

تحقیقی

شیوع موارد نامناسب (unsatisfactory) سیتولوژی سرویکس در روش Liquid – Based و پاپ اسمیر مرسوم

چکیده

زمینه و هدف: به منظور تشخیص زودرس موارد اسمیر غیرطبیعی کاذب و یا کاهش موارد منفی کاذب، موارد *unsatisfactory* و موارد مبهم اخیراً از روش‌های نمونه‌برداری جدیدتر استفاده شده است. یکی از این روش‌ها، روش *Liquid-Based* است که باعث بهبود کیفیت و کمیت نمونه‌های پاپ اسمیر شده است. هدف از این مطالعه مقایسه میزان موارد اسمیر *unsatisfactory* در سیتولوژی سرویکس در دو روش پاپ اسمیر مرسوم و *Liquid-Based* بود. دوش بررسی: این مطالعه مقطعی از سال ۱۳۸۳ لغایت ۱۳۸۴ روی ۱۵۰۰ بیمار مراجعه کننده به بخش و درمانگاه زنان بیمارستان قائم (عج) مشهد و مرکز خصوصی انجام شد. از کلیه بیماران اسمیر با دو روش *conventional pap smear (CP)* و *Liquid-Based (LB)* گرفته شد و بررسی سیتولوژیک انجام گردید. شیوع موارد *unsatisfactory* در دو روش مشخص شد. تجزیه و تحلیل اطلاعات با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های تی و کای اسکوئر صورت گرفت. یافته‌ها: شیوع موارد *unsatisfactory* در روش *CP* ۳/۰ درصد و در روش *LB* ۱ درصد بود. شاخص حساسیت در روش *CP* ۸۸/۸ درصد و در روش *LB* ۸۳/۱ درصد به دست آمد. نتیجه‌گیری: در این مطالعه شیوع موارد *unsatisfactory* در روش *LB* بیشتر از روش *CP* بود.

کلید واژه‌ها: سرطان سرویکس - تست‌های غربالگری - روش مرسوم - روش

Liquid – Based - موارد نامناسب

دکتر زهره یوسفی

دانشیار گروه زنان و مامایی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
بیمارستان قائم (عج)

دکتر نوریه شریفی

استادیار گروه آسیب‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
بیمارستان قائم (عج)

دکتر سعید ابراهیم‌زاده

کارشناس آمار واحد پژوهش دانشگاه علوم پزشکی مشهد

دکتر سکینه انبیبائی

دستیار تخصصی زنان و مامایی بیمارستان قائم (عج) مشهد

نویسنده مسؤول: دکتر زهره یوسفی

پست الکترونیکی: z_yousefi21@yahoo.com

نشانی: مشهد، خیابان احمدآباد، بیمارستان قائم (عج)

دفتر گروه زنان

تلفن: ۸۴۱۷۴۹۳-۰۵۱۱

نمابر: ۸۴۰۹۶۱۲

وصول مقاله: ۸۵/۲/۲۵

اصلاح نهایی: ۸۶/۲/۲۶

پذیرش مقاله: ۸۶/۳/۱۲

مقدمه

سرطان سرویکس بیماری بدخیمی است که به آهستگی طی سال‌های متوالی پیشرفت می‌کند. تنها علامت سرطان در مراحل اولیه بیماری، ریزش سلول‌های غیرطبیعی است. دوره طولانی مدت مرحله پیش‌سرطانی این بیماری گاهی ۲۰-۱۵ سال به طول می‌انجامد و به دلیل درمان قطعی بیماری در این مرحله، اهمیت تست‌های غربالگری این سرطان که در فواصل ۳-۱ سال انجام می‌شود، مشخص می‌گردد (۱). با انجام تست‌های غربالگری سرطان سرویکس شیوع این سرطان از ۵۴ درصد هزار زن به ۱۵-۱۲ درصد هزار زن کاهش یافته است (۲). انجام منظم تست‌های غربالگری سرطان سرویکس در ممالک توسعه یافته، میزان مرگ و میر ناشی از این سرطان را به ۴۰ درصد کاهش داده است (۳).

وجود موارد نامناسب (unsatisfactory) در نمونه لام یکی از مشکلاتی است که پزشک و بیمار در پاسخ آسیب‌شناسی گسترده سلولی سرویکس با آن مواجه هستند (۴). در واقع این موارد از نظر آسیب‌شناسی غیرقابل تفسیرند. موارد unsatisfactory را به عنوان موارد ناکافی (inadequate) هم گزارش می‌کنند (۵). مطالعه‌ای با هدف غربالگری سرطان سرویکس و حفظ سلامت زنان به وسیله سازمان بهداشت انگلستان انجام شد که شیوع موارد unsatisfactory ۹/۴ درصد گزارش گردید (۶) و نیز در مطالعه Hock این میزان در لام‌های گسترده سلولی سرویکس ۸-۹ درصد گزارش شد (۷).

اصولاً علت افزایش میزان موارد unsatisfactory در نمونه پاپ اسمیر در ۶۷-۹۰ درصد مربوط به خطای نمونه‌گیری و همچنین وجود عناصر پوشاننده سلول‌هاست. با هر روش نمونه‌گیری برای سیتولوژی سرویکس حدود ۱۲۰۰-۶۰۰ هزار سلول از سرویکس جمع‌آوری می‌شود که در روش conventional pap smear (CP) فقط ۲۰ درصد این سلول‌ها به لام منتقل می‌شود ولی در روش Liquid-Based (LB) تقریباً همه سلول‌های برداشت شده، پس از ورود به محلول نگه‌دارنده و تهیه اسمیر یکنواخت (monolayer) مورد بررسی سیتوپاتولوژیک قرار می‌گیرند و به دلیل سلول‌های بیشتر، امکان بررسی بهتر سیتولوژیک سلول‌ها فراهم می‌شود. اگر قرار است بررسی سیتولوژیک در برنامه‌های حفظ سلامت و

مراقبت‌های بهداشتی گنجانده شود، بایستی موارد unsatisfactory به میزان کمتری برسد. یکی از طرق کاهش این موارد، استفاده از روش LB است (۸).

در بررسی مروری نشریات نشان داده شده که با انجام تست‌های غربالگری سرطان سرویکس به روش LB شیوع موارد unsatisfactory کاهش یافته است. به طوری که در مطالعه Lerman میزان این موارد با روش مرسوم پاپ اسمیر ۹/۷ درصد و با روش LB ۲ درصد گزارش شده است (۹).

گرچه با روش LB در اکثر مطالعات میزان موارد unsatisfactory کمتر است، ولی صرف وقت و هزینه تهیه لام با این روش بیشتر است. معهداً در مقایسه با هزینه درمان ناشی از سرطان مهاجم سرویکس، تست‌های غربالگری سرطان سرویکس به ویژه روش LB توصیه شده است (۱۰).

با توجه به اهمیت سرطان دهانه رحم و تشخیص زودهنگام آن در زنان و نیز موارد منفی کاذب (۵۰-۲۰ درصد) در پاپ اسمیر معمولی در غربالگری این سرطان در سالیان اخیر، مطالعات فراوانی برای یافتن تست‌های مناسب‌تر انجام شده است. روش LB از جمله این روش‌هاست که از مزایای آن کاهش موارد منفی کاذب، کیفیت بهتر نمونه و کاهش موارد سلول‌های unsatisfactory در نمونه می‌باشد (۱۱).

هدف از این مطالعه مقایسه میزان موارد اسمیر unsatisfactory در سیتولوژی سرویکس در دو روش پاپ اسمیر مرسوم و Liquid-Based بود

روش بررسی

این مطالعه مقطعی cross-sectional روی ۱۵۰۰ زن واجد شرایط انجام تست غربالگری سرطان سرویکس از بین مراجعین به درمانگاه زنان، بخش زنان و درمانگاه سرطان‌شناسی بیمارستان قائم (عج) مشهد و بخش خصوصی در فاصله زمانی اردیبهشت ۱۳۸۳ تا آبان ۱۳۸۴ انجام شد. ابزار مطالعه پرسشنامه حاوی اطلاعات شخصی مبنی بر سن، تعداد حاملگی، سن ازدواج، روش پیشگیری از حاملگی، مصرف سیگار، سابقه ابتلا به تب‌خال و زگیل تناسلی بود.

از کلیه بیماران با هر دو روش LB (به عنوان استاندارد طلایی) و CP نمونه‌برداری انجام شد که تناوب انجام نمونه‌گیری این دو روش به صورت تصادفی بود.

در روش CP با استفاده از اسپاچولای مخصوص از

جدول ۱: توزیع فراوانی اسمیر بیماران مورد بررسی به تفکیک پاسخ سیتولوژی

براساس کلاس پاپانیکولائو در پاسخ سیتولوژی در روش مرسوم پاپ اسمیر و روش LB

روش نمونه‌گیری	پاسخ سیتولوژی در روش مرسوم پاپ اسمیر					
	کلاس ۱	کلاس ۲	کلاس ۳	کلاس ۴	کلاس ۵	عدم رضایت بخش
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
روش مرسوم پاپ اسمیر	۱۲۶۵ (۸۴/۳)	۲۱۱ (۱۴/۳)	۱۲ (۰/۸)	۷ (۰/۵)	۱ (۰/۱)	۴ (۰/۳)
روش LB	۱۲۸۲ (۸۵/۵)	۱۸۷ (۱۲/۵)	۸ (۰/۵)	۹ (۰/۶)	۰ (۰)	۱۴ (۱)

یافته‌ها

میانگین سنی بیماران $37/9 \pm 11/7$ سال و شایع‌ترین سن ازدواج بیماران (۷۳/۳ درصد) بین ۲۰-۴۰ سال بود. سابقه تبخال و زگیل دستگاه تناسلی در ۰/۸ درصد از بیماران وجود داشت. براساس مقایسه پاسخ سیتولوژی بیماران با دو روش CP و LB طبق طبقه‌بندی سیستم پاپانیکولائو، میزان موارد unsatisfactory در روش CP ۰/۳ درصد و در روش LB ادرصد بود (جدول ۱).

میزان موارد غیررضایت بخش در روش CP یک مورد و در روش LB ۱۴ مورد بود. موارد اسمیرهایی با عدم وجود سلول آندوسرویکال در روش CP ۳۳/۴ درصد و در روش LB ۷۶/۹ درصد بود. اسمیرهای فاقد التهاب در روش CP ۲۶/۷ درصد و در روش LB ۵۹/۹ درصد بود. موارد فاقد سلول آندوسرویکال و التهاب جزء آمار اسمیر unsatisfactory قرار نگرفته بود.

در مجموع مقایسه دو روش سیتولوژی، مشخص شد که با در نظر گرفتن فراوانی کلاس‌های مختلف سیستم پاپانیکولائو دو روش CP و LB در ۷۸/۶ درصد موارد مشابه بودند. بیشترین تشابه اسمیر در کلاس یک به میزان ۹۳/۴ درصد و کمترین تشابه در موارد اسمیرهای کلاس دو بود که حدود ۶۰ درصد با هم هماهنگی داشتند.

شاخص حساسیت دو روش بررسی سیتولوژی هم مورد ارزیابی قرار گرفت که در روش CP ۶۸/۸ درصد و در روش LB ۸۱/۳ درصد بود.

بحث

در مطالعه حاضر، با توجه به نکات تذکر داده شده فوق، شیوع موارد Unsatisfactory در روش LB بیشتر از روش CP بود (۱ درصد نسبت به ۰/۳ درصد).

اگر سرویکس، محل اتصال بافت سنگفرشی و استوانه‌ای و با سواپ پنبه‌ای از آندوسرویکس نمونه گرفته می‌شد و بعد از انتقال به لام و fix شدن، نمونه به آزمایشگاه ارسال می‌گردید. در روش دوم با سه سواپ پنبه‌ای از آندوسرویکس و سپس از اگر سرویکس و بعد از لبه خلفی سرویکس نمونه سیتولوژی گرفته شده و نمونه داخل ظروف شیشه‌ای مخصوص حاوی ۱-۲ سی سی محلول سرم فیزیولوژی ۰/۹ درصد منتقل شده و سریعاً به آزمایشگاه فرستاده می‌شد. در آزمایشگاه با استفاده از دستگاه سیتواسپاین رسوب همگن و تک لایه در سطح لام تهیه و پس از یک ساعت، رنگ آمیزی پاپانیکولائو انجام می‌شد. در پایان لام‌های تهیه شده با دو روش مذکور از لحاظ سیتولوژی سرویکس، وجود سلول آندوسرویکس و التهاب بررسی می‌گردید. شاخص تعریف شده سنی برای نمونه‌های غیررضایت بخش سلولاریتی کمتر از پنج هزار سلول به روش تخمینی مطابق سیستم Bethesda سال ۲۰۰۱ (کلاسیفیکاسیون سیتولوژی) بود (۵).

در مرحله نهایی از کلیه بیماران کلاس سه و بالاتر نمونه برداری تحت هدایت کلپوسکوپی انجام می‌شد و نتایج سیتولوژی با بیوپسی مقایسه می‌گردید. در پایان کلیه اسلایدهای تهیه شده به وسیله یک آسیب شناس مورد بازبینی قرار می‌گرفت.

پس از جمع‌آوری اطلاعات اولیه، تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS انجام شد. برای بررسی مقایسه‌ای بین میانگین داده‌ها از آزمون تی و برای بررسی تفاوت بین دو گروه از آزمون کای اسکوئر استفاده شد. ضریب اطمینان مطالعه ۹۵ درصد و $P \leq 0/05$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نمود، نحوه برخورد سلول‌شناس حین بررسی گسترده سلولی است. در روش مرسوم نیاز به استراحت حین بررسی لام به مراتب بیشتر از زمانی است که گسترده سلولی با روش LB تهیه شده باشد (۱۸). در استفاده از هر روش جدید آزمایشگاهی، آموزش لازم به کارکنان آزمایشگاه، ممانعت از حضور کارکنان جدید تا حد امکان و همچنین بررسی و بازنگری عملکرد کارکنان در حین انجام کار ضروری است که در غیر این صورت ممکن است یکی از دلایل افزایش شیوع موارد unsatisfactory باشد. لذا می‌بایست در بررسی و تفسیر نتایج اسمیر سلولی همه موارد فوق‌رادر نظر داشته باشیم (۱۹). در انتها بایستی متذکر شویم که تست‌های غربالگری سرطان سرویکس علی‌رغم توانایی زیادشان در غربالگری این سرطان، کمتر از حد انتظار باعث کاهش موارد سرطان شده است. به همین دلیل روش‌های مختلف بررسی آزمایشگاهی یا روش‌های مختلف تهیه نمونه از سرویکس پیشنهاد گردیده است که روش LB با توجه به افزایش میزان حساسیت ۸۰ درصدی آن مورد استقبال قرار گرفته است (۲۰).

در مورد علل احتمالی شیوع بیشتر موارد unsatisfactory در تحقیق حاضر می‌توان گفت از آنجایی که این مطالعه حداقل برای اولین بار در سطح دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام گردیده است، خالی از نقص و اشکال نیست. شاید علت موارد نامناسب برداشت دوم پس از روش CP و یا حذف سلول آندوسرویکال با استفاده از CUP و فیلتر دستگاه سیتواسپاسن باشد. گزارش‌های ناکافی تکنسین در انتقال نمونه با CUP و استفاده از سمپلر نامناسب در این مرحله نیز می‌تواند از علل احتمالی نتایج به دست آمده از این بررسی باشد. لذا پیشنهاد می‌شود، مطالعات و نمونه‌گیری حجم‌تر برای دریافت صحیح و دقیق‌تر در این مورد انجام گیرد.

نتیجه‌گیری

گرچه در مطالعه ما میزان موارد unsatisfactory در روش LB بیشتر از روش CP بود، ولی اگر قرار است بررسی سیتولوژیک سرویکس در برنامه‌های حفظ سلامت و مراقبت بهداشتی قرار گیرد، بایستی موارد unsatisfactory به میزان کمتری برسد.

روش LB باعث کاهش موارد unsatisfactory شده است و شیوع آن از ۹/۱ درصد در روش CP به ۱/۶ درصد در روش LB رسیده است (۱۲).

مطالعه‌ای در ترکیه کاهش موارد unsatisfactory در روش LB (۱/۱ درصد) نسبت به CP (۱/۷ درصد) را گزارش نموده است (۱۳). با توجه به بررسی نشریات انتظاری رود که در روش LB میزان موارد unsatisfactory کمتر باشد. گرچه مطالعه Hodgson در مورد اثرات جایگزینی روش LB به جای روش مرسوم انجام گردید (۱)، نتیجه گرفته شد که تبدیل روش مرسوم به روش LB باعث افزایش قابل ملاحظه تشخیص LSIL و HSIL شده است ولی قریب به ۵۰ درصد افزایش تعداد نمونه‌های غیررضایت‌بخش را نیز سبب شده است (۱۴). نتایج این تحقیق با مطالعه ما مشابه است.

وقتی که پاسخ آسیب‌شناسی در بررسی گسترده لام سرویکس و آندوسرویکس کلاس یک باشد، یعنی هیچ‌گونه علامتی از موارد غیرطبیعی دیده نشده است و می‌توان انتظار داشت که تا زمان انجام تست غربالگری بعدی که حدود ۳-۱ سال طول خواهد کشید، اشکالی ایجاد نخواهد شد. در صورتی که در پاسخ آسیب‌شناسی سلول غیرطبیعی گزارش شود، برحسب درجه غیرطبیعی بودن سلول بایستی اقدام لازم صورت گیرد (۱۵). اما اگر آسیب‌شناسی موارد unsatisfactory را گزارش دهد، باعث نگرانی پزشک و بیمار خواهد شد. در این موارد توصیه شده است که بلافاصله پاپ‌اسمیر تکرار و در صورت سه نمونه منفی متوالی کلپوسکوپی و بیوپسی انجام شود. یکی از علل موارد unsatisfactory وجود عوامل مخدوش‌کننده مانند سلول‌های خونی، سلول التهابی و یا تعداد ناکافی سلول در گسترده سلولی در سطح لام است و یا این که لام با گسترده ضخیم تهیه شده باشد. انتقال نامناسب سلول پس از برداشت، آگزودا و مواد نکروزه و ثبوت ناکافی اسمیر هم از علل دیگر آن است (۱۶).

نکته بعدی که بایستی مدنظر قرار گیرد، طول مدت زمانی است که بررسی و تفسیر گسترده سلولی به وسیله سیتوتکنولوژیست صرف می‌شود. در مطالعات مختلف به طور متوسط در روش CP ۴/۶ دقیقه و در روش LB ۳ دقیقه زمان صرف می‌شود (۱۷). مسأله دیگری که بایستی به آن توجه

تشکر و قدردانی

این مطالعه با حمایت مالی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد به صورت طرح تحقیقاتی (شماره ۸۲۱۱۸) انجام گردید. بدین وسیله از آن معاونت محترم و همچنین

کارکنان بخش آسیب‌شناسی بیمارستان قائم (عج) و سرکار خانم اکرم مشتاقی که در امر تایپ این مجموعه همکاری داشتند، سپاسگزاری می‌شود.

References

- 1) McNeeley SG Jr. *New cervical cancer screening techniques*. Am J Obstet Gynecol. 2003;189(4 Suppl):S40-1.
- 2) Montz FJ, Farber FL, Bristow RE, Cornelison T. *Impact of increasing Papanicolaou test sensitivity and compliance: a modeled cost and outcomes analysis*. Obstet Gynecol. 2001;97(5 Pt 1):781-8.
- 3) Weynand B, Berliere M, Haumont E, Massart F, Pourvoyeur A, Bernard P, Donnez J, Galant C. *A new, liquid-based cytology technique*. Acta Cytol. 2003;47(2):149-53.
- 4) French DP, Maissi E, Marteau TM. *Psychological costs of inadequate cervical smear test results*. Br J Cancer. 2004; 91(11):1887-92.
- 5) Murray M, McMillan C. *Health beliefs, locus of control, emotional control and women's cancer screening behaviour*. Br J Clin Psychol. 1993;32 (Pt 1):87-100.
- 6) Malle D, Pateinakis P, Chakka E, Destouni C. *Experience with a thin-layer, liquid-based cervical cytologic screening method*. Acta Cytol. 2003;47(2):129-34.
- 7) Hock YL, Ramaiah S, Wall ES, Harris AM, Marston L, Marshall J, et al. *Outcome of women with inadequate cervical smears followed up for five years*. J Clin Pathol. 2003;56(8):592-5.
- 8) Limaye A, Connor AJ, Huang X, Luff R. *Comparative analysis of conventional Papicolaou tests and fluid based thin layer method*. Arch Pathol Lab Med 2003; 127(2):200-4.
- 9) Lerman C, Miller SM, Scarborough R, Hanjani P, Nolte S, Smith D. *Adverse psychologic consequences of positive cytologic cervical screening*. Am J Obstet Gynecol. 1991;165(3):658-62.
- 10) Karnon J, Peters J, Platt J, Chilcott J, Mc Googan E, Brewer N. *Liquid-Based cytology in cervical screening : an updated rapid and systematic review and economic analysis*. Health Technol Assess. 2004;8(20):1-78.
- 11) Mattosinho de Castro Ferraz Mda G, Nicolau SM, Stavale JN, Focchi J, Castelo A, Dores GB, et al. *Cervical biopsy-based comparison of a new liquid-based thin-layer preparation with conventional Pap smears*. Diagn Cytopathol. 2004;30(4):220-6.
- 12) Harkness CB, Theofrastous JP, Ibrahim SN, Galvin SL, Lawrence HC. *Papanicolaou and thin-layer cervical cytology with colposcopic biopsy control. A comparison*. J Reprod Med. 2003;48(9):681-6.
- 13) Tuncer ZS, Başaran M, Sezgin Y, Firat P, Mocan Kuzey G. *Clinical results of a split sample liquid-based cytology (ThinPrep) study of 4,322 patients in a Turkish institution*. Eur J Gynaecol Oncol. 2005;26(6):646-8.
- 14) Hodgson W, Kaplan KJ, Rodriguez M, McHale MT, Rose GS, Elkas JC. *The impact of converting to liquid-based cervical cytology in a military population*. Gynecol Oncol. 2005; 99(2):422-6.
- 15) Confortini M, Bulgaresi P, Cariaggi MP, Carozzi FM, Cecchini S, Cipparrone I, et al. *Conventional pap smear and liquid-based cervical cytology smear: comparison from the same patient*. Tumori. 2002; 88(4):288-90.
- 16) Davey E, Barratt A, Irwig L, Chan SF, Macaskill P, Mannes P, Saville AM. *Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review*. Lancet. 2006; 367(9505):122-32.
- 17) Milanova E, Naumov J, Nikolovska E, Damcevski N. *Correlation of conventional and liquid-based cytology and their meaning in management of precancerous cervical lesions*. Akush Ginekol (Sofia). 2005;44(1):60-2.
- 18) Marteau TM, Senior V, Sasieni P. *Women's understanding of a normal smear test result : experimental questionnaire based study*. Br Med J. 2001; 322(7285):526-28.
- 19) Abulafia O, Pezzullo JC, Sherer DM. *Performance of ThinPrep liquid-based cervical cytology in comparison with conventionally prepared Papanicolaou smears: a quantitative survey*. Gynecol Oncol. 2003;90(1):137-44.
- 20) Fremont-Smith M, Marino J, Griffin B, Spencer L, Bolick D. *Comparison of the Surepath™ liquid-based Papanicolaou smear with the conventional Papanicolaou smear in a multisite direct-to-vial study*. Cancer Cytopathology. 2004; 102(5): 269-79.