

نتایج هیستولوژیک موارد پاپاسمیر ASCUS (Atypical Squamous Cells Of Undetermined Significance)

بیمارستان امام، ۸۰-۱۳۷۸

دکتر فاطمه قائم‌مقامی (دانشیار)*، دکتر فرشته انسانی (دانشیار)**، دکتر نادره بهتاش (دانشیار)*، دکتر سید ابراهیم حسینی‌نژاد (کارورز)***

* گروه زنان و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

** گروه آسیب‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

*** دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

مقدمه: ASCUS (Atypical squamous cells of undetermined significance) تغییرات غیر طبیعی سلولی می‌باشد که بیش از تغییرات واکنشی بوده اما در دسته SIL نیز قرار نمی‌گیرند. این مطالعه به منظور تعیین نتایج هیستولوژی بیوپسی سرویکس خانم‌هایی که در پاپاسمیر ASCUS گزارش شده‌اند انجام شده است. **مواد و روشها:** مجموعه موارد ASCUS از ابتدای سال ۱۳۷۸ تا انتهای سال ۱۳۸۰ در بیمارستان امام خمینی ($n=104$) که تحت بیوپسی سرویکس زیر کولپوسکوپی در ۱۰۳ مورد و یک مورد بدون کولپوسکوپی) واقع شده بودند، مرور شدند.

یافته‌ها: بیوپسی ۲۸/۸٪ SIL (۱۴ مورد LSIL (Low grade squamous intraepithelial lesions) و ۱۶ مورد HSIL (High grade squamous intraepithelial lesions))، یک مورد کارسینوم مهاجم و یک مورد کارسینوم اندومتر را شناسایی کرد. تکرار پاپاسمیر در ۶۰ خانم قبل از ارزیابی کولپوسکوپی صورت گرفته بود که در ۷ مورد (۱۱/۷٪) نرمال بود. ASCUS در ۴۵ مورد (۷۵٪) پایدار و ۸ مورد (۱۳/۳٪) به صورت SIL درآمده بود (۶ LSIL و ۲ HSIL). از ۷ مورد گزارش نرمال در تکرار اسمیر، ۲ مورد LSIL به وسیله بیوپسی مشخص شد. در ارزیابی کولپوسکوپی از ۱۰۳ مورد ۲۲ نفر (۲۱/۴٪) نمای نرمال داشتند که یکی از آنها هیستولوژی LSIL داشت. **نتیجه‌گیری و توصیه‌ها:** بر اساس این یافته‌ها به نظر می‌رسد که کولپوسکوپی فوری و بیوپسی مستقیم اقداماتی مناسب جهت برخورد با موارد ASCUS و کشف SIL زمینه‌ای باشد.

مقدمه

واژه ASCUS اولین بار توسط سیستم Bethesda در سال ۱۹۸۸ استفاده شد. ASCUS تغییرات غیر طبیعی سلولی می‌باشد که بیش از تغییرات واکنشی بوده اما در دسته SIL نیز قرار نمی‌گیرند (۱).

گرچه این طبقه‌بندی موادیست که نمی‌توان یک تشخیص واضح خوش‌خیم در مقابل یک پروسه نئوپلاستیک گذاشت، اما پیام افزایش خطر کشف ضایعات داخل اپیتلیالی را به کلینیسین‌ها می‌رساند (۲) به دلیل گزارش‌های متفاوت از میزان شیوع نئوپلازی داخل اپیتلیالی سرویکال (CIN) در موارد ASCUS، نحوه برخورد با چنین بیمارانی مورد بحث می‌باشد (۳، ۴، ۵، ۶).

مطالعات پیگیری کوتاه مدت (کمتر از ۲ سال) میزان SIL را در موارد ASCUS ۴۰-۱۰ درصد نشان داده‌اند (۷). تکرار پاپ‌اسمیر با فواصل مشخص، انجام کولپوسکوپی و تست HPV DNA برای تیپ‌های پرخطر، یا ترکیب تست تکرار پاپ‌اسمیر با دیگر متدهای الحاقی، روش‌های برخورد با موارد ASC ذکر شده‌اند، که هر یک فواید و معایب خود را دارند (۸). برخی از پزشکان حامی روش محافظه‌کارانه بوده و پاپ‌اسمیر را تکرار می‌کنند و برخی پیگیری سختگیرانه را برمی‌گزینند و کولپوسکوپی را پیشنهاد می‌کنند چون معتقدند که درصد کمی از ضایعات ASCUS در خطر بالایی برای پیشرفت به سوی کانسر مهاجم می‌باشند (۹، ۱۰). حساسیت تست تکرار پاپ‌اسمیر به تنهایی برای کشف CIN_{2,3} نسبتاً پایین می‌باشد (۸۵-۷۷٪) (۸).

Ergeneli MH و همکاران بر اساس مطالعه خود کولپوسکوپی فوری و بیوپسی تحت هدایت آن را مناسب‌ترین شیوه پیگیری موارد ASCUS ذکر کرده‌اند (۱۱) در حالی که Gerbers و همکاران ارزیابی کولپوسکوپی پس از یک تکرار پاپ‌اسمیر با ASCUS را راه برخورد مناسب و هزینه اثربخش بیان می‌کنند (۶).

در مطالعه حاضر یافته‌های هیستولوژیک موارد ASCUS بر اساس تکرار پاپ‌اسمیر و کولپوسکوپی در بیمارستان امام خمینی بررسی شده‌اند.

مواد و روش‌ها

مجموعه مواردی که با تشخیص سیتولوژی ASCUS از ابتدای سال ۱۳۷۸ تا پایان سال ۱۳۸۰ در بیمارستان امام خمینی تهران، تحت هدایت کولپوسکوپی، بیوپسی سرویکال شده بودند و دارای پرونده کامل پزشکی بودند (n= ۱۰۴) وارد مطالعه شدند.

بررسی اکثر اسمیرها توسط پاتولوژیست‌های بیمارستان امام خمینی صورت گرفته بود. ۴۴ مورد فوراً کولپوسکوپی و بیوپسی شده بودند و ۶۰ مورد پس از ۴ تا ۶ ماه آزمون پاپ‌اسمیر را تکرار کرده و سپس تحت هدایت کولپوسکوپی بیوپسی شده بودند.

همه بیماران نسبت به انجام کولپوسکوپی و بیوپسی رضایت آگاهانه داشتند.

کولپوسکوپی و بیوپسی مستقیم توسط متخصصین زنان و زایمان بیمارستان انجام شده بود. با توجه به اینکه در این بررسی، همه موارد ASCUS تحت تست استاندارد (بیوپسی) قرار گرفته بودند، لذا حساسیت و ویژگی واقعی تست تکرار پاپ‌اسمیر و کولپوسکوپی جهت شناسایی ضایعات اسکواموس داخل اپیتلیالی (SIL Squamous intraepithelial lesions) و بدخیمی قابل محاسبه می‌شد.

یافته‌ها

۱۰۴ مورد ASCUS دارای میانگین سنی ۴۵/۱ (انحراف معیار ۱۲) و میانه ۴۶ سال و طیف سنی ۲۵-۸۵ بودند. در ۶۰ مورد با فاصله زمانی ۴ تا ۶ ماه تست پاپ‌اسمیر تکرار شد که نتیجه آن ۷ مورد (۱۱/۷٪) نرمال، ۴۵ مورد

کشف ضایعات اسکواموس داخل اپیتلیال (SIL) و بدخیم به ترتیب ۰/۹۷، ۰/۳۰، ۰/۳۸ و ۰/۹۶ حاصل شد (جدول ۲).

از ۷ مورد گزارش نرمال در تکرار پاپ اسمیر، هیستولوژی ۲ مورد LSIL و از ۲۲ مورد کولپوسکوپی نرمال هیستولوژی یک مورد LSIL بود.

از ۴۵ مورد گزارش ASCUS در تکرار پاپ اسمیر، هیستولوژی ۱۲ مورد SIL، یک مورد کارسینوم مهاجم و یک مورد کارسینوم اندومتر بود (جدول ۳).

(۷۵٪) ASCUS، ۶ مورد (۱۰٪) LSIL و ۲ مورد (۳٪) HSIL بود. همه این موارد به استثنای یک مورد، تحت هدایت کولپوسکوپی، بیوپسی سرویکال شدند. نتیجه بیوپسی در ۳۹ مورد (۶۵٪) خوش خیم یا نرمال بود. ۱۹ مورد (۳۱٪) SIL (۱۰ LSIL و ۹ HSIL)، یک مورد (۱۷٪) کارسینوم مهاجم و یک مورد کارسینوم اندومتر، دیگر یافته‌های هیستولوژیک در بیوپسی ۶۰ مورد بود (جدول ۱) (مورد اخیر کارسینوم اندومتر بدون انجام کولپوسکوپی بیوپسی شده بود).

یافته‌های هیستولوژیک در ۴۴ موردی که مستقیماً برای کولپوسکوپی-بیوپسی ارجاع شدند شامل ۳۲ مورد (۷۲٪) نرمال یا خوش خیم، ۱۱ مورد (۲۵٪) SIL (۴ مورد LSIL و ۷ مورد HSIL) و یک مورد (۲٪) کارسینوم مهاجم بود (جدول ۱).

توزیع فراوانی یافته‌های هیستولوژیک بر حسب روش پیگیری (کولپوسکوپی فوری یا تکرار پاپ اسمیر و سپس کولپوسکوپی) تفاوت معنی‌دار آماری نداشت.

در صورتی که آستانه ASCUS را جهت ارجاع برای کولپوسکوپی در نظر گیریم، حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی تست تکرار پاپ اسمیر در کشف ضایعات اسکواموس داخل اپیتلیال سرویکس (SIL) و بدخیمی به ترتیب ۰/۹۱، ۰/۱۳، ۰/۳۶، ۰/۷۱ و میزان ارجاع ۸۸٪ (۵۳ مورد) خواهد بود (جدول ۲).

با در نظر گرفتن آستانه LSIL جهت ارجاع، حساسیت تست تکرار پاپ اسمیر به ۲۳٪/۸ نزول خواهد کرد (جدول ۲).

از ۱۰۳ مورد کولپوسکوپی انجام شده، ۲۲ نفر (۲۱٪/۴) دارای کولپوسکوپی نرمال بودند. ۵۵٪ (۵۵ نفر) تغییرات غیر نرمال، ۱۱٪/۶ (۱۲ نفر) نمای LSIL و ۱۳٪/۶ (۱۴ نفر) نمای HSIL داشتند. حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی کولپوسکوپی در

جدول شماره ۱- یافته‌های هیستولوژیک در تکرار پاپ اسمیر و کولپوسکوپی فوری در موارد ASCUS در بیمارستان امام خمینی

سال ۸۰-۱۳۷۸

جمع	تکرار		یافته‌های هیستولوژیک:
	کولپوسکوپی فوری	پاپ اسمیر	
n=104	n=44	n=60	
۷۱ (۶۸٪)	۳۲ (۷۲٪)	۳۹ (۶۵٪)	نرمال یا خوش خیم
۱۴ (۱۳٪)	۴ (۹٪)	۱۰ (۱۶٪)	LSIL*
۱۶ (۱۵٪)	۷ (۱۵٪)	۹ (۱۵٪)	HSIL**
۲ (۱٪)	۱ (۲٪)	۱ (۱٪)	کارسینوم مهاجم
۱ (۰٪)	۰	۱ (۱٪)	کارسینوم اندومتر

* LSIL: Low grade squamous intraepithelial lesions
** HSIL: High grade squamous intraepithelial lesions

جدول شماره ۲- اعتبار تکرار پاپ اسمیر و کولیوسکوپی در شناسایی SIL و بدخیمی در موارد ASCUS در بیمارستان امام خمینی سال

۱۳۷۸-۸۰

ارزش اخباری منفی	ارزش اخباری مثبت	ویژگی	حساسیت	
۷۱ (۳۸-۱۰۰)	۳۶ (۲۳-۴۹)	۱۳ (۲-۲۳)	۹۱ (۷۸-۱۰۰)	تکرار پاپ اسمیر با آستانه ASCUS
۶۹ (۵۷-۸۲)	۶۳ (۲۹-۹۶)	۹۲ (۸۴-۱۰۰)	۲۴ (۶-۴۲)	تکرار پاپ اسمیر با آستانه LSIL
۹۶ (۸۷-۱۰۰)	۳۸ (۲۸-۴۹)	۳۰ (۱۹-۴۰)	۹۷ (۹۱-۱۰۰)	کولیوسکوپی n=۱۰۳

ارقام به صورت (CI)٪۹۵ ارائه شده است.

تست استاندارد بیوپسی می باشد که در همه موارد انجام شده است.

جدول شماره ۳- توزیع فراوانی یافته های هیستولوژیک بر حسب گزارش تکرار پاپ اسمیر و کولیوسکوپی در موارد ASCUS در بیمارستان

امام خمینی سال ۱۳۷۸-۸۰

یافته هیستولوژیک

جمع	کارسینوم اندومتر	کارسینوم مهاجم	HSIL*	LSIL*	پولیپ اندوسرویکال	سروریت مزمن	نرمال	
								تکرار پاپ اسمیر:
۷	۰	۰	۰	۲	۰	۳	۲	نرمال
۴۵	۱	۱	۵	۷	۱	۲۰	۱۰	ASCUS ^(۳)
۶	۰	۰	۲	۱	۰	۳	۰	LSIL
۲	۰	۰	۲	۰	۰	۰	۰	HSIL
۶۰	۱	۱	۹	۱۰	۱	۲۶	۱۲	جمع
								کولیوسکوپی:
۲۲	۰	۰	۰	۱	۱	۳	۱۷	نرمال
۵۵	۰	۲	۰	۸	۰	۴۵	۰	تغییرات غیر نرمال
۱۲	۰	۰	۴	۴	۰	۳	۱	LSIL
۱۴	۰	۰	۱۲	۱	۰	۱	۰	HSIL
۱۰۳	۰	۲	۱۶	۱۴	۱	۵۲	۱۸	جمع

1) LSIL: Low grade squamous intraepithelial lesions

2) HSIL: High grade squamous intraepithelial lesions

3) ASCUS: Atypical squamous cells of undetermined significance

بحث

ضایعات با اهمیت (CIN2,3) و یا کانسر سرویکس گردد. لذا ما از دیدگاه غیرمحافظة کارانه درباره پیگیری موارد ASCUS تبعیت می‌کنیم و کولپوسکوپی فوری را اقدامی مناسب برای آن می‌دانیم.

از آنجا که ما در ۱۰۳ مورد کولپوسکوپی انجام شده تنها ۲۲ مورد نمای نرمال مشاهده کردیم که در یک مورد آن نتیجه هیستولوژیک LSIL بود، لذا بیوپسی مستقیم را نیز حین انجام کولپوسکوپی توصیه می‌نمائیم.

Ergenoli MH و همکاران نیز در مطالعه خود با انجام کولپوسکوپی- بیوپسی در ۶۴ مورد ASCUS، ۱۱٪ LSIL و ۱۱٪ HSIL کشف کردند و نتیجه گرفتند که ASCUS نشانگر خوبی برای کشف موارد SIL می‌باشد و کولپوسکوپی فوری و بیوپسی مستقیم مناسب‌ترین شیوه پیگیری موارد ASCUS می‌باشد (۱۱). البته Gerber S. و همکاران موارد ASCUS را ابتدا با تکرار پاپ‌اسمیر پیگیری کرده و سپس در صورت پایداری ASCUS اقدام به کولپوسکوپی نموده‌اند. میزان پایداری ASCUS در پاپ مجدد ۱۶٪ بوده است. که در کولپوسکوپی ۴۹٪ نمای نرمال داشته و بیوپسی نشده‌اند. بنابراین Gerber S. و همکاران، ارزیابی کولپوسکوپی را پس از تکرار پاپ‌اسمیر و پایداری ASCUS اقدامی مناسب و هزینه اثربخش برای برخورد با موارد ASCUS می‌دانند (۶).

حساسیت و ویژگی کولپوسکوپی در مطالعه ما به ترتیب ۹۷٪ و ۳۰٪ بود. در یک متآنالیز میانگین حساسیت کولپوسکوپی در تشخیص بافت نرمال از غیر نرمال ۹۶٪ و میانگین ویژگی آن ۴۸٪ ذکر شده است (۱۲). انجام کولپوسکوپی برای خیلی از خانم‌ها ناراحت کننده است و ارجاع برای کولپوسکوپی سبب ایجاد اضطراب و تصور کاذب نسبت به بیماری سرویکس می‌شود، هزینه آن بالا می‌باشد و بالقوه می‌تواند سبب بیش تشخیصی (Overdiagnosis) و بیش درمانی (Overtreatment) گردد. تست Reflex HPV-DNA از دیگر راه‌های پیگیری موارد ASCUS ذکر شده است که فواید چشمگیری دارد چون نیاز به معاینات بالینی اضافی برای جمع‌آوری نمونه نمی‌باشد و ۶۰-۴۰ درصد خانم‌ها از معاینه کولپوسکوپی

در این مطالعه ۱۰۴ مورد ASCUS که نتایج بیوپسی سرویکال همه آنها در دسترس بود از نظر نوع یافته‌های هیستولوژیک و نحوه پیگیری بررسی شدند. ۴۴ مورد فوراً کولپوسکوپی- بیوپسی شده بودند و ۶۰ مورد پس از تکرار پاپ‌اسمیر تحت این اقدام گرفته بودند.

تکرار پاپ‌اسمیر تنها در ۷ مورد (۱۱٪) نرمال بود و بر اساس در نظر گرفتن آستانه ASCUS جهت ارجاع، ۵۳ نفر (۸۸٪) نیاز به کولپوسکوپی داشتند. حساسیت تکرار پاپ‌اسمیر جهت شناسایی SIL و بدخیمی نسبتاً بالا بود. (۹۱٪) ولی ویژگی آن بسیار پایین بود (۱۳٪).

سایر مطالعات حساسیت تکرار پاپ‌اسمیر را در کشف CIN2,3 ۶۷ تا ۸۵ درصد گزارش کرده‌اند (۸). در صورتی که در تکرار پاپ‌اسمیر آستانه LSIL را جهت ارجاع در نظر گیریم حساسیت تست بسیار کاهش می‌یابد و قادر به کشف ۱۲ مورد SIL (۷ مورد LSIL و ۵ مورد HSIL) و یک مورد کارسینوم مهاجم نخواهد بود. براساس دستورالعمل N. C. 1 منتشر شده در JAMA 2002، مناسب‌ترین آستانه را برای ارجاع به کولپوسکوپی نتیجه ASC یا بالاتر در تکرار سیتولوژی دانسته و بیان کرده‌اند که در صورت ارجاع براساس آستانه LSIL یا HSIL موارد زیادی از CIN2,3 شناسایی نخواهد شد (۸).

ما با انجام بیوپسی در همه موارد ASCUS، ۲۹٪ SIL (۱۴٪ LSIL و ۱۵٪ HSIL) و نزدیک به ۳٪ بدخیمی کشف کردیم که با یافته‌های دیگران همخوانی دارد (۳، ۴، ۵، ۶، ۷).

در مطالعه ما در تکرار پاپ‌اسمیر ۷۵٪ موارد ASCUS پایدار بود و در ۱۳٪ به صورت SIL درآمدن بود. بر این اساس ۸۸٪ نیاز به انجام کولپوسکوپی داشتند. بنابراین به نظر می‌رسد تکرار پاپ‌اسمیر سبب کاهش قابل ملاحظه‌ای میزان ارجاع برای کولپوسکوپی نمی‌شود. از طرفی تکرار پاپ‌اسمیر به عنوان شیوه‌ای برای پیگیری موارد ASCUS، مستلزم ویزیت‌های مکرر بوده و گاه سبب امتناع بیمار از انجام آن می‌شود و می‌تواند منجر به تأخیر در تشخیص

می‌باشد، در حال حاضر ما برای پیگیری موارد ASCUS در مرکز درمانی خود، کولپوسکوپی فوری و بیوپسی مستقیم را توصیه می‌نماییم.

معاف می‌شوند. بعلاوه خانم‌هایی که دارای تست منفی HPV-DNA هستند، سریعاً نسبت به نداشتن ضایعه مهم اطمینان پیدا می‌کنند (۸).

ولی از آنجا که امکانات آزمایشگاهی انجام تست HPV-DNA در کشور ما محدود است و هزینه آن نیز بالا

منابع

1. Philip J, Disaia William T. Chapter 1 preinvasive disease of the cervix in Creasman Clinical Gynecologic Oncology 6 th Edition. Mosby 2002; P: 1-33.

2. Malik SN, Wildinson EJ, Drew PA, Bennett BB, Hardt NS. Do qualifiers of ASCUS distinguish Between low and hogh risk patients? Acta Cytol 1999; 43: 376-380.

3. Michael Campion. Preinvasive disease in practical gynecologic oncology 3 rd Edition, William and Wilkins 2000; P: 271-375.

4. Fallani MG, Penna C, Fambrini M, Marchionni M. Minerva Ginecol 2002 Jun; 59(3): 263-269.

5. Friedman M. The lower female genital tract disease clinic, institution for women's health, maccabi health care services, Israel.

6. Gerber S, De Grandi P, Petignat P, Mihaescu A, Delalogy JF. Coloscopic evaluation after a repeat atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) smear. Int J Gynecol Obstet 2001 Dec; 75(3): 251-255.

7. American Society for colposcopy and cervical pathology (ASCUS). Management guidelines for follow-up of atypical squamous

cells of undetermined significance (ASCUS). The Colposcopist 1996; 27: 1-9.

8. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. Journal of the American Medical Association (JAMA) April 24, 2002; 287(16): 2120-2129.

9. National cancer institute. ALTS: the ASCUS/ LSIL triage study. Alternatives in women's health care Newsletter. 1: 1. Rockville MD. National Cancer Institute, National Institutes of Health 1996.

10. Raab SS, Steiner AL, Hornberger J. The cost effectiveness of treating women with a cervical vaginal smear diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 411-420.

11. Ergeneli MH, Duran EH, Ergin T, Demirhan B, Erdogan M. Atypical squamous cells of undetermined significance. Clinical experience in a Turkish University Hospital. Eur J obstet Gynecol Reprot Biol 2001 May; 96(1): 108-110.

12. Mitchell MF, Scholtenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richard S, Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta analysis. Obstet Gynecol 1998; 91: 626-631.