

บทความพื้นวิชา

Review Article

รอยโรคของเซลล์สแควมัสตามระบบ Bethesda (Squamous Cell Lesion According to Bethesda System)

จริยา ไวยยารัตน์ พ.บ.

Jariya Waisayarat M.D.

กลุ่มงานพยาธิกายวิภาค รพ.นครปฐม

บทนำ

รอยโรคของเซลล์สแควมัส (Squamous cell lesion) หรืออาจใช้คำว่า Squamous intraepithelial lesion (SIL) เป็นคำที่ใช้วินิจฉัยรอยโรค (lesion) ก่อนการเกิดมะเร็ง (Precancerous lesion) ซึ่งในอดีตอาจถูกเรียกด้วยชื่อต่าง ๆ เช่น atypical hyperplasia, borderline lesion, incipient carcinoma, benign dysplasia, atypical dysplasia¹ เป็นต้น Reagan และคณะ² ได้เป็นกลุ่มแรกที่ใช้คำว่า Dysplasia และ Carcinoma in situ อย่างเป็นทางการโดยเริ่มจากการศึกษาทางพยาธิสภาพของเนื้อเยื่อ (Histopathology) และต่อมาได้นำมาประยุกต์ใช้ในทางเซลล์วิทยา (Cytology)

ประวัติ

การเรียกชื่อรอยโรคเหล่านี้ เริ่มเมื่อปี ค.ศ. 1961 จากการประชุม International Committee on Histological Terminology for Lesions of the Uterine Cervix ที่กรุงเวียนนา ประเทศออสเตรีย³ โดยมีใจความสรุปว่า รอยโรคก่อนเกิดมะเร็ง แบ่งเป็น 2 ชนิด คือ Dysplasia และ Carcinoma in situ โดยให้คำจำกัดความดังนี้⁴

Dysplasia เป็นการเปลี่ยนแปลงที่ต่อเนื่องที่เกิดขึ้นกับเซลล์สแควมัส หรือ Squamous metaplasia ซึ่งแสดงความแตกต่างของเซลล์ (differentiation) ในชั้นเยื่อเมือกในระดับต่าง ๆ กันควบคู่ไปกับความผิดปกติของ

นิวเคลียส⁴ ซึ่งแบ่งเป็น Mild dysplasia, Moderate dysplasia และ Severe dysplasia

Carcinoma in situ หรือ CIS เป็นความผิดปกติที่พบได้ตลอดความหนาของเยื่อเมือก โดยไม่พบลักษณะของการลุกลาม (invasion) และยังไม่พบหลักฐานของการแบ่งตัวของเซลล์ (differentiation) กระบวนการของรอยโรคอาจลุกลามถึงส่วนต่อมของปากมดลูก แต่ยังไม่ถือเป็นการลุกลาม (invasion)

การใช้ระบบ dysplasia วินิจฉัยรอยโรคก่อนมะเร็ง ได้รับการยอมรับอย่างกว้างขวาง และได้รับการพัฒนาปรับปรุง และนำมาใช้ควบคู่กับ Papanicolaou classification เป็นเวลากว่า 20 ปี ต่อมาเมื่อได้ถึงความคิดนี้ ซึ่งนำโดย Richart และคณะ^{5,6} ได้เสนอระบบแบ่งรอยโรคก่อนการเกิดมะเร็งของปากมดลูกแบบใหม่ เรียกว่า Cervical intraepithelial neoplasia หรือ CIN โดยแบ่งออกเป็น CIN I, II และ III ตามลำดับ ระดับความรุนแรงของ CIN ถือเอาตามความหนาของเยื่อเมือกที่มีเซลล์อ่อนที่มีนิวเคลียสผิดปกติอยู่ แต่ต่างกับระบบเดิมที่ CIN เชื่อว่า การแยก Severe dysplasia และ Carcinoma in situ เป็นเรื่องไม่จำเป็นและเป็นไปได้ยาก ต่อมา Koss⁷ ได้สนับสนุนความคิดของ Richart โดยเสนอความเห็นเพิ่มเติมว่า

1. รอยโรคที่เกิดร่วมกับ HPV ที่เรียกว่า flat condyloma ซึ่ง Meisels และคณะ^{8,9} เชื่อว่าเกิดจากการ

ติดเชื้อ HPV และควรแยกออกจาก CIN นั้น สมควรจัดอยู่ใน CIN I เหมือน mild dysplasia

2. ความแตกต่างของการแก้ตัวในชั้นโตพลาสมของเซลล์เหล่านี้ขึ้นกับตำแหน่งบนเยื่อของปากมดลูกที่เกิดโรค เช่น หากเกิดที่ transitional zone หรือ endocervical canal ก็จะเป็น CIN เกรดสูง หากเกิดที่ exocervix ก็จะเป็น CIN เกรดต่ำลงไป

3. รอยโรคที่เรียกว่า CIN ทุกเกรดมีโอกาสพัฒนาไปเป็นมะเร็งชนิดลุกลาม (invasive carcinoma) ได้ทั้งสิ้น โดย CIN เกรดสูงมีโอกาพัฒนาไปมากกว่า และการพัฒนาไม่จำเป็นต้องเป็นไปตามขั้นตอนจาก CIN I ไป CIN II และ CIN III ตามลำดับ

ต่อมา Crum¹⁰ ได้เสนอความเห็นดังนี้

1. Dysplasia และ CIS มีความผิดปกติของโครโมโซมคล้ายกัน

2. CIS บางชนิดที่พบการแก้ตัวของชั้นโตพลาสมจะมีความเสี่ยงในการพัฒนาไปเป็นมะเร็งชนิดลุกลามได้พอ ๆ กับ dysplasia เกรดสูง

3. โอกาสพบ CIS ในสตรีที่มี dysplasia อยู่แล้วมีสูงถึง 20 เท่าของคนทั่วไป

4. การเฝ้าติดตามสตรีที่มี mild ถึง moderate dysplasia จะพบ CIS หรือรอยโรคที่รุนแรงกว่าได้ 40% ในสเมียร์ครั้งถัดมา

5. การคำนวณทางสถิติพบว่า สตรีที่พบ dysplasia ในสเมียร์จะมีโอกาสเกิดมะเร็งปากมดลูกได้มากกว่าสตรีที่มีสเมียร์ปกติถึง 100 เท่า

จากข้อคิดเห็นเหล่านี้ ทำให้เชื่อว่า dysplasia และ CIS เป็นโรคอยู่ในกลุ่มเดียวกัน ต่อมาเมื่อมีการศึกษาถึงบทบาทของ HPV ในการทำให้เกิดมะเร็งปากมดลูก¹¹⁻¹³ และสามารถแบ่งกลุ่มของเชื้อ HPV ออกเป็น 2 กลุ่ม ตามความสัมพันธ์กับรอยโรคเกรดสูง หรือมะเร็งชนิดลุกลามได้แก่ สายพันธุ์ที่เป็น low-oncogenic risk และ high-oncogenic risk จึงมีการแบ่งรอยโรคออกเป็น 2 กลุ่มเช่นเดียวกัน คือ

1. CIN I และ condyloma virus ซึ่งสามารถพบได้ทั้ง low และ high-oncogenic risk

2. CIN II, CIN III และมะเร็งลุกลาม (invasive carcinoma) จะพบแต่ virus ชนิด high-oncogenic risk โดยเฉพาะ HPV type 16¹⁴

การค้นพบดังกล่าว ทำให้การแบ่ง CIN II และ CIN III ดูเหมือนไม่จำเป็น ในขณะที่ยังมีความแตกต่างระหว่าง CIN I และ CIN II อยู่ จนกระทั่งปี ค.ศ. 1988 ได้มีการบัญญัติระบบ Bethesda ขึ้น¹⁵ จึงแบ่งรอยโรคก่อนการเกิดมะเร็งของเซลล์สแควมัสเป็น 2 ชนิด คือ

1. Low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)

2. High grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)

โดย LSIL รวมเอา mild dysplasia, CIN I และ รอยโรคที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อ HPV ส่วน HSIL รวมเอา moderate dysplasia, severe dysplasia, CIS, CIN II และ CIN III ไว้ด้วยกัน การแบ่งแบบนี้เนื่องจากมีพยาธิสภาพการดำเนินโรค และความสัมพันธ์กับสายพันธุ์ของ HPV คล้ายคลึงกัน และทำให้ความสามารถในการตรวจซ้ำแล้วให้ผลเหมือนเดิม (reproducibility) ในระหว่างผู้แปลผลมีสูงขึ้น ซึ่งมีการศึกษาต่าง ๆ ยืนยัน¹⁶

เกณฑ์การวินิจฉัยรอยโรคของเซลล์สแควมัสตามระบบ Bethesda (TBS)

ดังได้กล่าวมาแล้วว่าระบบ TBS แบ่งการวินิจฉัย รอยโรคก่อนการเกิดมะเร็งออกเป็นเพียง 2 ชนิด คือ Low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) และ High grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) โดยมีเกณฑ์ (criteria) ในการวินิจฉัยดังนี้

1. **Low grade squamous intraepithelial lesion หรือ LSIL** รวมเอารอยโรคของเยื่อสแควมัสที่รวมเอาการเปลี่ยนแปลงที่เกิดจากการติดเชื้อ HPV เช่น koilocytic atypia, mild dysplasia และ CIN I ไว้ด้วยกัน ส่วนการเปลี่ยนแปลงอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับ HPV เช่น

Dyskeratosis, atypical parabasal cell ให้จัดเป็น atypical squamous cells of undetermined significance หรือ ASCUS Kurman และ Solomon¹⁷ ได้สรุปเกณฑ์การวินิจฉัย LSIL ดังนี้

- 1.1 เซลล์ผิดปกติอยู่เดี่ยวหรือเป็นกลุ่ม
- 1.2 เซลล์ที่มีความผิดปกติของนิวเคลียสพบเฉพาะในเซลล์แก่ ได้แก่ superficial หรือ intermediate cell เท่านั้น
- 1.3 นิวเคลียสใหญ่ขึ้น ขนาดตั้งแต่ 3 เท่าของนิวเคลียสของ intermediate cell ขึ้นไป N/C ratio สูงขึ้น
- 1.4 มีความหลากหลายของรูปร่างและขนาดของนิวเคลียสในระดับปานกลาง
- 1.5 พบ binucleation หรือ multinucleation ได้บ่อย
- 1.6 นิวเคลียสมีโครมาตินสีจัดขึ้น การกระจายของโครมาตินสม่ำเสมอ กรณีมี HPV นั้นโครมาตินอาจติดสีเป็นปื้นมองไม่เห็นรายละเอียด (smudged chromatin)
- 1.7 นิวคลีโอไลต์มักจะไม่พบ หรือถ้ามีก็ไม่ชัดเจน
- 1.8 ผนังนิวเคลียสอาจเห็นชัดโดยไม่มีควมหนาผิดปกติ แต่ในกรณีของ HPV อาจไม่เห็นผนังของนิวเคลียส
- 1.9 ขอบเขตเซลล์ชัด รูปร่างส่วนใหญ่เป็น polygonal
- 1.10 บางเซลล์จะมีบริเวณใสรอบนิวเคลียส (perinuclear halo) ที่ขอบเขตชัดเจน และถูกล้อมรอบด้วยแถบวงแหวนของชั้นดีพลาสมาที่แน่นทึบ เซลล์เหล่านี้เคยเรียกว่า koilocyte การวินิจฉัย LSIL จากเซลล์เหล่านี้ต้องควบคู่ไปกับการเปลี่ยนแปลงของนิวเคลียสดังกล่าวข้างต้นด้วย

2. High grade squamous intraepithelial lesion หรือ HSIL รวมเอา moderate dysplasia, severe dysplasia จนถึง CIS หรือ CIN II และ CIN III ไว้ด้วยกัน โดยมีเกณฑ์ดังนี้

2.1 เซลล์ผิดปกติอาจอยู่เดี่ยว (single) เป็นแผ่น (sheet) หรือ เกาะเป็นกลุ่ม (syncytial-like aggregate)

2.2 ความผิดปกติของนิวเคลียสจะอยู่ในกลุ่มเซลล์อ่อน (immature) ได้แก่ parabasal cell หรือ squamous metaplasia ก็ได้ บางครั้งอาจมีเซลล์ที่มีชั้นดีพลาสมาสีส้มได้บ้าง (keratinized cell)

2.3 นิวเคลียสใหญ่ขึ้น และเนื่องจากเซลล์ผิดปกติที่พบใน HSIL มีขนาดเล็กทำให้ N/C ratio สูงขึ้นมาก

2.4 โดยทั่วไปขนาดของเซลล์ที่ผิดปกติใน HSIL จะเล็กกว่าใน LSIL

2.5 นิวเคลียสติดสีจัดชัดเจน มีโครมาตินหยาบหรือละเอียด กระจ่ายสม่ำเสมอ โดยทั่วไปไม่เห็นนิวคลีโอไลต์

2.6 ขอบเขตของนิวเคลียสมักจะเว้าแหว่งไม่เรียบเสมอกัน

โดยที่ Kurman และ Solomon¹⁷ อธิบายเพิ่มเติมว่าที่ใช้คำว่า squamous intraepithelial lesion แทนคำว่า intraepithelial neoplasia ก็ด้วยเหตุผลว่า mild dysplasia/CIN I ส่วนใหญ่หายไปเอง และประมาณครึ่งหนึ่งของ moderate dysplasia และ CIN II จะอยู่คงที่ไม่พัฒนาต่อไป แม้แต่ severe dysplasia-CIS และ CIN III เองก็ไม่จำเป็นต้องกลายเป็นมะเร็งลุกลาม (invasive carcinoma) ทุกสาย คือ การดำเนินโรคของรอยโรคเหล่านี้คาดเดาไม่ได้ จึงเสนอให้ใช้คำว่า lesion (รอยโรค) แทนคำว่า neoplasia (เนื้องอก)

นอกจากนั้นการแบ่ง SIL ออกเป็นเพียง 2 กลุ่มก็ด้วยเหตุผลที่ว่า

1. จากการศึกษาที่ผ่านมา ระบบ 3 เกรด (CIN) หรือ 4 เกรด (dysplasia-CIS) มีความสามารถในการตรวจซ้ำแล้วให้ผลเหมือนเดิม (reproducibility) ภายในตัวผู้แปลผลเองหรือระหว่างผู้แปลผลต่าง โดยเฉพาะการแยก koilocytosis ออกจาก CIN I ซึ่งเปลี่ยนแปลงตามผู้แปล

ผล

2. การรักษาโรคดังกล่าวเหล่านี้อย่างน้อยในประเทศไทยไม่ได้แตกต่างกันตามการแยกย่อยของเกรด dysplasia หรือ CIN

3. จากข้อมูลการดำเนินโรคของรอยโรคเหล่านี้รวมถึงชนิดของเชื้อ HPV ที่พบร่วม สนับสนุนการแยกโรคออกเป็นเพียง 2 กลุ่ม ซึ่งสามารถชี้นำการศึกษาที่แตกต่างกันคือ LSIL มักจะรักษาด้วยการเฝ้าติดตาม ส่วน HSIL มักต้องการการทำ colposcopy และการตัดชิ้นเนื้อ (biopsy)

มีข้อควรสังเกตว่าการเปลี่ยนแปลงที่เกิดจาก HPV ที่จัดเข้าใน LSIL นั้นจะนับเฉพาะ koilocyte เท่านั้น การเปลี่ยนแปลงอื่น ๆ ที่เดิมคิดว่าเกิดร่วมกับ HPV เช่น dyskeratosis หรือ non-classical criteria อื่น ๆ จะไม่รวมอยู่ใน LSIL แต่จัดอยู่ใน ASCUS

ซึ่งในระบบ Bethesda นั้น คำว่า benign atypia, inflammatory atypia และ reactive atypia ได้ถูกตัดออกทิ้งไปเหลือเพียงคำว่า atypical squamous cell of undetermined significance หรือ ASCUS ซึ่งมีความหมายแคบกว่าโดยมีคำจำกัดความดังนี้

"ASCUS คือ ความผิดปกติของเซลล์ซึ่งมากกว่าการเปลี่ยนแปลงแบบ reactive แต่มีจำนวนของเซลล์และคุณภาพของความผิดปกติไม่เพียงพอที่จะให้การวินิจฉัยว่าเป็น squamous intraepithelial lesion ได้ และเนื่องจาก ASCUS อาจมีสาเหตุจากกระบวนการที่เป็น benign หรืออาจแสดงถึงรอยโรคที่มีความรุนแรงกว่านั้น (หมายถึง SIL) จึงต้องทำให้ต่อท้ายว่า of undetermined significance ลงไป"¹⁸

ซึ่งการวินิจฉัย ASCUS มีรายละเอียดแยกไปอีกมาก จะยังคงไม่กล่าวถึงในบทความนี้

ปัญหาอย่างหนึ่งที่พบเสมอ คือ การแยกระหว่าง LSIL กับ HSIL โดยเฉพาะในรายที่เป็น moderate dysplasia หากอาศัย N/C ratio เป็นหลัก ซึ่งอาจจะพบเซลล์แก่ (Superficial หรือ intermediate cell) ที่มีนิวเคลียส

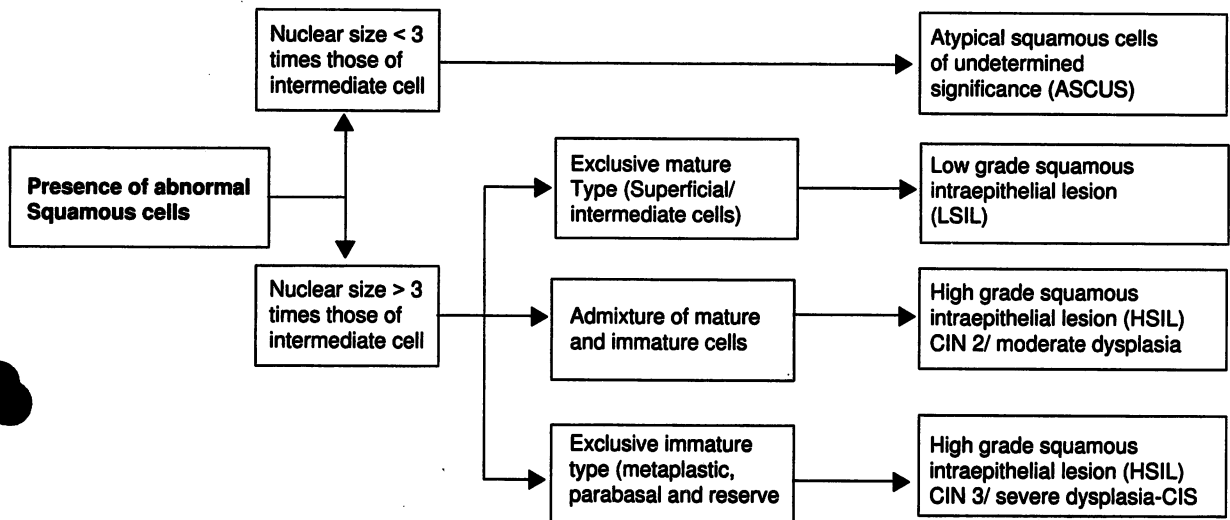
ใหญ่ และมี N/C Ratio เกิน 50% หากเป็นการวินิจฉัยในระบบเดิมจะเรียกว่า moderate dysplasia แต่ในระบบ Bethesda จะคงเรียกว่า LSIL อยู่ Kurman และ Solomon¹⁷ ได้อธิบายไว้ว่า LSIL จะเกิดกับเซลล์แก่ ได้แก่ superficial และ intermediate cell ที่มีรูปร่างเป็นหลายเหลี่ยม (polygonal) แต่ HSIL เกิดกับ immature cell ได้แก่ parabasal และ metaplastic cell ซึ่งมีรูปร่างกลมหรือรูปไข่ มักจะเรียงตัวกันเป็นสาย จะเห็นได้ว่าในระบบนี้แทบไม่ได้เอา N/C ratio มาพิจารณาเลย

ในกรณีที่เซลล์ผิดปกติมีส่วนผสมของเซลล์อ่อนและเซลล์แก่จนถึงว่าเป็น HSIL เช่นกัน ซึ่งอาจให้เกิดการวินิจฉัยเป็น HSIL-moderate dysplasia โดยคำนึงว่าเมื่อมีโอกาสพบเซลล์อ่อนก็แสดงว่าอย่างต่ำความหนาของเยื่อเมือเซลล์อ่อนที่ผิดปกติน่าจะเกินครึ่งของความหนาของเยื่อเมือทั้งหมดแล้ว การใช้ N/C ratio มาตัดสินว่าเป็น mild หรือ moderate dysplasia จะมีปัญหาโดยเฉพาะในกรณีของ HPV ซึ่งอาจจะมีนิวเคลียสใหญ่มาก แต่เกิดกับเซลล์แก่ชั้นบน ดังกล่าวมาข้างต้นแล้วว่าในกรณีแบบนี้ ให้จัดเป็น LSIL เนื่องจากเซลล์เหล่านี้สามารถพบได้จากเซลล์บนชั้นผิวโดยที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงมากนัก ในเซลล์ชั้นล่างลงไป หลักการในการตัดสินใจว่าเป็น LSIL หรือ HSIL ได้ร่างไว้ในแผนภูมิที่ 1 ในบางกรณีที่ไม่สามารถแบ่งแยกได้จริง ๆ Kurman และ Solomon แนะนำให้ใช้ว่า SIL, grade can not be determined¹⁷

เมื่อเปรียบเทียบผลการอ่านในสเมียร์กับพยาธิสภาพของเนื้อเยื่อ จะมีข้อควรสังเกตดังนี้

1. ประมาณ 30% ของ LSIL ที่พบในสเมียร์จะไม่เห็นรอยโรคในเนื้อเยื่อเลย^{19,20} ปัญหานี้ส่วนใหญ่จะเกิดจากการสุ่มตัวอย่างของการตัดชิ้นเนื้อพิสูจน์ (biopsy) ซึ่งมีปริมาณน้อยและไม่ครอบคลุมทั้งปากมดลูก นอกจากนั้นยังอาจเกิดจากการที่เรารวมเอาการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ที่คล้ายกับ koilocyte แล้วแปลผลเป็น HPV change ซึ่งก็คือ LSIL นั่นเอง อย่างไรก็ตามถึงแม้บางรายจะพบ koilocyte ที่แท้จริง พยาธิสภาพของเนื้อเยื่อก็ยังไม่ยืนยัน

แผนภูมิที่ 1 ขั้นตอนการแบ่งแยก squamous cell ที่ผิดปกติ เพื่อการวินิจฉัยตามระบบ The Bethesda System



อยู่ดี โดยเฉพาะในรายที่ปริมาณเซลล์ที่ผิดปกติมีน้อย²⁰
ซึ่งอาจเกิดจากรอยโรคมีขนาดเล็ก

2. ประมาณ 10-20% ของ LSIL อาจพบร่วมกับ
รอยโรคที่มีเกรดสูงตั้งแต่ CIN II ขึ้นไปในการตรวจพยาธิ
สภาพเนื้อเยื่อ^{19,21} ทั้งนี้ขึ้นกับบรรทัดฐานในการแบ่งแยก
CIN ของผู้วินิจฉัยสภาพของเนื้อเยื่อด้วย การแบ่งแยก
CIN ในพยาธิสภาพของเนื้อเยื่อนี้ก็ยังคงมีความหลากหลาย
ในระหว่างผู้วินิจฉัยด้วยกันเอง^{22,23}

เอกสารอ้างอิง

- Nieburgs HE. The significance of tissue cell changes preceding uterine cervix carcinoma. *Cancer* 1963 ; 16 : 141-59.
- Reagan JW, Seidemann JL, Patten SF. Developmental stages of in situ carcinoma in uterine cervix : An analytical study cells. *Acta Cytol* 1953 ; 6 : 538-46.
- Weid GL. Editorial : An international agreement on histological terminology for lesions of the uterine cervix. *Acta Cytol* 1962 ; 6 : 235-6.
- Patten SF. Morphologic subclassification of preinvasive cervical neoplasia. In : *Compendium on Diagnostic Cytology*. 6th ed. Edited by GL Wied, CM Keebler, LG Koss, JW Reagan. Chicago, *Tutorials of Cytology*, 1988 ; pp 105-13.
- Richart RM. The natural history of cervical intraepithelial neoplasia, *Clin Obstet Gynecol* 1967 ; 10 : 748-84.
- Richart RM, Barron BA. A follow-up study of patients with cervical dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1969 ; 105 : 386-93.
- Koss LG. Precancerous lesions of the epithelia of the uterine cervix. In *Compendium on Diagnostic Cytology*, 6th ed. Edited by GL Wied, CM Keebler, LG Koss, JW Reagan. Chicago, *Tutorials of Cytology*, 1988 ; pp 96-104.
- Meisels A, Fortin R. Condylomatous lesions of the cervix and vagina. I. Cytologic patterns. *Acta Cytol* 1976 ; 20 : 505-9.
- Meisels A, Roy M, Fortier M, et al. Human papillo-

- mavirus infection of the cervix : The atypical condy-
loma. *Acta Cytol* 1981 ; 25 : 7-16.
10. Crum CP. Binary (Bethesda) system for cervical
precursor lesions : A histologic perspective. *Diagn
Cytopathol* 1995 ; 3 : 379-85.
11. Zur Hansen H. Human papillomaviruses and their
possible role in squamous cell carcinomas. *Curr Top
Microbiol Immunol* 1977 ; 78 : 1-30.
12. Koutsky LA, Galloway DA, Holmes KK. Epidemio-
logy of genital human papillomavirus infection.
Epidemiol Rev 1988 ; 10 : 123-63.
13. Wright TC, Richart RM. Role of human papilloma-
virus in the pathogenesis of genital tract warts and
cancer. *Gynecol Oncol* 1990 ; 37 : 151-64.
14. Crum CP, Ikenberg H, Richart M, et al. Human pa-
pillomavirus type 16 and early cervical neoplasia. *New
Engl J Med* 1984 ; 310 : 880-3.
15. NCI Workshop. The Bethesda System for reporting
cervical/vaginal cytologic diagnoses. *JAMA* 1989 ; 262 :
931-4.
16. Sherman ME, Schiffman MH, Erozan YS, et al.
The Bethesda System. A proposal for reporting
abnormal cervical smears based on the reproduc-
ibility of cytopathologic diagnoses. *Arch Pathol Lab
Med* 1992 ; 116 : 1155-8.
17. Kurman RJ, Solomon D, eds. The Bethesda System
for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses.
New York : Springer verlag, 1994 : 44-61.
18. Kurman RJ, Solomon D, eds. The Bethesda Sys-
tem for reporting cervical/vaginal cytologic diagnosis.
New York : Springer Verlag, 1994 : 30-42.
19. Halls S, Wu TC, Soudi N, et al. Low grade squa-
mous intraepithelial lesion : cytologic predictors of
biopsy confirmation. *Diagn Cytopathol* 1994 ; 10 :
3-9.
20. Joste NE, Crum CP, Cibas ES. Cytologic/histologic
correlation for quality control in cervicovaginal cyto-
logy : experience with 1,582 paired cases. *Am J Clin
Pathol* 1995 ; 103 : 32-4
21. Tabbara S, Saleh AM, Barber S, et al. The Be-
thesda classification for squamous intraepithelial
lesions : histologic, cytologic and correlates. *Obstet
Gynecol* 1992 ; 79 : 338-46.
22. Ismail SM, Colelough AB, Dinnen JS, et al. Observer
variation in histopathological diagnosis and grading
of cervical intraepithelial neoplasia. *Br Med J* 1989 ;
298 : 707-10.
23. Ringsted J, Amtrup F, Asklund C, et al. Reliability
of histopathological diagnosis of squamous intra-
epithelial changes of uterine cervix. *Acta Pathol
Microbiol Immuno Scand (A)* 1978 ; 86 : 273-8.