

# ارزیابی میزان حساسیت آزمون غربالگری پاپ اسمیر توسط مطالعات کولپوسکوپیک در بیمارستان شریعتی، ۷۶-۱۳۷۴

دکتر وجیهه مرصوصی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر لیلی صفدریان، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر لاله اسلامیان، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

## Evaluation of Sensitivity, Specificity, PPV and NPV of Pap Test Versus Colposcopic Directed Biopsies, 1995-97

### ABSTRACT

259 consecutive colposcopic examinations were done at colposcopic unit in Shariati Hospital during 1995-97. 58 cases were omitted due to lack of biopsy report. There were 167 cases of concordance and 34 cases of discordance between results of pap test and colposcopic directed biopsy in these cases.

We evaluated the value of pap test as a screening test versus colposcopic directed biopsy and found sensitivity of 42.4%, specificity of 94%, PPV (Positive predictive value) of 60.8%, and NPV (Negative predictive value) of 89.3%, false negative and false positive rates were 57.8% and 5.3%, respectively. If pap test and HPV DNA screening were done simultaneously, almost all invasive cancer and HiSIL would be detected.

## چکیده

بعنوان آزمون غربالگری تغییرات اپی تلیوم پوششی دستگاه تناسلی زنانه پیشنهاد نمودند.

در سال ۱۹۵۶ Reagan و Hamonic اصطلاح دیسپلازی را برای تغییرات مفدم به کارسینوم این ساتیو در نظر گرفتند (۱). این اصطلاح به طیفی از تغییرات گفته می‌شد که آنی بیسم سلولی، مینوز فعال و طرح در هم ریخته سلولی، همراه با فقدان پولاریتی را به همراه داشت. برحسب شدت ضایعه، دیسپلازی به سه فرم خفیف CIN1، متوسط CIN2 و شدید CIN3 تقسیم می‌گردید (Cervical intra epithelial neoplasia). مطالعات بالینی، اپیدمیولوژیک و مولکولر نشان داده است که اگر چه CIN یک طیف مرفولوژیک از یک بیماری به شمار می‌رود، ولی حداقل می‌توان گفت که تظاهر دو بیماری است و نه یک بیماری. به همین علت در اجلاس Bethesda - Maryland، ترمینولوژی Bethesda جایگزین CIN شد (۲) و در این سیستم CIN2 و CIN3 تحت عنوان High grade squamous intraepithelial lesion (HiSIL) و CIN1 و سایر ضایعات بخوبی تمایز

۲۵۹ مورد متوالی کولپوسکوپی انجام شده در خلال سالهای ۷۶-۷۴ مورد بررسی قرار گرفت. ۵۸ مورد به علت عدم دسترسی به پاسخ بیوپسی کنار گذاشته شد. از ۲۰۱ مورد باقیمانده ۱۶۷ مورد همخوانی و ۳۴ مورد ناهمخوانی بین پاسخ پاپ اسمیر و بیوپسی مشاهده شد. با توجه به نتایج بدست آمده، حساسیت ۴۲/۲٪، ویژگی ۹۴/۸٪،  $PPV = 60.8\%$ ،  $NPV = 89.3\%$ ، میزان منفی کاذب، ۵۷/۸٪ و میزان مثبت کاذب، ۵/۳٪ به دست آمد. جهت بالا بردن حساسیت آزمون غربالگری سرطان دهانه رحم، انجام همزمان پاپ اسمیر و HPV-DNA توصیه می‌شود.

## مقدمه

آزمون پاپ اسمیر یک آزمون غربالگری (و نه یک روش تشخیصی) و ارزاترین روش مؤثر برای غربالگری سرطان دهانه رحم و پی بردن به تغییرات نئوپلاستیک دهانه رحم می‌باشد. Traut و Papanicolau در سال ۱۹۴۳ سیتولوژی سلولهای ریزشی را

## نتایج

از آبان ماه ۱۳۷۴ به مدت ۲ سال، ۲۵۹ بیمار به علت سرویسیت مقاوم به درمان، پاپ اسمیر غیرطبیعی، زخم بد شکل دهانه رحم، خونریزی بعد از نزدیکی و خونریزی بعد از یائسگی تحت معاینات کولپوسکوپی و تهیه بیوپسی قرار گرفتند. در تمامی این بیماران آزمون پاپ اسمیر انجام شده بود. نتیجه هیستولوژی با سیتولوژی مورد مقایسه قرار گرفت. از این تعداد، ۵۸ مورد به علت عدم دسترسی به نتیجه بیوپسی حذف شدند و از ۲۰۱ مورد باقیمانده، ۱۶۷ مورد همخوانی بین سیتولوژی و هیستولوژی مشاهده شد که ۸ مورد آن، نتیجه غیرطبیعی بود. در ۳۴ مورد، ناهمخوانی بین سیتولوژی و هیستولوژی مشاهده می‌شد که در ۲۳ مورد، هیستولوژی ۱ تا ۳ درجه بالاتر و در ۱۱ مورد، سیتولوژی بالاتر از هیستولوژی بود (جدول ۱).

جدول ۱- تطابق نتایج دو روش سیتولوژی با هیستولوژی

درصد	تعداد	تطابق دو تست
٪۱۷	۳۴	ناهمخوانی
٪۸۳	۱۶۷	همخوانی

در جدول ۲، مقایسه یافته‌های سیتولوژی و هیستولوژی نشان داده شده است. در مطالعه انجام شده، حساسیت ۴/۴۲٪، ویژگی ۹۴٪، PPV ۸/۶۰٪، NPV ۳/۸۹٪، منفی کاذب ۸/۵۷٪ و مثبت کاذب ۳/۵٪ برای پاپ اسمیر بدست آمد (جدول ۳).

## بحث

در مطالعه مشابهی که توسط Jones بر روی ۲۳۶ مورد بعمل آمده، حساسیت ۱۷٪ و ویژگی ۹۸٪ بوده است (۳). در مطالعه August بر روی ۲۵۶ بیمار، حساسیت ۲۶٪ و ویژگی ۹۷٪ به دست آمده است (۴).

PPV در مطالعه Jones ۷۱٪ و NPV ۷۸٪ ذکر شده است. در مطالعه ما میزان ناهمخوانی به علت بالاتر بودن هیستولوژی از سیتولوژی ۲۳ مورد (۱۱/۴٪) و میزان ناهمخوانی به علت پایین‌تر بودن هیستولوژی از سیتولوژی ۱۱ مورد (۵/۹٪) بود که در مطالعه Rasbridge، میزان ناهمخوانی به علت سیتولوژی بالاتر از هیستولوژی، ۶/۱٪ و میزان ناهمخوانی به علت سیتولوژی با درجه پایین‌تر از هیستولوژی، ۱۲/۷٪ گزارش شده است (۵).

یافته تحت عنوان Low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) طبقه‌بندی شدند. در ضایعات HiSIL با توجه به پتانسیل بالای بدخیمی، درمان ضروری بوده، در حالی که گروه LoSIL را می‌توان تحت پی‌گیری قرار داد.

در یک مطالعه بر روی نتایج پاپ اسمیر طبیعی، در ۲۰٪ موارد، هیستولوژی نتیجه غیرطبیعی نشان می‌داد (ضایعات نئوپلاستیک محدود به اپی‌تلیوم و یا سرطان مهاجم) (۳). در صورتی که پاپ اسمیر اختلال شدیدتری نشان بدهد، می‌بایست بررسی دقیق کولپوسکوپی و بیوپسی‌های متعدد صورت گیرد.

با توجه به آمارهای مختلفی که از میزان حساسیت آزمون غربالگری پاپ اسمیر ارائه می‌گردد، در صدد برآمدیم تا میزان حساسیت این آزمون را در بیمارستان شریعتی مورد ارزیابی و نتایج آنرا با نتایج هیستولوژی نمونه‌های برداشته شده ضمن معاینات کولپوسکوپی، مورد مقایسه قرار دهیم.

## روش و مواد

در یک مطالعه پروسپکتیو توصیفی، بیماران غیرحامله که در طول سالهای ۷۶-۷۴ به واحد کولپوسکوپی ارجاع می‌شدند و با هدایت کولپوسکوپی، بیوپسی سرویکس از آنها تهیه می‌شد، مورد مطالعه قرار گرفته و هیستولوژی، معیاری برای ارزیابی آزمون غربالگری پاپ اسمیر در نظر گرفته شد.

سن متوسط بیماران مراجعه‌کننده، ۳۹/۱۸ سال ( $SD \pm 10/11$ ) بود. روش تهیه پاپ اسمیر در درمانگاه، گرفتن نمونه کانال اندوسرویکس با Cotton Swab مرطوب با نرمال سالین و قسمت Portio و Tzone با Spatula بود که بلافاصله با فیکساتور تثبیت می‌شد. کولپوسکوپی توسط ۳ عضو هیأت علمی مجرب دانشگاه صورت می‌گرفت. اگر چنانچه مخاط استوانه‌ای طبیعی در داخل کانال دیده نمی‌شد، ECC نیز انجام می‌گرفت. نمونه‌های تهیه شده توسط واحد پاتولوژی بیمارستان مورد بررسی قرار می‌گرفت. ارتباط بین نتایج هر دو روش اسمیر و هیستولوژی بر اساس تعاریف زیر انجام پذیرفت:

حساسیت، اختصاصی بودن، PPV، NPV، مثبت کاذب و منفی کاذب.

جدول ۲- مقایسه بین سیتولوژی و هیستولوژی

تشخیص سیتولوژی		تشخیص هیستولوژی				
خوش خیم	خوش خیم	ASCUS	LoSIL	HiSIL	invasive	کل
۱۵۹	۰	۱۳	۳	۳	۳	۱۷۸
۱	۰	۱	۰	۰	۱	۳
۶	۱	۴	۱	۱	۰	۱۲
۲	۰	۰	۰	۱	۱	۴
۰	۰	۱	۰	۰	۳	۴
۱۶۸	۱	۱۹	۵	۵	۸	۲۰۱

جدول ۳- ارتباط بین آزمون غربالگری پاپ اسمیر و تشخیص نهایی

آزمون غربالگری	حساسیت	ویژگی	PPV	NPV	منفی کاذب	مثبت کاذب
پاپ اسمیر	٪۴۲/۴	٪۹۵	٪۶۱	٪۸۹/۳	٪۵۸	٪۵/۳

عمومی، متخصص زنان) اطلاعات لازمه جمع آوری شده و جهت ارتقاء کیفیت غربالگری و سیستم ارجاع در سطح ملی برنامه ریزی شود.

۲- انجام یک پروژه تحقیقاتی در سطح دانشگاهی در مورد غربالگری HPV-DNA همزمان با آزمون غربالگری پاپ اسمیر و بررسی وضعیت زنان ایرانی از نظر ابتلاء و نقش HPV در ضایعات اینتراپی تلیالی دهانه رحم در زنان ایرانی، و نقش غربالگری همزمان در افزایش کیفیت آزمون غربالگری سرطان دهانه رحم.

برای افزایش حساسیت روشهای غربالگری، توصیه می شود که از روش غربالگری HPV-DNA بصورت همزمان استفاده شود. در مطالعه Cuzick (۶) بر روی ۲۰۰۹ خانم که جهت غربالگری روتین مراجعه نموده بودند، تست HPV-DNA همزمان با پاپ اسمیر انجام شد و در آنهایی که HPV-DNA مثبت بوده، کولپوسکوپی بعمل آمد که ۴۴٪ آنها ضایعات CIN2 و CIN3 داشتند و جالب این که در تمامی این موارد تست پاپ اسمیر منفی گزارش شده بود (۷).

## پیشنهادات

۱- با انجام یک تحقیق ملی از نحوه غربالگری و پیگیری و تصمیم به درمان پاپ اسمیر غیرطبیعی توسط کادر پزشکی (ماما، پزشک

## منابع

- 1- Reagan JW, Haomic Mj, The cellular pathology in carcinoma insity. A cytopathology correlation. Cancer 1956; 9: 385.
- 2- Bethesda system for reporting cervical / vaginal cytology diagnosis. Acta. Cytol 1993; 37: 115.
- 3- Jones DED, Creasman WT, Dombroski RA, Lentz SS, Waltz JL, Evaluation of the atypical Pap Smear. Am.J. Obstetcol 1987; 157: 544-9.
- 4- August N. Cervicography for evaluating the "Atypical" Papanicolau Smear. J.Repor Med 1991; 36: 89.
- 5- Rasbrige SA, Nayagam M. Discordance between cytologic and histologic reports in CIN. Results of one-year audit. Acta Cytol. 1995; 39(4) 648-53.
- 6- Cuzick J, Szarewski A, Terry G et al. HPV testing in primary cervical screening. Lancet 1995; 354 (8964): 1533-6.
- 7- Koutsky LA, Holmes KK, Crintchlow CW, Stevens CI, Paavonen J, Becican AM. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to Papilomavirus infection of the cervix: relative risk association of 15 common anogenital types. Obstet Gynecol 1992; 79: 38-37.