

بررسی مقایسه ای یافته های کولپوسکوپی و بیوپسی سرویکس با پاپ

اسمیر غیر طبیعی

دکتر مرضیه مهرافزا* - دکتر مریم آماده ضیابری**

*استادیار رشته زنان و زایمان، دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی گیلان

**دستیار زنان - زایمان

مقدمه

آتیپیک با اهمیت نامشخص (ASCUS) و ضایعات داخل اپی تلیایی با درجه پایین (LSIL) است، اتفاق نظری وجود ندارد (۲۱). اغلب تکرار پاپ اسمیر را توصیه می کنند و انجام کولپوسکوپی و بیوپسی را منوط به نتایج مشکوک یا مثبت پاپ اسمیر بعدی می دانند (۱۸،۲۲). بعضی مطالعات نیز بدلیل نتایج متغیر و منفی کاذب حاصل از پاپ اسمیر که ممکن است قادر به شناسایی برخی از ضایعات پیش تهاجمی سرویکس نشود انجام کولپوسکوپی و بیوپسی را با وجود صرف وقت و هزینه بیشتر جهت تعیین سیاستهای درمانی توصیه می کنند (۱۱،۱۹،۲۴). لذا در بررسی حاضر بر آن شدیم تا نتایج آسیب شناختی یافته های کولپوسکوپی را با گزارشات پاپ اسمیر غیر طبیعی مورد مقایسه قرار دهیم تا در صورتیکه مشاهدات حاکی از وجود موارد زیادی از نتایج غیر طبیعی و ضایعات پیش تهاجمی باشد، کولپوسکوپی و بیوپسی را نه تنها در مورد HSIL بلکه در تمامی

از آنجا که ضایعات پیش تهاجمی سرطان دهانه رحم طی سالهای اخیر افزایش چشمگیری یافته است، تشخیص زودرس و اداره موارد غیر طبیعی، نقش موثری در پیشگیری از تهاجم و درمان به موقع بیماری دارد (۲۰-۱۹،۲). غربالگری پاپ اسمیر با قدرت تشخیص سالیانه ۲۵۰ هزار یافته غیر طبیعی جایگاه مهمی در معاینات منظم زنان را به خود اختصاص داده است ولی چون در نتایج حاصل از این روش نسبت به کولپوسکوپی و بیوپسی، موارد منفی کاذب بیشتری مشاهده شده، جهت اطمینان بخشی بیشتر از نتایج یافته های غیر طبیعی سیتولوژی و تائید آنها بررسی آسیب شناختی لازم می باشد (۱۴،۲۳-۱۳،۹). در حال حاضر انجام کولپوسکوپی در مواردی که گزارش پاپ اسمیر بیانگر ضایعات داخلی اپی تلیایی با درجه بالاست (HSIL) مورد توافق همگان می باشد ولی پیگیری بیمارانی که گزارش پاپ اسمیرشان حاکی از سلولهای سنگفرشی

با کمک نرم افزار آماری SPSS و با بهره گیری از آزمون χ^2 انجام پذیرفت.

نتایج

در این پژوهش، ۷۰ بیمار با تشخیص پاپ اسمیر غیرطبیعی مورد ارزیابی کولپوسکوپی و بیوپسی سرویکس قرار گرفتند. میانگین سن افراد شرکت کننده در این مطالعه $42/5 \pm 9/1$ بود. فراوانی نسبی نتایج پاپ اسمیر گزارش شده و متغیرهای مورد بررسی در جدول شماره ۱ ارایه گردیده است.

جدول شماره ۱: مشخصات زمینه ای افراد مراجعه کننده

متغیر	تعداد	درصد
سن (سال)	<35	7
	>35	63
سن ازدواج	18	42
	18	28
نتایج پاپ اسمیر غیرطبیعی	ASCUS	21
	سلول با هسته درشت	18
	متاپلازی آتیپیک	19
	ضایعات اپی تلیال با درجه پایین	12

از ۷۰ نفر جمعیت مورد بررسی ۴۹ نفر (۷۰٪) دارای گزارش آسیب شناختی ضایعات اپی تلیایی با درجه پایین یا بالا بودند. هیچ مورد کانسر مهاجم دهانه رحم تشخیص داده نشد. ضایعات آسیب شناختی داخل اپی تلیایی در ۱۴ مورد (۶۶/۶٪) از ۲۱ بیمار با نتیجه پاپ اسمیر ASCUS مشاهده شد که در میان آنها یک نفر مبتلا به HSIL و ۱۳ نفر دچار LSIL بودند. از ۱۸ مورد بیمار با نتیجه پاپ اسمیر سلول هسته درشت ۱۲ مورد

موارد پاپ اسمیر غیرطبیعی پیشنهادکنیم و با تشخیص زودرس ضایعات پیش تهاجمی سرطان دهانه رحم و درمان به موقع باعث کاهش میزان مرگ و میر بانوان و افزایش ارتقای سلامتی آنان گردیم.

مواد و روش ها

این پژوهش به صورت مقطعی طی دوره یکسال و نیم از خرداد ۷۷ تا آذر ۱۳۷۸ در بیمارستان الزهرا(س) رشت که تنها مرکز مجهز به کولپوسکوپی در استان گیلان است، انجام شد. تمام بیماران ارجاع داده شده به علت پاپ اسمیر غیرطبیعی بر اساس متد Bethesda که شامل موارد: ASCUS و LSIL، نمای سلولی با هسته درشت، متاپلازی آتیپیک و متاپلازی حوالی یائسگی بودند و قبلاً سابقه پاپ اسمیر غیرطبیعی نداشته یا انجام بیوپسی از دهانه رحم را ذکر نمی نمودند، تحت بررسی قرار گرفتند. روش نمونه گیری در این پژوهش به صورت آسان و متغیرهای مورد بررسی سن کمتر از ۳۵ سال و بیشتر یا مساوی ۳۵ سال، سن ازدواج کمتر از ۱۸ سال و بیشتر یا مساوی ۱۸ سال و نتایج پاپ اسمیر غیرطبیعی در نظر گرفته شده است.

بعد از استعمال اسید استیک ۳٪ روی دهانه رحم، کولپوسکوپی و بیوپسی مطابق کتاب مرجع (۲۴) توسط یک جراح زنان انجام شد و تمامی مشخصات منطقه تبدیل (Transformation zone) ثبت گردید. در صورت مشاهده حفاصل بافت پوششی استوانه ای (SCJ) کولپوسکوپی رضایت بخش در نظر گرفته شد. در مورد تمامی ضایعات غیرطبیعی، بیوپسی زیر دید مستقیم کولپوسکوپی انجام و نتایج آسیب شناختی آنها بررسی و ثبت گردید. در انتها جمع آوری داده ها و تحلیل نهایی

پیشرفت خودبخودی ضایعات پیش تهاجمی با درجه پایین وجود دارد، به نظر می رسد که ارجاع بیماران جهت انجام کولپوسکوپی و بیوپسی مناسب باشد. (۴،۶،۷،۱۶)

شناسایی گروه های در معرض خطر و اتخاذ تصمیمی مناسب با شرایط موجود می تواند به تشخیص درست کمک نماید. تماس جنسی مخصوصاً در سنین پایین از موارد خطر می باشد که با درصد شیوع بالایی از LSIL, HSIL در نوجوانان و جوانان همراه است. (۱۷، ۱۲، ۳) به دلیل ساختار فرهنگی و اجتماعی خاص غرب، شروع مقاربت جنسی در سنین نوجوانی و ارتباط با چندین شریک جنسی، بیماریهای مقاربتی شیوع بیشتری دارد در واقع زمینه را برای ابتلا به HPV که یکی از عوامل سرطانزا بوده و در سالهای اخیر ارتباط آن با بروز سرطان دهانه رحم مشخص شده است را مساعد می نماید. (۱۰ و ۵) در پژوهش حاضر و با توجه به فرهنگ اسلامی رایج در جامعه سن شروع مقاربت جنسی همان سن ازدواج در نظر گرفته شد، و نتایج حاصل نشان داد که شانس خطر زنانیکه قبل از ۱۸ سالگی ازدواج نموده اند، نسبت به آنهایی که بعد از ۱۸ سالگی ازدواج کرده اند (Odds Ratio : ۰/۶) می باشد، گرچه این یافته از نظر آماری معنی داری نبود ولی با توجه به اهمیت بالینی موضوع لزوم بررسیهای کولپوسکوپی و بیوپسی در موارد ASCUS، LSIL و انجام تست HPV پیشنهاد می شود (۷، ۸). در پژوهشی که توسط کوبلین و همکاران به انجام رسید، سن کمتر از ۳۵ سال در برابر سن بیشتر از ۳۵ سال و نیز نتیجه پاپ اسمیر LSIL در برابر ASCUS از عوامل مهم پیش آگهی سرطان مهاجم ذکر شده اند، بطوریکه

(۶۶/۶٪) مبتلا به ضایعات داخل اپی تلیالی بودند (۲ نفر HSIL، ۱۰ نفر LSIL) بودند. از ۱۹ بیمار با نتیجه پاپ اسمیر متاپلازی آتیپیک یا حوالی یائسگی ۱۲ مورد (۶۳/۲٪) دچار ضایعات LSIL (۸۴٪) بودند. ۱۲ بیماریکه نتیجه پاپ اسمیر LSIL داشتند، ۱۰ مورد (۸۳/۳٪) مبتلا به ضایعات داخل اپی تلیالی بودند (۳ مورد HSIL، ۷ مورد LSIL). احتمال داشتن ضایعات آسیب شناختی داخل اپی تلیالی در بیماران ۳۵ ساله و بیشتر نسبت به زنان کمتر از ۳۵ سال ۱/۳۲ بود ($P < 0/05$). اگرچه بیمارانی که پاپ اسمیر اولیه آنها LSIL بود، بیشترین احتمال آسیب شناختی داخل اپی تلیالی SIL را نسبت به بیماران با نتایج پاپ اسمیر ASCUS یا متاپلازی آتیپیک با هسته درشت نشان دادند اما ارتباط معنی داری در این زمینه دیده نشد. ($P > 0/05$).

بحث و نتیجه گیری

با اینکه کاربرد پاپ اسمیر در تشخیص ضایعات پیش تهاجمی و تهاجمی مورد تایید است، ولی نمی تواند بعنوان پایه ای مناسب در تصمیم گیریهای بالینی و تعیین سیاستهای درمانی قابل اطمینان باشد. (۲۰، ۱۵) انجام بررسیهای آسیب شناختی در موارد پاپ اسمیر غیرطبیعی نتایج متفاوتی از گزارشات طبیعی تا ضایعات داخل اپی تلیالی را نشان داده است. (۱۷، ۱) در بررسی ما نیز بیماران مراجعه کننده با پاپ اسمیر LSIL، متاپلازی آتیپیک، متاپلازی حوالی یائسگی، ASCUS و نیز پاپ اسمیر با نمای سلولی هسته درشت به ترتیب شیوع قابل توجهی از ضایعات داخل اپی تلیالی در گزارشات آسیب شناختی داشتند (۷۰٪) این یافته ها با سایر پژوهشهای انجام شده همخوانی دارد (۸) و از آنجا که احتمال

جهت بهبود کیفیت و سرعت تشخیص بوده ایم تا گروهی از بیماران که احتمال آسیب شناختی ضایعات داخل اپی تلیایی با درجه بالا دارند، فوراً کولپوسکوپی و بیوپسی شوند. (۵) ولی به علت وجود تناقض در یافته های پژوهشهای مختلف بررسی در مورد نحوه برخورد با پاپ اسمیر مختصری غیرطبیعی اتفاق نظری ایجاد نشد. از موارد ضعف پژوهش ما عدم وجود یک مرکز سیتوپاتولوژی در بیمارستان الزهرا(س) رشت در زمان بررسی بود که موجب گردید نمونه های بیوپسی و پاپ اسمیر در یک مرکز واحد تحت بررسی و ارزیابی قرار نگیرند و این امر احتمالاً روی نتایج مطالعه ما موثر بوده است.

خوشبختانه گزارش نمونه های سیتولوژی ما از آزمایشگاههایی بود که میزان گزارش ASCUS آنها در حد تقریباً قابل قبولی (حوالی ۰.۵٪) است. باتوجه به اینکه عوامل پیشگویی کننده قابل اعتماد کم است و از طرفی روز به روز بر تعداد موارد ارجاعی بیماران با پاپ اسمیر غیرطبیعی افزوده می شود، در مجموع به نظر می رسد بررسی دقیق تر و وسیع تر در یک مرکز سیتوپاتولوژی معتبر که پاپ اسمیر و نمونه های بافتی (بیوپسی) در آنجا بررسی گردد و نیز بهره گیری از تعداد حجم نمونه بیشتر جهت شناسایی موارد پیشگویی کننده می تواند ما را در رسیدن به یک نتیجه قطعی و ایده آل در برخورد با این گونه بیماران یاری نماید.

بیشترین موارد HSIL در سنین زیر ۳۵ سال مشاهده شد. (۵)

در بررسی ما در این مورد ارتباط معنی داری بدست نیامد، همچنین با نتایج حاصل از مطالعه کوبلین در تضاد است زیرا مشخص گردید زنان ۳۵ ساله و بیشتر شیوع بالاتری از ضایعات داخل اپی تلیایی با درجه بالا را به همراه داشتند که شاید علت این امر نیز ناشی از تفاوت فرهنگی، تماس جنسی بیشتر، افزایش خطر عفونت و مواد سرطانزا باشد. (۲۱،۵) که از نظر بالینی نیازمند توجه بیشتری می باشد.

در بررسی ما در هیچیک از موارد ASCUS، متاپلازی آتیپیک و متاپلازی حوالی یائسگی در سنین ۳۵ سال و بیشتر، ضایعات آسیب شناختی داخل اپی تلیایی با درجه بالا مشاهده نشد این یافته ها با نتایج پژوهش کوبلین که شیوع ASCUS در آن ۱۴٪ و میزان HSIL، ۱٪ گزارش شده بود، هماهنگی دارد و نشان می دهد سن و پاپ اسمیر اولیه دو معیار انتخابی مناسب جهت ارزیابی های دقیق تر بیمارانی هستند که بیشترین احتمال وجود دیسپلازی را دارا میباشند. (۵) در حال حاضر اتفاق نظری در مورد نحوه پیگیری بیماران با پاپ اسمیر غیر طبیعی وجود ندارد، به علت موارد منفی کاذب گزارش شده نیاز به تایید بیوپسی ترجیحاً کولپوسکوپی و بیوپسی می باشد. ما نیز در این بررسی در صدد یافتن راه حلی

Significance (ASCUS) and Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion (LSIL) Cytology Diagnoses: An Argument to Ensure ASCUS Follow-up that is as Aggressive as that for LSIL. *Diagn Cytopathol* 1999; 24(4):292-5.

3. Lousuebsakul V, Knutsen SM, Gram IT, Akin MR. Clinical Impact of Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance. A Cytohistologic Comparison. *Acta Cytol* 2000; 44(1):23-30.

1. Fallani MG, Penna C, Fambrini M, Marchionni M. Cervical Cytologic Reports of ASCUS and LSIL: Cyto-Histological Correlation and Implication for Management. *Minerva Ginecol* 2002; 5(3):263-9.

2. Dvorak KA, Finnemore M, Maksem JA. Histology Correlation with Atypical Squamous Cells of Undetermined

4. Morin C, Bairati I, Bouchand C, Fortier M, Roy M, Moore L, Meisels A. Cytologic Predictors of Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women with an ASCUS Papsmear. *Acta Cytol* 2000; 44(4):576-86.
5. Kobelin MH, Kobelin CG, Burke L. Incidence and Predictors of Cervical Dysplasia in Patients with Minimally Abnormal Papanicolaou Smears. *Obstet and Gynecol* 1998; 92(3):356-59.
6. Zuna RE, Sienko A, Lightfoot S, Gaiser M. Cervical Smear Interpretations in Women with a Histologic Diagnosis of Severe Dysplasia: Factors Associated with Discrepant Interpretations. *Cancer* 2002; 96(4):218-24.
7. Roche DH, Spicer N. The Clinical Significance of Atypical Squamous cells of Undetermined Significance: a Laboratory Audit of Cervical Reporting.
8. Lee NW, Kim D, Park JT, Kim A. Is the Human Papillomavirus Test in Combination with the Papanicolaou Test Useful for Management of Patients with Diagnoses of Atypical Squamous cells of Undetermined Significance/ Low- grade squamous intraepithelial lesions?. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125(1): 1453-7.
- منابع**
9. Gullotta G, Margariti PA, Rabitti C, Balsamo G, Valle D, Capelli A, Mancuso S. Cytology, Histology, and Colposcopy in the Diagnosis of Neoplastic Non-invasive Epithelial Lesions of the Cervix. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997; 18(1):368.
10. Jin L, Wang Y, Lang J, Li C, Cheng X, Feng H. Systematic Evaluation of the New Screen Methods of Cervical Intraepithelial Neoplasm. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2002 Mar; 37(3):157-60. *Chinese N Z Med J*. 2001 Feb 23; 114(1126):64-6.
11. Law KS, Chang TC, Hsueh S, Jung SM, Tseng CJ, Lai CH. High Prevalence of High Grade Squamous Intraepithelial Lesions and Microinvasive Carcinoma in Women with a Cytologic Diagnosis of Low Grade Squamous Intraepithelial Lesions. *J Reprod Med* 2001; 46(1):644.
12. Simsir A, Brooks S, Cochran L, Bourquinn P, Ioffe OB. Cervicovaginal Smear Abnormalities in Sexually Active Adolescents. Implications for Management. *Acta Cytol*. 2002 Mar-Apr; 46(2):271-6.
13. Ferris DG, Wright TC JR, Litaker MS, Richart RM, Lori NCZ AT, Sun XW, Borgatta L, Buck H, Kramer L, Rubin R. 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.
14. Lonky NM, Sadeghi M, Tsadik GH, Petitti D. The Clinical Significance of the Poor Correlation of Cervical Dysplasia and Cervical Malignancy with Referral Cytologic results. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(3):260-61.
15. Massad LS, Collins YC, Meyer PM. Biopsy Correlates of Abnormal Cervical Cytology Classified Using the Bethesda System. *Gynecol Oncol*. 2001; 82(3):516-22.
16. Sparks RA, Scheid D, Loemker V, Stader E, Reilly K, Hamm R, McCarthy L. Association of Cervical Cryotherapy with Inadequate Follow up Colposcopy. *J Fam Pract* 2002; 51(6):526-9
- Community Health Center *Arch Fam Med* 1999; 8:129-134.
21. Mayeaux EJ JR, Harper MB, Abreo F, Pope JB, Phillips GS. A Comparison of the Reliability of Repeat Cervical Smears and Colposcopy in Patients with Abnormal Cervical Cytology. *J Fam Pract*. 1995; 40(1):57-62.
22. Sider M, Spinaci L, Schettino F, Mezzetti M, Robertson C, Spolti N, et al. Risk Factors for High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia in Patients with Mild Cytological Dyskariosis: human papilloma virus testing versus multivariate tree analysis of demographic data. *Cancer Epidemiol Biomarkers Pre v* 1998; 7:127-241.
23. Sherlaw Jenkins, Jenkins D. With Drawing Low Risk Women from Cervical
17. Prussia PR, Gay GH, Bruce A. Analysis of Cervico- Vaginal (papanicolaou) Smears, in Girls 18 Years and Under. *West Indian Med J* 2002; 51(1):379.
18. Zardavi IM, Rode JW. Clinical Value of Repeat Pap Smear at the Time of Colposcopy. *Acta Cytol* 2002; 46(3):495-8.
19. Autier P, Coibion M, Desutter P, Wayemberg M. Cytology alone Versus Cytology and Cervicography for Cervical Screening Research. *Obstet Gynecol* 1999; 93(3): 353-8.
20. Mckee M, Lurio J, Marantaz P, Burton W, Mulrihill M. Barriers to Follow-up of Abnormal Papanicolaou Smear in an Urban

Screening Programmes: Mathematical Modelling Study. BMJ 1999; 316:356-361.
24. Berek JS, Hilard P, Adashi EY. Novak's Gynecology. 12 th ed: Philadelphia: Williams and Wilkins, 1997: 448-72.

25. National Audit Office. Performance of the NHS Cervical Screening Program in England. London: Stationery Office, 1998.