

448 F. Alameda^a
 I. Soler^a
 S. Albert^a
 E. Romero^a
 L. Gimferrer^a
 P. Fusté^b
 G. Mancebo^b
 M. Conangla^a
 M.D. Ferrer^a
 R. Carreras^b
 S. Serrano^a

^aServicio de Anatomía Patológica. Universitat Autònoma. Hospital del Mar. Barcelona. ^bServicio de Obstetricia y Ginecología. Universitat Autònoma de Barcelona. Hospital del Mar. Barcelona. España.

Correspondencia:

Dr. F. Alameda.
 Servei de Patologia. Hospital del Mar.
 Pg. Marítim, 25-29. 08003 Barcelona. España.
 Correo electrónico: 86780@imas.imim.es

Fecha de recepción: 24/2/03

Aceptado para su publicación: 2/9/03

Atipia citológica de significado incierto en células escamosas. Importancia del seguimiento de las pacientes. Relación con la edad y las células metaplásicas

Atypical squamous cells of undetermined significance. Importance of patient follow-up and relation with age and metaplastic cells

F. Alameda, I. Soler, S. Albert, E. Romero, L. Gimferrer, P. Fusté, G. Mancebo, M. Conangla, M.D. Ferrer, R. Carreras y S. Serrano.
 Atipia citológica de significado incierto en células escamosas. Importancia del seguimiento de las pacientes. Relación con la edad y las células metaplásicas.

RESUMEN

Objetivos: Evaluar la importancia de la edad y de las células sobre las que asientan las lesiones de atipia citológica de significado incierto en células escamosas (ASCUS) en relación con la evolución de la lesión.

Material y método: Revisión de las citologías correspondientes a 296 pacientes diagnosticadas de ASCUS (ASC-US y ASC-H), desde 1995 a 1999 en el Servicio de Patología del Hospital del Mar de Barcelona. Evaluación de la aparición de displasia de cualquier grado en uno de los controles posteriores, en relación con los antecedentes, con el tipo de células sobre las que asientan los cambios, y con la edad de las pacientes.

Resultados: *Antecedentes:* La tasa de aparición de lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL) es variable y no tiene relación con los

antecedentes de la paciente. La tasa de aparición de lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL) muestra un aumento lineal en relación con la gravedad de los antecedentes. *Edad:* Se observa mayor tasa de aparición de LSIL en mujeres menores de 45 años y mayor tasa de aparición de HSIL en mujeres mayores de 45 años, pero las diferencias no son estadísticamente significativas. *Células escamosas inmaduras:* Se observa mayor tasa de aparición de lesión escamosa intraepitelial (SIL) de cualquier grado cuando los cambios asientan sobre células escamosas inmaduras, pero las diferencias no son estadísticamente significativas.

Conclusiones: Sí parecen tener importancia los antecedentes en relación con la recidiva de la lesión. Pese a que la tasa de aparición de HSIL es baja, aumenta en relación con la gravedad de los antecedentes. La identificación de una citología ASCUS en una paciente con antecedentes de

displasia puede marcar la progresión-evolución del proceso displásico. Parece, además, que HSIL es más frecuente cuando ASCUS asienta sobre células escamosas inmaduras. Nuestros datos favorecen esta hipótesis, a pesar de que las diferencias no son estadísticamente significativas. Respecto a la edad, nuestro estudio confirma los datos establecidos previamente en la bibliografía. Por fin, parece importante el hecho de realizar controles citológicos al menos durante los primeros 2 años, dado que la tasa de aparición de HSIL es mayor en este período.

PALABRAS CLAVE

ASCUS. Seguimiento. Células escamosas inmaduras. Posmenopáusicas.

SUMMARY

Objective: We studied the development of atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) and their importance depending on the dysplastic antecedents of the patient, age, and the type of the cell with atypia.

Material and method: We reviewed pap smears from 296 patients with a diagnosis of ASCUS, including ASC-US and ASC-H, diagnosed between 1995 and 1999 in the Department of Pathology of Hospital del Mar. The subsequent development of any grade of dysplasia was evaluated in relation to antecedents, the type of cell with atypia, and patient age.

Results: *Antecedents:* The development of low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL) was variable and was not related to the patient's previous history. The development of high-grade intraepithelial lesions (HSIL) showed a linear increase related to the severity of the antecedents. *Age:* The rate of LSIL was higher in women aged less than 45 years and that of HSIL was higher in women aged more than 45 years, but these differences were not statistically significant. *Immature squamous cells:* The rate of SIL of any

grade was higher when the nuclear atypia developed in metaplastic cells, but these differences were not statistically significant.

Conclusions: Antecedents seem to play an important role in lesion recurrence. Although the rate of HSIL is low, it increases according to the severity of previous lesions. The identification of ASCUS in women with a history of dysplasia may condition the progression and outcome of the dysplastic process. Moreover, HSIL seem to be more frequent when ASCUS develop in immature squamous cells. Although our results are not statistically significant, our data lend support to this hypothesis. Our findings confirm previous data concerning age reported in the literature. Because the rate of HSIL is higher in the first two years after diagnosis, cytological follow-up should be performed during this period.

KEY WORDS

ASCUS. Follow up. Immature squamous cells. Postmenopausal women.

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de ASCUS (*atypical squamous cells of undetermined significance*) sigue siendo un diagnóstico controvertido, de tal forma que la incertidumbre respecto a la actitud clínica a seguir, en especial si no se tienen determinaciones de la presencia del virus de papiloma humano (VPH), sigue siendo un hecho. ASCUS se definió, en su momento, como la presencia de cambios celulares marcados que no podían clasificarse como lesiones escamosas. Posteriormente, se redefinieron estos cambios como no atribuibles a cambios reactivos, de modo que serían sospechosos de proceso displásico, pero que cuantitativa o cualitativamente no podían ser clasificados como tales. Dado que en la actualidad se acepta que las LSIL son atribuibles a infecciones por VPH, la clasificación de Bethesda de 2001 destaca la importancia de detectar HSIL creando, por ello, una nueva categoría de ASCUS, el llamado ASC-H como atipia sugestiva de SIL de alto grado y dejando una categoría «equivoca» ASC-US, que incluiría

450 los casos no sugestivos de SIL de alto grado. El ASC-H constituiría entre el 5 y el 10% de todos los ASC¹.

El tratamiento de pacientes con atipia dependería de si es posible subcategorizar dicha atipia entre ASC-H o ASC-US, de forma que las pacientes con ASC-US deberían ser controladas solamente con citologías periódicas y las pacientes con ASC-H deberían someterse a evaluación colposcópica². Según algunos autores³ no existen criterios morfológicos claros que permitan diferenciar entre ASC-H y ASC-US. Además, ASC-H no refleja una entidad única (incluye neoplasia cervical intraepitelial-II [CIN-II] y CIN-III), y no hay concordancia en la interpretación³.

Es posible que, desde el punto de vista práctico, las pacientes con atipia deban tratarse con determinaciones de VPH⁴ en vez de citologías repetidas. El Informe ASCUS-LSIL TRIAGE STUDY (ALTS) concluyó que la práctica de determinaciones de VPH refería aproximadamente el mismo número de mujeres a la colposcopia que la citología repetida, pero que la práctica de determinaciones de VPH era mucho más sensible que la citología para la identificación de CIN-III⁵. Este concepto ha sido corroborado en estudios posteriores.

Estos hechos parecen claros pero no resuelven los problemas que crea el diagnóstico de atipia citológica en aquellos medios donde no es posible realizar determinaciones de VPH con técnicas fiables. En estos medios, el control de las pacientes con ASCUS sigue realizándose mediante estudios citológicos periódicos. En este contexto hemos situado nuestro trabajo.

MATERIAL Y MÉTODO

Se revisan las citologías correspondientes a 296 pacientes diagnosticadas de ASCUS, sugestivo de displasia (ASC-US junto con ASC-H de la clasificación actual de Bethesda) durante los años 1995 a 1999, ambos inclusive, en el Servicio de Patología del Hospital del Mar de Barcelona, con objeto de establecer en nuestra casuística algunos aspectos clínicos y morfológicos de esta enfermedad, en relación con su evolución. Todas las pacientes fueron sometidas a colposcopia y toma de biopsia cuando la colposcopia era patológica.

Los controles citológicos se establecieron en los periodos siguientes: primer control a los 3-6 meses del

diagnóstico; segundo control a los 7-12 meses del diagnóstico; tercer control a los 13-24 meses del diagnóstico; cuarto control a los 25-36 meses del diagnóstico; quinto control a los 37-48 meses del diagnóstico, y sexto control a los 49-60 meses del diagnóstico.

Se ha evaluado la aparición de displasia de cualquier grado en un control posterior cualquiera al diagnóstico de ASCUS, en relación con los antecedentes de la paciente, en relación con si los cambios diagnósticos de ASCUS asentaban sobre células escamosas maduras o inmaduras y en relación con la edad de las pacientes.

Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba de la χ^2 o, alternativamente, con la prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS

La distribución por edades se expresa en la tabla 1. La media de edad fue de 37 años con extremos entre 17 y 81. La mayoría de las pacientes son menores de 45 años. La tabla 2 muestra la edad en relación a los antecedentes de las pacientes.

En general, 215 de las pacientes no tenían antecedentes conocidos y 81, sí. De estas últimas, los antecedentes más frecuentes eran LSIL (55 casos), situados dentro del grupo de edad de premenopáu-

Tabla 1 Pacientes con ASCUS. Edades

Edad	N.º casos
Menor 45 años	163
46-55 años	32
Mayor 55 años	26
Desconocido	75
Total	296

Tabla 2 Edad en relación con antecedentes

Antecedente	Edad			T
	< 45	46-55	> 55	
No	130	47	38	215
ASCUS	2	2	1	5
LSIL	43	6	6	55
HSIL	13	2	6	21
Total	188	57	51	296

Tabla 3a Antecedentes y seguimiento. Pacientes que acudieron, al menos, a un control dentro de los 2 años siguientes al diagnóstico

<i>Control de seguimiento</i> <i>Antecedentes</i>	<i>Seguimiento</i> No (%)	ASCUS (%)	LSIL (%)	HSIL (%)	DESC (%)	<i>Total</i>
No	92 (42,8)	21 (9,8)	33 (15,3)	11 (5,1)	58 (26,9)	215
ASCUS	3 (60)	1 (20)	0	1 (20)	0	5
LSIL	25 (45,4)	4 (7,3)	12 (21,8)	7 (12,7)	7 (17,7)	55
HSIL	10 (47,6)	1 (4,8)	2 (9,5)	4 (19,1)	4 (19,1)	21
Total	130 (43,9)	27 (9,1)	47 (15,9)	23 (7,8)	69 (23,3)	296

Tabla 3b Antecedentes y seguimiento. Aparición de HSIL en el seguimiento durante los primeros 2 años a partir del diagnóstico en pacientes que acudieron a todos los controles

<i>Seguimiento</i>	<i>Antecedentes</i>			<i>Total</i>
	<i>No antecedentes</i>	LSIL	HSIL	
No HSIL	43 (87,8%)	19 (82,6%)	3 (50%)	65 (83,3%)
HSIL	6 (12,2%)	4 (17,4%)	3 (50%)	13 (16,7%)
Total	49	23	6	78

p > 0,05.

Tabla 3c Antecedentes y seguimiento. Pacientes en los que apareció HSIL durante los primeros 2 años, y que acudieron al menos a un control

<i>Seguimiento</i>	<i>Antecedentes</i>			<i>Total</i>
	<i>No antecedentes</i>	LSIL	HSIL	
No HSIL	143 (94,1%)	42 (87,5%)	12 (75%)	197 (91,2%)
HSIL	9 (5,9%)	6 (12,5%)	4 (25%)	19 (8,8%)
Total	152	48	16	216

p > 0,05.

sicas (menores de 45 años). Todas las pacientes con HSIL habían sido tratadas quirúrgicamente. La tabla 3 muestra los datos del seguimiento: 69 de las pacientes no acudieron a ningún control (23,3%) posterior al diagnóstico de ASCUS y 227 acudieron al menos a un control. Un total de 130 pacientes se negativizó (43,9%); en 27 permanecieron las alteraciones diagnósticas de ASCUS (9,1%); en 47 apareció LSIL (15,9%), y en 23, HSIL (7,8%). La tasa de aparición de displasia de cualquier grado es, en esta serie, del 23,7%. De las pacientes que no tenían antecedentes, en 33 (15,3%) se observó aparición de LSIL en un momento del seguimiento, y en 11, HSIL (5,1%). De las pacientes que tenían el antecedente de LSIL, 12 (21,8%) mostraron aparición de LSIL en un momento del seguimiento, y siete (12,7%) la aparición de HSIL. De las pacientes con antecedentes de HSIL, dos (9,5%) mostraron aparición de LSIL y cuatro (19,1%) de HSIL. La tasa de aparición de LSIL es variable y no parece tener relación directa con los antecedentes (el 15,3, el 21,8 y el 9,5% en las pacientes sin antecedentes, con antecedentes de LSIL o de HSIL, respectivamente). Sin embargo, se observó un aumento lineal del riesgo de aparición de displasia

de alto grado en el seguimiento de las pacientes con ASCUS en relación con la gravedad del antecedente (el 5,1, el 12,7 y el 19,1% en las pacientes sin antecedentes, con antecedentes de LSIL o de HSIL, respectivamente).

Las pacientes que realizaron controles estrictos durante los primeros 2 años (es decir, tres controles) fueron 78. En la tabla 3b se muestran los resultados del seguimiento en estas pacientes en relación con sus antecedentes. Se observó HSIL en el 50% de las pacientes con antecedente de HSIL. Estas pacientes son tres. En dos de ellas el HSIL apareció en el primer control citológico después de la conización y en la tercera, en el tercer control efectuado a los 12 meses de la conización. Estos 3 casos deben considerarse como persistencia de la lesión y no como aparición de un nuevo HSIL. Tres pacientes más tenían antecedentes de HSIL tratado quirúrgicamente. Una de ellas mostró LSIL en el seguimiento y las otras dos se negativizaron.

En la tabla 3c se muestran los resultados del seguimiento en relación con los antecedentes en pacientes que acudieron al menos a un control durante los primeros 2 años posteriores al diagnóstico.

Tabla 4 Células escamosas inmaduras y seguimiento

Seguimiento	Escamosas	Escamosas inmaduras	Total
No	99 (45,6%)	31 (39,2%)	130 (43,9%)
ASCUS	16 (7,4%)	11 (13,9%)	27 (9,1%)
LSIL	35 (16,1%)	12 (15,2%)	47 (15,9%)
HSIL	14 (6,5%)	9 (11,4%)	23 (7,8%)
Desc.	53 (24,4%)	16 (20,3%)	69 (23,3%)
Total	217	79	296

Tabla 5 Edad y seguimiento

Control de edad Seguimiento	< 45	Edad 46-55	> 55	Total
No	97 (51,6%)	19 (33,3%)	14 (27,4%)	130
ASCUS	16 (8,51%)	7 (12,3%)	4 (7,8%)	27
LSIL	36 (19,1%)	6 (10,%)	5 (9,8%)	47
HSIL	16 (8,51%)	2 (3,5%)	5 (9,8%)	23
Descon.	23 (12,23%)	23 (40,35%)	23 (45,1%)	69
Total	188	57	51	296

p > 0,05.

Éstas son un total de 216 pacientes. De las pacientes que tenían antecedentes de HSIL, cuatro (23,5%) desarrollaron HSIL. En resumen, 19 de los 23 casos de HSIL fueron diagnosticados durante los primeros 2 años posteriores al seguimiento del ASCUS.

En la tabla 4 se muestra la relación entre las lesiones que asientan sobre células escamosas, maduras o inmaduras y la persistencia/progresión de la lesión. Se observa una mayor aparición de SIL de cualquier grado en los casos en que el ASCUS asentaba sobre células escamosas inmaduras, pero las diferencias entre los grupos no son estadísticamente significativas.

En la tabla 5 se muestra la relación entre la edad y la persistencia/progresión de la lesión. Se observa algo más de aparición de LSIL en mujeres menores de 45 años y mayor aparición de HSIL en mujeres mayores de 55 años, pero las diferencias entre los grupos no son estadísticamente significativas.

DISCUSIÓN

Se elimina el ASCUS favorecedor de proceso reactivo como tal, distinguiéndolo del ASCUS favo-

recedor de proceso displásico en un intento de acotar con mayor precisión a las pacientes que deben ser seguidas. En la última reunión de Bethesda, se subclasifica el ASCUS como indeterminado (ASC-US), o como no excluyente de SIL de alto grado (ASC-H)¹ basando esta distinción en determinaciones de VPH⁴.

Así, Chang et al⁷, en 1999, demuestran, en las pacientes de las que obtienen datos de seguimiento, una mayor persistencia de SIL, de bajo y de alto grado, en pacientes con diagnóstico de ASCUS favorecedor de SIL llegando a tasas de aparición de HSIL del 60%.

Los resultados de esta serie son similares a los reportados previamente en otras series, si bien en comparación con nuestros datos⁸, se observa un aumento de la cantidad de pacientes con controles posteriores al diagnóstico de ASCUS, y una disminución de la frecuencia de displasia de cualquier grado (el 38,5% en la serie anterior⁸ frente al 23,7% en la serie actual). Ello quizá es debido a una mayor precisión en el diagnóstico de ASCUS y de displasia.

Si bien la tendencia actual es proceder a la determinación de VPH⁴ como criba previa a la colposcopia y para intentar subclasificar los dos grupos de atipia (ASC-US y ASC-H), en ninguna de las pacientes se realizó la determinación de VPH y en consecuencia todas las pacientes fueron sometidas a colposcopia y seguidas mediante tomas citológicas.

Parece un hecho cierto que se observa mayor aparición de SIL de cualquier grado en pacientes con diagnóstico previo de ASCUS, que en pacientes sin antecedentes. El seguimiento de estas pacientes muestra una tasa de aparición de SIL del 10,3 al 43%^{9,10}.

En esta serie la tasa de aparición de SIL de cualquier grado en pacientes sin antecedentes es de 23,7%. La tasa de aparición de LSIL es variable y no parece tener relación directa con los antecedentes (el 15,3, el 21,8 y el 9,5% en las pacientes sin antecedentes, o con antecedentes de LSIL o HSIL, respectivamente), pero la tasa de aparición de HSIL muestra un aumento lineal en relación con la gravedad de los antecedentes (el 5,1, el 12,7 y el 19,1% en las pacientes sin antecedentes, con antecedentes de LSIL o de HSIL, respectivamente), si bien en las pacientes con antecedentes de HSIL, la aparición de ASCUS y posterior HSIL en controles inmediatamente efectuados después del tratamiento, debe evaluar-

se como persistencia de la lesión. Estos datos difieren de los que nosotros mismos publicamos previamente¹¹, probablemente porque en la serie anterior no hacíamos distinción entre los tipos distintos de ASCUS. Apuntábamos, sin embargo, que la identificación de una citología ASCUS en una paciente con antecedentes de displasia puede marcar la progresión-evolución del proceso displásico¹².

Cuando los cambios de HSIL aparecen en citologías de controles posteriores a la práctica de un LLETZ o conización, debe pensarse que se trata de una persistencia de la lesión tratada y no de una nueva lesión. Una evidencia en favor de una nueva lesión sería el hecho de no detectar presencia de VPH en un control posterior a la cirugía, utilizando técnicas de detección de VPH estandarizadas y fiables, y aparición posterior de HSIL. Sin embargo, creemos que es importante resaltar el hecho de que la tasa de aparición de HSIL en controles posteriores al tratamiento quirúrgico en pacientes con antecedentes de HSIL tratado, dada la ausencia o imposibilidad de la práctica de determinaciones de VPH en algunos medios, ya que permite identificar a las pacientes con persistencia de lesión.

Las células sobre las que asientan los cambios citológicos que llevan al diagnóstico de ASCUS, también parecen tener importancia respecto a la aparición de SIL y en concreto de HSIL¹³. Parece, pues, que cuando estos cambios asientan sobre células escamosas inmaduras el porcentaje de aparición de HSIL es muy alto¹⁴, mayor que cuando los cambios aparecen en células escamosas maduras¹⁵. Nuestros datos demuestran que cuando las lesiones asientan sobre células escamosas inmaduras se observa una

mayor aparición de HSIL que cuando las lesiones asientan sobre células escamosas maduras, pero las diferencias entre los grupos no son estadísticamente significativas (tabla 4).

Otro de los parámetros estudiados es la edad de las pacientes. En 2001, Keating et al¹⁶ estudiaron el significado de ASCUS en 941 pacientes pre, peri y posmenopáusicas con un seguimiento de 2 años, llegando a la conclusión de que las pacientes peri y posmenopáusicas tienen porcentajes de SIL más elevados.

Nuestros datos se orientan en el mismo sentido: observamos mayor aparición de LSIL en mujeres menores de 45 años y mayor aparición de HSIL en aquellas mayores de 55 años, pero las diferencias entre los grupos no son estadísticamente significativas.

Parece importante llevar a cabo controles citológicos al menos durante los primeros 2 años posteriores al diagnóstico de ASCUS, dado que la tasa de aparición de SIL es alta en este período y la tasa de abandonos es inferior. En nuestra casuística, el 82% de los HSIL aparecieron en los primeros 2 años posteriores al diagnóstico de ASCUS (incluyendo los casos de persistencia de la lesión). Éste es un dato que apuntábamos previamente⁸ en una serie en la que la tasa de abandono era muy superior a la actual, de ahí que enfatizáramos la importancia del control durante el primer año.

AGRADECIMIENTO

Queremos expresar nuestro agradecimiento a Joan Vila, por el estudio estadístico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of cervical cytology. Consensus statement. JAMA 2002;287:2114-9.
2. Wright TC, Cox JT, Stewart Massad L, Twigg LB, Wilkinson EJ. 2001 Consensus Guidelines for the Management of Woman with Cervical Cytological Abnormalities. JAMA 2002;287: 2120-9.
3. Berek JS. Simplification of the New Bethesda 2001 Classification System. Am J Obstet Gynecol 2003;188:52-5.
4. Stoter MH. New Bethesda terminology and evidence based management guidelines for cervical cytology findings. JAMA 2002;287:2140-1.
5. Solomon D, Schiffman M, Tarone K. ASCUS-LSIL triage Study (ALTS). Conclusions reaffirmed: response to a November 2001 commentary. Obstet Gynecol 2002;99:671-4.
6. Bollmann R, Mehes G, Torka K, Speich N, Schmitt C. Determination of features indicating progression in atypical squamous cells with undetermined significance. Cancer (Cancer Cytopathol) 2003;99:113-7.

- 454
7. Chang Chien CC, Lin H, Eng HL, Chang WK. Clinical implications of atypical squamous cells of undetermined significance with or without favoring high-grade squamous intraepithelial lesions on cervical smears [abstract]. *Changgeng Yi Xue Za Zhi* 1999;22:579-85.
 8. Alameda F, Conangla M, Cañas A, Castellanos E, Carreras R. Cytologic atypia. Clinical significance and follow-up recommendations. *Acta Cytol* 1997;41:504-6.
 9. Davey DD, Naryshkin S, Nielsen ML, Kline TS. Atypical squamous cells of undetermined significance: interlaboratory comparison and quality assurance monitors. *Diagn Cytopathol* 1994;11:390-6.
 10. Lousuebsakul V, Knutsen SM, Gram IT, Akin MR. Clinical impact of ASCUS. A cytologic comparison. *Acta Cytologica* 2000;44:23-30.
 11. Alameda F, Fusté P, Conangla M, Gimferrer L, Soler I, Antom MT, et al. ASCUS: comparative follow-up results related to previous SIL diagnosis. *Eur J Gynecol Oncol* 2000;21:81-3.
 12. Alameda F, Fusté P, Carreras R, Serrano S. Diagnóstico citológico ASCUS: su valor en pacientes con antecedentes de lesiones escamosas intraepiteliales. *Med Clin (Barc)* 1998;20:799-800.
 13. Shelis LA, Wilbur DC. ASCUS Stratification of the risk of association with, or progression to, squamous intraepithelial lesions based on morphological subcategorization. *Acta Cytologica* 1997;41:1065-72.
 14. Dvorak KA, Finnemore M, Maksem JA. Histology correlation with ASCUS and LSIL cytology diagnoses. An argument to ensure ASCUS follow-up that is as aggressive as that for SIL. *Diagn Cytopathol* 1999;21:292-5.
 15. Gupta D, Kannan V, Komarony-Hiller G, Kline TS. ASCUS mature metaplastic type. Cytologic diagnosis and follow-up. *Acta Cytologica* 2001;45:192-6.
 16. Keating JT, Wang HH. Significance of a diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance for papanicolaou smears in premenopausal and postmenopausal women. *Cancer* 2001;93:100-5.