خصوصیات بیماران مبتلا به سلول‌های اپی‌تلیال غیرطبیعی سرویکس و ارزش پیش‌بینی مثبت آزمایش پاپ‌اسمیر در تشخیص بیماری

دکتر فریبا بهنام‌فر [*] ، دکتر طاهره خامه‌چیان [**] ، دکتر زهرا عباسی‌مقدم [*] ، طاهره مازوچی [**]

سید غلامعباس موسوی [***]

خلاصه:

سابقه و هدف: با توجه به اهمیت تشخیص سلول‌های اپی‌تلیال غیرطبیعی سرویکس و روش تشخیص متعارف پاپ اسمیر و گزارش‌های متفاوت از قدرت پاپ اسمیر در تشخیص سلول‌های اپی‌تلیال غیرطبیعی، به منظور تعیین ارزش پیش‌بینی مثبت پاپ اسمیر دارای سلول‌های اپی‌تلیال غیرطبیعی نسبت به بیوپسی و خصوصیات مبتلایان به سلول اپی‌تلیال غیرطبیعی سرویکس، این تحقیق در خانم‌های مراجعه کننده به زایشگاه دکتر شبیه‌خوانی کاشان جهت انجام بیوپسی طی سال‌های ۷۸-۱۳۷۵ انجام گرفت.

مواد و روشها: این مطالعه با روش کارآزمایی بالینی بر روی کلیه خانم‌های دارای پاپ‌اسمیر غیرطبیعی متقاضی بیوپسی صورت پذیرفت. اطلاعات مورد نیاز با استفاده از روش مصاحبه جمع‌آوری و به همراه گزارش پاپ اسمیر ، نوع و جواب بیوپسی وارد پرسش‌نامه شدند و در نهایت، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته و ارزش پیش‌بینی مثبت تعیین گردید.

یافته‌ها: از ۶۵ فرد مورد بررسی، همگی دارای سلول‌های اپی‌تلیال غیرطبیعی در پاپ اسمیر بودند و ارزش پیش‌بینی مثبت پاپ اسمیر در تشخیص بیماری ۷۸/۵ درصد است.

نتیجه‌گیری: با توجه به سرعت، سهولت ، ارزانی و در دسترس بودن آزمایش پاپ اسمیر و ارزش پیش‌بینی کم آن، تحقیق‌های بیشتر برای ارتقای کیفیت آزمایش پاپ اسمیر، جهت افزایش قدرت آن در تشخیص سلول‌های اپی‌تلیال غیرطبیعی و نیز یک طراحی کامل کارآزمایی بالینی توصیه می‌شود.

واژگان کلیدی: سلول اپی‌تلیال غیرطبیعی سرویکس ، ارزش پیش‌بینی مثبت ، پاپ اسمیر

* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی کاشان ، گروه زنان و زایمان

** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی کاشان ، گروه آسیب‌شناسی و بافت‌شناسی

*** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کاشان ، دانشکده بهداشت

مقدمه

سرطان تهاجمی سرویکس ، سومین سرطان شایع دستگاه تناسلی زنان می‌باشد و در سال ۱۹۹۶ ، ۱۵۷۰۰ مورد جدید آن شناسایی شده و تقریباً با ۴۹۰۰ مورد مرگ و میر قابل پیش‌بینی همراه است . به دلیل وجود مراحل پیش تهاجمی (Preinvaseive) به صورت CIN (نئوپلازی داخل اپی‌تلیال سرویکس) در سرطان تهاجمی، شیوع این سرطان تهاجمی کمتر شده و میزان مرگ و میر آن در سال‌های اخیر ۵۰ درصد کاهش یافته است (۱). راه‌های تشخیص CIN استفاده از آزمایش پاپ اسمیر (بررسی سیتولوژیک) و در مرحله بعدی استفاده از کولپوسکوپی بیوپسی ، سرویکوگرافی و بیوپسی مخروطی (بررسی بافت شناسی) می‌باشند. بدین ترتیب مشخص می‌شود که با انجام یک آزمایش ساده سرویکس می‌توان بیماران مبتلا به CIN را شناسایی کرد. تشخیص بیماران مبتلا به CIN در پاپ اسمیر، منجر به تشخیص دیرتر و باعث پیش‌رفتگی و ایجاد نئوپلازی مهاجم می‌گردد.

در صورتی که پاپ اسمیر از ارزش بالایی در تشخیص CIN برخوردار باشد، می‌توان به آزمایش ساده و ارزان برای یافتن موارد دیسپلازی سرویکس دست یافت. در گزارش‌های مختلف ارزش تشخیص پاپ اسمیر متفاوت بوده و در این منطقه از قدرت این روش اطلاعی در دست نیست. از این رو ، این تحقیق برای تعیین ارزش پیش‌بینی مثبت پاپ اسمیر در تشخیص سلول‌های اپی‌تلیال غیرطبیعی و خصوصیات مبتلایان ، بر روی خانم‌های مراجعه کننده به زایشگاه دکتر شبیه‌خوانی کاشان جهت بیوپسی طی سال‌های ۷۸-۱۳۷۵ انجام گرفت.

مواد و روشها

پژوهش حاضر با روش کارآزمایی بالینی بر روی کلیه متقاضیان بیوپسی دارای پاپ اسمیر مثبت از نظر سلول‌های اپی‌تلیال غیرطبیعی صورت پذیرفت. بر حسب نوع ضایعه ، بیوپسی کولپوسکوپی ، بیوپسی مخروطی و هیسترکتومی به عمل آمد که در روش کولپوسکوپی بیوپسی بیمار به طور سرپایی و در روش بیوپسی مخروطی و هیسترکتومی بیمار در اتاق عمل و در بیهوشی، بیوپسی شد. سپس ، درخواست گزارش پاتولوژی براساس CIN1 ، CIN2 ، سرطان و پاتولوژی منفی گردید. در هنگام مراجعه بیمار ، به طریق مصاحبه ، اطلاعات زمینه‌ای شامل سن ، محل سکونت ، میزان تحصیلات ، سن ازدواج ، سن اولین حاملگی ، تعداد زایمان، تعداد ازدواج ، مصرف سیگار و روش پیش‌گیری از حاملگی و علت مراجعه پرسیده و در پرسش‌نامه ثبت شد. این اطلاعات به همراه نتایج پاپ اسمیر و بیوپسی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و در نهایت، ارزش پیش‌بینی مثبت پاپ اسمیر برآورد گردید.

یافته‌ها

تحقیق بر روی ۶۵ نفر انجام گرفت. توزیع فراوانی نتایج پاتولوژی در پاپ اسمیر دارای سلول‌های اپی‌تلیال غیرطبیعی (مثبت) بیانگر آن است که از ۶۵ فرد مورد بررسی ، در ۵۱ نفر (۷۸/۵ درصد) پاتولوژی مثبت و در ۱۴ نفر (۲۱/۵ درصد) پاتولوژی منفی وجود داشت. به عبارت دیگر، اگر جواب پاپ اسمیر برای بیمار مثبت باشد با احتمال ۷۸/۵ درصد فرد دارای بیماری است و ۲۱/۵ درصد بیمار نیست (جدول ۱).

جدول ۱- توزیع نتایج پاتولوژی در پاپ اسمیرهای دارای سلول اپی‌تلیال غیرطبیعی در خانم‌های مراجعه کننده به زایشگاه دکتر شبیه‌خوانی طی سال‌های ۷۸-۱۳۷۵

تشخیص پاتولوژی / تشخیص پاپ اسمیر	مثبت	منفی	جمع
مثبت	۵۱ (۷۸/۵)	۱۴ (۲۱/۵)	۶۵ (۱۰۰)

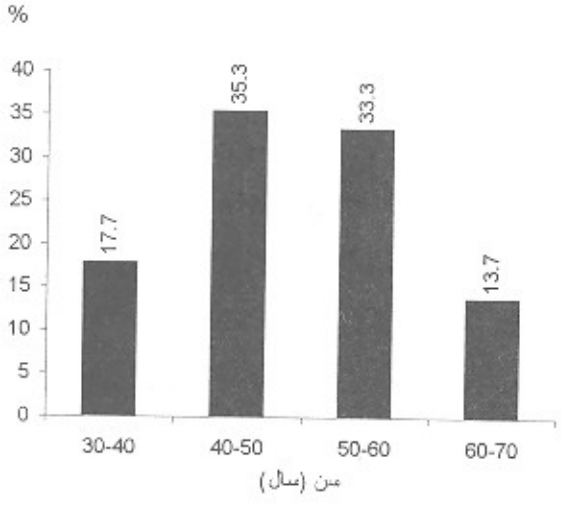
ارزش پیش‌بینی مثبت (PPV) برابر ۷۸/۵ درصد است.

توزیع بیماران دارای پاپ اسمیر مثبت بر حسب گزارش پاتولوژی و تفکیک جواب پاپ اسمیر نشان می‌دهد که درنوع پاپ اسمیر، جواب پاتولوژی کمی متفاوت است و اگر از نوع CIN باشد، هم‌خوانی بیشتری با جواب پاتولوژی خواهد داشت و یا به عبارت دیگر، اگر پاپ اسمیر ضایعه از نوع ASCUS را گزارش نماید، احتمال خطای آن ۳۰/۸ درصد است و در مورد ضایعه‌های CIN1 و CIN2، ۲۰-۱۹ درصد می‌باشد (جدول ۲).

جدول ۲- توزیع بیماران دارای پاپ اسمیر مثبت بر حسب گزارش پاتولوژی و تفکیک جواب پاپ اسمیر در خانم‌های مراجعه کننده به زایشگاه دکتر شبیه‌خوانی طی سال‌های ۷۸-۱۳۷۵

جواب پاتولوژی / پاپ اسمیر	مثبت	منفی	جمع
ASCUS	۹ (۶۹/۲)	۴ (۳۰/۸)	۱۳ (۱۰۰)
CIN1	۳۴ (۸۰/۹)	۸ (۱۹/۱)	۴۲ (۱۰۰)
CIN2	۸ (۸۰)	۲ (۲۰)	۱۰ (۱۰۰)
جمع	۵۱ (۷۸/۵)	۱۴ (۲۱/۵)	۶۵ (۱۰۰)

در نمودار (۱) توزیع فراوانی سن بیماران دارای پاتولوژی مثبت را نشان می‌دهد و مشاهده می‌شود که از ۵۱ نفر دارای پاتولوژی مثبت، ۱۸ نفر (۳۵/۳ درصد) بین سن ۴۹-۴۰ سال و ۹ نفر (۱۳/۷ درصد) بین سن ۷۰-۶۰ سال قرار داشتند. در دامنه سنی ۴۹-۴۰ سال، ۸۳/۳ درصد دارای CIN1 و ۱۶/۷ درصد دارای CIN2 در گزارش پاتولوژی بودند.



نمودار ۱- توزیع ۶۵ بیمار دارای بیوپسی مثبت سرویکس بر حسب سن در خانم‌های مراجعه کننده به زایشگاه شبیه‌خوانی کاشان طی سال‌های ۷۸-۱۳۷۵

بیشترین دامنه سنی ازدواج و سن اولین حاملگی در افراد دارای پاتولوژی مثبت بین ۱۸-۱۵ سالگی به ترتیب ۲۹ و ۳۶ نفر بوده و نوع ضایعه در اینها به ترتیب ۷۹/۳ و ۷۷/۷ درصد CIN1 گزارش شد.

بیشترین دامنه بین ۷-۳ زایمان (۲۶ نفر) که ۸۷/۴ درصد، CIN1 و ۱۵/۳ درصد، CIN2 در پاتولوژی داشتند.

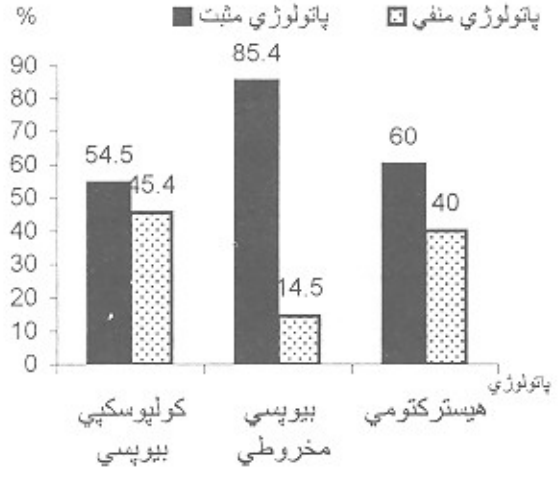
از مجموع ۶۵ نفر دارای پاپ اسمیر غیرطبیعی ۵۲ نفر بی‌سواد، ۹ نفر دارای تحصیلات ابتدایی و ۴ نفر دارای تحصیلات بالاتر از ابتدایی بودند. میزان پاتولوژی مثبت

در افراد بی‌سواد ۴۰ مورد بوده‌که از ۴۰ نفر ، ۵ نفر (۱۲/۵ درصد) دارای ASCUS در پاپ اسمیر ، ۲۷ نفر (۶۷/۵ درصد) CIN1 و ۸ نفر (۲۰ درصد) CIN2 در پاپ اسمیر بودند. در خانم‌های دارای تحصیلات ابتدایی ۵ نفر دارای پاتولوژی مثبت بوده‌که ۴۰ درصد در پاپ اسمیر ASCUS و یک نفر (۲۰ درصد) دارای CIN1 و ۲ نفر (۴۰ درصد) CIN2 در پاپ اسمیر بود. در ۳ نفر از خانم‌ها با تحصیلات بالاتر از ابتدایی با پاتولوژی مثبت ۲ نفر (۶۶/۷ درصد) در پاپ اسمیر ASCUS و ۳۳/۳ درصد در پاپ اسمیر CIN1 داشتند.

از ۲۵ نفر با روش قرص پیش‌گیری از حاملگی ، ۵ نفر (۲۰ درصد)دارای پاتولوژی منفی و ۶۴ درصد دارای CIN1 و ۱۶ درصد CIN2 در بیوپسی بودند و در روش سدی ۳ نفر بوده که ۳۳/۳ درصد دارای پاتولوژی منفی و ۶۶/۷ درصد دارای CIN1 بودند. از مجموع ۶۵ نفر دارای سلول اپی‌تلیال غیرطبیعی، ۳۸ نفر شهری و ۲۷ نفر روستایی بودند. میزان پاتولوژی مثبت در هر دو گروه بیشتر از پاتولوژی منفی بود. در افراد روستایی ۲۳ نفر پاتولوژی مثبت داشته که در پاپ اسمیرشان ۷۰ درصد CIN1 و ۳۰ درصد CIN2 بوده و در افراد شهری ۲۸ نفر پاتولوژی مثبت داشتند و در پاپ اسمیر ۲۸/۵ درصد، ASCUS ؛ ۵۷/۱ درصد، CIN1 و ۱۴/۳ درصد، CIN2 دیده شد.

علت مراجعه در ۳۲ نفر به دلیل پاپ اسمیر غیرطبیعی، ۲۶ نفر به دلیل دسی‌شارژ غیرطبیعی علاوه بر پاپ اسمیر غیرطبیعی و ۷ نفر خون‌ریزی پس از مقاربت علاوه بر پاپ اسمیر غیرطبیعی بود. از بین ۲۵ نفر که به دلیل پاپ اسمیر غیرطبیعی مراجعه و دارای پاتولوژی مثبت بودند. در پاپ اسمیر ۲ نفر (۸ درصد) ASCUS ، ۱۹ نفر (۷۶ درصد) CIN1 و ۴ نفر (۱۶ درصد) CIN2 بودند. از بین ۷ نفر با علت مراجعه خون‌ریزی پس از مقاربت همه دارای پاتولوژی مثبت بوده‌که در پاپ اسمیر ASCUS ۲۸/۶ درصد، ۵۷/۱ درصد CIN1 و ۱۴/۳ درصد CIN2 داشتند.

نمودار (۲) توزیع فراوانی نتیجه پاتولوژی بر حسب نوع بیوپسی در پاپ اسمیرهای دارای سلول‌های اپی‌تلیال غیرطبیعی را نشان می‌دهد.



نمودار ۲ـ توزیع فراوانی نتیجه پاتولوژی بر حسب نوع بیوپسی در پاپ‌اسمیرهای دارای اپی‌تلیال غیرطبیعی درخانم‌های مراجعه کننده به زایشگاه دکتر شبیه خوانی کاشان طی سال‌های ۷۸ـ۱۳۷۵

از ۶۵ نفر خانم با پاپ اسمیر غیرطبیعی سلول اپی‌تلیال ، ۱۲ نفر کولپوسکوپی بیوپسی ، ۴۸ نفر بیوپسی مخروطی و ۵ نفر هیسترکتومی کامل شدند. از مجموع ۴۸ نفر با بیوپسی مخروطی شده ، ۸۵/۲ درصد دارای پاتولوژی مثبت بودند. از مجموع ۵ نفر با هیسترکتومی، ۳ نفر (۶۰ درصد) پاتولوژی مثبت و از ۱۲ فرد کولپوسکوپی شده ، ۵۴/۴ درصد پاتولوژی مثبت داشتند. در افراد با کولپوسکوپی ، ۴۵/۴ درصد دارای پاتولوژی منفی بودند.

بحث

تحقیق نشان داد که ارزش پیش‌بینی مثبت پاپ اسمیر ۷۸/۵ درصد است که این میزان بیش از میزان گزارش شده در مطالعه‌های موجود در کتاب‌های مرجع زنان می‌باشد که این رقم ۳۰-۲۵ درصد می‌باشد (۱) ولی نتایج این مطالعه مشابه تحقیقی است که در تهران توسط صالح و کریمی‌نژاد در سال ۱۳۷۸ بر روی ۴۳۴۴۵ پاپ اسمیر به عمل آمد که حدود ۸۳/۳ درصد گزارش‌های پاتولوژی مؤید سیتولوژی بود (۴). پس این نتایج نشانه صحت تشخیص بالای پاپ اسمیر و نحوه نمونه‌گیری صحیح پاپ اسمیر می‌باشد و باز می‌توان جهت ارتقای کیفیت آزمایش‌های پاپ اسمیر و افزایش قدرت تشخیص پژوهش گسترده‌تری انجام داد.

بیشترین ضایعه در سیتولوژی و پاتولوژی CIN1 بوده و پاتولوژی سرطان فقط در یک نفر وجود داشت. این مساله نقش مثبت غربالگری را نشان می‌دهد که اکثر بیماران مبتلا در مراحل اولیه تشخیص داده می‌شوند و نشانه بالا بودن سطح مراقبت و آموزش‌های بهداشتی در جامعه می‌باشد.

در گزارش پاتولوژی ضایعه‌های ASCUS ، ۳۰/۸ درصد منفی بوده که بیش از میزان گزارش پاتولوژی منفی در CIN1 و CIN2 بود و میزان خطای بالاتر در موارد ASCUS را نشان می‌دهد ، این مساله بدین دلیل است که ASCUS مراحل پایین‌تر از CIN1 و CIN2 بوده و انتظار منفی بودن پاتولوژی در آن بیشتر می‌باشد. موضوع بااهمیت‌تر این که در ضایعه‌های ASCUS میزان پاتولوژی مثبت بیشتر از منفی بوده و این نتایج با نتایج مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۶ در آمریکا انجام گرفت و فقط ۸/۶ درصد موارد ASCUS مثبت گزارش شدند (۳)، تفاوت زیادی دارد. بنابراین، سیتوپاتولوژیست باید در گزارش موارد ASCUS دقت بیشتری به عمل آورد.

در بیماران دارای CIN1 در پاپ اسمیر ، بیشترین هماهنگی سیتولوژی و پاتولوژی (۷۸/۴ درصد) وجود داشت که نظیر مطالعه‌ای است که در سال ۱۹۹۷ در بیمارستان دهلی نو به عمل آمد و میزان هماهنگی را ۷۷/۵ درصد گزارش کردند (۵).

میانگین سنی خانم‌های مبتلا به CIN و سرطان ۴۶/۶ سال با بیشترین دامنه سنی ۴۹-۴۰ ساله بود. فرد مبتلا به سرطان ۷۰ سال داشت. سن متوسط سرطان سرویکس ۵۲/۲ سالگی است (۱).

میانگین سنی پایین بیماران در این مطالعه به دلیل ابتلا بیماران به مراحل پیش تهاجمی و اولیه سرطان سرویکس می‌باشد. دامنه سنی ازدواج و اولین حاملگی بین ۱۸-۱۵ سالگی بوده و هیچ ازدواج بالاتر از سن ۱۸ سال مشاهده نگردید. نقش سن پایین شروع فعالیت جنسی و زایمان را در ایجاد سرطان سرویکس ثابت می‌کند. به دلیل آسیب فیزیکی و شیمیایی بیشتر در اثر نزدیکی جنسی می‌باشد.

بیشترین فراوانی بین ۷-۳ زایمان (۵۱ درصد) بود و از ۲۷ نفر دارای ضایعات CIN1 ، ۵۹/۱ درصد دارای سابقه زایمان بیشتر از ۷ هستند. بالا بودن تعداد زایمان یکی از عوامل مساعد کننده ایجاد سرطان سرویکس می‌باشد.

هیچ کدام از افراد مبتلا سابقه مصرف سیگار نداشتند. سابقه ۲ بار ازدواج فقط در فرد مبتلا به سرطان دیده شد.

افراد شهری ۲۹/۹ درصد دارای ASCUA در پاپ اسمیر بودند، در حالی که هیچ کدام از افراد روستایی در پاپ اسمیر ASCUS نداشتند و ۷۰/۴ درصد دارای CIN بودند.

۸۰ درصد خانم‌های دارای پاپ اسمیر غیرطبیعی بی‌سواد بودند. ۶۵/۴ درصد در پاپ اسمیر CIN1 داشتند ، در حالی که در افراد دارای تحصیلات ابتدایی و بالاتر به ترتیب ۴۴/۵ درصد و ۵۰ درصد دارای ASCUS بوده و در مراحل زودتری مراجعه کرده‌اند. تمام مسایل مذکور بر نقش وضعیت اقتصادی - اجتماعی پایین به عنوان عوامل خطرزا در سرطان سرویکس مانند سن پایین‌تر ازدواج و حاملگی ، زایمان‌های زیاد و عدم مراجعه جهت انجام آزمایش پاپ اسمیر تاکید می‌کنند.

در استفاده کنندگان قرص پیش‌گیری از حاملگی ، ۸۰ درصد پاتولوژی مثبت گزارش شده، در حالی که در روش سدی ۳۳/۳ درصد دارای پاتولوژی منفی بودند و این مساله تایید نقش حفاظتی روش‌های سدی در پیش‌گیری از کانسر سرویکس و اثر قرص پیش‌گیری در ایجاد سرطان سرویکس را نشان می‌دهد.

بیشترین پاتولوژی مثبت در علت مراجعه به دلیل خون‌ریزی پس از مقاربت بود، زیرا در مراحل پیشرفته بیماری، بیمار با شکایت خون‌ریزی پس از مقاربت مراجعه کرده و احتمال پاتولوژی مثبت بیشتر است.

بیشترین نوع بیوپسی ، مخروطی بود (۷۳/۸ درصد) و بیشترین پاتولوژی مثبت نیز از بیوپسی مخروطی به دست آمد که این نتایج مشابه تحقیقی است که در سال ۱۹۹۸ در شهر جامایکا به عمل آمد و در ۷۷/۸ درصد، بیوپسی‌های مخروطی بیماری تایید گردید. به این دلیل که در بیوپسی مخروطی نسبت به کولپوسکوپی مقدار بیشتری از سرویکس جهت پاتولوژی برداشته می‌شود.

توصیه‌ها

تحقیقات بیشتر برای ارتقای کیفیت آزمایش‌های پاپ اسمیر جهت افزایش قدرت تشخیص آن پیشنهاد می‌شود و یک طراحی کامل کارآزمایی بالینی توصیه می‌گردد.

References:

1. Ryan KJ. Kistner's Gynecology Principles and Practice. 6th ed. St Louis: Mosby; 1995: 437-444.
2. Berek JS. Novak's Gynecology. 12th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996: 278-301.
3. Hermandez E. Anderson HP. Clinical significant of cervical cytology diagnosis of atypical grade squmous intracpithelial lesion. Reprod Med. 1996; 41: 719-723.
۴- صالح ش. کریمی‌نژاد م ح. کاربرد بالینی روش بتسداد در بررسی پاپ اسمیر، ارایه گزارش نتیجه ۴۳۴۴۵ مورد آزمایش سیتولوژی زنان. نشریه تشخیص آزمایشگاهی . ۱۳۷۸؛ ۲ (۱): ۲۶-۲۳.
5. Sodhani P. Singh V. Pos DK. Bhambhani S. TI cytohistological correlation as a measure of quality assurance of a cytology. Lab Cytopathol. 1997; 8: 103-107.
6. Spitzar M. Chernys AE. Shifrim A. Ryskin M. Indications for conebiopsy pathologic correlation. Am J Obstet Gynecol. 1998; 178: 74-79.