alanlarına göre sitolojik atipinin derecesi daha düşük olarak izlendi.

Nükleuslar düzenli yerleşimli olup, üst üste binme ve üst tabakalarda matürasyon görülmedi. İmmunhistokimyasal olarak Ki-67 boyayarak PIM, LSIL, HSIL , skuamöz

metaplazi ve matür skuamöz epitel alanlarını boyanan hücrelerin seviyesine, yüzdesine ve şiddetine göre değerlendirdik. HSIL alanlarında epitelin tüm katı boyunca ve hücrelerin % 60-70'inden fazlasında (++++) şiddetinde boyanma saptandı. LSIL alanlarında epitelin alt 1/3 ünde (+++) şiddetinde, üstteki koilositotik hücrelerde (++++) şiddetinde boyanma izlendi.

PIM alanlarında epitelin tüm katında dağınık olarak hücrelerin % 50- 60'ında (++) şiddetinde boyanma saptandı. Skuamöz metaplazi alanlarında yalnızca bazal tabakada (+) şiddette boyanma görüldü. Normal matür skuamöz epitelde bazal ve parabazal tabakalarda (+,++) şiddette boyanma izlendi (**Tablo 1**). Böylece PIM alanlarının, LSIL ile skuamöz metaplazi ve normal skuamöz epitel arasında bir proliferatif aktivite gösterdiğini saptadık.

**Tablo 1 :** Ki 67 boyanma özellikleri

	Seviye	%	Şiddet
Sku. Met.	Bazal tabaka	15	+
Nor. Sku. Epi.	Bazal ve parabazal	15	+,++
PIM	Tüm kat	50-60	++
LSIL	Alt ve üst 1/3	50- 60	+++ ,++++
HSIL	Tüm kat	> 60-70	++++

Nor. Sku. Epi.: Normal skuamöz epitel

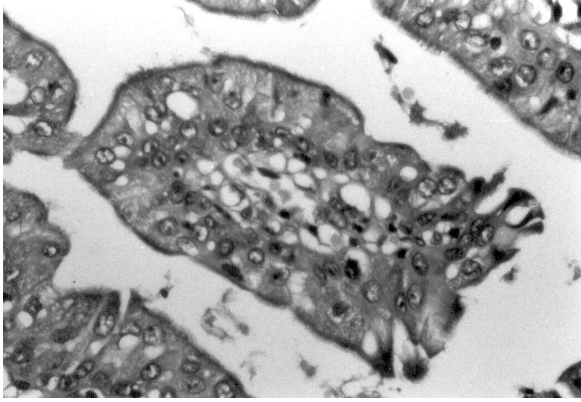
Sku. wet: Skuamöz metaplazi

## OLGU 2

İkinci olgumuz 43 yaşında kadın hastanın tarama amaçlı yapılan PAP smear sonucu, inflamasyon bulguları ve reaktif hücresel değişiklikler idi. Klinisyenin endoserviks muayenesinde izlediği düzensiz görünüm nedeniyle servikal biopsi yapıldı. Biopsi materyalinin mikroskopik incelemesinde immatür metaplastik epitel ile döşeli papiller yapılar görüldü (**Resim 3**). Epitelde hafif atipi ve oldukça seyrek mitotik figürler izlenirken, nükleuslarda üst üste binme yoktu.

Olgu bu histolojik bulgularla PIM olarak rapor edildi. Prolapsus nedeniyle yapılan histerektomi materyalinde, endoservikal kanala yayılan, biopsideki ile aynı karakterde lezyon saptandı. Fokal bir alanda papiller yapıyı döşeyen epitelin üst kısımlarında, belirgin derecede nükleomegali ve hiperkromazi bulunmaksızın, net olarak izlenemeyen perinükleer psödohaloları olan koilosit benzeri hücreler mevcuttu. Tamamı takibe alınarak incelenen serviksde eşlik eden tipik LSIL ve/veya HSIL alanı görülmedi.

**Resim 3 :** Erken evrede immatür metaplastik epitel ile döşeli papiller yapı (HE,X)



## TARTIŞMA

PIM son zamanlarda tanımlanmış LSIL varyantı bir lezyon olup, histolojik kriterleri henüz netleşmiştir. Rebecca ve ark.nın çalışmalarında PIM tanısı alan 10 olgunun sitolojik bulguları tartışıldı. 10 olgunun 2 sinde reaktif epitel değişiklikleri, 2 olguda tipik koilositlerin de izlendiği LSIL ile uyumlu hücreler saptandı. Diğer 6 olguda değişik matürasyon aşamasındaki atipik reaktif hücrelerden, atipik immatür metaplastik hücrelere dek değişen bir spektrum izlendi. Binükleasyon yaygındı. Bu smearlar atipik metaplazi, “Atypical squamous cells of undetermined significance” (ASCUS) olarak rapor edildi (6).

Bizim 1. olgumuzda smear bulgusu LSIL, ikincisinde reaktif hücresel değişiklikler idi. Mosher ve ark. da çalışmalarında vurguladıkları gibi, PIM’ ye ancak tipik LSIL veya HSIL eşlik ettiğinde, smearla spesifik tanı verilmesi mümkündür. İzole PIM olgularına ait smearlarda genellikle, atipik reaktif metaplaziden, atipik immatür metaplaziye kadar değişen gruba ait hücreler izlenebilir. Bu nedenle smear tanısı genellikle ASCUS’ dur. Sonuç olarak sadece sitoloji ile PIM tanısı verilmesi henüz kabul görmemektedir (6,7). Birinci olgumuza konizasyon, diğerine histerektomi yapıldığından her ikisinde de lezyonun endoservikal kanala ilerlediği görülebildi. PIM olgularının bu özelliği nedeniyle rekürrenslerin önlenmesi amacıyla kon biopsi ile tedavisi önemlidir (5). Histopatolojik olarak PIM’ in tipik kondilomdan farkı, küçük veya filiform papillaların varlığı ve forme koilositlerin yokluğudur. İmmatür HSIL olgularından ayırımında, orta-ağır derecede atipi, yüksek

mitotik indeks ve nükleer üst üste binmenin yokluğu önem taşır (8,9). Papiller skuamöz hücreli karsinom ise yüksek hücresellik nedeniyle üst üste binme, papillaların birleşmesi, diskeratoz ve keratin incilerinin bulunması, yüksek mitotik indeks varlığı ile PIM’ den ayrılır (3). Tipik LSIL alanları ile geçiş gösteren 1. olgumuzda PIM ve LSIL alanlarını karşılaştırdığımızda, PIM’ de daha düşük mitotik indeks ve atipi saptadık. Ki-67 boyayarak elde ettiğimiz sonuçlar da PIM in LSIL ile skuamöz metaplazi ve normal matür skuamöz epitel arasında bir proliferatif aktiviteye sahip olduğu düşüncesini destekledi. Bu bulgumuz Ki-67 boyayarak PIM’ in tipik kondiloma göre daha düşük proliferatif aktiviteye sahip olduğunu gösteren çalışmalarla uyumludur (3). Yeni tanımlanmış ve çok sık rastlanmayan bir lezyon olan PIM ‘den haber-dar olmamız ve histopatolojik kriterlerini bilmemiz yararlı olacaktır kanısındayız. Ancak, sitolojik karşılığının nonspesifik olup, bazen ASCUS tanısı alması nedeniyle, izole PIM olgularını smearla yakalamamız her zaman mümkün olmayacaktır. Daha geniş serilerde kolposkopik özellikler belirlenebilirse, izole PIM olgularının, klinik bulguların da yardımıyla yakalanması ve biopsi yapılması mümkün olabilir.

## KAYNAKLAR

- 1- Park JJ, Genest DR, Sun D, Crum CP : *Atypical Immature Metaplastic-like Proliferations of the Cervix : Diagnostic Reproducibility and Viral (HPV) Correlates.* Hum Pathol 1999; 30 : 1161-65.
- 2- Gong L, Connolly DC, Isocson C, Ronnett BM, Cho KR : *Atypical Immature Metaplasia (AIM) of the Cervix : Is It Related to High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion (HSIL) ?* Hum Pathol 1999; 30 : 345-51.
- 3- Trivijitsilp P, Mosher RE, Sheets EE, Sun D, Crum CP : *Papillary Immature Metaplasia (Immature Condyloma) of the Cervix : A Clinicopathologic Analysis and Comparison With Papillary Squamous Carcinoma.* Hum Pathol 1998; 29: 641-48.
- 4- Sternberg SS. *Diagnostic Surgical Pathology, Chapter 52. Third ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999; pp : 2161-63.*
- 5- Word BE, Saleh AM, Williams JV, Zitz JC, Crum CP : *Papillary Immature Metaplasia of the Cervix : a distinct subset of exophytic cervical condyloma associated with HPV-6/11.* Mod Pathol 1992 ; 5 (4) : 391-95.

**6-** Mosher RE, Lee KR, Trivijitsilp P, Crum CD :  
*Cytologic Correlates of Papillary Immature  
Metaplasia (Immature Condyloma) of the Cervix.*  
*Diagn Cytopathol* 1998 ; 18: 416-21.

**7-** Duggan MA : *Cytologic and histologic diagnosis  
and signifigance of controversial squamous lesions  
of the cervix.* *Mod Pathol* 2000 ; 13 (3) : 252-60.

**8-** Mittal K : *Correspondence : Atypical Immature  
Metaplastic-Like Proliferations of the Cervix.* *Hum  
Pathol* 2000 ; 31: 1179-80.

**9-** Mittal K, Palazzo J : *Correspondence : Atypical  
Immature Metaplasia of Cervix.* *Hum Pathol* 1999  
; 30 : 996-97.