

# ASCUS

## ASCUS-ATYPICAL SQUAMOUS CELLS OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE

İlkan DÜNDER\*, L. Cem DEMİREL\*\*, Yaprak ENGİN\*\*

\* Doç.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

\*\* Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, ANKARA

### Özet

**Amaç:** ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance) tanımının histolojik korelasyonunu belirlemek ve ASCUS tanısı alan kadınlarda yaklaşım konusuna açıklık getirmek.

**Data özelliği:** ASCUS'la ilgili makaleler gözden geçirildi. Tüm çalışmalar İngilizce MEDLINE taramasıyla elde edildi.

**Çalışma seçimi:** ASCUS tanısının konulabilmesi için kriterler belirleyen, yaklaşım konusuna açıklık getiren çalışmalar seçildi.

**Sonuçlar:** Spesifik patoloji tanımlamayan bir terim olan ASCUS %10-60 oranında skuamöz intraepitelial lezyon (SIL) ile birlikte göstermektedir. Dolayısıyla iki yıl süreyle altı ay aralıklarla sitolojik takip yapılmalıdır. Hastalar high grade SIL, persistans veya tekrarlayıcı ASCUS gösterirlerse kolposkopi yapılmalıdır. Yüksek riskli hastalara hemen kolposkopi önerilmelidir. HPV DNA testi yapılması da takibi yönlendirecektir.

**Karar:** Bethesda sistemi Pap smear tanısının kalitesini ve aynı zamanda anormal Pap smearli hasta sayısını arttırmıştır. Ancak bunun kanseri önleme ve tedavi etmedeki etkinliği tartışmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** ASCUS, Bethesda

T Klin Jinekoloj Obst 2001, 11:117-121

Açılımı "atypical squamous cells of undetermined significance" (önemi belirlenememiş olan atipik skuamöz hücreler) olan ASCUS tanımı, 1988 Bethesda Sistemi ile servikovajinal sitolojide kullanıma girdi. ASCUS tanısı reaktif-enflamatuar hücre değişikliklerinden daha fazla atipi kriterleri taşıyan ama skuamöz intraepitelial lezyon (SIL) tanısı almak için de yetersiz özellikler taşıyan hücre gruplarını ifade etmektedir. Servikovajinal smearin (SVS) ASCUS tanısı alabilmesi için gereken sitolojik kriterler şunlardır:

- Nükleer büyüme
- Nükleer boyut ve şekil çeşitliliği

**Geliş Tarihi:** 21.12.2000

**Yazışma adresi:** Dr. İlkan DÜNDER  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD  
Cebeci, ANKARA

T Klin J Gynecol Obst 2001, 11

### Summary

**Objective:** To determine the histologic correlation of ASCUS definition and evaluate the management of ASCUS.

**Data identification:** Related literature was reviewed. All studies were obtained through English MEDLINE searches.

**Study selection:** The articles that determine the diagnostic criteria and issue of management for ASCUS were selected.

**Results:** ASCUS that doesn't define a specific pathology is associated with squamous intraepithelial lesion in %10-60 of cases. Therefore cytology must be performed every 6 months for 2 years. If high grade SIL, persistence or recurrence are seen, colposcopy is needed. In high risk patients colposcopy must be done immediately. HPV DNA test will be adjunctive to the follow up.

**Conclusion:** Bethesda system has increased both the quality of Pap smear test and the number of abnormal Pap smear results. But, the efficacy of this in cancer prevention and treatment is controversial.

**Key Words:** ASCUS, Bethesda

T Klin J Gynecol Obst 2001, 11:117-121

- Düz ve regüler nükleer membranlar
- Dağınık, granüler hafif hiperkromatik kromatin içeren hücreler (1)

Bethesda Sistemi ile değerlendirilen tüm SVS' lerin %5-10'u ASCUS tanısı alır.

Bu orandan daha sıklıkla ASCUS tanısının konulması, laboratuvarın kalite kontrolünün denetlenmesini gerektirir. Bethesda sisteminin ve onun bir komponenti olan ASCUS'un klinik kullanıma girmesi sitoloğun eğitimine, spesimenlerin daha iyi toplanmasına ve de laboratuvar tanı oranlarının monitörize edilip bir kalite kontrol sistemine tabi tutulmasına bağlıdır.

1992 verilerine göre A.B.D.'deki laboratuvarların %85'i Bethesda Sistemi terminolojisini kullanıma geçirmiş idi. Bu oranın günümüzde daha da artmış olacağı göz önünde bulundurulursa, ASCUS tanısı alan SVS' lerin oldukça fazla sayılara ulaştığını anlayabiliriz. Böyle olmakla birlikte ASCUS tanılı hastalara optimal yaklaşım

halen net olarak belirlenmemiştir. Ülkemizde ise sitoloji laboratuvarlarının çoğunluğu Bethesda sistemini kullanmadıkları için şu anda böyle bir problemimizin olmadığı gözükmemektedir.

ASCUS terimi bir tanısal belirsizliği ifade etmektedir. İki tarafa da oturtulamayan bulgular aslında bu şekilde ifade edilerek bir çıkış yolu bulunmaktadır. Bu tanı ile karşılaşınca ister istemez daha sık sitolojik tarama veya kolposkopi ve biyopsi yapma ihtiyacını duyabiliriz. Fakat bazı ülkelerde servikal tarama yapılan kadınlara gereksiz yük bindiren ve aşırı tedaviye neden olan yanlış pozitif tanıların fazlalığı etik olarak kabul edilememekte ve de işin mali portresini çok artırmaktadır. Belki ileride gerçek neoplazi öncüllerini, önemli klinik etki yaratmayacak olan minör lezyonlardan ayırabilecek morfolojik veya belki de moleküler yapı taşlarını ortaya koyabileceğiz. Bu da bizim yaklaşımlarımızı daha rasyonel kılacaktır.

### ASCUS - Histoloji Korelasyonu

ASCUS tanısı almış SVS' lerin altında aslında yüksek oranlarda SIL yatmaktadır. Dvorak ve ark. (2) ASCUS tanılı hastalardan 3 ay içinde biyopsi almışlardır. Bu çalışmanın Tablo 1'deki sonuçları incelendiğinde ASCUS vakalarının çoğunda histolojik olarak CIN' in varlığı ve bunların önemli bir yüzdesinin de CIN 2 ve 3'ten oluştuğu görülmektedir. CIN 2 ve 3 vakalarında dikkati çeken atipik immatür squamoz metaplastik hücrelerin sıklıkla ASCUS vakalarındaki hücre grubunu oluşturmasıdır.

Spesifik patoloji tanımlamayan bir sitopatoloji terimi olan ASCUS sonuç olarak % 10-60 arasında SIL ile birlik-telik göstermektedir (3). Nitekim ASCUS' lu hastaların kolposkopik incelemeye tabi tutulmaları CIN 2 ve 3 yakalanma oranını %32, CIN 1'i ise %48 artırmaktadır (4).

### Menopozda ASCUS

SVS'lerinde ASCUS tanısı alan kadınların genel yaklaşım prensipleri tam oturmamış olmakla birlikte, yakın takip ve titiz değerlendirme yapma zorunluluğu konusunda görüş birliği vardır. Menopozdaki kadınlarda SVS'lerde ASCUS insidansının yaklaşık %2 civarında olduğu düşünülmektedir (5).

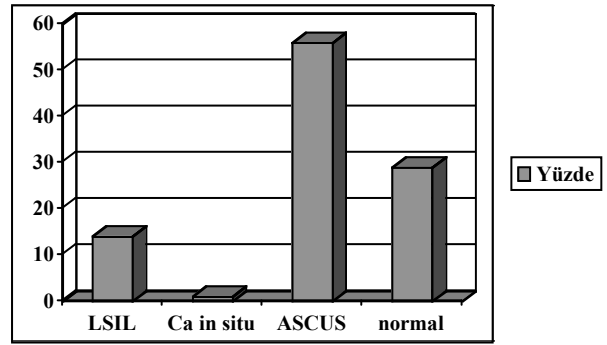
Menopozda SVS' leri ASCUS tanısı alan kadınlar aynı yaştaki normal SVS' li kadınlara göre daha yüksek bir insidans ile hormon replasman tedavisi altındadırlar (5). Postmenopozal kadınlarda genel popülasyona göre ASCUS insidansı ve bunun altında yatan bir displazinin görülme sıklığı genel popülasyona göre daha az olmakla birlikte, yine de ASCUS tanılı bir postmenopozal kadının altta yatan intraepitelial neoplaziye sahip olma riski oldukça yüksektir (Şekil 1).

### ASCUS' da Yaklaşım

ASCUS tanılı kadınlardaki optimal yaklaşım tartış-

**Tablo 1.** 249 ASCUS tanılı hastanın 3 ay içinde alınan biyopsilerinin sonuçları (2)

N	(%)	patoloji	atipik immatür squamoz metaplastik komponent
24	10	CIN 3	10 (%42)
21	8	CIN 2	7 (%33)
134	54	CIN 1	
70	28	non-neoplastik hücreler	



**Şekil 1.** 93 postmenopozal ASCUS' un takibi (SVS ve / veya biyopsi) (3)

malıdır. Karşılaşılan bir sorun ASCUS' daki "atipik" terimi-nin hastayı hemen kolposkopiye yönlendirmesidir. Diğer yandan sitoloji bir tanı aracı değil, bir tarama testidir ve hafifçe anormal bir Pap testi ileri bir hastalığın yalnızca en hafif ucunu yansıtır olabilir. Gerçekten de ASCUS smearli hastaların %6-8'i aslında histolojik olarak high grade SIL (HSIL)'a sahiptirler ve invaziv serviks ca. olan kadınların %30'u önceden iki ASCUS smearine sahiptirler.

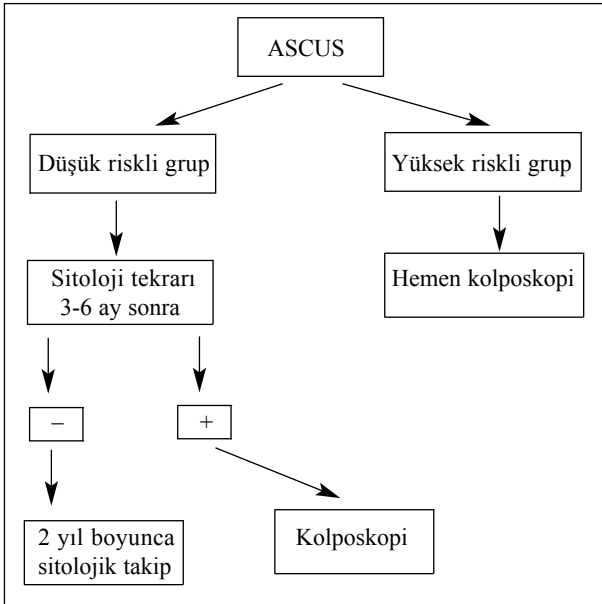
Amaç, HSIL, persistan tip low grade SIL (LSIL) veya invaziv karsinoma gibi klinik olarak önemli servikal lezyonlara sahip olan, ASCUS içindeki grubu yakalamaktır. Bu amaçla üç yaklaşım önerilebilir:

(i) 2 yıl süre ile 6 ay aralıklarla sitolojik takip. Hastalar HSIL, persistan veya tekrarlayıcı ASCUS - LSIL gösterirlerse kolposkopi yalnız bu zaman yapılır. Bu süreçteki tüm smearler normal ise o zaman 3 yıllık aralıklar ile düzenli takibe geçilir. Bu türde bir yaklaşımla ASCUS' lu hastaların %70.5'inin benign hücresel değişikliklere döndüğü, %25.3'ünün ASCUS veya LSIL olarak kaldığı, %5.2'sinin de HSIL'e ilerlediğini gözlemliyoruz (6). Çoğu HSIL da anormal Pap smearin ilk 1 yılı içinde gelişmektedir.

Bu yaklaşımın esas amacı kolposkopistlerin iş yükünü ve maliyeti azaltmaktır. Fakat unutulmaması gereken ASCUS tanısı konulduğu andaki normal serviks, HSIL ve invaziv kanser prevalansının sırası ile, %58, %7 ve %0.5 olduğudur (7). Yani ilk anormal smear dahi bir kanserin göstergesi olabilmektedir. Sitoloji ile takipte sitolojik olarak regrese olmuş görünen vakaların %6-9'un-

**Tablo 2.** Yüksek riskli hastalar

A. Temel risk faktörleri
1. Herpes virus tip 2 veya human papilloma virusu 16-18, 33-35 ile enfekte kadınlarda,
2. Sigara içme
3. İlk koitusun erken yaşta olması
4. Çok partnerle koitus yapan kadınlar
5. Hayat kadınları
6. Riskli erkek
B. Olası risk faktörleri
1. Aşırı doğurganlık
2. Siyah ırk > beyaz ırk
3. Düşük sosyoekonomik durum
4. HIV

**Şekil 2.** Pap smear'de ASCUS tanısı konulduğunda akış şeması**Tablo 3.** Değişik çalışmalardaki ASCUS tanılı hastaların takiplerinde SIL tesbit yüzdeleri

	LSIL (%)	HSIL (%)	SIL (belirsiz grade) (%)
Howell ve ark. (8)	-	29.2	
Williams ve ark. (9)	49	9	-
Auger ve ark. (10)	27	10	5
Yang ve ark. (11)	43.3	3.13	-

da bir HSIL saklıdır ve vakaların %0.3-1.12'sinde de ergeç bir kanser gelişmektedir. Bu kanserler de genellikle normal smearler ile gidip arada bir minör smear anormallikleri gösterenlerde izlenmektedir.

Birinci yaklaşımın dezavantajları vardır. Yanlış pozitiflik nedeniyle tekrarlayan ASCUS smearleri sonucunda yine %50 hasta kolposkopiye sevk edilmektedir. Takibe gelmeyen hastalar HSIL veya invaziv hastalık açısından risk altında kalmaktadırlar. HSIL için %25'e varan yanlış negatiflik söz konusudur.

(ii) Yüksek riskli hastalar (Tablo 2) için hemen kolposkopi. Altta yatan muhtemel SIL'ı bulmak için takipte kolposkopi ve eşliğinde alınacak biyopsiler / smearler tercih edilmelidir (Şekil 2).

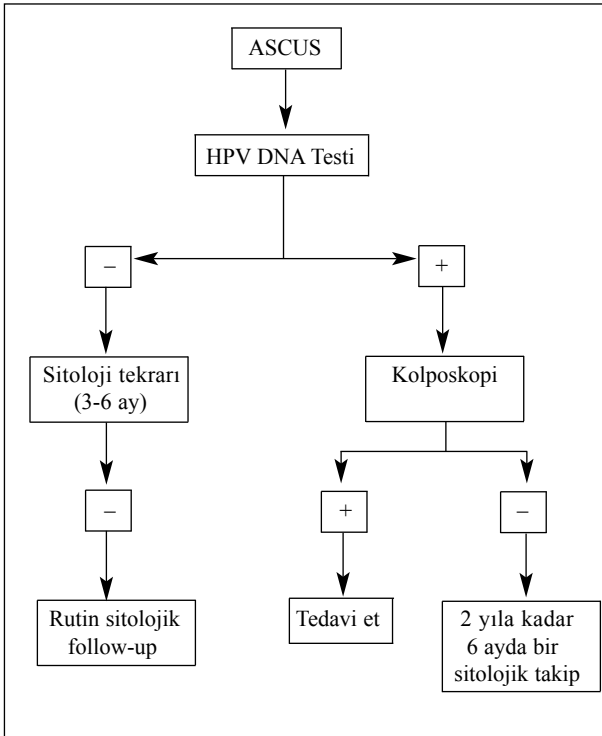
Auger ve ark.(10) 'larının çalışmasında takip biyopsi incelemeleri ile yapılmıştır. Bu çalışmada Tablo 3'deki bulgulara ek olarak %54 hastada normal bulgular izlenirken, %4 vakada seviks ca. sonucuna varılmıştır. Yang ve Zachariah (11) ASCUS vakalarını biyopsiler ve / veya smearler ile takip ettiklerinde %67 oranında altta yatan SIL tanısına ulaşırken, yalnız smearler ile takip ettiklerinde %17 SIL tanısı koyabilmişlerdir. Bu çalışmanın sonucu olarak yazarlar smearde ASCUS tanısının altta yatan SIL için iyi bir belirleyici olduğunu ama bu SIL'ı yakalamak için ise yalnız smearler ile takip etmenin biyopsi takibine göre daha yetersiz kaldığını öne sürmektedirler. Ama tüm bu çalışmalar retrospektif çalışmalar olduğundan, bazı biasları da beraberinde getirmektedir. Örneğin, zaten kolposkopik biyopsiye sevk edilen hastaların klinik olarak yüksek riskli hastalar olması biyopsi grubunun daha yüksek oranda SIL tanısı vermesine neden olabileceği gibi.

Ghoussoub ve Rimm SVS tanısı ASCUS olan hastaların takiplerinde alınan biyopsilerin %55 kondilom veya displazi gösterdiği, biyopsi yerine takipte SVS kullanılanlarda ise yalnızca %26 önemli lezyon yakalandığını bildirmişlerdir (12).

Hem birinci hem de ikinci yaklaşım maliyeti oldukça arttırdığı gibi hangi hastaların HSIL' e ilerleyeceğini de kestirememektedir.

Servikografi- Düşük grade sitolojik anormalliklerin takibinde, eldeki yöntemlerin sensitivitesini artırmaya yönelik çabalar da mevcuttur. Bunlar içinde servikografi dikkat çekmektedir. Servikografinin etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada, Pap test sonucu ASCUS rapor edilen hastalar, Pap test tekrarı, servikografi, kolposkopi eşliğinde biyopsi ve endoservikal küretajlar ile kontrol edilmişlerdir. Sonuçta ASCUS tanısından 6 - 162 gün sonra %13 CIN II ve III tesbit edilmiştir (13). Kullanılan metodların sensitivitesine bakılınca Pap tekrarının sensitivitesi %46, servikografinin ki ise %92 olarak bulunmuştur.

HPV DNA testi- Son yıllarda hibrid capture teknolojisi kullanan HPV DNA testinin klinik kullanıma girmesi ile ASCUS'lu hastalarda HSIL %90 üzerinde yakalanmaktadır (14,15). Burada hastanın HPV DNA testi için tekrar örnek vermesine de gerek yoktur. Liquid based cytology collection kitlerindeki selüler rezidüel bu testin çalışılması



**Şekil 3.** ASCUS eğer konvansiyonel bir Pap smearde teşhis edilmişse, 3-6 ay sonra HPV DNA testi için hasta tekrar çağrılır. Eğer ASCUS thin-layer slide 'da teşhis edilmişse, HPV DNA testi liquid-based collection vialde saklanan rezidüel hücrelerde gerçekleştirilebilir. Böylece hastanın çağrılmasına gerek kalmaz. Şema HPV DNA testinin akış şemasını göstermektedir.

için yeterli olmaktadır (Şekil 3).

HPV DNA testi ile liquid based sitoloji kombinasyonunun, invaziv kanserler ve prekürsörlerini yakalamada sitoloji ve diğer test kombinasyonlarına göre daha yüksek spesifisite verdiğini bildiren çalışmalar vardır (16).

Tekrarlayan sitolojinin ve HPV testinin negatif gelmesi %100'e yakın negatif prediktif değer sunabilir. Yüksek risk HPV tipi pozitif LSIL hastalar tedavi edilirler. Lezyonları olmayan fakat yüksek risk HPV taşıyan hastalar iki yıl 6 aylık intervallerle sitolojik takibe alınırlar. Prospektif çalışmalar göstermektedir ki, yüksek risk HPV taşıyan LSIL'lı hastaların %30'u 3 yıl içinde HSIL'e dönmektedir.

Şiddetli enflamasyonla birlikte ASCUS tanısı var ise, spesifik veya nonspesifik enfeksiyonların tedavisinin ardından 2-3 ay içinde Pap smear alınıp tekrar değerlendirme yapılmalıdır. ASCUS'lu postmenopozal kadınlarda hasta hormon replasman tedavisi almıyor ise lokal estrogen tedavisi uygulanmalı ve tedavi sonrası ASCUS persistansında kolposkopiye geçilmelidir.

### ASCUS'da Prognostik Faktörler

ASCUS tanısı alan hücre gruplarında atipik hücrelerin matüritesi acaba SIL'a progresyon oranlarını

veya gelecekte SIL'ın grade'ini etkilemekte midir? Gerçekten de metaplastik ve immatür metaplastik ASCUS vakalarında, takiben SIL geliştiğinde bunun yüksek grade'li olma oranı sırası ile %42 ve %60'dır. Matür ASCUS vakalarında ise bu oran %30'da kalmaktadır. Squamoz atipinin çeşidi iyi tanımlanmış kriterler ile belirlendiğinde, SIL'a progresyon ve gelişen SIL'ın grade'i açılarından ASCUS vakalarında risk stratifiye olabilmektedir. ASCUS hücrelerinde metaplazi ve immatür metaplazi var ise, hastaların SIL geliştirme riski daha da artmaktadır ve SIL gelişen vakalarda da bunun high grade olma ihtimali daha fazladır (17). Fakat sevindirici olan bu tipdeki atipinin insidansının düşük olmasıdır. ASCUS 'ların %80'inden fazlası matür tiptedir ve bunların büyük çoğunluğu da benign bir seyir gösterir. Ama bu konudaki veriler retrospektif çalışmalara dayanmaktadır ve de prospektif takipleri içeren çalışmalar yapılmadan erken sonuçlara varmak gerekir.

Klinisyenler, ASCUS tanılarının rapor edilmesinde; ASCUS yüksek grade'li SIL'ı telkin ediyor, reaktif değişiklikleri telkin ediyor, SIL'ı telkin ediyor, HSIL'in ekarte edilmesi gerekiyor diye daha yönlendirici ifadelerle ihtiyaç duymaktadırlar. Gerçekten de yapılan az sayıdaki çalışma, ASCUS tanılı smearlerin eğer HSIL'ı telkin ediyor diye nitelendirildiğinde, biyopsi takiplerinin HSIL açısından daha yüksek progresyon oranları gösterdiğini ortaya çıkarmıştır. Tabiki böyle bir alt gruplama büyük ölçüde sitoloğun deneyimi ve eğitimine gereksinim göstermektedir.

### Sonuç

Ülkemizde HPV DNA testi sıklıkla yapılmadığı için, sitolojide ASCUS saptanan hastalarda altı ay sonra tekrar sitoloji yapılır, aynı bulgular saptanırsa o zaman bir üst araştırmaya alınır. Sonuç normal gelirse, 2 yıl süresince altı ay arayla sitolojik takip devam ettirilir. Sonuçta, Bethesda sistemi Pap smear tanısının kalitesini ve aynı zamanda anormal Pap smearli hasta sayısını artırmıştır. Fakat acaba tüm bunlar kanseri önleme ve tedavi etmedeki etkinliği de artırmakta mıdır?

### KAYNAKLAR

1. Williams ML, Rimm DL, Pedigo MA, Frable WJ. Atypical squamous cells of undetermined significance: correlative histologic and follow-up studies from an academic medical center. *Diagn Cytopathol* 1997; 16, 1-7.
2. Dvorak KA, Finnemore M, Mahsem JA. Histology correlation with atypical squamous cells of undetermined significance and low grade squamous epithelial lesion cytology diagnosis: an argument to ensure ASCUS follow-up that is as aggressive as that for LSIL. *Diagn Cytopathol* 1999; 21, 292-5.
3. Lerma E, Columo L, Carreras A, Esteva E, Quilez M, Prat J. Rescreening of atypical cervicovaginal smears using PAPANET. *Cancer* 1998; 84, 361-5.
4. Nyirjesy I, Billingsley FS, Forman MR. Evaluation of atypical and low grade cervical cytology in private practice. *Obstet Gynecol*

- 1998; 92, 601-7.
5. Rader AE, Rose PG, Rodriguez M, Mansbacher S, Pitlik D, Abdul-Karim FW. Atypical squamous cells of undetermined significance in women over 55. Comparison with the general population and implications for management. *Acta Cytol* 1999; 43, 357-62.
  6. Alanen KW, Elit LM, Molinaro PA, McLachlin CM. Assessment of cytologic follow-up as the recommended management for patients with atypical squamous cells of undetermined significance - low grade squamous intraepithelial lesions. *Cancer* 1998; 84, 5-10.
  7. Baldauf JJ, Ritter J. Comparison of the risks of cytologic surveillance of women with atypical cells or low-grade abnormalities on cervical smear: review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 76, 193-9.
  8. Howell LP, Davis RL. Follow-up of Papanicolaou smears diagnosed as atypical squamous cells of undetermined significance. *Acta Cytol* 1993; 37, 783-85.
  9. Williams ML, Rimm DL, Pedigo MA. Histologic correlation of ASCUS: a university hospital's experience. *Acta Cytol* 1994; 38, 795-6.
  10. Auger M, Charbonneau M, Arseneau J. Atypical squamous cells of undetermined significance. A cytohistologic study of 52 cases. *Acta Cytol* 1997; 41, 1671-5.
  11. Yang M, Zachariah S. ASCUS on cervical cytologic smears. Clinical significance. *J Reprod Med* 1997; 42, 329-331.
  12. Ghoussoub RA, Rimm DL. Degree of dysplasia following diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance is influenced by patient history and type of follow-up. *Diagn Cytopathol* 1997; 17, 14-9.
  13. Eskridge C, Begnaud WP, Landwehr C. Cervicography combined with repeat Papanicolaou test as triage for low-grade cytologic abnormalities. *Obstet Gynecol* 1998; 92, 351-5.
  14. Ferenczy A. Viral testing for genital human papillomavirus infections: recent progress and clinical potentials. *International J Gynecol Cancer* 1995; 5, 321-8.
  15. Cox JT, Lorincz AT, Schiffman MH. HPV testing by hybrid capture is useful in triaging women with a cytologic diagnosis of ASCUS. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172, 946.
  16. Ferenczy A, Franco E, Arseneau J. Liquid based Thin-Prep smear technology can be used for HPV DNA testing. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175, 651-3.
  17. Sheils LA, Wilbur DC. Atypical squamous cells of undetermined significance. Stratification of the risk association with or progression to squamous intraepithelial lesions based on morphologic sub-categorization. *Acta Cytol* 1997; 41, 1065-72.