● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، سال ششم، شمارهٔ ۳ (پی‌درپی ۲۳)، صفحه ۲۱ الی ۲۵، تابستان ۱۳۸۳
دریافت:۸۱/۱۰/۱، پذیرش: ۸۱/۱۲/۲۰

مقایسه یافته های غیرطبیعی سیتولوژی با هیستولوژی سرویکس

دکتر نساء اصنافی[۱*]، دکتر شهریار شفائی[۲]، دکتر شهروز عبدالملکی [۳]

۱- استادیار گروه زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی بابل ۲- استادیار گروه پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی بابل ۳- متخصص زنان و زایمان

سابقه و هدف: پاپ اسمیر اولین اقدام تشخیص ضایعات بیش تهاجمی سرویکس محسوب می شود که دارای دقت تشخیصی ۸۵٪ می باشد و کولپوسکوپی همراه با بررسی هیستولوژی جهت تشخیص قطعی این ضایعات انجام می گیرد. هدف از این مطالعه، بررسی یافته های غیرطبیعی سیتولوژی در پاپ اسمیر و مقایسه آن با یافته های هیستولوژی بدست آمده از بیوپسی سرویکس به دنبال کولپوسکوپی می باشد.

مواد و روشها: این مطالعه مقطعی به روش غیر تصادفی آسان بر روی مراجعه کنندگان به درمانگاه زنان بیمارستان یحیی نژاد بابل انجام گردید. از بین ۷۰۵۰ پاپ اسمیر، بیماران با سیتولوژی غیر طبیعی تحت کولپوسکوپی و بیوپسی قرار گرفتند و یافته های سیتولوژی با هیستولوژی آنان مقایسه گردید.

یافته‌ها: از کل بیماران ۱/۰٤ ٪ (۷٤ مورد) پاپ اسمیر غیر طبیعی داشتند که ۷۹٪ (۵۸نفر) دچار آتیپی واکنشی و ۲۱٪ آنان دچار ضایعات پیش تهاجمی و سرطانی بودند و فراوانی کانسر در بین کلیه مراجعین ۰/۲۲٪ بوده است . همچنین در بررسی هیستولوژی بیماران ۸۷/۸٪ (٦۵ بیمار) دارای سرویسیت مزمن با یا بدون متاپلازی اسکواموس غیر بالغ بودند و ۱۲/۲٪ بقیه (۹ نفر) دارای ضایعات پیش تهاجمی سرویکس بودند(۵/٤٪ LSIL، ۱/٤٪ HSIL، ۵/٤٪ Carcinoma) ارتباط معنی داری بین نتایج حاصل از سیتولوژی و هیستولوژی وجود داشت($p<0/05$).

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج این مطالعه حتی در موارد تغییرات واکنشی و ترمیمی پاپ اسمیر باید ارزیابی تکمیلی بصورت کولپوسکوپی و نمونه برداری از سرویکس جهت تشخیص قطعی بعمل آید.

واژه‌های کلیدی: *پاپ اسمیر، کولپوسکوپی، ضایعات پره کانسر، اسکواموس سل کارسینوما.*

مقدمه

سرویکس اساساً از دو نوع اپی تلیوم متفاوت سنگفرشی و استوانه ای تشکیل شده که قسمت ما بین این دو، منطقه انتقالی Transitional Zone نام دارد (۱). مهمترین منشاء ضایعات پیش سرطانی و سرطانی به شمار می آید (۲و۱). کشیدن سیگار، رژیم غذائی، HPV از عوامل مؤثر در ایجاد کارسینوم سرویکس است(۳). نقش HPV خصوصاً نوع ۱۶ و ۱۸ و۳۱ (نوع با پتانسیل بدخیمی بیشتر) و نوع ۶ و ۱۱ و۳۵ (با پتانسیل بدخیمی کمتر که بیشتر با کوندیلوما و ضایعات پیش سرطانی با درجه پائین در ارتباط هستند)، غیر قابل انکار است(۲و۱). در سیستم Bethesda III اختلالات مربوط به سلولهای غددی به دو گروه تقسیم می شوند(۳):

۱-AGGUS: سلولهای غددی آتیپیک با اهمیت نامشخص: Atypical Glandular Cell of Undetermined significance.

۲- آدنوکارسینوم درمحل(AISAdeno Carcinema Insitue) که حدوداً ۵۰٪ این بیماران مبتلا به CIN سنگفرشی هم هستند.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1383.6.3.4.8]

بر اساس سیستم Bethesda III ضایعات سنگفرشی که بطور بالقوه پیش بدخیم هستند در سه طبقه مختلف ASCU[1]، LSIL[2] و HSIL[3] قرار دارند(۴).

تشخیص به وسیله نمونه برداری از سرویکس با Cyto brush و کورتاژ اندوسرویکس و در نهایت مخروط برداری انجام می شود(۴). شیوع Ascus متنوع و ۲۵-۳٪ کل پاپ اسمیرها را در مراکز مختلف تشکیل می دهد شانس وجود CIN1 در Ascus ۲۰-۱۰٪ و در CIN2,3 ۵-۳٪ می باشد تشخیص زودرس و درمان اولیه این ضایعات پیش تهاجمی برای جلوگیری از پیشرفت بیماری به طرف سرطان تهاجمی بسیار اساسی می باشد(۴).

متداولترین تست غربالگری پاپ اسمیر می باشد که با حساسیت ۸۵٪ و ویژگی ۹۵٪ است (۵) و شانس منفی کاذب در یک بار نمونه برداری ۲۰٪ و اگر چند بار تکرار گردد ۲-۱٪ است (۶). در تفسیر پاپ اسمیر نمونه های غیر رضایت بخش حتماً باید تکرار گردد (۷). حساسیت تست HPV ۹۵/۹٪ برای یافتن CIN 2 و ۹۶/۳٪ برای یافتن CIN 3 است. با توجه به مطلب فوق، در حال حاضر پیشنهاد می شود که در Ascus ابتدا تست HPV انجام شود و سپس در صورت مثبت بودن تست کولپوسکوپی انجام گردد و اگر تست منفی است، پاپ اسمیر سالانه انجام شود(۳).

مطالعات مشابه دیگری نیز انجام شده که ۲۲/۲٪ خانمهای با پاپ اسمیر غیر طبیعی که تحت کولپوسکوپی قرار گرفتند دارای CIN I و یا III , II بوده اند(۸). گرچه به علت اثرات مثبت غربالگری پاپ اسمیر شیوع سرطان سرویکس در آمریکا کاهش یافته اما درکشورهای جهان سوم به دلیل اینکه برنامه بیماریابی کامل در این مورد وجود ندارد هنوز سرطان سرویکس یک علت مهم مرگ و میر زنان محسوب می شود، با وجود این در آمریکا در سال ۲۰۰۲، ۱۳ هزار مورد جدید سرطان سرویکس با سن متوسط ۵۲/۲ سال تشخیص داده شد که منجر به مرگ ۴۱۰۰ نفر در آن سال شده است(۴). با توجه به اهمیت سرطان سرویکس و نیز اهمیت پاپ اسمیر در بـیماریابی اولیه آن بـر آن شـدیم تا بیماران با پاپ اسمیر غیر طبیعی را تحت بررسی با کولپوسکوپی و بیوپسی قرار داده تامیزان هیستولوژی غیرطبیعی آنها مشخص گردد. هدف از این مطالعه مقایسه نتایج سیتولوژی غیر طبیعی با هیستولوژی آنها در نمونه های بافتی بدست آمده در بیمارستان شهید یحیی نژاد بابل در طی سالهای۸۰-۷۸ می باشد تامشخص شودکه آیا قدرت تشخیصی پاپ اسمیر قابل مقایسه بابررسی هیسترولوژیک سرویکس می باشد.

مواد و روشها

این مطالعه، مقطعی بصورت غیر تصادفی آسان بر روی بیماران مراجعه کننده به درمانگاه تخصصی زنان و زایمان بیمارستان شهید یحیی نژاد بابل در سال ۸۰-۷۸ انجام شد. از بین ۷۰۵۰ مورد پاپ اسمیر انجام شده ۷۴ بیمار که دارای پاپ اسمیر غیر طبیعی بودند وارد مطالعه شدند. تمام بیمارانی که در پاپ اسمیر، دارای متاپلازی آتیپیک نارس، آتیپی خوش خیم سلول غیر طبیعی و کراتینیزاسیون و پاراکراتوز گزارش شده بود طبق طبقه بندی Bethesta تحت عنوان Reactive and Reparative changes یا آتیپی پی واکنشی دسته بندی شدند و بیمارانی که دارای ASCUS ، HSIL, LSIL و کارسینوما بودند جزء دسته اپی تلیوم غیر طبیعی تقسیم شدند و این دو دسته جمعاً ۷۴ مورد پاپ اسمیر غیر طبیعی را تشکیل می دادند. همه این۷۴ بیمار تحت کولپوسکوپی قرار گرفتند و زیر دید کولپوسکوپ از مناطق با Aceto white Epithelium که با شستشوی با اسید استیک ۵٪ بصورت اپیتلیوم سفید در می آید و از مناطق با Leuko Plakia که در آن پلاک های سفید با کولپوسکوپ قبل از شستشو با اسید استیک دیده می شود و نیز از محل های Punctuation در سرویکس که ناشی از مویرگ های متسع شده در سطح می باشد و همچنین مناطق موزائیک که ناشی از مویرگهای انتهائی است که اپی تلیوم استووایت را به منطقه موزائیکی تقسیم کرده اند و همچنین از مناطق با طرح عروقی غیر طبیعی و نیز از هر نقطه مشکوک به بدخیمی بیوپسی تهیه گردید. همچنین کورتاژ آندوسرویکس نیز با کورت نواک و یا کورت شماره صفر بعمل آمد و نمونه آن برای پاتولوژی ارسال گردید و سپس نتایج سیتولوژی و هیستولوژی با استفاده از آزمون آماری x^2 تجزیه و تحلیل و $p<۰/۰۵$ معنی دار تلقی شد.

1. (Atypical Squamous cell of undetermined significance cell)

2. Low grade Squamous Intraepithlial (Lesion)

3. High grade Squamous Intraepithelial Lesion)

[DOR: 20.1001.1.15614107.1383.6.3.4.8]

یافته‌ها

در بین ۷۰۵۰ مورد پاپ اسمیر انجام شده ۱/۰۴ ٪ یعنی تعداد ۷۴ نفر دارای پاپ اسمیر غیر طبیعی بودند. ولی تنها ۰/۲۲٪ از تمامی پاپ اسمیر مورد بررسی، دچار ضایعات پره کانسر و کانسر سرویکس بوده اند. میانگین سن بیماران (۱۱/۵±۴۲/۲) سال با حداقل ۲۲ و حداکثر ۷۵ سال برآورد گردید. در بررسی سیتولوژی این بیماران مشخص شد که ۵۸ بیمار (۷۹٪) در دسته Reactive & Reparative changes قرار دارند (جدول ۱) و ۱۶ بیمار (۲۱٪) دچار اپی تلیال غیر طبیعی می باشند که شامل ۸ مورد (۱۱٪) LSIL ، ۴ مورد (۵٪) ASCUS، ۳ مورد (۴٪) کارسینوم و یک مورد (۱٪) HSIL می باشد. در حالیکه در بررسی هیستولوژی این افراد با پاپ اسمیر غیر طبیعی، ۶۵ نفر دارای سروسیت مزمن با یا بدون متاپلازی نارس بودند و (۹ نفر) ۱۲٪ این بیماران دارای ضایعات پیش تهاجمی یا تهاجمی سرویکس هستند که شامل ۴ مورد (۵/۴٪) LSIL، ۱ مورد (۱/۴٪) HSIL، ۴ مورد (۵/۴٪) کارسینوما می باشد. و نیز در بررسی یافته های هیستولوژیک حاصل از کورتاژ اندوسرویکس مشخص شد که در ۳٪ (۲مورد) آدنوکارسینوم وجود داشت (جدول ۲).

نکته قابل توجه اینکه ۴ مورد (۵٪) از بیمارانیکه در سیتولوژی گزارش آتیپی واکنشی داشتند در هیستولوژی LSIL گزارش شده بود. ۱ مورد از بیمارانیکه در سیتولوژی ASCUS گزارش شده بود در (هیستولوژی) کارسینوم گزارش گردید. بین نتایج حاصل از سیتولوژی و هیستولوژی ارتباط معنی دار وجود دارد($p<0/05$).

جدول ۱ : توزیع درصد فراوانی انواع تغییرات واکنشی و ترمیمی (آتی پی واکنشی) در پاپ اسمیر غیر طبیعی مراجعه کنندگان به درمانگاه زنان بیمارستان یحیی نژاد بابل، (۸۰-۱۳۷۸)

تغییرات واکنشی و ترمیمی	فراوانی (٪)
آتی پی خوش خیم سلولی غیرطبیعی+متاپلازی نارس	۲۲ (٪۳۰)
متاپلازی نارس + کراتینیزاسیون	۱۹(٪۲۶)
آتی پی خوش خیم سلولی غیرطبیعی + کراتینیزاسیون	۱۷(٪۲۳)
جمع	۵۸ (٪۷۹)

جدول۲ : توزیع درصد فراوانی انواع یافته های هیستولوژیک حاصل از کورتاژ اندوسرویکس در بیماران با سیتولوژی غیر طبیعی در مراجعین به درمانگاه زنان بیمارستان یحیی نژاد بابل، ۸۰-۱۳۷۸

یافته های هیستولوژیک کورتاژ اندوسرویکس	فراوانی (٪)
التهاب مزمن	٦٥ (٪۸۸)
هیپرپلازی غددی اندوسرویکس	٤ (٪٥)
پولیپ اندوسرویکس	۳ (٪٤)
آدنوکارسینوم	۲ (٪۳)

بحث

براساس نتایج این بررسی شیوع ضایعات پره کانسر و کانسر در جامعه مورد نظر برابر با ۰/۲۲٪ می باشد که بسیار کمتر از نتایج مطالعه کریمی در سال ۱۳۷۷ می باشد که شیوع پاپ اسمیر با اپی تلیال غیرطبیعی را ۱/۱ گزارش کرده بود(۹). در این مطالعه سیتولوژی انواع اپی تلیوم غیر طبیعی به ترتیب شامل Ascus (۵٪) LSIL (۱۱٪)، HSIL ۱٪ و کارسینوم ۴٪ بوده است که در مطالعه مشابهی که توسط Condel و همکاران در سال ۲۰۰۲ روی پاپ اسمیر انجام شده است شیوع Ascus ۱۱٪، LSIL ۷/۹٪، و AGGUS ۷/۳٪ گزارش شده است (۱۰). گرچه شیوع Ascus و LSIL تقریباً مشابه این مطالعه می باشد اما شیوع AGGUS با این مطالعه تفاوت دارد که این می تواند مربوط به نارسائی در تکنیک انجام پاپ اسمیر باشد و یا اینکه مربوط به شیوع کمتر AGGUS در منطقه ما باشد.

همچنین در گزارش هیستولوژی این بیماران مشخص شد که ۶۵ مورد (۸۸٪) سرویسیت مزمن و ۴ مورد (۵٪) LSIL و ۱٪ (۱ مورد) HISL و ۵٪ (۴ مورد) کارسینوما گزارش شده است که در مطالعه ای مشابه که توسط Abu و همکاران در سال ۱۹۹۴ انجام شده است از ۹۷ بیمار که در سیتولوژی آتیپی سنگفرشی داشتند کولپوسکوپی و بیوپسی سرویکس بعمل آمد و در هیستولوژی آنها ۱۸٪ LSIL و ۱۳٪ HSIL و (مجموعاً ۳۱٪ SIL) گزارش شده است و بقیه به ترتیب ۵/۸٪ تغییرات التهابی، ۶/۵٪ آتیپی

[DOR: 20.1001.1.15614107.1383.6.3.4.8]

اسکوآموس، ۱/۵ ٪ پاراکراتوز و ۵۵/۲٪ نرمال گزارش گردیده است (۱۱). در این مطالعه شیوع تشخیص هیستولوژیک STIL در پاپ اسمیر غیر طبیعی ۳۱٪ بوده است و نتایج این مطالعه مشابه مطالعه Navarro در سال ۱۹۹۷ در این زمینه می باشد. اما در این دو مطالعه میزان STIL نسبت به مطالعه هیستولوژی ما (۶٪) افزایش فاحش دارند (۱۲). در یک مطالعه توسط Alanen و همکاران در پیگیری بیماران با پاپ اسمیر Ascus و یا LSIL، با پاپ اسمیر هر ۶ ماه و در صورت غیرطبیعی بودن مجدد انجام کولپوسکوپی و بیوپسی مشخص شد که ۲۹٪ بیماران را پیگیری نکردند و پیامد آنان نامشخص بود که رقم نسبتاً بالائی می باشد. از بیماران پیگیری شده برای ۶۸٪ آنان کولپوسکوپی و بیوپسی در فاصله ۳ تا ۶ ماه از اولین پاپ اسمیر انجام شد که ۲۵/۳٪، همان Ascus یا LSIL بودند و۵/۲٪ به HSIL تبدیل شدند و حدود ۷۰/۵٪ نرمال گزارش شد، Alanen نتیجه گیری کرد که با توجه به اینکه حدود ۱/۳ بیماران نشده اند پیگیری و نیز حدود ۲/۳ بیماران در نهایت کولپوسکوپی شده اند بهتر است که روش انتخابی پس از وجود پاپ اسمیر غیر طبیعی، بسته به پزشک و بیمار و شرایط محیطی متفاوت باشد (۱۳). از طرفی در یک مطالعه دیگر توسط Ferris و همکاران که در آن حساسیت و ویژگی و ارزش پیشگوئی مثبت و منفی ۳ روش، کولپوسکوپی فوری، انجام پیگیری با پاپ اسمیر و انجام تست HPV testing، بدنبال وجود یافته های غیر طبیعی سیتولوژی در پاپ اسمیر با همدیگر مقایسه شده است، در نهایت بهترین روش را روش انجام کولپوسکوپی فوری پس از وجود پاپ اسمیر غیر طبیعی ذکر کرده است(۱۴).

همچنین در مطالعه دیگر توسط Meana و همکاران در سال ۱۹۹۹ که نظر بیماران در مورد روش ارجح توسط آنان جهت بررسی پاپ اسمیر غیر طبیعی تحت مطالعه قرار گرفته بود. اکثریت بیماران، انجام کولپوسکوپی را نسبت به روش انتظاری ترجیح می دادند(۱۵). با توجه به مطالعات ذکر شده و نیز این مطالعه که ۱٪ از بیمارانیکه سیتولوژی غیر طبیعی داشتند(به صورت Ascus) در پاتولوژی، تشخیص کارسینوم گزارش گردید و نیز ۴ مورد از بیمارانیکه در سیتولوژی گزارش آتیپی خوش خیم داشتند در هیستولوژی LSIL گزارش گردید و با توجه به اینکه روش پیگیری با پاپ اسمیرهر ۶ ماه، در جامعه ما، احتمالاً منجر به درصد بالائی از عدم پیگیری توسط بیماران می شود و با در نظر داشتن این مسئله که تست HPV در حال حاضر در جامعه ما قابل انجام نیست، پیشنهاد می شودکه درهمه مواردیکه در سیتولوژی Ascus گزارش می شود کولپوسکوپی و بیوپسی سرویکس نیز انجام گردد و از طرفی نظر مسئولین محترم را جهت فراهم کردن امکانات جهت انجام تست HPV جلب می نمائیم. همچنین در این مطالعه ۸ مورد(۱۱٪) از بیمارانیکه در سیتولوژی LSIL گزارش شده بود در هیستولوژی سرویست مزمن همراه با متاپلازی سنگفرشی نابالغ گزارش شده بود که در این موارد توصیه می شود که روشهای تشخیصی دیگر مانند مخروط برداری جهت تشخیص نهائی انجام شود.

تقدیر و تشکر

در خاتمه از پرسنل محترم درمانگاه زنان و بخش پاتولوژی، همچنین سرکار خانم لکائی تقدیر و تشکر بعمل می آید.

****

References

1. Cotran F, Kumar V, Collins T. Robbin’s pathologic basis of disease, 6th ed, Saunders 1999; 24: 1049 – 51.

2. Kenneth JR, Ross SB, Robert LB. Kistner’s gynecology of woman health, 7th ed, Baltimore Mosby Co 1999; PP: 93-119.

3. Johan R, Johnd Th. Telinde’s operative gynecology, 8th ed, Lippincott Ravne 1997; 48: 1385 –400.

4. Berek JS, Adashi EY, Hillard PA. Novak’s gynecology, 13th ed, Baltimore Williams of Wilkins 2002; 16: 471–92, 1199.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1383.6.3.4.8]

5. App Leby J, Davis RL. Management of abnormal Pap smear. Med Clinical North Am 1999; 79(2): 345-60.

6. Lonkey NM, Navaree GI. Low grade Pap smear at Bethesda system. Obstet Gynecol 1999; 85(1): 716– 20.

7. Melachlan JR, Patwarch BN. Management of subobtimal cytologic smear. Acta Cytol 1998; 38(4): 531– 6.

8. Morin C, Bairati I, Bouchard C, Fortier M, Roy M, Moore L, Meisels A. Cytologic predictors of cervical intraepithelial neoplasia in women with an ASCUS Pap smear. Acta Cytol 2000; 44(4): 576–86.

۹. کریمی و. ارزیابی میزان حساسیت آزمون غربالگری پاپ اسمیر. مجله دانشکده علوم پزشکی اصفهان ۱۳۷۷؛ ۵۲: ۴۱-۳۸.

10. Condel JL, Mahood LK, Grzybicki DM, et al. Papanicolaou tests diagnosed as atypical by a cytotechnologist and downgrade to bening by a pathologist. Am J Clin Pathol 2002; 117(4): 534–40.

11. Abu Jawdeh GM, Trawinski G, Wang HH. Histocytological study of squamous atypia on pap smears. Mod Pathol 1994; 7(9): 920–4.

12. Navarro M, Furlani B, Songco L, et al. Cytologic correlates of benign versus dysplastic abnormal Keratinization. Diagn Cytopathol 1997; 17 (6): 447–51.

13. Alanen KW, Elit LM, Molinaro PA, Mclachlin CM. Assessment of cytologic follow up as the recommended management for patients with atypical Squamous cells of undetermined significance or low grade squamous intraepithelial lesions, Cancer 1998; 84 (1): 1-4.

14. Ferris DG, Wright TC, Litaker MS, et al. Triage of women with ASCUS and LSIL on Pap smear reports: management by repeat Pap smear HPV DNA testing, or colposcopy ? J Fam Pract 1998; 46(2): 125–34.

15. Meana M, Stewart DE, Lickrish GM, Murphy J, Rosen B. Patient preference for the management of mildly abnormal Papanicolaou smears. J Womens Health Gend Based Med 1999; 8(7): 941–7.

* آدرس نویسنده مسئول: بابل، بیمارستان شهید یحیی نژاد، دفتر گروه زنان و زایمان، تلفن:۷-۲۲۲۳۵۹۴-۰۱۱۱.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1383.6.3.4.8]