

دستور العمل تفسیر گزارش پاپ اسمیر

پاپ اسمیر آزمایشی قابل دسترس است و از سال ۱۹۵۰ در کاهش میزان بروز سرطان سرویکس تا ۷۹ درصد و مرگ و میر سرطان تا ۷۰ درصد موفق بوده است.

ترکیبات اسمیر سرویکسوواژینال به دو دسته تقسیم می شوند:

۱- سلولهای اپی تلیال سطحی، میانی، سلولهای پارابزال، سلولهای آندوسرویکس و سلولهای اپی تلیال آندومتر سلولهای سطحی (Superficial): این سلولها به ترشح استروژن ارتباط دارد.
سلولهای میانی (intermediate) تحت تأثیر مقدار زیادی پروژسترون است. در حاملگی و فاز ترشحات و التهاب مخاط که بافت پوششی اسکواموس واژن و اکتوسرویکس به رسیدگی کامل نمی رسد، اکثراً این سلولها غالب می باشند.
سلولهای پارابزال: تعداد این سلولها پس از ۳۵ سالگی افزایش می یابد. همچنین در حالات پاتولوژیک مثل فقدان هورمونهای استروژن و پروژسترون و التهابات و نیز بعد از یائسگی افزایش می یابد.

۲- سلولها و ترکیبات غیر اپی تلیالی: شامل لکوسیت ها، نوتروفیل، هیستوسیت، موکوس، اسپرم، گلبول قرمز، سلول های استرومای آندومتر

• فرم گزارش پاپ اسمیر، دارای ۴ قسمت اصلی است: ۱- مشخصات بیمار ۲- شرح حال ۳- مشاهدات بالینی و ضایعات خاص (این سه قسمت توسط نمونه بردار تکمیل می شود. در مورد مشاهدات بالینی فقط وقتی ضایعات مشخص مثل پولیپ وجود دارد، مورد ثبت شود و در غیر این صورت از ذکر عناوین کلی مانند زخم سرویکس، عفونت و... خودداری گردد)
۴- پاسخ سیتولوژی که توسط پاتولوژیست تکمیل می شود. این قسمت دارای دو مورد است:

الف- کفایت نمونه (Adequacy) که شامل دو حالت زیر است:

۱- Satisfactory: کافی

- برگه ارسالی باید حاوی اطلاعات دموگرافیک و بالینی کامل باشد.
- سلول کافی (۲۰-۱۰٪) سطح لام را نمونه حاوی سلولهای اسکواموس بپوشاند.
- حداقل ۲ کلاستره ۵ سلولی سلول اندوسرویکال و یا موکوس سرویکال دیده شود.
- خون، عفونت، مواد خارجی سطح وسیعی از نمونه را نپوشانده باشد (کمتر از ۲۵٪ نمونه).

۲- Unsatisfactory: ناکافی

- ناقص بودن اطلاعات دموگرافیک
- خون، عفونت، مواد خارجی سطح وسیعی از نمونه را پوشانده باشد (بیشتر از ۷۰٪ نمونه)، عدم وجود سلول یا موکوس اندوسرویکال به طوری که نمونه قابل خواندن نباشد. در این صورت تکرار نمونه گیری (۶ ماه بعد) لازم است، توجه شود که تکرار مجدد نمونه گیری پاپ اسمیر باید با فاصله زمانی بیشتر از ۸ هفته از انجام اسمیر قبلی صورت پذیرد.

ب- ملاحظات عمومی (General Categorization) که موارد زیر را شامل می شود:

ب-۱) در محدوده طبیعی **within normal limits**: در این حالت شواهد هیچ گونه تغییرات عفونی، واکنشی، پیش سرطانی و سرطانی وجود ندارد. تا دوره بعدی نیاز به پیگیری ندارد و تکرار پاپ اسمیر براساس دستورالعمل به شکل روتین انجام می گیرد.

ب-۲) تغییرات خوش خیم سلولی **Benign cellular changes**. بر دو بخش تغییرات عفونی و تغییرات واکنشی (Reactive Changes) تقسیم می شود.

۱) تغییرات عفونی: شامل موارد تریکوموناس، کاندیدا، کوکوباسیل، اکتینومایسس و یا ویروس هرپس می باشد. در صورت وجود علائم بالینی، پزشک و یا ماما وظیفه درمان و پیگیری بیمار را به عهده دارند و چنانچه بیمار علائم بالینی نداشت، این موارد نیز بدون نیاز به درمان، تا دوره بعدی اسمیر نیاز به پیگیری ندارند.

۲) تغییرات واکنشی: شامل التهابات، آتروفی، تغییرات ناشی از اشعه، کراتینیزاسیون و تغییرات ناشی از IUD است که توضیح در ذیل آمده است:

- ❖ التهابات شامل تغییرات در هسته (نظیر بزرگ شدن هسته، دو یا چند هسته ای شدن سلول و اکوتولیزاسیون هسته و...) و سیتوپلاسم (واکوئل دار شدن سلول های غیر ترشحاتی، آمفوفیلی، کم شدن قدرت رنگ پذیری و...) می باشد.
- ❖ آتروفی: افزایش نسبت سلول های پارابازارل در اسمیر است.
- ❖ تغییرات ناشی از اشعه: به صورت تغییرات حاد (نظیر پیدایش واکوئل در سلول ها، تغییر رنگ پذیری، بزرگی سیتوپلاسم و هسته...) و مزمن (آتروفی اپی تلیوم- دیسپلازی- آمفوفیلی و...) است.
- ❖ کراتینزاسیون: وجود کراتین در سلول های غیر سطحی است که می تواند بر دو نوع باشد:
 - هیپرکراتوز: وجود سلول های اسکواموس بدون هسته در پاپ اسمیر
 - پاراکراتوز: وجود سلول های اسکواموی کوچک با هسته های میکینوتیک به صورت منفرد یا لایه لایه در اسمیر
- ❖ تغییرات ناشی از IUD: وجود حالاتی شبیه Epithelial cell abnormalities (حالات غیر طبیعی سلول اپی تلیال) در صورتی که بیمار دارای IUD باشد.

☞ در این موارد تکرار پاپ اسمیر پس از اتمام دوره درمان (جهت اطمینان از برطرف شدن تغییرات سلولی) ضرورت دارد.

ب-۳) **حالات غیر طبیعی سلول اپی تلیال Epithelial cell abnormalities:** کلیه موارد این قسمت باید به متخصص زنان ارجاع گردند. حالات غیر طبیعی سلول اپی تلیال شامل تغییرات سلول های سنگفرشی و سلول های غددی است.

ب-۳-۱- **سلول سنگفرشی** که بر اساس سیستم Bethesda در طبقات ذیل قرار می گیرند:

۱- **سلولهای سنگفرشی آتیپیک با اهمیت نامشخص** (Atypical Squamous Cell OF Undetermined Significance)

ASCUS: سلولهای غیرطبیعی که دارای معیارهای مربوط به ضایعات داخلی اپی تلیالی سنگفرشی با درجه پائین یا بالا نمی شوند را تحت عنوان ASCUS می نامند. این ضایعات در گذشته تحت عنوان «آتی پی» نامیده می شدند. عنوان دارای اهمیت نامشخص بر فقدان یک معیار تشخیص یکسان در این سلولها دلالت می کند و در ضمن حاکی از آن است که ارتباط این سلولها با ابتلاء به سرطان سرویکس، عفونت HPV و سایر اختلالات نامشخص می باشد. گروه ASCUS محدود به سلولهای غیرطبیعی می شود که واقعاً اهمیت شناخته شده ای ندارد. این گروه دربرگیرنده تغییرات خوش خیم، واکنشی و ترمیمی نیست زیرا این تغییرات را براساس سیستم Bethesda تحت عنوان طبیعی تلقی می کنند. هنگامی که از معیارهای تشخیصی استاندارد استفاده می شود، میزان تشخیص ASCUS به ۳-۵ درصد می رسد. گزینه های برخورد با این نتایج، به شرح زیر هستند: (تصمیم گیری در این زمینه برعهده متخصص زنان و زایمان می باشد)

- ❖ تکرار پاپ اسمیر هر ۴-۶ ماه همراه با ارجاع به کولپوسکوپی در صورت شناسایی هر نوع ناهنجاری بعدی شایان توجه است که گزینه تکرار پاپ اسمیر، به دلیل میزان ۲۰-۵۰ درصدی موارد منفی کاذب در شناسایی ضایعات CIN و نیز به دلیل عدم پذیرش بیمار، همواره موفقیت آمیز نمی باشد.

❖ کولپوسکوپی فوری

❖ تست HPV

تست HPV در شناسایی ضایعات CIN2 و CIN3 بسیار حساس است و میزان ارجاع به کولپوسکوپی، منطقی و قابل پذیرش است. زنانی که نتیجه تست آنها مثبت است، به کولپوسکوپی ارجاع می شوند و کسانی که نتیجه تست آنها منفی است، معمولاً هر سال یک بار تحت آزمایش سیتولوژی قرار می گیرند.

۲- **ضایعات داخل اپی تلیالی سنگفرشی با درجه پائین (LSIL) Low grade Squamous Intraepithelial Lesions**

این ضایعات شامل CIN1 (دیسپلازی خفیف) و تغییرات ناشی از HPV می باشد. تغییرات سلولی ناشی از HPV (یعنی کویلووسیتوز و CIN1) را جزء گروه LSIL محسوب می کنند زیرا سیر طبیعی انتشار گونه های مختلف و نمادهای سیتولوژیک این ضایعات با یکدیگر مشابه هستند. مطالعات دارای پیگیری طولانی مدت نشان می دهند که ضایعات کویلووسیتوز در ۱۴ درصد موارد به طرف نئوپلازی داخل اپی تلیالی با درجه بالا گسترش می یابد و ضایعات دیسپلازی خفیف در ۱۶٪ موارد به طرف دیسپلازی شدید گسترش می یابند.

تشخیص سیتولوژیک LSIL قابل تکرار است و ۱/۶ درصد از تشخیص های سیتولوژیک را تشکیل می دهد. حدود ۷۵ درصد از بیماران، مبتلا به CIN و ۲۰ درصد آنان مبتلا به CIN2 یا CIN3 هستند. این بیماران نیازمند ارزیابی بیشتری هستند. اقدام استاندارد باید به صورت انجام کولپوسکوپی برای ارزیابی یک نوبت نتیجه LSIL باشد.

۳- ضایعات داخل اپی تلیالی سنگفرشی با درجه بالا (HSIL) High grade squamous Intraepithelial Lesions

این ضایعات شامل CIN2 و CIN3 (دیسپلازی متوسط و دیسپلازی شدید) و کارسینوم درجا می باشد. تمام خانم هایی که نمونه سیتولوژی آنها به نفع وجود HSIL (دیسپلازی متوسط یا شدید CIN2 یا CIN3) است، باید تحت کولپوسکوپی و بیوپسی جهت دار قرار گیرند. پس از بیوپسی با هدایت کولپوسکوپی و تعیین نحوه توزیع ضایعه، باید اقدام به درمان ریشه کنی و تخریب همه ناحیه T (ناحیه تغییر شکل) شود.

ب-۳-۲- سلول غددی شامل موارد زیر می باشد:

- ۱- سلول اندومتریال در زن یائسه
ظهور سلولهای آندومتری در اسمیرهای سرویکس دو تا سه روز قبل از قاعدگی، در دوران قاعدگی و چند روز پس از آن یک رویداد طبیعی است. در بعضی از زنان در روز وسط دوره ماهیانه (روز تخمک گذاری) می توان تعداد اندکی سلول آندومتری را در اسمیر رؤیت کرد که این حالت ممکن است با درد تخمک گذاری همراه باشد.
در خانمهایی که از IUD استفاده می کنند نیز در طول دوره ماهیانه می توان سلولهای آندومتری را در اسمیر مشاهده کرد. اما اگر به غیر از موارد و زمان های گفته شده سلول آندومتری در اسمیر رویت گردد، بایستی جستجوی بیشتری انجام شود. خصوصاً اگر در دوران پس از منوپوز در اسمیر، سلول آندومتری دیده شود حتی اگر این سلولها ظاهراً طبیعی باشند اغلب نشانه بیماری هستند.
- ۲- سلول های آتیپیک غددی
- ۳- آدنوکارسینوم آندوسرویکال
- ۴- آدنوکارسینوم اندومتر
- ۵- آدنوکارسینوم خارج رحمی

نکاتی در خصوص درمان CIN

تصمیم گیری در مورد درمان بر اساس یافته های کولپوسکوپی، نتایج بررسی سیتولوژیک و بیوپسی سرویکس می باشد. میزان پسرفت خود به خود نمونه های CIN1 ثابت شده با بیوپسی، ۸۵-۶۰ درصد بوده است. پسرفت در عرض ۲ سال پیگیری با سیتولوژی و کولپوسکوپی اتفاق می افتد. بنابراین در بیمارانی که در بیوپسی آنها CIN1 تشخیص داده شده است و کولپوسکوپی آنها وضعیت رضایت بخش دارد، در صورت موافقت بیمار با ارزیابی هر ۶ ماه یکبار، می توان درمان را با تحت نظر گرفتن بیمار انجام داد. اگر ضایعات در دوران پیگیری پیشرفت کردند و یا تا دو سال باقی ماندند، باید درمان تخریبی انجام شود.

CIN2 در ۲۰ درصد موارد به سمت CIS و در ۵ درصد موارد به سمت تهاجم پیشرفت می کند.

اگرچه CIN را می توان با روش های مختلفی درمان نمود، امروزه درمان ارجح CIN2 و CIN3، روش LEEP (loop electro-surgical excision) است.

انواع روش های تخریبی برای درمان CIN به کار گرفته شده اند، اکثر این روش ها را می توان در شرایط سرپایی به انجام رسانید. چون در همه روش های درمانی میزان عود حدود ۱۰ درصد است، پیگیری سیتولوژیک در فواصل ۳ ماهه به مدت یک سال ضرورت دارد. در صورت وجود شرایط زیر درمان تخریبی مناسب است:

- ۱- فقدان شواهدی از سرطان مهاجم یا سرطان دارای تهاجم میکروسکوپی در سیتولوژی، کولپوسکوپی، کورتاژ اندوسرویکس یا بیوپسی.
- ۲- قرار داشتن ضایعه در اکتوسرویکس و قابل مشاهده بودن کل آن.
- ۳- اثبات درگیر نبودن اندوسرویکس با انجام کولپوسکوپی و کورتاژ اندوسرویکس.

کرایوتراپی

کرایوتراپی، با کریستالیزه کردن آب داخل سلولی و در نهایت با از بین بردن سلول، اپی تلیوم سطحی سرویکس را تخریب می کند. میزان علاج به درجه ضایعه بستگی دارد، به نحوی که در CIN3 احتمال شکست درمان بیشتر است.

کرایوتراپی در موارد زیر انجام می شود:

- ۱- نئوپلازی داخل اپی تلیالی سرویکس درجه ۱ تا ۲
- ۲- کوچک بودن ضایعه
- ۳- قرارداشتن ضایعه در محل اکتوسرویکس
- ۴- منفی بودن نتیجه کورتاژ اندوسرویکال
- ۵- فقدان درگیری غدد اندوسرویکال در بیوپسی

لیزر

در مواردی که سرطان مهاجم رد شده است، کل ضایعه قابل مشاهده است و نتایج کورتاژ اندوسرویکس منفی هستند، می توان درمان با تبخیر لیزری را انتخاب کرد. تبخیر لیزری به ویژه در شرایط زیر قابل استفاده است:

- ۱- ضایعات بزرگی که در آنها پروب کرایو، قادر به پوشش دادن کافی ضایعه نیست
- ۲- سرویکس های نامنظم با نمای "دهان ماهی" و شکاف های عمیق
- ۳- گسترش بیماری به واژن یا بروز ضایعات اقماری در واژن
- ۴- ضایعات همراه با درگیری گسترده غده ای که در آنها درمان باید تا ورای عمیق ترین شکاف غده ای نفوذ کند.

اکسزئون الکتروسرجیکال با لوب (LEE)

ابزاری با ارزش برای تشخیص و درمان CIN است. این ابزار از مزیت انجام همزمان روند تشخیصی و درمانی در یک ویزیت سرپایی، برخوردار است. در این روش ناحیه تغییر شکل همراه با مقادیر متغیری از مجرای سرویکس برداشته می شود و ممکن است قدرت باروری مختل گردد. بنابراین قبل از شناسایی ضایعه داخل اپی تلیومی نیازمند درمان، نباید اقدام به LEE شود. با این حال عوارض پس از این روش ناچیز و با عوارض تخریب و مخروط برداری لیزری، قابل مقایسه هستند

مخروط برداری

مخروط برداری از سرویکس، نقش مهمی در درمان CIN ایفا می کند. هم روشی تشخیصی و هم روشی درمانی است و مزیت آن بر روش های تخریبی این است که سبب به دست آمدن بافت برای بررسی های بعدی به منظور رد کردن سرطان مهاجم می شود.

در شرایط زیر، مخروط برداری برای تشخیص ضایعه در زنان دارای HSIL در پاپ اسمیر، ضرورت دارد:

- ۱- در مواردی که محدوده های ضایعه با کولپوسکوپی قابل مشاهده نباشند.
- ۲- در مواردی که SCJ (Squamocolumnar junction) در کولپوسکوپی دیده نشود.
- ۳- در مواردی که یافته های بافت شناختی نمونه کورتاژ اندوسرویکس، از نظر CIN2 یا CIN3 مثبت باشند.
- ۴- اگر بین نتایج سیتولوژی، بیوپسی و کولپوسکوپی هماهنگی وجود نداشته باشد.
- ۵- در صورتی که بر اساس بیوپسی، کولپوسکوپی یا بررسی سیتولوژیک، تهاجم میکروسکوپی مورد شک باشد.
- ۶- اگر بررسی کولپوسکوپی نتواند احتمال سرطان مهاجم را رد کند.

هیسترکتومی

استفاده از هیسترکتومی برای درمان CIN، امروزه روشی بسیار رادیکال محسوب می شود. میزان بروز عفونت و عوارض دیگر (از جمله مرگ) پس از هیسترکتومی بسیار بیشتر از سایر روش های درمان CIN است. البته حالاتی وجود دارند که در آنها هنوز هم هیسترکتومی روشی با ارزش و مناسب برای درمان CIN به حساب می آید. این حالات عبارتند از:

- ۱- تهاجم میکروسکوپی
- ۲- وجود CIN3 در حاشیه های نمونه مخروط برداری
- ۳- عدم پذیرش خوب پیگیری از طرف بیمار
- ۴- وجود دیگر مشکلات ژنیکولوژیک که نیازمند هیسترکتومی هستند (مانند فیبروئیدها، پرولاپس، اندومتریوز و بیماری التهابی لگن).