

مطالعه همبستگی تشخیصی های سیتولوژی و بیوپسی دهانه رحم

دکتر فاطمه ساری اصلانی^۱، دکتر محمدرضا فرزانه^۲

چکیده

پاپ اسمیر و بیوپسی دهانه رحم به ترتیب از روشهای غربالگری و تشخیصی نئوپلاسم محدود به اپیتلیوم (CIN) و سرطان مهاجم می باشند، هرگونه اختلاف بین تشخیص های سیتولوژی و هیستولوژی موجب درمان نامناسب و یا حتی نرسیدن به تشخیص صحیح می شود. لذا جهت بررسی میزان همبستگی بین تشخیص سیتولوژی و هیستولوژی و یافتن فاکتورهای ایجاد کننده اختلاف در گزارشات تشخیصی مربوطه به منظور بالا بردن صحت و دقت تشخیصی مطالعه حاضر بصورت مقطعی با بررسی لامهای مربوط به ۵۴ نمونه بیوپسی دهانه رحم انجام شده است. این نمونه ها که از طریق کلیوسکوپ طی دو سال (۷۸-۱۳۷۷) در مراکز آموزشی درمانی شهید مطهری و شهید فقیهی شیراز جمع آوری شده است، همراه با لامهای پاپ اسمیر مربوطه مورد بازبینی قرار گرفته است. نتیجه این تحقیق نشان می دهد که از مجموع ۵۴ نمونه ۴۴ مورد (۸۱/۵٪) تشخیص های پاپ اسمیر و بیوپسی متفق بودند. ۱۰ مورد (۱۸/۵٪) باقی مانده که اختلاف تشخیصی داشتند بعد از بازبینی لامها به ۵ مورد (۹/۳٪) کاهش یافت. نتایج این تحقیق نشان داد که بیشترین علت اختلاف تشخیصی خطای تفسیری بوده که این خود شامل ۶ مورد خطای تفسیری هیستولوژی و ۴ مورد خطای تفسیری سیتولوژی بوده است. تعداد ۱۷ مورد نئوپلاسم محدود به اپیتلیوم و سرطان مهاجم تشخیص داده شده بود که بعد از مرور به ۱۲ مورد کاهش یافت از این تعداد ۳ مورد در بیوپسی و ۴ مورد در پاپ اسمیر بعد از مرور در یک و یا دو درجه (CIN) تغییر داده شد. علت بعدی ناهماهنگی، ناکافی بودن نمونه ها بود، در کل ۱۳ نمونه بیوپسی و ۶ نمونه پاپ اسمیر با توجه به شاخص های کفایت نمونه ناکافی تشخیص داده شدند. بنابراین بررسی دقیق اسلایدهای سیتولوژی و هیستولوژی بویژه موارد مشکوک به CIN و مشاوره این گونه موارد با چند پاتولوژیست موجب کاهش خطای تفسیری و بهبود کیفیت تشخیصی خواهد شد.

واژه های کلیدی: سیتولوژی دهانه رحم، بیوپسی دهانه رحم

مقدمه

سرطان دهانه رحم و پیش سازهای آن از بهترین موارد مطالعه شده سرطانهای انسانی هستند. شواهد متعددی نشان می دهد سرطان مهاجم بدنبال سرطان درجا بوجود می آید.

۲۰۱ - استادیار گروه پاتولوژی

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شیراز^۱

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر^۲

سرطان درجا و ضایعات پیش سرطانی تغییرات عینی مشخصی در دهانه رحم ایجاد نمی کنند، با انجام آزمایشات غربالگری پاپ

اسمیر و یا بصورت اتفاقی با معاینات کلیوسکوپ و بیوپسی می توان به وجود آنها پی برد^(۱). با بکارگیری آزمایش پاپ اسمیر و شناسایی اینگونه موارد میزان بروز سرطان مهاجم در دهه های اخیر بطور قابل ملاحظه ای کاهش یافته است. مهمترین محل ایجاد ضایعات پیش سرطانی ناحیه انتقالی (Transformation Zone) است^(۲). و جزئی ترین تغییرات سلولی مربوطه توسط معاینه سیتولوژی قابل شناسایی است^(۱). مطالعه هیستولوژیک بافت بصورت استاندارد طلایی جهت تأیید تشخیص سیتولوژی در موارد مشکوک بکار گرفته می شود و نبودن هماهنگی بین

- وجود دیسپلازی خفیف (CIN 1) در پاپ اسمیر در صورتی که در نمونه بیوپسی یافت نشود.
- اختلاف تشخیصی حداقل یک درجه CIN در سیستم (Betesda)
با مشاوره کارشناس آمار تجزیه و تحلیل داده ها بصورت ارایه درصد گزارش گردید.

نتایج

از ۵۴ نمونه ۴۴ مورد (۸۱/۵٪) تشخیص هیستولوژی با سیتولوژی هماهنگ بوده و ۱۰ مورد باقی مانده که اختلافات تشخیص داشتند بعد از مرور به ۵ مورد کاهش یافت. با حذف نمونه های ناکافی از تعداد ۳۵ نمونه در ۷ مورد اختلاف تشخیصی وجود داشت که بعد از مرور به ۵ مورد کاهش یافت. (جدول ۱)

پس از بازبینی لامها به ترتیب ۶ مورد (۱۱/۲٪) و ۵ مورد (۸/۷٪) بترتیب اشکال تفسیری در نمونه های هیستولوژی و سیتولوژی داشتند. در این مطالعه ۱۷ مورد (۳۱/۴٪) CIN و سرطان مهاجم (Invasive Carcinoma) گزارش گردیده بود که بعد از مرور و مشاوره به ۱۲ مورد (۲۲/۲٪) کاهش یافت. سه مورد در بیوپسی و چهار مورد در پاپ اسمیر بعد از مرور در یک یا دو درجه CIN تغییر داده شد.

استاندارد طلایی برای کفایت نمونه های بیوپسی وجود ناحیه انتقالی می باشد در صورت عدم وجود این منطقه حداقل مشخصات بافتی مورد قبول وجود اپیتلیوم پوششی ممتد (Continuous epithelial lining) و مقدار کافی از استروما (Stroma) همراه با غدد آندوسرویکس است (۲۳).

۵۱ نمونه بیوپسی فاقد ناحیه انتقالی و ۱۲ مورد فاقد حداقل مشخصات بافتی مذکور بودند و از آنجائیکه ترتیب قرار گرفتن نمونه ها در بلوکهای پارافینی در آشکار ساختن غدد و استرومای آندوسرویکس و ناحیه انتقالی مؤثر است بلوکهای ۱۲ نمونه فوق تحت چرخش ۹۰ درجه و برش مجدد قرار گرفت و متأسفانه هیچکدام از برشها موفق به آشکار ساختن ناحیه انتقالی نشدند

تشخیص های سیتولوژی و هیستولوژی موجب درمان نامناسب و یا ناکافی می شود. از جمله عواملی که موجب اختلاف تشخیصی پاپ اسمیر و بیوپسی می شود نمونه گیری ناکافی، از محل نامناسب و اشکالات تفسیری نمونه ها توسط سیتوتکنولوژیست ها و پاتولوژیست ها می باشد.
هدف این مطالعه تعیین میزان همبستگی هیستولوژی و سیتولوژی دهانه رحم و بررسی علل ناهماهنگی بین تشخیص های فوق الذکر در مرکز آموزشی درمانی دانشگاه علوم پزشکی شیراز می باشد.

روش بررسی

بررسی حاضر مطالعه ای مقطعی شامل مرور اسلایدهای بیوپسی دهانه رحم و لامهای پاپ اسمیر مربوطه می باشد. نمونه گیری بیوپسی با روش کلپوسکوپ طی دو سال (۱۳۷۸-۱۳۷۷) در درمانگاههای شهید مطهری و شهید فقیهی شیراز انجام گرفته و شامل ۵۴ مورد می باشد. اسلایدهای هیستولوژی و سیتولوژی بطور جداگانه مطالعه و سپس با میکروسکوپ دوسر بطور همزمان مرور شد. موارد مشکوک و مواردی که بین یافته های پاپ اسمیر و بیوپسی اختلاف وجود داشت توسط دو پاتولوژیست مجرب دیگر مورد بررسی قرار گرفت.
تشخیص نهایی بر مبنای اتفاق نظر حداقل دو پاتولوژیست تعیین گردید و در نهایت علل عدم هماهنگی تحت عناوین زیر تقسیم بندی گردید.

- ۱- اشکال در نمونه گیری پاپ اسمیر و یا بیوپسی
 - ۲- اشکال در تفسیر نمونه های پاپ اسمیر و یا بیوپسی
 - ۳- اشکال در تکنیک پروسه کردن نمونه های بیوپسی
- کفایت نمونه های سیتولوژی و بیوپسی از طریق کلپوسکوپ با استفاده از شاخصهای ارائه شده در مراجع (۳) تعیین گردید. تغییرات آتیسی Atypical Change و واکنشی در یک گروه تشخیصی قرار گرفتند و دیسپلازی (Dysplasia) متوسط، شدید و سرطان در جا بعنوان (HSIL Highgrade Squamous Intraepithelial Lesion) در نظر گرفته شد.
موارد زیر بعنوان اختلاف تشخیصی در نظر گرفته شد.

خاطر نشان می گردد بدنبال گزارش موارد بیوپسی ناکافی و توصیه برای نمونه گیری مجدد از محل مناسب این امر متأسفانه توسط بیماران دنبال نگردید.

ولی در ۵ نمونه غدد و استرومای آندوسرویکس آشکار گردید. در عین حال این عمل باعث کاهش میزان اختلاف تشخیصی در مطالعه حاضر نگردید.

جدول (۱) توزیع فراوانی هماهنگی بین تشخیص های پاپ اسمیر و بیوپسی قبل و بعد از مرور اسلاید های مربوطه با و با بدون در نظر گرفتن نمونه های ناکافی

بعد از مرور		قبل از مرور		قبل از مرور		بعد از مرور		پاپ اسمیر و بیوپسی
بعد از حذف نمونه های ناکافی		قبل از حذف نمونه های ناکافی		بعد از حذف نمونه های ناکافی		قبل از حذف نمونه های ناکافی		
درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	
۸۵/۷	۳۰	۹۰/۷	۴۹	۸۰	۲۸	۸۱/۵	۴۴	هماهنگ
۱۴/۳	۵	۹/۳	۵	۲۰	۷	۱۸/۵	۱۰	ناهماهنگ
۱۰۰	۳۵	۱۰۰	۵۴	۱۰۰	۳۵	۱۰۰	۵۴	کل

بحث

در مطالعه ای مشابه^(۳) خطای تفسیری ۲۴٪ بوده است که حدود نیمی در سیتولوژی و نیمی دیگر در تفسیر نمونه های بیوپسی بوده است و میزان اختلاف در تشخیص های سیتولوژی و هیستولوژی بعد از مرور اسلایدها به حدود نصف کاهش یافته است. در مطالعه مشابه دیگر^(۴) ۱۰ تا ۳۰ درصد نمونه های سیتولوژی موارد سرطان درجا و مهاجم بصورت منفی و یا تغییرات آتیپی گزارش گردیده بود که بعد از بازبینی مجدد اسلایدها سلولهای نئوپلاستیک مشاهده گردید. در مطالعه حاضر یک مورد منفی گزارش شده بود که بعد از مرور و مشاوره با سایر سیتوپاتولوژیستها مثبت گزارش گردید و برعکس سه مورد مثبت گزارش گردیده بود که بعد از مرور و مشاوره گروهی منفی گزارش گردید.

در تحقیقی دیگر^(۵) با مطالعه نمونه های بیوپسی و پاپ اسمیر در طی یک سال نشان داده شد که ۱۸/۸٪ نمونه ها در حداقل دو درجه نئوپلاسم محدود به اپیتلیوم اختلاف داشته اند که بعد از مرور اختلاف به حدود نصف تقلیل یافته است و

نتایج مطالعه حاضر نشان داد بیشترین علت ناهماهنگی بین تشخیص های پاپ اسمیر و بیوپسی از طریق کلبوسکوپي خطاهای تفسیری بوده است بطوری که بعد از مرور مجدد، درصد اختلاف به نصف کاهش یافت. درجاتی از اختلاف نظر در تفسیر نمونه ها قابل قبول است به ویژه در قسمت هایی که هنوز اختلاف نظر بین صاحب نظران وجود دارد^(۳).

مطالعه همبستگی سیتوهیستولوژی می تواند راهی برای پیدا کردن میزان غیر قابل قبول این اختلافات باشد. مطالعات مشابه قبلی علل همخوان نبودن تشخیص های پاپ اسمیر و پانچ بیوپسی Punch Biopsy را به دو گروه اصلی خطاهای تفسیری و خطاهای تکنیکی تقسیم بندی کرده اند. اشکالات تفسیری می تواند ناشی از اشتباه سیتوتکنولوژیست و سیتوپاتولوژیست در بررسی نمونه های پاپ اسمیر و اشکالات تفسیری در نمونه های بیوپسی باشد. اشکالات تکنیکی ناشی از نامطلوب بودن نمونه گیری و یا اشکال در پروسه آماده سازی اسلاید باشد.

موارد منفی کاذب می بایست از موارد منفی واقعی جدا شوند. با توجه به گزارشاتی که از منابع دیگر^(۶،۷،۸،۹) در دسترس است در بیمارانی که فقط یک نوبت پاپ اسمیر انجام داده اند میزان منفی کاذب بین ۳۰-۲۰ درصد بوده است. طبق گزارش یکی از مطالعات^(۱۰) علت زمینه ای منفی کاذب در حداقل نیمی از موارد خطای نمونه برداری و آماده سازی اسلاید بوده است. در روشی که در حال حاضر برای آماده سازی نمونه صورت می گیرد مقدار اندکی از نمونه روی اسلاید منتقل می گردد و میزان قابل توجه باقی مانده همراه با وسیله نمونه برداری بیرون ریخته می شود. روش جدیدی بنام لایه نازک بر پایه مایع ابداع گردیده است^(۱۱،۱۲). با این روش افزایش قابل ملاحظه ای در پیدا کردن موارد CIN در مقایسه با متد معمولی حاصل گردیده است، بطوری که در سه مرکزی که در حال حاضر از این روش استفاده می کنند تشخیص درجات خفیف CIN در مقایسه با مراکزی که از متد مرسوم پاپ استفاده می کنند به میزان ۶۵ درصد اصلاح شده است.

نتیجه گیری

۱- مطالعه دقیق اسلایدهای پاپ اسمیر توسط سیتوتکنولوژیستها و همچنین بررسی موارد مشکوک به CIN و سرطان مهاجم بصورت مشاوره ای توسط سیتوپاتولوژیستهای مجرب خطاهای تفسیری را بطور قابل ملاحظه ای کاهش می دهد.

۲- با در نظر گرفتن امکان خطای تکنیکی در پروسه کردن بافت در مواردی که نمونه بیوپسی در اسلاید اولیه ناکافی بنظر برسد چرخش بافت و ایجاد مقاطع جدید در آشکار کردن غدد و استرومای آندوسرویکس مؤثر است.

عمدتاً به دلیل تغییر در تشخیص های پاپ اسمیر بوده است. در مطالعه حاضر نیز از ۱۷ مورد (۳۱/۴٪) CIN و سرطان مهاجم که تشخیص داده شده بود بعد از بازبینی به ۱۲ مورد (۲۲/۲٪) کاهش یافت.

در مطالعه ای دیگر^(۳) بیشترین علت تفاوت تشخیص های سیتولوژی و هیستولوژی خطای نمونه برداری بیوپسی از طریق کلپوسکوپ به میزان ۵۱٪ بوده است.

در مطالعه ما تعداد نمونه های ناکافی بیوپسی ۱۳ مورد و نمونه های ناکافی سیتولوژی ۶ مورد بود که علیرغم توصیه پاتولوژیست جهت نمونه گیری مجدد این امر توسط پزشک و بیماران دنبال نگردید

عامل دیگری که میتواند در قسمت اشکالات تکنیکی مطرح شود طرز قرار گرفتن نمونه بیوپسی در بلوک پارافینی است. بیوپسی باید بنحوی قرار گیرد که اکتوسرویکس، منطقه انتقالی و آندوسرویکس در یک امتداد باشند تا مقاطع تهیه شده نمایانگر واقعی نمونه پانچ بیوپسی باشد. در غیر این صورت می بایست بلوک مجدداً ذوب و بافت با زاویه چرخش ۹۰ درجه دوباره بلوک گیری و مقاطع بافتی تهیه گردد تا ناحیه انتقالی و یا غدد و استرومای آندوسرویکس با پوشش اپی تلیالی ظاهر گردد. تنها سه نمونه از بیوپسی ها در مطالعه ما منطقه انتقالی که شروع تغییرات دیسیلازی است نشان ندادند که بعد از چرخاندن و گرفتن مقاطع جدید نیز ظاهر نگردید.

معاینه کلپوسکوپ و نمونه برداری بافتی کنترل کیفی مناسبی برای مطالعات سیتولوژی دهانه رحم است^(۴). بنابراین دقت این معاینه و بیوپسی از محل مناسب از اهمیت بسزایی برخوردار است. یکی از اشکالاتی که در گرفتن پانچ بیوپسی ممکن است وجود داشته باشد این است که ضایعاتی که در قسمت های بالای کانال آندوسرویکس هستند از طریق کلپوسکوپ ممکن است قابل شناسایی و نمونه برداری نباشد. برای اینگونه موارد شاید مخروط برداری تشخیصی توصیه شود.

References:

- 1- Koss LG. *Epidermoid carcinoma of the uterine cervix and related precancerous lesions, in: Diagnostic cytology and its histopathologic bases*. 4th ed. vol. I, J. B. Lippincott company, Philadelphia. 1992 ; 266, 371, 372.
- 2- Burghard E, Picked H, Girardi F, et al: *Histopathology of cervical epithelium. In: Colposcopy - cervical pathology*. 3rd ed. New York: G. Theme Stuttgarrt. 1998; 4.
- 3-Tritz DM, Julia A. weeks, Susan E. Spires, etal: *Etiologies for non-correlating cervical cytologies and biopsies*. AM. J. Clin. Pathol. 1995; 103: 594-597.
- 4- Benedet T. L, Anderson, G. H, Maticic J. P, etal: *A quality control program for colposcopic practice*. obstet. Gynecol. 1991; 78: 872-875.
- 5- Rasbyidage SA, Nayagam M: *Discordance between Cytologic and histologic reports in cervical intraepithelial neoplasia*. Acta Cytol. 1995; 39: 648-653.
- 6- Gay D, Donaldson L. D, Goellner JR: *False negative results in cervical cytologic studies*. Acta Cytol. 1985; 29: 1043-1046.
- 7- Klinkhhamer P. J, Vooijs G. P, de Haan AF: *Interaobserver and interobserver variability in the diagnosis of epithelial abnormalities in cervical smears*. Acta Cytol. 1998; 32(6): 794-799.
- 8- Graof YV, Vooijs GP, Gaillard HLJ, etal: *Screening errors in cervical cytologic screening*. 1984; 31: 434-438.
- 9- Ashton PR, *American Society for cytotechnology quality assurance survey data*. 1989; 33: 451-454.
- 10- Lee, KR, Ashfaq KA, Birdsong GG: *Comparison of conventional papanicolaou smears and a fluid-based thin layer system for cervical cancer Screening*. obstet. Gynecol. 1997; 90: 278-284.
- 11- Aponte - Cipriani SI, Teplitz C, Rorat E: *Cervical smears prepared by an automated device the conventional method, a comparative analysis*. Acta cytol. 1995; 39: 623-630.