

ASCUS, LSIL VE HSIL TANILARININ SİTO-HİSTOLOJİK KORELASYONU, BETHESDA 2001 ASCUS ALT GRUPLARININ İRDELENMESİ

Dr. Gözde KIR*, Dr. Ateş KARATEKE**, Dr. Fügen AKER***

ÖZET: Zeynep Kamil Hastanesinde, 2001-2002 yılları boyunca 258 olgu, Papanicolaou smearlarında Bethesda Sistemine göre abnormal tanı aldı. Biopsi yapılan 91 olgunun smear ve histoloji sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler-reaktif, önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler-displastik, düşük dereceli skuamöz intraepitelial lezyon ve yüksek dereceli skuamöz intraepitelial lezyon tanılı olguların histopatolojik değerlendirime lerinde sırasıyla, %2.1, %54.3, %55.6 ve % 100 oranlarında displazi saptandı. 2002 yılında, Bethesda Sistemine "ayırıcı tanıda yüksek dereceli displazi bulunan atipik skuamöz hücreler" tanımı eklenecek değerlendirme yapıldı ve bunun sonuçları tartışıldı. "Önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler-reaktif" tanımı çıkarıldığında "önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler/düşük dereceli skuamöz intraepitelial lezyon" oranında düşme kaydedildi.

ANAHTAR KELİMELER: Bethesda sistem, ASCUS.

SUMMARY: CYTOHISTOLOGIC CORRELATION OF ASCUS, LSIL AND HSIL AND DISCUSSION OF ASCUS CATEGORIES IN THE 2001 BETHESDA SYSTEM. We have found 251 cases of abnormal Papanicolaou smear using Bethesda System during 2001 and 2002 in Zeynep Kamil Women's Hospital and retrospectively compared the histology and smears of 91 cases out of 251. Dysplasia is found in atypical squamous cells of undetermined significance favor-reactive, atypical squamous cells of undetermined significance-favor dysplastic, low grade squamous intraepithelial lesion and high grade squamous intraepithelial lesions at rates of 2.1 %, 54 %, 55.6 % and 100 % respectively. We discussed the cases in 2002 regarding the addition of atypical squamous cells-high grade dysplasia not excluded in the Bethesda System. Eliminating the atypical squamous cells of undetermined significance favor-reactive category reduces the ASCUS/LSIL ratio.

KEY WORDS: Bethesda system; ASCUS

GİRİŞ

Servikovaginal sitolojileri Bethesda Sistemine göre değerlendirildiğimizde en sık önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler (ASCUS) sonucu verilmektedir. Bu oran %1-9 arasında değişmektedir (1). Çeşitli çalışmalarında ASCUS-reaktif, ASCUS-"not otherwise specified"(NOS), ASCUS-displastik ve ayırıcı tanıda yüksek dereceli displazi bulunan ASCUS (ASC-H) alt gruplarının histopatolojik karşılıkları incelendiğinde, önemli derecede farklı öngörücü değerler elde edilmiştir (2,3,4,5).

Sitoloji laboratuvarlarında kalite kontrolü için ASCUS/düşük dereceli skuamöz intraepitelial lezyon (LSIL) oranı, koyal uygulanabilen, yararlı bir ölçüdür.

Bethesda Sisteminin yazarlarına göre bu oran 3'den az olmalıdır (6). Amaç, belirsizlik anlamına gelen ASCUS tanısını azaltarak, gereksiz smear tekrarlarını, kolposkopı, biopsi ve endişeleri azaltmaktadır.

Bethesda Sisteminde 2001'de yapılan değişikliklerden bir kısmı ASCUS alt gruplarıyla ilgilidir. Patologların büyük çoğunluğunun katılımıyla ASCUS tanımının kullanımının sürdürülmesi sağlanmıştır. Ancak, ASCUS-reaktif tanımının negatif kabul edilmesi ve ASCUS-NOS, ASCUS-displastik alt gruplarının ASC-US olarak birleştirilmesi kararları alınmıştır. Yeni tanımlara göre ASCUS sonuçlarının önemi ölçüde azalacağı ve ASCUS/LSIL oranının 1 civarına çekilebileceği düşünüldü (7,8). ASCUS-displastik ve ASCUS-NOS tek grup olarak birleştirilirken,

yeni bir alt grup olarak ASC-H tanımlandı. Bu grup gerçek yüksek dereceli skuamöz intraepitelial lezyonları (HSIL) ve taklitlerini yansıtmaktadır (1). Bu yeni tanıma ait çalışmalarında CIN II ve üzeri lezyonlar için, ASC-US ile HSIL'in arasında bir pozitif öngörücü değere sahip olduğu gösterildi (2,3,8,9,10,11).

Biz ise, 2002 yılında temkinli olmak amacıyla, Bethesda Sistem 1991 ve 2001'in karışımı bir sistem kullandık. Yani ASC-US, ASC-H tanımlarını benimseyerek, bunlara ek olarak ASCUS-reaktif tanımını kullanmayı sürdürdük. Çalışmamızda eksilen ve yenilenen ASCUS tanımları, biopsi karşılıkları ile birlikte değerlendirilerek, sonuçları tartışıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

2001-2002 yıllarında Zeynep Kamil Hastanesinde taraanan 12120 smeardan pozitif bulunan 258'i çalışma kapsamına alındı. 2001 yılına ait smearlar 1991 Bethesda Sistemine göre değerlendirilerek ASCUS-reaktif, ASCUS-displastik gruplarına göre değerlendirildi. 2002 yılında ise, 2001 yılı Bethesda sistemi göz önüne alınarak, olgular ASCUS-reaktif, ASC-US ve ASC-H alt gruplarına ayrıldı. ASCUS-reaktif grubu kullanılarak ve negatif olarak değerlendirilen iki durum için ASCUS/LSIL oranları saptandı.

SONUÇLAR

2001-2002 yıllarında incelenen 12120 smearin 22'sinde (% 0.18) LSIL; 15'inde (% 0.12) HSIL ve 203'ünde (%1.7) ASCUS tanısı kondu. 258 pozitif smearin 91'inin biopsi veya histerektomi olarak biopsi karşılığı incelendi. Biopsi sonuçları tablo 1'de özettendi. Biopsi yapılan 91 olgu-

* Zeynep Kamil Hastanesi Patoloji Bölümü,

** Zeynep Kamil Hastanesi Kadın Doğum Bölümü, İstanbul

*** Haydarpaşa Numune Hastanesi Patoloji Bölümü, İstanbul
Bu çalışma, XVII. Ulusal Patoloji Sempozyumu'nda (Konya, 28-31 Mayıs 2003) poster bildiri olarak sunulmuştur.

TABLO 1: 2001-2002 YILLARI SMEAR SONUÇLARI VE BİOPSİ KARŞILIKLARI

Smear	ASC-r	ASC-d	LSIL	HSIL	AGH	İn.kar.	Köp.H.	Toplam
Sayı	172	31	22	15	12	3	3	258
Biopsi no	46	22	9	8	2	3	1	91
Biopsi %	26.7	70.9	40.9	53.3	16.6	100	33.3	35.2
Negatif no, %	45	10	4	0	1	0	1	61
LSIL no, %	97.8	45.4	44.4		8.3		8.3	56.0
HSIL no, %	2.1	13.6	44.4					8.8
İn.kar.	0	6	1	6	0	0	0	13
no, %		27.2	11.1	75				14.2
İn.situ ade.no	0	3	0	2	0	3	0	8
no, %		13.6		25		100		8.8
P.Ö.D	0	0	0	0	1	0	0	1
	2.1	54.5	55.5	100	50	100	0	32.9

ASC-r: ASCUS-reaktif, ASC-d: ASCUS-displastik, LSIL: Düşük dereceli skuamöz intraepitelial lezyon, HSIL: Yüksek dereceli skuamöz intraepitelial lezyon, AGH: Atipik glandüler hücreler, İn.kar.: Invaziv epidermoid karsinom, İn.situ ade.: In situ adenokarsinom, Köp.H.: Köpük hücreleri, P.Ö.D: Pozitif öngörücü değer

nun 30'unda (%32.9) displazi saptandı.

ASCUS-reaktif olarak değerlendirilen 172 olgunun 46'sına biopsi yapıldı, sadece bir olguda LSIL izlendi. ASCUS-reaktif tanımının pozitif öngörücü değeri %2.1 olarak saptandı. ASCUS-displastik tanısı alan 31 olgunun 22'sinin biopsi karşılığı mevcuttu. Üç olguda LSIL, altı olguda HSIL ve üç olguda invaziv epidermoid karsinom saptandı. ASCUS-displastik tanımının pozitif öngörücü değeri %54.5'di.

ASCUS-reaktif grubu dahil edildiğinde ASCUS/LSIL oranı 5.5 (203/37) olarak hesaplandı. ASCUS-reaktif grubu negatif olarak kabul edildiğinde ise bu oran 0.84 (31/37)'e düştü. 2002 yılında ASCUS-reaktif, ASC-US ve ASC-H tanımlarını kullandık (Tablo 2). ASCUS-reaktif tanısı alan 77 olgumuzun 21'ine biopsi yapıldı.

Yirmibir olgunun hiçbirinde displazi saptanmadı. Altı ASC-US olgusuna ait 5 biopside, iki LSIL, bir HSIL saptandı. ASC-US tanımının pozitif öngörücü değeri % 60'dı. ASC-H tanılı 8 olgunun hepsine biopsi yapıldı. Üçünde invaziv epidermoid karsinom, birinde HSIL saptandı. Bu na göre ASC-H tanımının HSIL için pozitif öngörücü de-

ğeri %50 olarak hesaplandı.

Smearda saptanan atipik glandüler hücreler (AGH) nedeniyle biopsi yapılan 2 olgudan birinde endoservikal in situ adenokarsinom saptandı.

Smearlarında köpük hücreleri izlenen postmenopozal dönemde 3 olgunun birinde histopatolojik inceleme yapıldı. Ancak endometrial patoloji izlenmedi.

Sitolojik tanısı invaziv epidermoid karsinom olan 3 olgunun biopsilerinde invaziv karsinom mevcuttu.

TARTIŞMA

Çalışmamızda pozitif smear sonuçlarımızın %78.7'sini (203/258) ASCUS ve %66.6'sını (172/258) ASCUS-reaktif grubu oluşturmaktaydı. Bununla beraber ASCUS-reaktif grubuna ait 46 histolojik inceleme sonucunda yalnızca bir olguda LSIL saptandı.

Renshaw ve ark. (2) çalışmalarında ASCUS-reaktif grubunun negatif kabul edilmesinin ASCUS/LSIL oranını düşürerek, testin doğruluk değerini artıracağı sonucuna vardılar. Ancak doğruluk değerinin artarken, duyarlılığın düşeceğini, bunun aslında bir seçim olduğunu vurguladılar.

Raab (8) ASCUS-reaktif alt-grubunun kaldırılmasının duyarlılığı düşürecegi konusunda Renshaw ve ark.'na (2) katıldı. Ancak Bethesda 2001 komitesinin bu kararı haklı nedenlerle aldığı da öne sürdürdü. ASCUS-reaktif tanımına ait takip sonuçlarında büyük oranlarda benign lezyonların saptandığı ve özellikle yüksek dereceli lezyonların izlenmediğini vurgulandı.

Çalışmamızda ASCUS-reaktif grubunda %2,1 oranında LSIL saptadık. Bu grubu negatif kabul ettiğimizde ASCUS/LSIL oranımız %5.5'den %0.84'e düştü. Bize sonuçlarımıza göre duyarlılık mı? Doğruluk mu? Seçimi

TABLO 2 : 2001 YILI ASCUS, HSIL SONUÇLARI VE BİOPSİ KARŞILIKLARI

SMEAR	ASC-r	ASC-us	ASC-H	HSIL	Toplam
SAYI	77	6	8	5	91
Biopsi	21	5	8	2	34
no, %	27.2	83.3	100	40	37.4
Negatif	21	2	4	0	27
no, %	100	40	50	0	29.6
LSIL	0	2	0	0	2
no, %	0	40	0	0	21
HSIL	0	1	1	2	2
no, %	0	20	12.5	100	21
İnv.kar.	0	0	3	0	3
no, %	0	0	37.5	0	3.2
Toplam (+) sonuç	0	4	4	2	7
No, %	0	50	50	100	7.6
P.Ö.D	0	20	50	100	20.6

ASC-r: ASCUS-reaktif, ASC-US: Önemi belirsiz atipik skuamöz hücreler, ACS-H : Ayrıcalı tanıda yüksek dereceli skuamöz intraepitelial lezyon bulunan atipik skuamöz hücreler, LSIL : düşük dereceli skuamöz intraepitelial lezyon, HSIL: yüksek dereceli skuamöz intraepitelial lezyon, İnv.kar.: Invaziv epidermoid karsinom, P.Ö.D: Pozitif öngörücü değer

yaptığımızda, pozitif öngörücü değerinin çok düşük olması nedeniyle ASCUS-reaktif grubunun negatif kabul edilmesinin daha uygun olacağı kanısına vardık.

Pek çok çalışmada ASC-H alt grubunun CIN II ve üzeri lezyonlar için ASC-US VE HSIL arasında bir pozitif öngörücü değere sahip olduğu gösterildi (2,3,8,9).

Biz de 2002 yılı sonuçlarımızda hepsinin biopsi karşılığı olan 8 ASC-H tanılı olgumuzun içinde invaziv karsinom, birinde HSIL saptadık. ASC-US nedeniyle biopsi yapılan 5 olguda, iki LSIL, bir HSIL izledik. HSIL tanılı 2 olgumuzun biopsilerinde %100 oranında (2 HSIL) en az HSIL saptadık. Bu sonuçlarla ASC-H tanımının pozitif öngörücü değeri (%50), ASC-US ile HSIL gruplarının değerleri (sırasıyla %20 ve %100) arasında yer aldı. Böylece literatürle uyumlu sonuçlar elde ederek, ASC-H tanımının ayrı bir alt grup olarak kabul edilmesinin değerini vurguladık. Sonuç olarak ASCUS-reaktif tanımının negatif kabul edilmesinin ASCUS/LSIL oranını çok önemli derecede düşürdüğü, buna karşılık duyarlılıktaki azalmanın ihmal edileceği yönünde görüş elde ettik.

Ancak bir yıllık deneyimin, böyle bir uygulamanın sonuçlarının değerlendirilmesi için erken olabileceği düşündürmek istiyoruz. Bu nedenle Bethesda 2001'in uygulanmasından doğan sonuçlar netleşinceye dek Renshaw ve ark.'nın da (2) çalışmalarında uyguladıkları Bethesda 1991-2001 hibrid sistemini bir süre daha uygulamanın daha güvenli olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Grenko RT, Abendroth CS, Frauenhoffer EE, Ruggiero FM, Zaino RJ. Variance in the interpretation of cervical biopsy specimens obtained for atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Clin Pathol* 2000; 114: 735-40.
 2. Renshaw AA, Genest DR, Cibas ES. Should atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) be subcategorized? *Am J Clin Pathol* 2001; 116: 692-5.
 3. Sherman ME, Solomon D, Schiffman M. Qualification of ASCUS: A comparison of equivocal LSIL and equivocal HSIL cervical cytology in the ASCUS LSIL triage study. *Am J Clin Pathol* 2001; 116: 386-94.
 4. Guerrini L, Sama D, Visani M, et al. Is it possible to define a better ASCUS class in cervicovaginal screening? *Acta Cytol* 2001; 45: 532-36.
 5. Solomon D, Frable WJ, Vooijs GP, et al. ASCUS and AGUS criteria. IAC task force summary. *Acta Cytol* 1998; 42: 16-24.
 6. Kurman RJ, Solomon D. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnosis Springer-Verlag, New York, 1993; 34.
 7. Solomon D, Daney D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287: 2114-19.
 8. Raab SS. Subcategorization of Papanicolaou tests diagnosed as atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Clin Pathol* 2001; 116: 631-34.
 9. Sherman ME, Tabbara SO, Scott DR, et al. "ASCUS, rule out HSIL": cytologic features, histologic correlates, and human papilloma virus detection. *Mod Pathol* 1999; 12: 335-42.
 10. Solomon D, Schiffman M, Tarone R; ALTS Study group. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 293-9.
 11. Solomon D, Schiffman M, Tarone R. ASCUS LSIL triage study (ALTS) conclusions reaffirmed: response to a November 2001 commentary. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 671-4.