

Enhetliga metoder krävs för vaginalcytologisk diagnostik

Träffsäkerheten hos ASCUS respektive CIN I jämförd

Gynekologisk cellprovskontroll, som syftar till att hitta förstadier till skivepitelcancer, är en nationellt sett mycket omfattande verksamhet. Två diagnostiska system för att urskilja och definiera olika typer av lätta cellförändringar – det amerikanska ASCUS respektive CIN I-klassifikationen – har jämförts i en studie omfattande totalt över 81 000 provtagningar.

Vid utarbetande av nationella riktlinjer bör man överväga dels att jämföra ASCUS med CIN I vad gäller uppföljning och klinisk handläggning, dels att reservera ASCUS-diagnosen för lätta cellförändringar.

Entiteten ASCUS, »Atypical squamous cells of undetermined significance», introducerades för första gången 1988 i staden Bethesda, Maryland, USA. ASCUS har vunnit spridning över hela världen, och har sedan några år tillbaka införts i svensk praxis som en särskild diagnos på det synoptiska remissvar som följer på gynekologiska cellprov, antingen indexerade eller i samband med hälsokontrollscreening.

Definitioner

Då begreppet är tämligen nytt är det fortfarande kontroversiellt för många patologer/cytologer och cytologassistenter.

ASCUS definieras enligt Bethesda-systemet som »cellular abnormalities that are more marked than those attributable to reactive changes but that quantitatively and qualitatively fall short of a definitive diagnosis of squamous intraepithelial lesion (SIL). ASCUS is not synonymous with previously used terms such as 'atypia', 'benign atypia', 'inflammatory atypia' or 'reactive atypia'. The differential diagnosis is between a benign change in reaction to a stimulus versus a low grade squamous intraepithelial lesion» [1, 2].

De kriterier för ASCUS som Bethes-

dasystemet slår fast, och som vunnit acceptans, är kärnförstoring 2,5–3 gånger den normala intermediärkärnan, normalt kromatin eller lätt hyperkromasi, normala till lätt oregelbundna kärnor, lätt varierande kärndiameter samt flerkärnighet med vissa drag av humant papillomvirusinfektion (HPV), men där övriga kriterier för HPV-infektion inte är uppfyllda [2].

En jämförelse mellan normala celler, celler som definieras såsom ASCUS respektive celler som definieras såsom CIN I (lätt skivepiteltypi) sammanfattas i Tabell I och Figur 1–3.

Syftet med studien

På vårt laboratorium introducerades ASCUS 1996. Vi har därvid utgått från de ovan formulerade kriterierna, men också utvidgat dessa något. I entiteten ASCUS har också inkluderats metaplastiska celler med kärnstorleksökning 1,5 gånger eller mer, korrelerat till den normala metaplastiska cellkärnan samt atrofiska celler med viss kärnhypokromasi med ringa storleksvariation, parakeratotiska celler med oregelbundna kärnor och oregelbundet distribuerat kromatin.

Syftet med studien är att utvärdera betydelsen av ASCUS-diagnosen i screening av gynekologiska cellprov

Författare

TOMAS SEIDAL
med dr, klinikchef

PENKA KARAKOSTOVA
cytodiagnostiker; båda vid Värmlands laboratorium för klinisk patologi och cytologi, Centralsjukhuset, Karlstad.

för att identifiera förstadier till skivepitelcancer. Vi har systematiskt gått igenom histopatologiskt biopsimaterial efter cytologisk ASCUS-diagnos samt jämfört betydelsen av den cytologiska diagnosen ASCUS med den cytologiska diagnosen CIN I (lätt skivepiteltypi).

Material och metod

Samtliga vaginalcytologiska undersökningar är utförda på Värmlands laboratorium för klinisk patologi och cytologi från 1996 till 1999. Totalt 81 518 dataregistrerade fall granskades, av vilka 2 070 patienter (2,5 procent) fått diagnosen ASCUS. Av dessa har i sin tur 479 patienter (23 procent) blivit föremål för efterföljande biopsi (135 av dessa efter ASCUS vid två konsekutiva tillfällen, 99 efter en ASCUS-diagnos och

Tabell I. Jämförelse mellan normala celler och celler definierade såsom ASCUS respektive CIN I.

Normal	ASCUS	CIN I
Kärna 35–50 µm	Kärna 100 µm	Kärna 150 µm
Ej kromasi	Normal till lätt kromasi	Hyperkromasi
Regelbundna kärnor	Lätt oregelbundna kärnor	Oregelbundna kärnor
Ej HPV	Ej alla drag av HPV	HPV
Kärn-/cytoplasmratio = +	Kärn-/cytoplasmratio = ++	Kärn-/cytoplasmratio =+++

Tabell II. Cytologi. Normalt prov inkluderar även atrofi, metaplasi, polyp, inflammation, hyperplasi, erosion, deciduering och ulkus.

Cytologi	Biopsi									
	Normal		Koilocytos		CIN I		CIN II		CIN III	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ASCUS, 2 ggr n = 135	51	38	25	19	39	29	15	11	5	3
CIN I, 2 ggr n = 740	312	42	102	14	208	28	90	12	28	4

245 efter en ASCUS-diagnos och en atypidiagnos CIN I–CIN II).

För att utvärdera betydelsen av ASCUS-diagnosen i jämförelse med CIN I-diagnosen granskades 135 fall som blivit föremål för biopsi efter ASCUS vid två konsekutiva tillfällen; 740 fall som blivit föremål för biopsi efter CIN I vid två konsekutiva tillfällen utgjorde kontrollgrupp.

Patienterna indelades i tre åldersgrupper. Av dem som fått diagnosen ASCUS var 21 procent yngre än 25 år, 29 procent var 26–39 år, 50 procent 40 år eller äldre. I jämförelsematerialet (CIN I-diagnos) var 23 procent yngre än 25 år, 32 procent 26–39 år, 45 procent 40 år eller äldre.

Resultat

Resultaten sammanfattas i Tabell II och Figur 4.

I 135 fall visade två konsekutiva cellprov ASCUS. Av dessa 135 fall påvisade biopsin CIN I i 39 fall (29 procent), CIN II–CIN III i 20 fall (14 procent), medan 51 fall (38 procent) hade normalt fynd i biopsimaterialet. I 25 fall (19 procent) fann man koilocytos utan dysplasi.

Koilocytos med dysplasi har inkluderats i CIN I–CIN III.

I kontrollgruppen omfattande 740 fall av diagnosen CIN I efter två konsekutiva cellprov var biopsimaterialet normalt i 312 fall (42 procent), CIN II–CIN III påvisades i 118 fall (16 procent), CIN I i 208 fall (28 procent), koilocytos i endast 102 fall (14 procent).

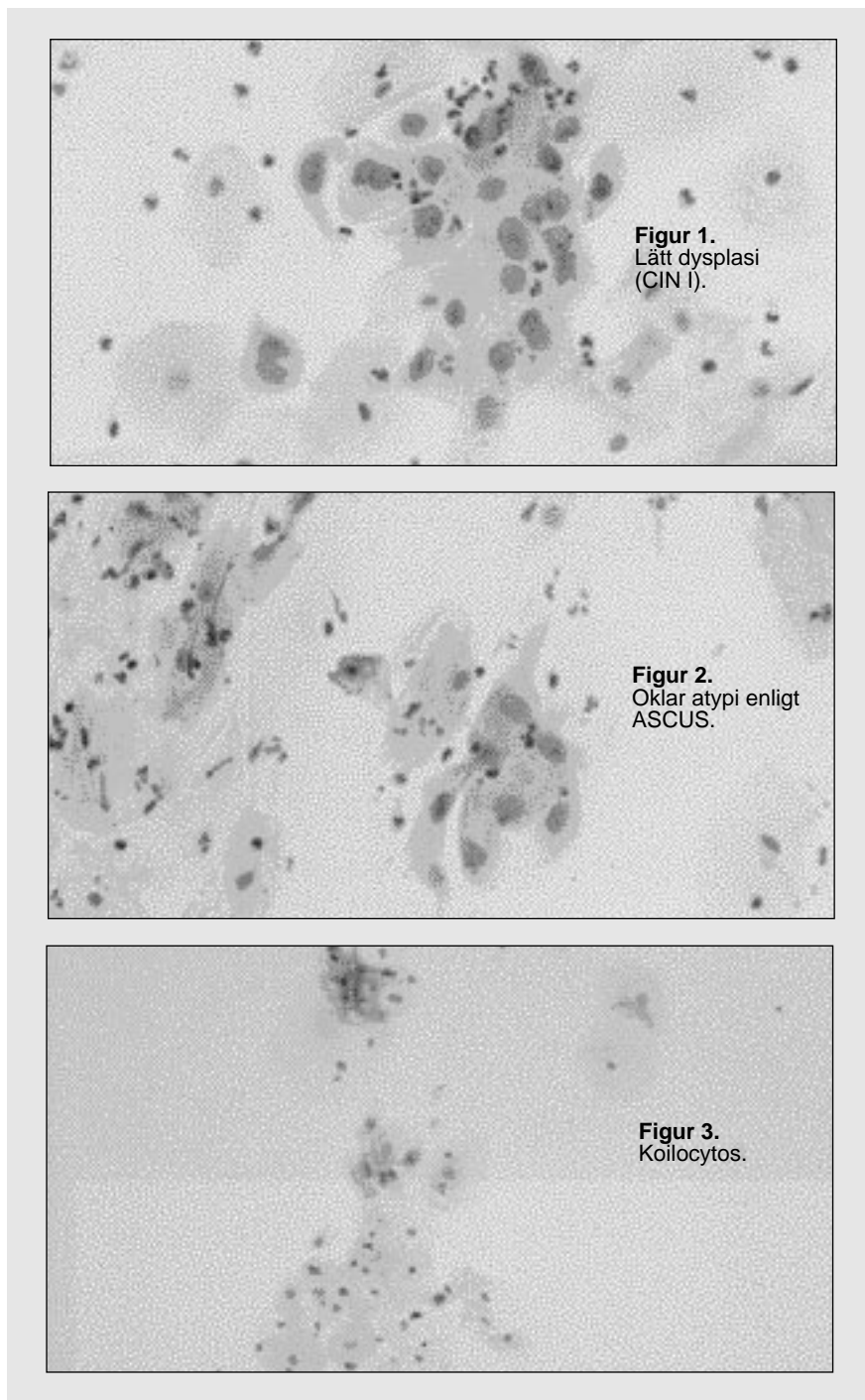
En jämförelse av histopatologin efter två ASCUS-diagnoser respektive två CIN I-diagnoser med indelning i tre åldersgrupper (Tabell III) visar dels att andelen patienter med normal histopatologisk diagnos efter ASCUS respektive CIN I är betydligt större hos äldre kvinnor, dels att man ser koilocytos framför allt hos yngre kvinnor.

Diskussion

I vårt material har 2,5 procent av de vaginalcytologiska proven fått diagnosen ASCUS. Denna siffra överensstämmer väl med internationella studier [2] och tyder på att Bethesdakriterierna tillämpas på ett adekvat och reproducerbart sätt vid laboratoriet.

Våra resultat visar också att av de fall som fått ASCUS-diagnos vid två tillfällen uppvisar 43 procent skivepitelatyperi vid histopatologisk undersökning. Detta är också i god överensstämmelse med vad som rapporterats i studier från USA och Kanada [2-7].

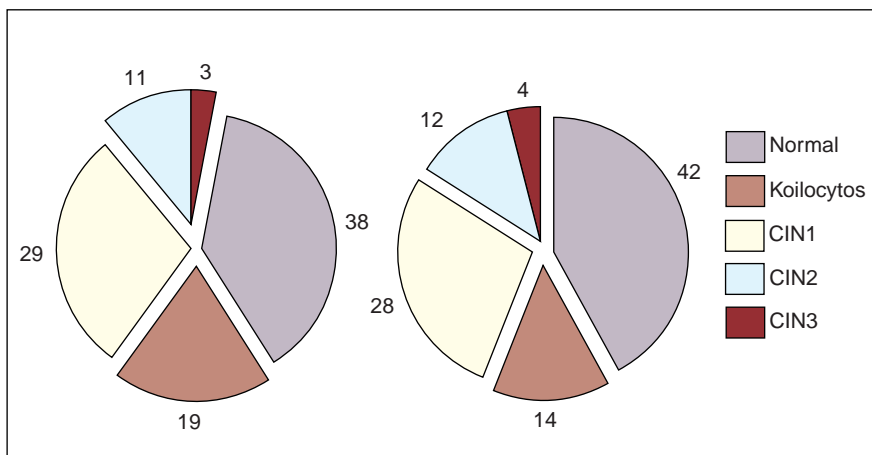
Utfallet av histopatologisk undersökning är likartat efter ASCUS-diagnos vid två tillfällen, efter CIN I-diagnos vid två tillfällen, liksom efter dia-



Figur 1. Lätt dysplasi (CIN I).

Figur 2. Oklar atypi enligt ASCUS.

Figur 3. Koilocytos.



Figur 4. Histopatologi efter cytologi; till vänster efter två gånger ASCUS (135 fall), till höger efter två gånger CIN I (740 fall).

Tabell III. Resultat efter indelning i åldersgrupper.

Biopsi	ASCUS, 2 ggr n = 135				CIN I, 2 ggr n = 740							
	<26 år n = 29		26–39 år n = 39		>40 år n = 67		<26 år n = 167		26–39 år n = 240		>40 år n = 333	
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%		
Normal	5	17	14	36	32	48	44	26	78	33	190	57
Koilocyotos	10	35	7	18	8	12	38	23	33	14	31	9
CIN I	10	35	10	26	19	28	53	32	69	29	86	26
CIN II	3	10	6	15	6	9	28	17	42	17	20	6
CIN III	1	3	2	5	2	3	4	2	18	7	6	2

gnosen ASCUS plus CIN I–CIN III. Förutsättningen är naturligtvis att biopsimaterialet uppfattas som representativt; i vår studie har vi antagit att representativiteten varit lika god i samtliga diagnosgrupper.

Diagnosen ASCUS kan alltså jämföras med diagnosen CIN I i cytologiska prov för att tidigt upptäcka skivepitelförändringar på portio. Detta fynd är betydelsefullt för att styra den kliniska handläggningen av dessa fall.

Resultaten visar också att biopsi efter de cytologiska diagnoserna ASCUS och CIN I visar höggradig atypi (cancer in situ) i en mindre andel av fallen. Detta överensstämmer väl med vad som rapporterats i tidigare studier [2, 6–8]. Noteras bör också att en ASCUS-diagnos vid ett tillfälle bör följas av i första hand ny cytologi. Andelen fall med normal histopatologi efter en enstaka ASCUS-diagnos var 66 procent. Här inkluderas dock koilocyotos utan atypi i gruppen med normal histopatologisk bild.

Det finns emellertid en studie som visat att det kan vara motiverat med histopatologisk undersökning efter en enstaka ASCUS-diagnos i kombination med tidigare cytologiska förändringar [9].

Skillnader i åldersgrupperna

Vid en jämförelse av de olika åldersgrupperna framträder dock vissa skillnader. Andelen normala histopatologiska prov efter två ASCUS-diagnoser är betydligt större hos äldre kvinnor, vilket tyder på att en del fall av fysiologiska, atrofiska förändringar kan feltolkas som ASCUS i vaginalcytologi. Detta är också fallet vad gäller histopatologisk provtagning efter två gånger diagnostiserad lätt skivepitelatypi.

Som förväntat konstateras också koilocyotos framför allt hos yngre kvinnor. När det gäller skivepitelatypi föreligger dock ingen betydande skillnad mellan åldersgrupperna.

Enhetlig diagnostik bör eftersträvas

Det är fullt möjligt att kriterierna för diagnosen ASCUS varierar något olika

laboratorier emellan. Det är därför angeläget att sträva efter en så enhetlig diagnostik som möjligt. Det är också viktigt att man utgår från grundkriterierna; de tilläggs-kriterier i Bethesda-systemet där ASCUS blir en differentialdiagnos till atypi av högre grad bör tillämpas med försiktighet och motivera ytterligare klinisk uppföljning.

Detta bör beaktas inte minst vid utarbetande av nationella riktlinjer. Man bör här överväga dels att jämställa ASCUS med CIN I vad gäller uppföljning och klinisk handläggning, dels att reservera ASCUS-diagnosen för lätta cellförändringar.

Referenser

- Kurman RJ, Solomon D. The Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. New York: Springer-Verlag, 1994: 30–8.
- Davey D, Naryshkin S, Nielsen ML, Klaine TS. Atypical squamous cells of undetermined significance: interlaboratory comparison and quality assurance monitors. *Diagn Cytopathol* 1994; 11: 390–6.
- Andrews S, Hernandez E, Miyazawa K. Paired Papanicolaou smears in the evaluation of atypical squamous cells. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 747–50.
- Sidawy MK, Tabbara SO. Reactive change and atypical squamous cells of undetermined significance in Papanicolaou smear: a cytohistologic correlation. *Diagn Cytopathol* 1993; 9: 423–7.
- Lindheim SF, Smith-Nguyen G. Aggressive evaluation for atypical squamous cells in Papanicolaou smears. *J Reprod Med* 1990; 35: 971–3.
- Ridgley R, Hernandez E, Cruz C, Miyazawa K. Abnormal Papanicolaou smears after earlier smears with atypical squamous cells. *J Reprod Med* 1988; 33: 285–8.
- Rader JS, Rosezweig BA, Spirtas R, Padleckas R, Javaheri G, Gerardo L et al. Atypical squamous cells. A case-series study of the association between Papanicolaou smears results and human papillomavirus DNA genotype. *J Reprod Med* 1991; 36: 291–7.
- Young NA, Naryshkin S, Atkinson BF, Ehya H, Gupta PK, Kline TS et al. Interobserver variability of cervical smears with squamous-cell abnormalities: a Philadelphia study. *Diagn Cytopathol* 1994; 11: 352–7.
- 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.

Summary

Comparison of ASCUS and CIN I in vaginal cytology

Tomas Seidal, Penka Karakostova

Läkartidningen 2000; 97: 826–8.

A study is focused on the evaluation and comparison of the Bethesda ASCUS-diagnosis (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance) with the CIN I-classification (cervical intraepithelial neoplasia).

From 1996 to 1999 2070 cases were reported as being ASCUS, which represented 2.5 per cent of 81518 gynecological cases diagnosed during the same period. In 479 cases (23 per cent) a subsequent biopsy and/or endocervical curettage was performed. The control group was 740 (24 percent) of 3113 cases with CIN I diagnosis.

Out of these two groups only those cases were selected that had undergone biopsy after either ASCUS diagnosis (135 cases) or CIN I diagnosis (740 cases). Out of the 135 ASCUS cases 25 (19 per cent) showed condylomata, 39 (29 per cent) cervical intraepithelial neoplasia (CIN I) and 20 (14 per cent) CIN II–III. No case of carcinoma was detected after histological examination.

The control group of 740 cases included 102 (14 per cent) with condylomata, 208 (28 per cent) with CIN I and 118 (16 per cent) with CIN II–III.

Among patients with an ASCUS diagnosis after cytology and subsequent cervical biopsy 43 per cent had cervical intraepithelial neoplasia, either CIN I or CIN II–III, as against 44 per cent in the control group.

These findings indicate that ASCUS cytologically defines a group of patients with or at risk for developing of a squamous intraepithelial lesion.

Correspondence: Tomas Seidal, Värmland Laboratory for Clinical Pathology and Cytology, Centralsjukhuset, SE-651 85 Karlstad, Sweden.

E-mail: tomas.seidal@liv.se