



Önemi Belirlenemeyen Atipik Skuamöz Hücrelerle Sekiz Yıllık Deneyim ve Küçük Sitolojik Anomalilerinin Klinik Önemi

Clinical Significance of Minor Cytological Abnormalities and Eight Years of Experience with Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance

Önder SAKİN, Bülent KARS, Kadir GÜZELMERİÇ, Orhan ÜNAL

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

Özet

Amaç: Bu çalışmada, servikal smear sonucu atipik skuamöz hücreleri (önemi belirlenemeyen) (ASCUS) saptanan hastaların incelenmesi, histolojik tanılarıyla karşılaştırılması ve yönetim protokollerinin sağlanması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Smear sonucu 452 hasta incelendi; kolposkopi, kolposkopik biyopsiler ve/veya endoservikal küretajlar uygulandı. Hastalar üç ila dört ay aralıklarla, ortalama 12 ay smear kontrolünde tutuldu.

Bulgular: Hastaların %33'ünden kolposkopi altında biyopsi alındı. Biyopsi alınan 136 ASCUS sitolojili hastanın biyopsi sonuçları 96/452 (%70) oranında CIN I, 8/452 (%5.9) oranında CIN II ve 4/452 (%2.9) oranında invazif karsinom olarak saptandı. Takipleri tamamlanan 452 hastada ASCUS sitolojilerinde 32/452 (%7.8) persistans, 12/452 (%2.7) hafif-orta displaziye (CIN I-CIN II) doğru progresyon izlendi. Smear patolojilerinde gerileme 408/452 (%89.5) oranında gerçekleşti.

Sonuç: Düşük gradeli anormal sitolojilerde takipte, yüksek oranda patolojide düzelmeye söz konusudur. Ancak Papanicolaou smearlerde %10–15'lere varan yanlış negatiflik oranı ve hastaların smear takiplerindeki düzensizliği veya ihmali, altta yatan yüksek gradeli lezyon veya invaziv serviks kanserinin gözden kaçmasına neden olacaktır. Bu nedenle kolposkopi eşliğinde smear takibi ideal yöntem olacaktır.

Anahtar sözcükler: ASCUS; izleme araştırmaları; sonuç değerlendirmesi; uterin servikal displazi.

Summary

Background: The aim of the present study was to evaluate cases of classified atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) by correlating histological diagnosis to provide management guidelines.

Methods: A total of 452 patients were evaluated by colposcopy and colposcopically directed biopsies and/or endocervical curettage, as indicated. Patients were followed by control smears every 3 to 4 months.

Results: Colposcopic biopsy was performed in 136 patients (33%). Of these patients, 96/452 (70%) had cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 1, 8/452 (5.9%) had CIN grade 2, and 4/452 (2.9%) had invasive cervical carcinoma. During 12-month follow-up, persistence of ASCUS occurred in 32/452 (7.8%) patients, and progression to high-grade dysplasia was observed in 12/452 (2.7%) patients. Regression to normal smear occurred in 408/452 (89.5%) ASCUS patients.

Conclusion: A high rate of improvement was observed during follow-up of low-grade abnormal cytologies. However, 10–15% false negative rates in Papanicolaou smears, and irregularity and omission of follow-up may lead to missed incidences of high-grade lesion or invasive cervical cancer. Colposcopy and follow-up smears are the optimum means of observation.

Keywords: ASCUS; follow-up; outcome; uterine cervical dysplasia.

İletişim: Dr. Önder Sakin.
Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Kartal, İstanbul
Tel: 0216 - 458 30 00

Başvuru tarihi: 25.06.2015
Kabul tarihi: 26.06.2015
Online baskı: 30.09.2015
e-posta: sakin-onder@hotmail.com



Giriş

Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler (ASCUS) smear taramalarında en sık karşılaştığımız anormal test sonuçlarıdır.^[1,2]

Uzun yıllardır yapılan araştırmalara ve çalışmalara rağmen bu smearlerin değerlendirilmesinde klinisyenler arasında tam bir fikir birliği yoktur.^[3-8]

Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler sonucuyla gelen hastalarda çok farklı tanı, tedavi ve takip algoritmaları öne sürülmüştür. Bu takip farklılıkları birçok istenmeyen sonuçları da beraberinde getirmektedir.

Öncelikle hastalarda gereksiz ve aşırı anksiyeteye yol açabilmektedir. Hekimlerde ise aşırı ve hızla tanıya gitme zorunluluğu, fazla uygulamalar; kolposkopik inceleme, servikal biyopsi veya biyopsiler, HPV testleri, eksizyonel cerrahi girişimler gibi fazla girişim ve aşırı tedaviler söz konusu olabilmektedir. Bu da beraberinde soru işaretlerini getirmektedir.

Bunun yanı sıra smear incelemelerdeki tanı kriterlerinin değişken olması, yanlış negatifliklerin anlamlı oranlarda yükseklikler gösterebilmesi, sitolojik incelemelerde önemi bilinmeyen hücrelerin altında preneoplastik değişikliklerin anlamlı oranlarda yükseklikler göstermesi, sadece sitolojik incelemelerle, sadece kolposkopik görünümle veya sadece makroskobik görünümle yapılan takiplerde karsinom olgularının atlandığı durumlarla da karşılaşılabilmektedir.

Bu çalışmada, hastanemizdeki ASCUS smearlerini klinik değerlendirmeye alarak önemini belirlemeye çalıştık.

Hastalar ve Yöntem

1999-2007 yılları arasında hastanemiz kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran hastalardan, Bethesda kriterlerine göre ASCUS servikal smear sonucu olan 452 gebe olmayan hasta değerlendirmeye alındı. Tüm hastalar kolposkopi altında değerlendirildi. Kolposkopik değerlendirmede pozitif bulguları olan hastalardan (puntuasyon, mozaik görüntü, asetobeyaz alan, lugol serbest alan, atipik damar) biyopsi alındı ve gerektiğinde endoservikal küretaj yapıldı. Tüm hastalar üçer aylık aralarla kontrole çağrıldı. Kontrollerde smear tekrarı yapıldı, kolposkopi sırasında gerek duyulduğunda biyopsi alındı. Histopatolojik tanıları servikal intraepithelial neoplasia grade I, grade II, grade III (CIN I, CIN II, CIN III) ve invaziv karsinom olarak sınıflandırıldı. Histolojik sonuçlar ASCUS sitolojiler ile karşılaştırılarak, evrelerine göre CIN ve invaziv karsinom oranları belirlendi. Çalışmanın yapılabilmesi için hastaneden onay alındı.

Bulgular

Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreli hastaların yaşı 19-66 arasında değişmekteydi. Yaş dağılımında 25 yaş ve aşağısındaki hasta oranı %5 ve altındaydı. Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreli hastaların %33'ünden kolposkopi altında biyopsi alındı (Tablo 1). Biyopsi alınan 136 ASCUS sitolojili hastanın biyopsi sonuçları %20.6 oranında normal, %70 oranında CIN I, %5.9 oranında CIN II ve %2.9 oranında invaziv karsinom olarak saptandı. Servikal intraepitelyal neoplazi, ASCUS'li hastalarda özellikle 25 yaşın üzerindeki orta yaş grubunda yoğunlaşmıştı (Tablo 2).

Tablo 1. Kolposkopik biyopsi yapılan ASCUS'li hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

Grup	Kolposkopik biyopsi izlem				
	ASCUS olguları		Biyopsi olguları		Biyopsi alınan ASCUS
	n	%	n	%	
<25	16	3.6	8	5.8	50
26-35	120	26.5	36	26.5	30
36-45	152	33.6	44	32.4	28.9
46-55	76	16.8	28	20.6	36.8
≥56	88	19.5	20	15.2	22.8
Toplam	452	100	136	100	30 (136/452)

ASCUS: Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler.

Tablo 2. Yaş grubuna göre ASCUS'li hastalarda histolojik tanı

Grup	Histolojik tanı											
	Servisit		CIN-I		CIN-II		CIN-III		İnvaziv karsinom		Yaş grubu	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<25	0	0	8	50	0	0	0	0	0	0	8	5.8
26-35	12	22.2	24	66.7	0	0	0	0	0	0	36	26.5
36-45	4	9	36	81,8	4	9	0	0	0	0	44	32.4
46-55	4	14.2	16	57.1	4	14.2	0	0	4	14.2	28	20.6
≥56	8	40	12	60	0	0	0	0	0	0	20	14.7
Histolojiye göre (%)	28	20.6	96	70.6	8	5.9	0	0	4	2.9	136	100

ASCUS: Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler; CIN: Servikal intraepitelyal neoplazi.

Tablo 3. ASCUS sitolojilerin sonuçları

	Sitoloji		Persistans		Progresyon		Regresyon	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ASCUS	452		32	7.8	12	2.7	408	89.5

ASCUS: Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler.

Kolposkopik incelemelerde yoğun acetobeyaz epitel, mozaizm, puntuasyon veya atipik damarlar; ASCUS'li hastaların %33'ünde gözlemlendi. Bu hastaların tümünden biyopsi alındı. Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreli hastaların %26.2'sinde, CIN veya invaziv karsinom histolojik olarak ortaya çıkarıldı.

Tüm hastalar üçer aylık aralarla smear kontrollerine çağırılmıştır (ortalama 12 ay). Takipleri tamamlanan 452 hastada ASCUS sitolojilerinde %7.8 (n=32) persistans, %2.7 (n=12) hafif-orta displaziye (CIN I-CIN II) doğru progresyon izlendi. Smear patolojilerinde gerileme, ASCUS için %89.5 oranında gerçekleşti (Tablo 3).

Tartışma

Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler smear incelemelerde tanı alan en sık sitolojik anormallik olarak karşımıza çıkmaktadır. 1988 yılında Bethesda sınıflaması içinde tanımlanan bir anormalliktir ve tüm servikal smear sonuçlarının yaklaşık %4.4 kadarını oluşturmaktadır. Ancak bu oran %3 ila %10 arasında değişmektedir.^[1] Bu değişkenliğin düzeltilmesi ama-

cıyla Bethesda sınıflaması 2001 yılında tekrar değerlendirilmiş ve yeni düzenlemeler yapılmıştır.^[2]

Hemen her yaş grubunda görülebilmektedir. Ancak görüldüğü yaş grubuna göre farklı nedenler olabileceği düşünülerek farklı yaklaşım ve takip şekilleri önerilmiştir. Flynn ve ark. (2001) 6-12 aylık takipleri sonucunda 50 yaş üstü 150 ASCUS vakasını 50 yaş altı 150 ASCUS olgusu ile karşılaştırmıştır. Displazi sıklığının 50 yaş üstünde %29.5'den %12.8'e kadar düşüş gösterdiğini belirlemişlerdir. Bu yarı yarıya düşüklüğün nedeni olarak menopoz dönemindeki atrofik değişikliklerin; parabazal hücrelerde sitoplazmik değişimin, kuruluğa bağlı nükleer değişimlerin, yaşa bağlı değişikliklerin neden olabileceğini belirtmişlerdir.^[3] Ancak Lu ve ark. (2011) tatmin edici olmayan smear sonuçlarına klinik faktörlerin etkisi üzerine yaptıkları çalışma sonucunda menopozal durumun bir etkisinin olmadığı sonucuna ulaşmışlardır.^[4] Ayrıca bizim çalışmamızda da 46-55 yaş aralığında dört servikal karsinom saptanmış ve displazi oranları da enflamatuar değişikliklere göre daha yüksek olarak bulunmuştur.

Çalışma grubumuzda CIN tanısı konan hastaların yaş grubu, genelde 25 yaş ve üzerindedir. Yirmi beş yaş ve aşağısındaki hasta oranı %5'in altındadır. Evlenme yaşının erken olduğu bir popülasyonda, 25 yaşın altında patolojik smear oranının az olmasının rutin yıllık smear aldırma alışkanlığının az olmasından da kaynaklanabilir.

Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler tanısı smear sonuçları üzerinde oldukça fazla tartışılan ve araştırma yapılan konulardan birisidir. Gelişiminde enflamatuvar ve neoplastik değişikliklerin önemli olduğu bilinmektedir. Bu konuyla ilgili Klomp ve ark.nın (2008) bir araştırmasında Hollanda'daki 800.498 smear sonucu incelenmiş ve bunların içindeki 498 Gardnerella vaginalis enfeksiyonu olan hastanın (pre)neoplastik değişikliklerinin kontrol grubuna göre (227.580 olgu) anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir.^[5]

Yine bu konu ile ilgili Cheung ve ark.nın (2003) araştırması sonucunda ASCUS sonucu olanlardan 1338 olgudan 88'inde (%66) enfeksiyon pozitifliği, LGSIL sonucu olanlardan 640 olgudan 34'ünde (%5.3) enfeksiyon pozitifliği ve HGSIL sonucu olanlardan 96 olguda dört (%4.2) enfeksiyon pozitifliği saptandığı belirlenmiştir. Araştırmanın sonucunda ASCUS ile tanımlanabilen enfeksiyon birlikteliği olanlarda daha düşük risk ile ciddi lezyon saptanma oranı olduğu belirlenmiştir. Bunu da muhtemelen organizmaların neden olduğu reaktif değişikliklere bağlı olduğu düşünülmüştür.^[6]

2001 yılındaki Bethesda sınıflamasında ASC-H tanımlaması "high grade" lezyonların dışlanmadığı durumlar için kullanılmasını önermiştir. Bizim kliniğimiz patoloji laboratuvarında da ASC-H dışında ASCUS belirlenen smear sonuçlarının belirli bir kısmında 'enfeksiyöz değişikliklere bağlı olduğu düşünülen' veya 'neoplastik değişikliklere bağlı olduğu düşünülen' ifadeleri kullanılabilir. Ancak henüz rutin bir sınıflama ve keskin sınırlar çizilebilmiş değildir.

Enfeksiyöz değişikliklerin ve neoplastik değişikliklerin benzer görünlere ve hatta aynı tanıya neden olabilmesi düşüncesiyle de bazı araştırmalar yapılmıştır. Bu konuyla ilgili Kline ve ark.nın (1995) 411 ASCUS tanısı üzerinde yaptıkları araştırmada tanı sınıflarını reaktif değişikliklere bağlı ASCUS, displastik değişikliklere bağlı ASCUS ve sınıflanmamış ASCUS olarak üç farklı grup içinde incelemişlerdir. Displastik ASCUS sınıfında LGSIL ve HGSIL görülme oranları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak da displastik zeminde geliştiği düşünülen ASCUS olgularının daha sıkı

takipte tutulması gerektiğini ve ideal hasta takibi için bu değerlendirmelerin belirtilmesinde fayda olduğunu belirtmişlerdir.^[7] Bu düşünceyi destekleyen Carozzi ve ark. (2002) da 992 ASCUS reaktif ile 325 ASCUS-SIL grubunu ayrı ayrı incelemiş ve sonucunda ASCUS-SIL grubunda CIN2 ve üzeri lezyonların üç katına yakın oranda daha fazla görüldükleri belirlenmiştir.^[8] Sidawy ve Tabbara da çalışmalarında ASCUS zeminindeki olgularda SIL gelişme riski ve süresi, ASCUS'nin neye bağlı geliştiğine göre anlamlı olarak değiştiğini belirtmişler ve bunun belirlenmesi ile SIL gelişme riskinin daha uzun zaman süresi sonrasında gerçekleşebileceğinin belirlenebileceğini iddia etmişlerdir.^[9] Bu tür bir yaklaşım hekimlerin klinik pratikte doğru karar vermesi ve doğru yaklaşımlarda bulunması açısından oldukça yardımcı olacaktır.

Sonuçta ASCUS tanısı, servikal smear incelemede önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücrelerin izlenmesi sonucunda konulmaktadır. Tanı konulurken yapılan incelemelerde nükleer genişleme, nükleer şekil ve büyüklüklerde değişme, nükleer membran düzensizlikleri, hiperkromazi, sitoplazmada azalma gibi hücresel şekil değişiklikleri ve anormal görünüm-ler değerlendirilmektedir. Bu değişiklikler içinde HPV düşündürülen ancak LGSIL tanısı için yetersiz değişiklikler de yer almaktadır. Yapılan değerlendirmelerin fazlalığı ve keskin sınırlarla ayrılmamış olması henüz bu tanının net bir şekilde patologlar arasında değişkenlik olmadan konulamamasına neden olmaktadır. Bu nedenle ASCUS tanısının değişkenliği konusunda bazı endişeler bulunmaktadır. Bu endişeler içinde fazla tanı konulması ve yetersiz tanı konulması konuları yer almaktadır. Tanıyı koyan patoloğun kendi içinde ve diğer patologlar içinde değerlendirme farklılıkları olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Tekrarlanan smearlerde yanlış negatiflik oranı %8 ila %83 arasında değişmektedir. Ancak değerlendirmeler sonucunda ASCUS tanısının tüm smear incelemeleri içinde en fazla %5 oranında görülmesi gerektiği düşünülmüştür.^[10] Yanlış negatiflik üzerine Frable ve ark.nın araştırmasında daha önceden değerlendirilmiş 1000 negatif smear sonucu tekrar taranmış ve yeni 76 ASCUS ve 12 AGUS tanısı konulmuş; sonuçta da yanlış negatiflik oranı %5-15 arasında kabul edilirken bu çalışmada %21 olarak bulunmuştur. Çalışma sonucunda ise ASCUS ve AGUS tanısındaki değişken kriterlerin önemi üzerinde durulmuştur.^[11] Renshaw ve ark.nın yayınında da yanlış negatiflik oranının %1.6 ile %28 arasında olduğu belirtilmiştir.^[12]

Papanicolaou smearlerin tekrarı, ASCUS sonuçlu hastalar için tavsiye edilen bir yöntemdir.^[7] Ancak yanlış negatiflik riski taşır. Ayrıca hastaların smear takibine gelmemesiyle kaybolma olasılığı vardır. Bir çalışmada biyopsiden hemen önce tekrarlanan smearlerde, CIN II-III için %22 yanlış negatiflik tespit edilmiş. Ayrıca altı invaziv kanserden ikisi atlanmıştır.^[13] Bizim bulgularımıza göre smear takibine aldığımız diğer hastaları başlangıç smearleri ile sonraki takip smearleri arasında farklılıklar bulunmuştur. Bir sonraki smearin yanlış negatif olabileceği gibi ilk smearlerin standart bir laboratuvarda incelenmemiş olmasından olabilir. Hastalara hızla tanı konmak gerekebilir, çünkü düşük gradeli lezyonların ne oranda gerileyebileceği veya progresyon olup olmayacağı konusundaki bilgiler değişkendir. Şu anda hiçbir test CIN'nin doğal evrimini önceden tahmin edemediğinden, zamanında histolojik tanı koymak erken tedavi açısından avantajlı olabilir.

Bu konu ile ilgili Howell ve ark.nın araştırması sonucunda belirli kriterlerin uygulanması ile klinik olarak belirgin lezyonların sitolojik tanısının %25'den %61'e kadar yükseltilebildiği belirlenmiştir. Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreli olgularının enflamatuvar değişikliklerden, metaplaziden ve düşük östrojen etkisine bağlı hücresel değişikliklerden belirli kriterlerle ayrılmasının karışıklıkların önlenmesinde önemli olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışma sonucunda tüm laboratuvarlar tarafından spesifik kriterlerin oluşturulması ve uygulanmasının ASCUS tanımlamasındaki ve reaktif hücresel değişikliklerden ayrımının yapılmasındaki önem vurgulanmıştır.^[10] Yine bu konu ile ilgili Wachtel ve ark.nın araştırmasında 2000 smear beş ayrı patoloğ tarafından tekrar incelenmiş; ASCUS/SIL oranını ve ASCUS tanısının konuluşunun incelenmesi amaçlanmış. ASCUS/SIL oranının üst limiti 3.0 alınması durumunda iki patoloğun bundan fazla orana ulaştığı görülmüştür. Sonuçta bu farklılığın laboratuvar durumuna ve SIL prevelansındaki farklılığa bağlı olabileceği vurgulanmış patoloğlar ve laboratuvarlar arasındaki değişkenliklerden kaynaklandığı düşünülmüştür.^[14] Sebastião ve ark. ASCUS tanısında patoloğun kendi içindeki ve patoloğlar arasındaki değişiklik durumunu 1507 ASCUS taraması üzerinde değerlendirmiş. Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücrelerin tanısını etkileyebilecek değişkenler olarak kanlı örneklemeler, kalın alanlar, enflamasyon, yetersiz transformasyonu örneklemesi ve diğer faktörler altında incelemeler yapmışlar ve çalışma sonucunda; kanlı alanların ne-

gatif smearlerin yanlış ASCUS tanısında etkili olabileceği ancak diğer faktörlerin etkisinin anlamlı olmadığı sonucuna ulaşmışlardır.^[15] Kok ve ark. ise 2000 smear sonucunu tekrar değerlendirmişler, öncelikle konvansiyonel inceleme, sonra PAPNET inceleme ve daha sonra üçüncü bir laboratuvarında inceleme yapmışlardır. Çalışma sonucunda doğru kriterler uygulanarak yapılan değerlendirmeler ile ASCUS tanısında %10'lardan %1'lere anlamlı bir düşüş olduğunu saptamışlardır. Böylelikle binlerce hastanın sevk, tanı işlemleri, takip işlemleri ve masraflarından uzaklaşmış olduğunu belirtmişlerdir.^[16]

Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücrelerin araştırmalarında ve tanısında birçok farklı yönetim ileri sürülmüş ve farklı görüşler bildirilmiştir. Bunların içinde konservatif yaklaşım, sadece smear takibi, hemen kolposkopi, gerekenlerde kolposkopik biyopsi, endoservikal küretaj, HPV testi ve HPV tiplendirmesi, servikografi yer almaktadır. Lambert ve ark. eski sınıflamaya göre 245 atipik smear sonucu ile yeni sınıflamalara göre 120 ASCUS sonucu, kolposkopik biyopsi ve endoservikal küretaj ile karşılaştırmıştır. Atipik smear grubunda 61 olguda (%27.2) pozitif biyopsi sonucuna, ASCUS grubunda ise 17 olguda pozitif biyopsi sonucuna ulaşmışlardır. ECC pozitifliği ilk grupta 6/109 (%5.5), ikinci grupta ise 1/53 (%1.9) olarak belirlenmiştir. Çalışma sonucunda ASCUS nedeniyle yapılan biyopsiler sonucunda daha düşük histolojik pozitiflik olduğu, ASCUS'nin kesin anlamının bilinemediği, ancak yüksek riskli grubunda kabul edildikleri düşünülmüş, sonuç olarak altı ay aralarla takip edilmeleri gerektiği ve persiste ettiği durumlarda kolposkopi yapılması gerektiği belirtilmiştir. Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücrelerde kolposkopi ve ECC'nin kritik öneme sahip olmadığı düşünülmüştür.^[17]

Düşük gradeli anormal smearli hastaların rutin kolposkopik incelemesinden sonra bile düzenli aralarla takibi çok önemlidir. Çünkü ilk kolposkopik inceleme sonucu da yanlış negatif olabilir veya kolposkopi yetersiz olabilir. Biz ASCUS hastaların takibinde %7.8 oranında persistans, %3.9 oranında progresyon gözlemledik. Benzer sonuçlar başka çalışmalarda da izlenmiştir.^[10] Sonuçta bizim kliniğimizde ASCUS için %89.5 oranında gerileme gerçekleşmiştir.

Montz ve ark., ASCUS ya da LSIL smear sonucu olan 632 hastayı değerlendirmişlerdir. Hastalar her üç ayda bir kolposkopi ve smear tekrarı ile en az dokuz ay takip edilmişler ve hastaların %19'unda ilk kolposkopide

orta ve ağır displazi ile karşılaşmışlardır. Önemi belirle- nemeyen atipik skuamöz hücreler grubunda %46.2'si aynı kalırken, %53.8'i normale dönmüş ve hiç ilerleme görülmemiştir.^[18]

Fallani ve ark., ASCUS ve SIL sitolojik tanıli olguların kolposkopi altında yapılan biyopsi histolojilerini kar- şılaştırmışlardır. Beş yüz seksen dört kadının 358'i AS- CUS, 226'sı LSIL tanısı almıştır. Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreli olguların biyopsisinde %36.3 CIN I, %15.7 CIN II-III ve *in situ* Ca, bir olguda invaziv karsinom tespit etmişlerdir. Çıkan sonuçlara göre AS- CUS ve LSIL sitolojik tanıli hastaların tümüne kolpos- kopik inceleme tavsiye etmişlerdir.^[19]

Liu ve ark.nın yaptığı bir çalışmada smear sonucu AS- CUS veya LGSIL olan 800 hastaya kolposkopi uygulan- mış ve 405 ASCUS'li hastada %57 kronik servisit, %34.8 LGSIL, %3.9 HGSIL, %0.4 oranında mikroinvaziv karsi- nom saptanmıştır.^[20]

ALTS (ASCUS-LGSIL Triage Study) çalışmasının sonu- cunda sitolojinin tek başına CIN ve kanser yakalama oranı %84.5 iken buna kolposkopi eklenmesiyle oran %96.4'e kadar çıkmaktadır.^[21] Ancak hemen kolposko- pi yapılması ile yakın takip yapılmasının araştırıldığı TOMBOLA (Trial of Management of Borderline and other Low grade Abnormal smears) çalışmasının so- nucuna göre ise bu iki uygulamanın birbirine üstün- lükleri olmadığı belirlenmiştir.^[22]

De Bie ve ark. agresif yaklaşım ile agresif olmayan yaklaşımı iki hastane arasındaki farklılıkları değerlen- dirmişlerdir. Yüz on sekiz ASCUS hastası tanı anında LEEP işlemi yapılan agresif tedavi grubunda diğer 112 ASCUS hastası ise smear takibi yapılan grupta 10 yıllık süre sonucundaki durumları incelenmiştir. İki grup arasında nihai sonuçlar aynı olarak belirlenmiştir. Ag- resif olmayan grupta daha fazla smear uygulanmış, ancak %80 daha az kolposkopi uygulanmış ve sonuçta her iki grupta smearlerin normalizasyon oranları aynı olmuş ancak sadece takip uygulananlarda bu süreç daha uzun sürede gerçekleşmiştir.^[23]

Bir meta-analizde 27.929 ASCUS, LGSIL ve HGSIL ince- lemeleri sonucunda ASCUS'den HGSIL'ye ilerleme ora- nını %7.13, invaziv karsinoma ilerleme oranı ise %0.25 olarak belirlenmiştir.^[24] Bizim çalışmamızda ASCUS'li hastalarda kolposkopik değerlendirme sonucu yüksek gradeli lezyon ve kanser sırasıyla %5.9 ve %2.9 oranın- da tespit edildi. Yapılan başka araştırmalarda bu oran benzer değerlerde bulunmuştur.^[25-31]

Tablo 4. Yapılan bazı araştırmalardaki smear sayıları, ASCUS yüzdeleri, takip süreleri veya geçen zaman, progresyon durumları

Yayın	Toplam smear sayısı	ASCUS sayısı	Takip süresi / geçen süre	CINI/ LGSIL oranı	CINII-III/ HGSIL oranı	Serviks kanser sayı / oran	Biyopsi sayısı
Howell ve ark. ^[10]	7388	193 (%2.61)	12-18 ay	%46.4	%53.5 (serviks kanseri dahil)	Toplam SIL oranı %29.1	
Yalti ve ark. ^[28]	28.469	699 (%2.45)				%9.4 CINII ve üzeri	
Carozzi ve ark. ^[8]	61.622	992 ASCUS reaktif (%1.78)	6 ay			%26.5 CINII ve üzeri	
Carozzi ve ark. ^[8]	61.622	325 ASCUS-SIL (%0.52)	6 ay	%33 (76/230)	%99.6 (22/230)	%0	
Kline ve ark. ^[7]	21.857	230 ASCUS displastik	30 ay	%23.1 (18/78)	%2.6 (2/78)	%0	
Kline ve ark. ^[7]	21.857	78 ASCUS reaktif	30 ay				
Kline ve ark. ^[7]	21.857	103 ASCUS sınıflanmamış	30 ay	%19.4 (20/103)	%6.8 (7/103)	%0	
Emerson ve ark. ^[24]	15.860	1117 (%7)	9 yıl	%20 (643 takipli hastada)	%10 (643 takipli hastada)	%0	
Cheung ve ark. ^[6]	190.000	5579	2 yıl	%9.8 (544 olgu)	%1.7 (96 olgu)	1 olgu	3601 sito. sonuç
Collins ve ark. ^[25]		485	2 ay	%19.4	%6.8		129
Sidawy ve Tabbara ^[8]		88	2.8 yıl	%58	%3		22
Stastny ve ark. ^[13]	1992	101	4 yıl	%18	%7		62
Sheils ve Wilbur ^[26]		366	5 yıl	%13.5	%5		
Raab ve ark. ^[27]		651	6 yıl	%20.9	%9		
Bizim çalışmamız		452	8 yıl	%21.3	%5.9	Yok	136
						%2.9 (4 olgu)	

ASCUS; Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler.

Sonuç olarak, ASCUS yönetiminin farklı kliniklerde farklı şekillerde yürütülmekte olduğu bilinmektedir. Bunun en önemli nedeni ASCUS tanısı alan olguların spesifik bir progresyonun olmaması ve benign değişikliklerden neoplastik değişikliklere kadar geniş bir spektrumda değişkenlik göstermesidir (Tablo 4). Bu konuyla ilgili en çok sorulan sorular; bu olguların hangi yöntemlerle takip edileceği, ne sıklıkta takip edileceği, ne yollarla tanı konulacağı, sonuçlarında ne bekleneyeceği ve ne kadar süreyle takip edileceğidir.

Smear incelemelerdeki tanı kriterlerinin değişken olması, yanlış negatifliklerin anlamlı oranlarda yükseklikler gösterebilmesi, sitolojik incelemelerde önemi bilinmeyen hücrelerin altında preneoplastik değişikliklerin anlamlı oranlarda yükseklikler göstermesi, sadece sitolojik incelemelerle, sadece kolposkopik görünümle veya sadece makroskopik görünümle yapılan takiplerde karsinom olgularının atlandığı durumlarla karşılaşılabilmesi nedeniyle; bu tip sitolojik sonuçları olanlarda servikal ve endoservikal alanın histolojik değerlendirmelerinin erken dönemde ve tam olarak yapılmasının gerekli olduğu düşüncesindeyiz.

Bu araştırma sonucunda, hastanın yaşı ve fertilité durumu öncelik kabul edilerek histolojik incelemelerin kolposkopi, kolposkopik biyopsi, gerekenlerde LEEP, konizasyon ve hatta trakelektomi gibi hem tanı hem tedavi imkanı olan yöntemlerle tamamlanması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır.

Düşük gradeli anormal sitolojilerde takipte, yüksek oranda patolojide düzelme sözkonusudur. Ancak Papanicolaou smearlerde %10–15'lere varan yanlış negatiflik oranı ve hastaların smear takiplerindeki düzensizliği veya ihmali, altta yatan yüksek gradeli lezyon veya invaziv serviks kanserinin gözden kaçmasına neden olacaktır. Bu nedenle kolposkopi eşliğinde smear takibi ideal yöntem olacaktır.

Çıkar Çatışması

Yazar(lar) çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Pinar B, Goksedef CA, Ozgur AB, Safak Y, Baran A, Gulden Y, et al. Atypical squamous cells of undetermined significance in postmenopausal women: a comparative retrospective analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2011;159:418–21.
2. Barcelos ACM, Michelin MA, Adad SJ, Murta EFC. Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance: Bethes-

da Classification and Association with Human Papillomavirus. Hindawi Publishing Corporation *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology* Volume 2011.

3. Flynn K, Rimm DL. Diagnosis of "ASCUS" in women over age 50 is less likely to be associated with dysplasia. *Diagn Cytopathol* 2001;24:132–6. [Crossref](#)
4. Lu CH, Chang CC, Chang MC, Chen SJ, Jan YJ, Fu TF, et al. Clinical parameters associated with unsatisfactory specimens of conventional cervical smears. *Diagn Cytopathol* 2011;39:87–91. [Crossref](#)
5. Klomp JM, Boon ME, Van Haften M, Heintz AP. Cytologically diagnosed Gardnerella vaginalis infection and cervical (pre)neoplasia as established in population-based cervical screening. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:480. e1–5. [Crossref](#)
6. Cheung AN, Szeto EF, Leung BS, Khoo US, Ng AW. Liquid-based cytology and conventional cervical smears: a comparison study in an Asian screening population. *Cancer* 2003;99:331–5. [Crossref](#)
7. Kline MJ, Davey DD. Atypical squamous cells of undetermined significance qualified: a follow-up study. *Diagn Cytopathol* 1996;14:380–4. [Crossref](#)
8. Carozzi FM, Cariaggi MP, Bonardi L, Bulgaresi P, Cecchini S, Ciatto S, et al. Clinical impact (cost-effectiveness) of qualifying atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) in cases favoring a reactive or dysplastic process. *Diagn Cytopathol* 2003;29:4–7. [Crossref](#)
9. Sidawy MK, Tabbara SO. Reactive change and atypical squamous cells of undetermined significance in Papanicolaou smears: a cytohistologic correlation. *Diagn Cytopathol* 1993;9:423–9. [Crossref](#)
10. Howell LP, Davis RL. Follow-up of Papanicolaou smears diagnosed as atypical squamous cells of undetermined significance. *Diagn Cytopathol* 1996;14:20–4. [Crossref](#)
11. Frible WJ. ASCUS! ASCUS! down the rabbit hole. *Cancer* 1999;87:319–21. [Crossref](#)
12. Renshaw AA, Genest DR, Cibas ES. Should atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) be subcategorized? Accuracy analysis of Papanicolaou smears using receiver operating characteristic curves and implications for the ASCUS/squamous intraepithelial lesion ratio. *Am J Clin Pathol* 2001;116:692–5. [Crossref](#)
13. Stastny JF, Remmers RE, London WB, Pedigo MA, Cahill LA, Ryan M, et al. Atypical squamous cells of undetermined significance: a comparative review of original and automated rescreen diagnosis of cervicovaginal smears with long term follow-up. *Cancer* 1997;81:348–53. [Crossref](#)
14. Wachtel MS, Dahm PF. The ASCUS: SIL ratio and the reference laboratory pathologist. *Cytopathology* 2003;14:249–56. [Crossref](#)
15. Sebastião AP, Noronha Ld, Pinheiro DL, Collaço LM, de Carvalho NS, Bleggi-Torres LF. Influence of specimen adequacy on the diagnosis of ASCUS. *Diagn Cytopathol* 2004;31:155–8. [Crossref](#)
16. Kok MR, Habers MA, Schreiner-Kok PG, Boon ME. New

- paradigm for ASCUS diagnosis using neural networks. *Diagn Cytopathol* 1998;19:361–6. [Crossref](#)
17. Lambert B, Boivin Y, Lepage Y. Atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS): clinical-cytological significance. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9:329–32. [Crossref](#)
 18. Montz FJ. Management of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and low-grade squamous intraepithelial lesion and potential complications. *Clin Obstet Gynecol* 2000;43:394–409. [Crossref](#)
 19. Fallani MG, Penna C, Fambrini M, Marchionni M. Cervical cytologic reports of ASCUS and LSIL. Cyto-histological correlation and implication for management. [Article in Italian] *Minerva Ginecol* 2002;54:263–9. [Abstract]
 20. Liu J, Song XH, Wang QX. Clinical significance of atypical squamous cells and low grade squamous intraepithelial lesions in cervical smear. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2007;87:1764–6.
 21. ASCUS-LSIL Traige Study (ALTS) Group. A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1393–400. [Crossref](#)
 22. TOMBOLA Group. Options for managing low grade cervical abnormalities detected at screening: cost effectiveness study. *BMJ* 2009;339:b2549. [Crossref](#)
 23. de Bie RP, Massuger LF, van Dongen RA, Snijders MP, Bulten J, Melchers WJ, et al. To treat or not to treat; the clinical dilemma of atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US). *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90:313–8. [Crossref](#)
 24. Emerson RE, Puzanov A, Brunnemer C, Younger C, Cramer H. Long-term follow-up of women with atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS). *Diagn Cytopathol* 2002;27:153–7. [Crossref](#)
 25. Collins LC, Wang HH, Abu-Jawdeh GM. Qualifiers of atypical squamous cells of undetermined significance help in patient management. *Mod Pathol* 1996;9:677–81.
 26. Sheils LA, Wilbur DC. Atypical squamous cells of undetermined significance. Stratification of the risk of association with, or progression to, squamous intraepithelial lesions based on morphologic subcategorization. *Acta Cytol* 1997;41:1065–72. [Crossref](#)
 27. Raab SS, Bishop NS, Zaleski MS. Long-term outcome and relative risk in women with atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Clin Pathol* 1999;112:57–62. [Crossref](#)
 28. Yalti S, Gürbüz B, Bilgiç R, Cakar Y, Eren S. Evaluation of cytologic screening results of the cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:292–4. [Crossref](#)
 29. Mesci-Haftaci S, Ankarali H, Caglar M, Yavuzcan A. Reliability of colposcopy in Turkey: correlation with Pap smear and 1-year follow up. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:7317–20. [Crossref](#)
 30. Kececioğlu M, Seckin B, Baser E, Togrul C, Kececioğlu TS, Cicek MN, et al. Cost and effectiveness comparison of immediate colposcopy versus human papillomavirus DNA testing in management of atypical squamous cells of undetermined significance in Turkish women. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:511–4. [Crossref](#)
 31. Tokmak A, Guzel AI, Ozgu E, Oz M, Akbay S, Erkaya S, et al. Clinical significance of atypical squamous cells of undetermined significance in detecting preinvasive cervical lesions in post-menopausal Turkish women. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:6639–41. [Crossref](#)