



Bethesda Sınıflamasına Göre ASCUS ve AGUS Tanısının Klinik Önemi

Özlem PATA¹, Ayşe POLAT², Ekrem TOK¹, Leyla CİNEL², Gürkan YAZICI¹, Utku ÖZ¹, Filiz ÇİL¹, Meral ABAN¹, Saffet DİLEK¹

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Mersin, Türkiye

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, Mersin, Türkiye

Özet

Papanicolaou testi, ilerleyici hastalık kabul edilen serviks kanserinin erken tanısında ilerlemeler kaydedilmesini sağlamıştır. Bu çalışmada, Bethesda sistemiyle ASCUS ve AGUS tanısı konulan olguların iki yıllık izlemleri ve bu tanıların klinik öneminin ortaya konulması amaçlandı.

Hastanemizde 01.12.1999-30.12.2000 tarihlerinde yayma alınan olgular 4-6 aylık arayla yinelenen yaymalarla iki yıl boyunca izlendi. İzleyen yaymalarda anormal bulguların yinelemesi durumunda olgulara LEEP yapılarak histopatolojik tanı koyuldu. AGUS olguları ise, başlangıçta üçlü biyopsi yapılarak histopatolojik olarak değerlendirildi.

Çeşitli yaş gruplarındaki 4487 olgudan yayma alındı. Olguların 72'sine ASCUS (%1.6), 6'sına AGUS (%0.1) tanısı koyuldu. Histopatolojik değerlendirmede, AGUS olgularının birinde endometriyal adeno kanser; tekrarlayan anormal yaymalarda, ASCUS olgularının beşinde LSIL, ikisinde HSIL saptanırken hiçbir olguda invazif kansere rastlanmadı.

Bethesda sistemine göre AGUS saptanan olgularda histopatolojik değerlendirme önemliken, ASCUS olgularında izlem ve anormalliğin tekrarladığı durumlarda, histopatolojik değerlendirme önem kazanır.

Anahtar kelimeler: Bethesda sistemi, ASCUS, AGUS, klinik önem

Abstract

Clinical Importance of ASCUS and AGUS Diagnosis According to Bethesda Classification

Cervix cancer is a progressive disease and improvements in the early diagnosis have been obtained with Papanicolaou test. In this study, we aimed to determine two years follow-up results and clinical importance of the patients with ASCUS and AGUS shown by cervical cytology. Patients who applied to our clinic between 01.01.1999-31.12.2000 and diagnosed as ASCUS have been followed up with pap smears by 4-6 months intervals for two years. Repeated ASCUS or the other abnormal results have been evaluated by LEEP for histopathological diagnosis. AGUS shown by cervical cytology were evaluated by triple biopsy at the beginning.

Of the 4487 patients who had a pap smear, ASCUS which was detected in 72 patients persisted in the repeat smear of 9 (12.5%), LSIL and HSIL detected in the repeat smear of 3 (4.2%) and 2 (2.8%) cases, respectively. In the histopathologic evaluation of the abnormal Papanicolaou test results, 5 patients had CIN I and 2 had CIN III. The overall incidence of SIL was 9.7% (7/72). In the histopathologic evaluation of AGUS cases, one had endometrial adenocancer (16.6%).

Patients with ASCUS may be followed up conservatively with serial Papanicolaou smears and subsequent histopathologic evaluation if ASCUS persists. In contrast, patients with AGUS should be evaluated with tissue biopsy as early as possible to avoid delay in the diagnosis of endometrial adenocancer.

Key words: Bethesda classification, ASCUS, AGUS, clinical importance

Giriş

Serviks skuamöz hücreli kanserin servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) olarak başladığı, aşamalı olarak CIN I'den CIN II ve III'e ilerleyerek, invazif kanserle sonuçlanan doğal bir seyri olduğu bilinmektedir (1). Papanicolaou testi ile serviks

kanserinin erken yakalanmasında olumlu ilerlemeler kaydedilmiştir. Papanicolaou test sonuçlarını daha kolay anlaşılır hale getirerek daha bilinen bir raporlama sistemi ortaya koymak amacıyla 1988 yılında Bethesda sistemi geliştirilmiştir (2). Bu raporlama sistemiyle, atipi gözlenen hücrelerde iki yeni tanı ortaya çıkmıştır: Anlaşılmayan özelliğe atipik skuamöz hücreler (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance: ASCUS), anlaşılmayan özelliğe atipik glandüler hücreler (Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance: AGUS). AGUS nadiren karşılaşılan bir tanı olup Amerika sitoloji laboratuvarlarında %0.56 sıklıkla konmaktadır. AGUS'la beraber displazi ve

Yazışma adresi: Dr. Özlem Pata
Bakanlıklar cad. Liparis Plaza Orkide Blok 1/3
Mezitli, Mersin, Türkiye
Tel: +3243374300/1101
E-posta: ozpata@yahoo.com



kanserle karşılaşma olasılığının yüksek olduğu üzerinde durulmaktadır (3,4). ASCUS çok sık karşılaşılan bir tanı olup ortalama gözlenme sıklığının %5 olduğu ve önemli hastalık gösterme olasılığının düşük olduğu belirtilmektedir (3,5).

Düşük dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonlarda ve ASCUS olgularında hemen kolposkopi veya tekrarlayan servikal sitolojilerle izlem üzerinde durulmaktadır (6). Sitolojide ASCUS ile karşılaşıldığı takdirde, yaymaların 4-6 ay aralıklarla, arka arkaya üç kez negatif gelene kadar tekrar edilmesi, tekrarda anormal sonuçla karşılaşıldığı takdirde kolposkopi yapılması önerilmektedir (7). Amerikan Doğum ve Kadın Hastalıkları Uzmanları Birliği (American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG) 1996 yılında buna benzer açıklamalarda bulunmuş, ek olarak tek bir ASCUS sonucu dahi olsa, hastanın HPV veya HIV enfeksiyonu, birden fazla cinsel partneri veya sigara gibi risk faktörü olduğu takdirde kolposkopi yapılması gerektiği üzerinde durulmuştur (8).

Bu çalışma, kendi kliniğimizde ASCUS, AGUS gözlenme prevalansını belirlemek ve bu olguların iki yıllık izlem sonuçlarını ve klinik önemlerini ortaya koymak amacıyla düzenlenmiştir.

Materyal ve Metot

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD'na çeşitli şikayetlerle başvuran ve 01.01.1999-31.12.2000 tarihleri arasında yayma alınan olgular çalışma kapsamına alındı. Yayma sonuçları aynı iki patolog tarafından, Bethesda sınıflamasına göre değerlendirildi. ASCUS tanısı konulurken; matür intermediyat tip sitoplazma varlığında çekirdek genişliğinin skuamöz hücre çekirdeğinin iki veya üç katı olması, ince granüler kromatin varlığı ve çekirdek zarının düz ve regüler olması kriterleri dikkate alındı (2). Değerlendirme sonucunda ASCUS tanısı alan olgulara 4-6 ay aralıklarla yayma tekrarı yapıldı. Tekrar yaymalarında iki yıl içinde yine anormal sonuç gelen ASCUS olguları LEEP yapılarak, aynı dönem içinde AGUS tanısı alan olgular ise beklemeden doğrudan üçlü biyopsi yapılarak histopatolojik olarak değerlendirildi. ASCUS ve AGUS tanısı alan tüm olgular iki yıl izlenerek klinik durumları belirlendi.

Sonuçlar

İki yıl boyunca 4487 olgudan yayma alındı ve 72 olguya ASCUS (%1.6), 6 olguya AGUS (%0.1) tanısı koyuldu. AGUS olgularının birinde (%16.6) endometriyum kanserine rastlandı ve TAH + BSO + Evrelendirici laparotomi yapılan olgunun postoperatif patolojisi "endometrioid tip adeno karsinoma Evre Ia GI" olarak değerlendirildi. ASCUS olgularının 58'inde 4-6. aylardaki yinelenen yayma sonucu benign inflamatuvar reaksiyon olarak gelirken (%80.5), 9'unda ASCUS (%12.5), 3'ünde LSIL (%4.2), 2'sinde HSIL (%2.8) olarak geldi ve yapılan LEEP ile histopatolojik incelemede beş olguda CIN I, iki olguda CIN III tanısı koyuldu. İkinci yayma tekrarında benign inflamasyon olarak belirtilen 58 olgunun beşinde iki yıllık izlem periyodunda tekrar ASCUS tanısıyla karşılaşıldı ama bu olguların hiçbirinde histopatolojik incelemede anormallik saptanmadı.

Tartışma

Kliniğimizde yayma alınan tüm olgular için ASCUS prevalansı %1.6 olarak bulundu. ASCUS ABD'de en çok karşılaşılan anormal tanı olarak adlandırılırken, birçok çalışmada ASCUS prevalansının %1.8-10 arasında değiştiği belirtilmektedir (9,10,11). Ergeneli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada jinekolojik olguların %1.2'sinde ASCUS ile karşılaşıldığı belirtilmektedir (12). Bu çalışmada saptadığımız prevalansın Ergeneli ve arkadaşlarının verilerine çok yakın olduğu, ABD'deki araştırmalara göreyse düşük olduğu gözlemlendi. ASCUS tanısı konulurken belli tanı kriterleri olmasına rağmen aynı klinikten iki patoloğun ve farklı zamanlarda aynı patoloğun değerlendirmeleri arasında fark olabileceği üzerinde durulmaktadır (13). ASCUS tanısı koymada, tanıyı koyan patolog kadar örnek alınan topluluk da önem taşır. Bu çalışmada olguların asemptomatik veya servikal kanser yönünden düşük riskli hasta grubun olması ASCUS prevalansının literatüre göre daha az bulunmasının olası nedeni olabilir.

Yayma taramalarında, AGUS'un ortalama görülme sıklığı, ASCUS'un tersine %0.5 olarak belirtilmekte olup AGUS'da displazi ve kanser oranının yüksek olacağı üzerinde durulmaktadır (14,15). Bu çalışmada da altı AGUS olgusunun birinde endometrioid tip adenokarsinom ile karşılaşıldı ve tüm AGUS olguları arasında kanser gözlenme sıklığı %16.6 olarak saptandı. Bu çalışmada AGUS'la karşılaşılan durumlarda olgular TvUSG ile değerlendirildi ve daha sonra üçlü biyopsi yapılarak histopatolojik durumları belirlendi. Literatürde de AGUS'la karşılaşıldığı durumunda kolposkopi, endoservikal küretaj ve bazı durumlarda endometriyal biyopsi önerilmektedir (4,16).

Morfolojik kriterler dikkatle belirlenmiş olmakla beraber HSIL veya diğer servikal epitelyal lezyonlar (SIL) bulunması durumunda ASCUS olabileceği düşüncesi ve bu konuda bir kesinlik olmaması bu tanıdan ürkülmesine neden olmaktadır. Bu çalışmada SIL sıklığı, tüm ASCUS olguları göz önüne alındığında %9.2 olarak bulunmuştur. Birçok çalışmada ASCUS tanısı alan olguların izlemlerinde %10-45 sıklıkla SIL ile karşılaşıldığı belirtilmektedir (11,17). ASCUS tanısı alan olguların altı ay sonra yayma tekrarıyla izlenmesi ve anormal sonuçların tekrarlaması durumunda kolposkopi ve kolposkopi eşliğinde biyopsi önerilmektedir (11). Kliniğimizde kolposkopi olmaması nedeniyle, olgulara doğrudan LEEP yapıldı ama ideal olanın kolposkopi altında biyopsi olduğu bilinen bir gerçektir.

Yaymada ASCUS tanısının sitolojide reaktif değişikliklerle de konulabilmesi, tanının altında servikal intraepitelyal lezyon olsa da bunun düşük dereceli olduğunun bilinmesi ve bu tanının da %50 gerileme olasılığının olması, ilerleme derecesinin yavaş olması, ASCUS tanısı ile karsinoma in situ birlikteliğinin çok düşük olması ve tekrarlayan Pap yayma yanlış negatiflik oranının düşük olması nedeniyle ASCUS tanısı alan olgularda doğrudan histopatolojik değerlendirme önerilmemektedir (18). Bu çalışmada da hiçbir olguda karsinom veya arada bir normal yayma olduğu takdirde, hiçbir olguda anormal histopatolojik bulgu ile karşılaşılmadı.



Bethesda sınıflamasının ilk gündeme geldiği dönemdeki çalışmalarında, ASCUS'un SIL veya karsinomaya daha sık ilerlediği saptanırken, daha sonraki çalışmalarda bu lezyonların daha az sıklıkla histopatolojik olarak SIL birlikteliğine neden olacağı belirtilmektedir (2,4,15,16). Doku örnekleri alınan çalışmalarda HSIL sıklığının %2.5-16.8 olduğu belirtilmektedir (19).

Sonuç olarak, özellikle ASCUS jinekoloji kliniklerinde sıkça karşılaşılan bir tanı olup yayma alma yöntemi, patoloğun değerlendirme sırasındaki durumu ve deneyimi testin sensitivitesini değiştirebilmekte ve bazı SIL olguları ASCUS olarak tanımlanabilmektedir. Bu nedenden dolayı, özellikle tekrarlayan ASCUS olguları, klinik ve öncül servikal lezyonların yakalanarak invazif serviks kanserinin önlenmesi amacıyla altı ay sonra tekrarlanan yaymayla değerlendirilmeli ve yayma tekrarında anormal sonuç bulunması durumunda olgu üzerinde titizlikle durulmalıdır. AGUS olguları ise, servikal, endoservikal, endometriyal patolojilerin birlikteliği olabileceğinden doğrudan irdelenmelidir.

Kaynaklar

1. Adam E, Berkova Z, Daxnerova Z, Icenogle J, Reeves WC, Kaufman RH. Papillomavirus detection: Demographic and behavioral characteristics influencing the identification of cervical disease. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:257-64.
2. National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. Developed and approved at the National Cancer Institute Workshop. Bethesda, Maryland, U.S.A. December 12-13,1988. *Acta Cytol* 1989;33:567-74.
3. Chhieng DC, Elgert P, Cangiarella JF, Cohen JM. Variation in the incidence of AGUS between different patient populations. *Acta Cytol* 2001 May-Jun;45(3):287-93.
4. Smith- McCune K, Mancuso V, Contant T, Jackson R. Management of women with atypical Papanicolaou tests of undetermined significance by board-certified gynecologists: discrepancies with published guidelines. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185(3):551-6.
5. Guerin L, Sama D, Visani M, Cotignoli T, Sintoni C, Maioli P, Lanzanova G, Schincaglia P. Is it possible to define a better ASCUS class in cervicovaginal screening? A review of 187 cases. *Acta Cytol* 2001 Jul- Aug;45(4):532-6.
6. Dvorak KA, Finnemore M, Maksem JA. Histology correlation with atypical squamous cells of undetermined significance and low -grade squamous intraepithelial lesions cytology diagnoses:an argument to ensure ASCUS follow-up that is as agresive as that for LSIL. *Diagn Cytopathol* 1999;21:292-95.
7. Kurman RJ, Henson DE, Herbst AL, Noller KL, Schiffman MH. Interim Guidelines for management of abnormal cervical cytology: The 1992 National Cancer Institute Workshop. *JAMA* 1994;271:1866-69.
8. ACOG committee on Quality Assessment. ACOG criteria set: atypical squamous cells of undetermined significance ASCUS. *Int J Gyn Obstet* 1996;52:215-16.
9. Rader AE, Rose PG, Rogriquez M, Mansbacker 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.
10. Mc Neil C. Getting a handle on ASCUS:a new clinical trial could show how. *J Natl Cancer Institute* 1995;87:787-790.
11. Becker E, Edelweiss MI, Nonnenmacher B, Bozzetti MC. Prevalance and epidemiologic correlates of atypical squamous cells of undetermined significance in women at low risk for cervical cancer. *Diagn Cytopathol*. 2001;24:276-82.
12. Ergeneli MH, Duran EH, Ergin T, Demirhan B, Erdoğan M. Atypical squamous cells of undetermined significance. Clinical experience in a Turkish university hospital. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol May*;96(1):108-10.
13. Gatscha RM, Abadi M, Babore S, Chhieng D, Miller MJ, Saigo PE. Smears diagnosed as ASCUS: Interobserver Variation and Follow-Up. *Diagn Cytopathol*.2001;25:138-140.
14. Davey DD, Woodhouse S, Styer P, Stastny J, Mody D. Atypical epithelial cells specimen adequacy: current laboratory practices of participants in the college of American pathologists interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:203-11.
15. Korn A, Judson P, Zaloudek C. Importance of atypical glandular cells of uncertain significance in cervical cytologic smears. *J Reprod Med* 1998;43:774-8.
16. Cox J, ASCCP Practice guidelines: management of glandular abnormalities in the cervical smear. *J Lower Genital Tract Dis*1997;1:41-5.
17. Titus K. HPV test: antidote to ASCUS headache? *CAP Today* 1996;10:52-58.
18. McKee MD, Schechter C, Burton W, Mulvihill M, Bronx PH. Predictors of follow up of atypical and ASCUS papanicolaou test results in a high-risk population. *J. Fam Pract* 2001;50(7):609-12.
19. Vlahos NP, Dragisic KG, Wallach EE, Burroughs FH, Fluck S, Rosenthal DL. Clinical significance of the qualification of atypical squamous cells of undetermined significance: An Analysis on the basis of histologic diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:885-90.