

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

الخط العربي
1980

HPV و روشهای درمان در تست پاپ اسمیر غیر طبیعی

دکتر: مریم السادات رضوی

□ از زمان پیدایش تست **پاپ اسمیر** میزان بروز و مرگ و میر ناشی از سرطان سرویکس **۷۰٪ کاهش** یافته است.

□ اساس تست پاپ اسمیر:

-جمع آوری سلول های پوسته پوسته شده از سطح سرویکس

-کشف سلول های پیش سرطانی

-پیشگیری از سرطان

تست پاپ اسمیر غیر
طبیعی



ارزیابی های
تکمیلی (کولپوسکوپی-
بیوپسی)



درمان بر اساس
بیوپسی

سیر تحولی تست پاپ اسمیر

جورج پاپانیکولا

جمع آوری سلول ها از فورنیکس خلفی



آیرز

نمونه برداری مستقیم از سرویکس به کمک قاشقک



ریچارت

کشف transformation zone توسط کولپوسکوپ برای نمونه برداری

LIQUID-BASE PAP TEST:

□ جدید ترین روش نمونه برداری , تست های پاپ مبتنی بر مایع است . در این روش بعد از جمع آوری سلول ها به جای پخش سلول ها روی لام آنها را با مایع های نگهدارنده شستشو میدهند بدین ترتیب کمتر از ۱۰% سلول ها روی ابزار نمونه برداری باقی می ماند در حالی که در روشهای قبلی کمتر از ۲۰% سلول ها روی لام کشیده می شدند.

CIN

(CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA)

:CIN I

سلول های آتپیک در 1/3 تحتانی مجاور غشای پایه-برگشت پذیر

:CIN II

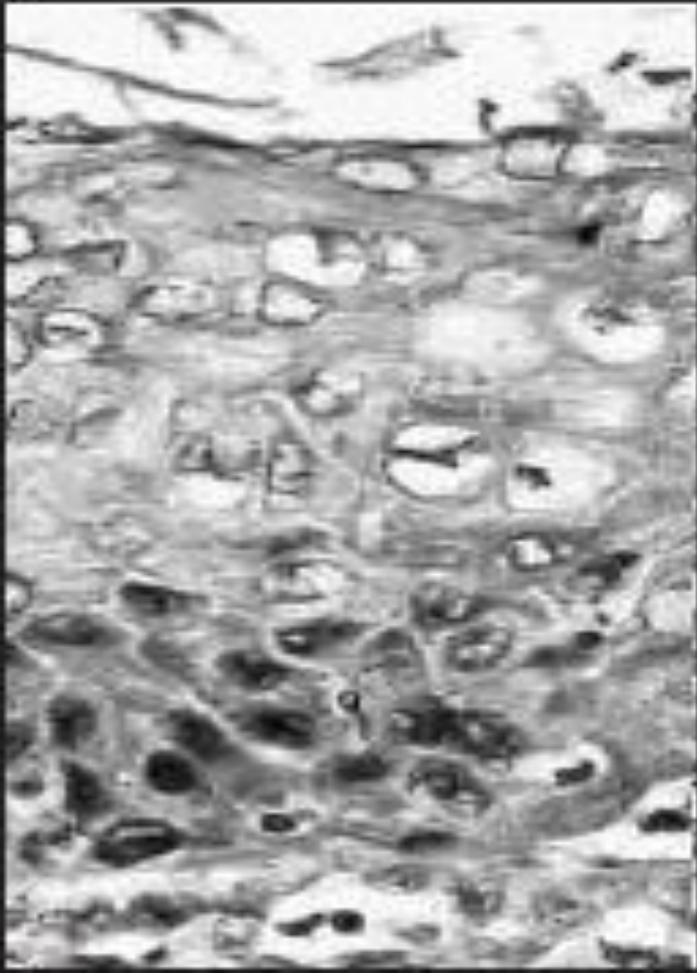
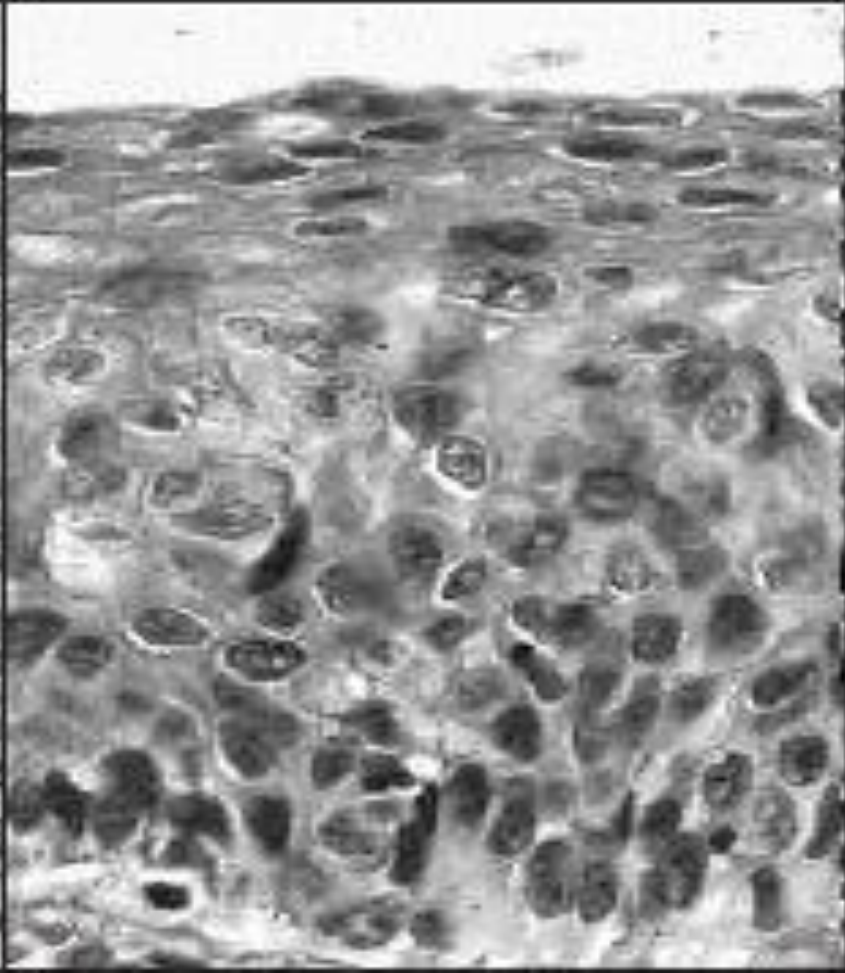
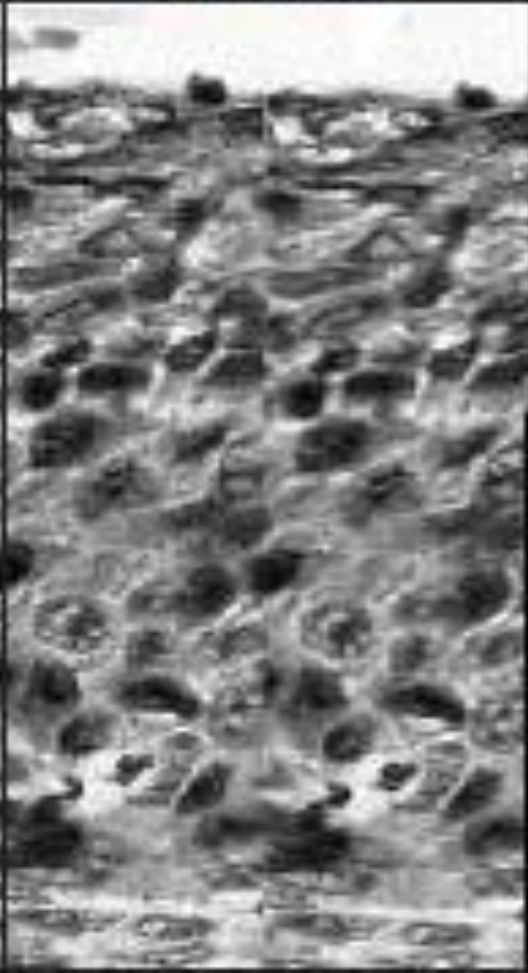
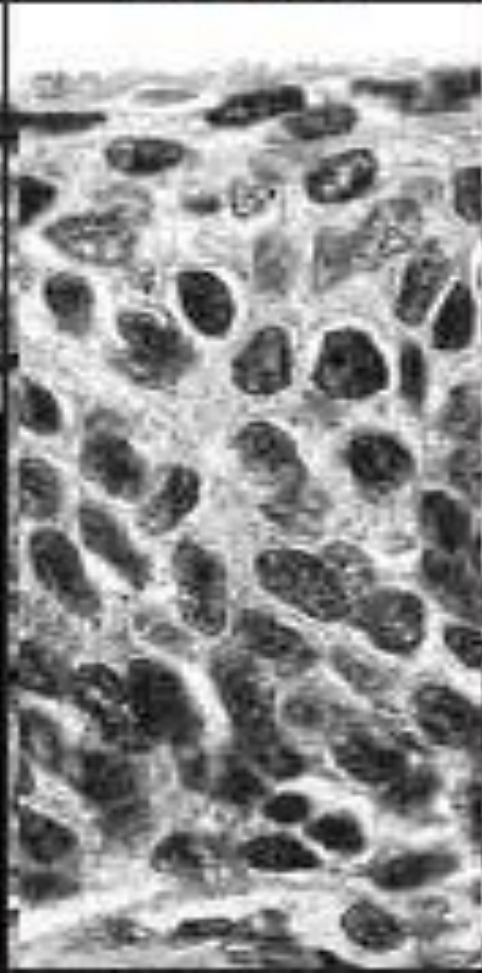
سلول های آتپیک در 2/3 تحتانی مجاور غشای پایه

:CIN III

سلول های آتپیک در کل ضخامت اپیتلیوم

□ در هیچ یک از انواع CIN سلول های نئوپلاستیک غشای پایه ی اپی تلیوم را رد نمی کنند

□ جهت بررسی CIN باید بیوپسی صورت گیرد و با پاپ اسمیر نمی توان آنرا بررسی نمود

LSIL	HSIL		
CIN I	CIN II	CIN III	
Mild dysplasia	Moderate dysplasia	Severe dysplasia	Carcinoma in-situ
			

انواع گزارشات پاپ اسمیر در سیستم **BETHESDA**

□ **ASC-H/ASCUS** (Atypical Squamous Cell of Unknown Significans)

سلول های سنگفرشی آتیپیک با اهمیت نا معلوم (عدم وجود نشانه های نئوپلازی)

□ **LSIL** (Low grade Squamous Intraepithelial Lesion)

□ **HSIL** (High grade Squamous Intraepithelial Lesion)

□ **AGUS** (Atypical Glandular Cell of Unknown Significans)

□ سلول های گلندولار آتیپیک ، با منشا اندومتر یا اندوسرویکس را شامل می شود و به دلیل ارتباط آن با آدنوکارسینوم ، دارای اهمیت است.

گزارش پاپ اسمیر و معادل آن در CIN

CIN	BETHESDA
نرمال	فقدان شواهدی از سلول های بدخیم
Inflammatory	Infection- ASCUS/ASC-H-
تغییرات HPV یا CIN I	LSIL
Carcinoma insitue/CIN III/CIN II	HSIL
SCC	SCC

(۱) کفایت نمونه

-رضایت بخش

-غیر قابل رضایت

(۲) گروه بندی کلی

-منفی از لحاظ بدخیمی یا ضایعه داخل اپی تلیومی

-ناهنجاری سلول اپی تلیومی

-سایر موارد

(۳) تفسیر/نتیجه

• منفی از نظر ضایعه داخل اپی تلیومی بدخیم:

-ارگانیزم ها (مثل T واژینالیس، قارچ ها و...)

-سایر یافته های غیر نئوپلاستیک (مثل تغییرات سلولی واکنشی توام با التهاب، پرتوتابی، IUD، و...)

(۴) ناهنجاری های سلول اپی تلیومی:

(a) سنگفرشی (squamous): (SCC/HSIL/LSIL/ASC-H/ASCUS)

(b) غده ای: (OS AIS/AGS-N/آدنوکارسینوم)

(۵) سایر موارد:

- (سلول های آندومتری در زنان بالای ۴۰ سال)

□ در زنان بالای ۴۰ سال وجود سلول های آندومتری خوش خیم در پاپ اسمیر می تواند نشانگر پاتولوژی مهمی در حفره ی آندومتر باشد مثل پولیپ، هایپرپلازی یا کانسر آندومتر بنابراین نیازمند بیوپسی است

HPV

HPV

□ انواع پر خطر HPV شامل تیپ ۱۶ و ۱۸ هستند که در نئوپلاسم یا **HSIL** وجود دارند

□ انتقال HPV از طریق تماس جنسی نزدیک است (حتی بدون مقاربت) و انتقال از طریق استخر و حمام و وان تایید نشده است.

□ استفاده از **کاندوم** باعث کاهش خطر انتقال **HPV** می شود

□ اغلب عفونت های **HPV** گذراست و خود به خود بر اثر پاسخ ایمنی پسرفت می کند. هر چه عفونت HPV بیشتر طول بکشد احتمال پاک شدن آن کمتر است.

روش های تشخیص HPV

PCR □

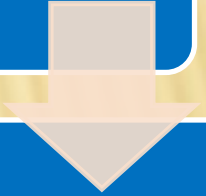
نوع HPV را مشخص می کند
موارد مثبت کاذب در صورت آلودگی با اسپرم , WBC و یا سلول مخاط مجرای تناسلی مردانه

HC II (Hybrid capture II) □

ساده / کم هزینه / هیبرید RNA-DNA را شناسایی می کند
قادر به شناسایی نوع HPV و تعداد آن نیست
تنها تست تایید شده توسط FDA برای شناسایی HPV

غربالگری سرطان سرویکس

شروع از سن ۲۱ سالگی یا ۳ سال بعد از
اولین مقاربت



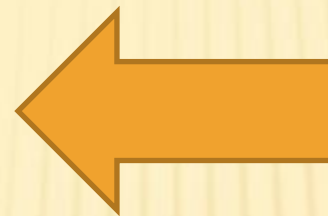
تکرار سالیانه تا سن ۳۰ سالگی



در بالای ۳۰ سالگی در صورت ۳ تست
نرمال متوالی تکرار هر ۲-۳ سال یک بار

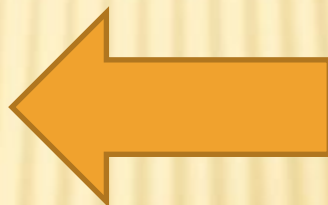
پاپ اسمیر در افرادی که هیستریکتومی کرده اند

□ هیستریکتومی به علت ضایعات خوش خیم



تکرار هر ۲-۳ سال
یکبار

□ هیستریکتومی کامل بدون سابقه ی ضایعه ی سرویکس



توقف پاپ اسمیر

- در صورتی که در زنان بالای ۷۰ سال ۳ نوبت پاپ اسمیر نرمال داشته باشیم می توان انجام پاپ اسمیر را تا پایان عمر متوقف نمود (مگر اینکه فرد High Risk باشد مثل نقص ایمنی یا سابقه ی CIN II/III)
- در فرد یائسه ممکن است آتروفی با CIN I اشتباه شود در این حالت استروژن می دهیم و ۶ ماه بعد تکرار می کنیم.

راهکارهای درمانی مربوط به تست پاپ اسمیر غیر طبیعی

از نقطه نظر آماری ۵ درصد از تمامی تست های پاپ غیر طبیعی نشان دهنده ی سلول های سنگفرشی آتیپیک (ASC) می باشند؛ ۲درصد دیگر LSIL هستند و ۰/۵ درصد دیگر نیز نشانگر AGC, HSIL و سایر ناهنجاریها می باشند.

روش برخورد پاپ اسمیر غیر طبیعی

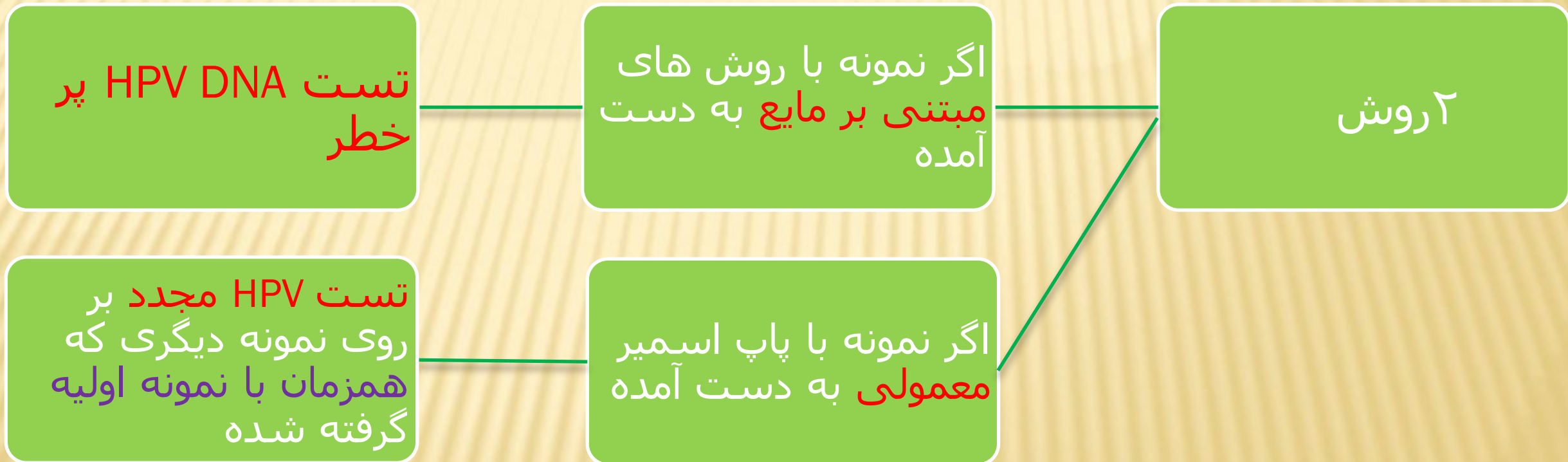
۱- اگر تست HPV **پرخطر** به عنوان روش کمکی در کنار غربالگری سیتولوژیک سرویکس در زنان ۳۰ ساله یا مسن تر انجام شده و نتیجه مثبت بوده و نتیجه سیتولوژی سرویکس منفی باشد

سیتولوژی و تست HPV در عرض ۱۲ ماه

اگر تست HPV **مثبت** یا سیتولوژی وجود **ASC** یا درجات **شدید تر** را نشان دهد

کولپوسکوپی

۲-ارزیابی ASC-US







- اگر نمونه همزمان گرفته نشده است



- تکرار تست های پاپ مجدداً ۶ ماه و ۱۲ ماه بعد



- در صورتی که نتایج آنها در حد ASC یا بیشتر باشد



- در خواست کولپوسکوپی

× C) سومین گزینه قابل قبول برای اداره بیمارانی که در اولین تست آنها **ASC-US** وجود دارد **کولپوسکوپی فوری** است این گزینه آخرین گزینه ایست که انتخاب می شود چون عموماً پرهزینه و برای بیمار ناخوشایند است.

× نکته: در بیماران مبتلا ASC-US که نتیجه HPV پرخطر آنها مثبت است و در زمان کولپوسکوپی دچار CIN نبوده اند باید با تکرار تست سیتولوژی ۶ ماه و ۱۲ ماه بعد و یا تست HPV DNA ۱۲ ماه بعد پیگیری شوند که در صورت مشاهده **ASC** و یا درجات بالاتر از آن در سیتولوژی و یا **تست HPV مثبت**، باید **کولپوسکوپی** مجدد انجام شود.

× (۳) ارزیابی ASC-H :

× بیمارانی که نتیجه پاپ اسمیر آنها ASC-H است ← کولپوسکوپی فوری

× اگر نتیجه کولپوسکوپی در مورد ASC-H منفی است ← باید سیتولوژی و خصوصیات بافتی نمونه به منظور تایید تشخیص مجددا بررسی شود.

× اگر تشخیص فوق مجددا تایید شد، ← تکرار سیتولوژی در ماههای ۶ و ۱۲ ویا بررسی مجدد HPV DNA بعد از ۱۲ ماه، همراه با تکرار کولپوسکوپی برای یافته های مثبت

- × (۴) ارزیابی LSIL :
- × تست HPV DNA پر خطر برای رده بندی بیماران از نظر کولپوسکوپی مفید نیست.
- × کولپوسکوپی روش ارجح برای ارزیابی LSIL است
- × اگر کولپوسکوپی CIN را نشان دهد ← درمان بیمار بر اساس درجه اختلال هیستولوژیک
- × در صورتی که کولپوسکوپی هیچگونه CIN را نشان ندهد ← ارزیابی بیمار با تکرار سیتولوژی در ماههای ۵ و ۱۲ ویا تست HPV بعد از ۱۲ ماه توصیه میشود.

× (۵) ارزیابی HSIL : HSIL معمولا با CIN ۲/۳ در بیوپسی های انجام شده تحت هدایت کولپوسکوپ همراه می باشد لذا **کولپوسکوپی** روش ارجح جهت ارزیابی است.

× درمان بعدی به سن بیمار و یافته های بافتی و کولپوسکوپیک بستگی دارد.

× ۶) ارزیابی AGC: تست های پابی که AGC را نشان می دهند، بایستی با **کولپوسکوپی** و **نمونه برداری اندو سرویکس** و گاهی **اندومتر** بررسی شوند.

× ۷) در تست های پابی که بیانگر AIS و AGC هستند و ارزیابی های بیشتر بیانگر نئوپلازی بوده اند حتی اگر کولپوسکوپی منفی باشد، باید نمونه های بیشتری از بافت برداشته شوند که نمونه برداری معمولا با **برش مخروطی با چاقوی سرد (CKC)** انجام میشود.

× ۸) ارزیابی AGC-NOS:

× بیمارانی که AGC-NOS داشته و یک ارزیابی منفی اولیه دارند، همچنان در معرض **خطر بالا** قرار دارند.

× توصیه می شود که این زنان با **انجام تست های سیتولوژی مجدد به فواصل ۴-۶ ماهه**، پیگیری شوند تا **۴ تست متوالی منفی** داشته باشند و در صورتی که AGC-NOS ثانویه، مجدداً با نتایج **منفی** همراه باشد ، **انجام برش مخروطی تشخیصی** اندیکاسیون دارد.

× **توجه:** در صورت شک به منشا اندومتری برای سیتولوژی غده ای آتیپیک:
× **قدم اول** ← **نمونه برداری از اندومتر**

× زمانی که سیتولوژی غده ای خیلی تشخیصی نیست، ولی موارد زیر وجود دارد:

× بیمار ≤ 35 سال
× سابقه ای از خونریزی غیر طبیعی واژینال
× عدم تخمک گذاری مزمن
× **انجام نمونه برداری از اندومتر** ←

× اگر سلول های خوش خیم اندومتر در تست پاپ یک زن بالای ۴۰ سال دیده شود بایستی
نمونه برداری از اندومتر انجام شود

✕ ۹) باید جهت شناسایی هرگونه بدخیمی ، **کولپوسکوپی** انجام شود در صورتی که تشخیص قطعی در بیوپسی مشخص نشود **برش جراحی تشخیصی ترجیحا از نوع CKC اندیکاسون دارد.**

افرادی که سیتولوژی آنها **AIS** است

کولپوسکوپی

در صورت عدم تشخیص قطعی در بیوپسی

برش جراحی تشخیصی ترجیحا از نوع CKC

شرایط خاص

- ✕ **نوجوانان :** احتمال پاک شدن HPV در نوجوانان بسیار زیاد است و کانسر مهاجم بسیار اندک است پس اینطور برخورد می کنیم:
- ✕ (۱) **پاپ اسمیر موید ASCUS یا LSIL :** دیگر کولپوسکوپی نمی کنیم بلکه تکرار پاپ اسمیر ۱۲ و ۲۴ ماه بعد
- ✕ (۲) **پاپ اسمیر موید HSIL یا سیتو لوژی غیر طبیعی کمتر از HSIL** ولی پایدار (< ۲۴ ماه): **کولپوسکوپی و بیوسی**
- ✕ (a) **بیوپسی CIN1** باشد و به شرط آنکه نمونه اندوسرویکال منفی و کولپوسکوپی رضایتبخش ← **پیگیری هر ۶-۲۴ ماه**
- ✕ (b) **بیوپسی CIN2,3** پیشرفت کولپوسکوپی به سمت درجه بالاتر یا سیتولوژی پایدار در غیاب ضایعه کولپوسکوپی ← **اکسزیزون جراحی الکتریکی با حلقه (LEEP)**

✕ زنان حامله

- ✕ اندیکاسیون کولپوسکوپي در زنان حامله معمولاً مشابه با زنان غیر حامله است. چون تفسیر ساده ی ضایعه در حاملگی مشکلتر است هر ضایعه مشکوک به CIN2,3 باید بیوپسی شود.
- ✕ اکسزیون تشخیصی در حاملگی فقط در صورت شک به تهاجم توصیه میشود.
- ✕ برای تمام بیماران ارزیابی مجدد توسط سیتولوژی وکولپوسکوپي حداقل ۶ هفته پس از زایمان توصیه میشود.

تدابیر درمانی در مورد ضایعات CIN

× اندیکاسیون اکسزایون یا Ablation (توسط کرایو، کوتر، لیزر):

× ۱- CIN1 که اگر بیش از یکسال، ضایعه طی سیتولوژی هر ۶ ماه یا تست HPV هر ۱۲ ماه؛ پایدار باقی بماند نیازمند درمان است.

× ۲- CIN2 , CIN3 به محض تشخیص نیازمند درمان است.

× نکته: سایر ضایعات CIN1 (پایداری کمتر از یکسال) را فقط پیگیری می کنیم.

تکنیک های درمانی ضایعات داخل اپی تلیومی سنگفرشی

- × الف) روش های تخریبی
 - × کرایو سرجری
 - × تبخیر لیزری
- × ب) روش های اکسزیونی
 - × اکسزیون با لوپ الکترو سرجیکال (LEEP)
 - × مخروط برداری با چاقوی سرد (CKC) (اسکالپل)
 - × هیسترکتومی

مقایسه اندیکاسیون دو روش ریشه کنی و اکسزیون

اکسزیون	Ablation
-نسج برداشته می شود -شیوه انتخابی در ضایعاتی است که بداخل کانال اندوسرویکس گسترش یافته است - نمونه اندوسرویکال مثبت باشد -اختلاف واضح بین سیتولوژی و کولپوسکوپی باشد -موارد مشکوک به کارسینوم micro invasive یا ضایعات گلندولار	-نمونه بافتی بدست نمی آید - باید کولپوسکوپی تمام ناحیه ترانزیشنال و کل ضایعه رضایت بخش باشد -کولپوسکوپی با نتایج بیوپسی همخوانی داشته باشد -نمونه اندو سرویکال منفی باشد -در ضایعات گلندولار با micro invasive ممنوع است.

آدنو کارسینوم در جا (AIS)

✗ AIS پیش ساز آدنوکارسینوم سرویکس است و درمان آن مشکلتر است.

✗ مبتلایات باید برای رد کارسینوم مهاجم تحت CKC قرار گیرند و کورتاژ اندو سرویکال پس از کونیزاسیون برای بدست آوردن اطلاعات بیشتر انجام شود.

✗ بیمار مبتلا به ACIS با تعداد فرزند کافی باید تحت هیستریکتومی قرار گیرد.

تکنیک های درمان

- ✕ کرایو سرجری
- ✕ تبخیر لیزری
- ✕ مخروط برداری اکسیژونی با لیزر
- ✕ عمل اکسیژون با لوپ الکترو سرجیکال
- ✕ مخروط برداری با چاقوی سرد
- ✕ هیستریکتومی

پیگیری پس از درمان

- ✘ در سال اول هر ۶ ماه و پس از آن سالانه یک بار پاپ اسمیر تهیه میشود.
- ✘ انجام تست HPV حداقل ۶ ماه بعد از درمان یک پیشگویی قوی برای CIN2,3 پایدار است و توصیه به انجام آن میشود و اگر احتمال می دهیم که بیمار این follow up منظم را نخواهد داشت در CIN 2,3 می توان از همان ابتدا هیستریکتومی ساده انجام داد.
- ✘ نکته : افزودن کولپوسکوپی به سیتولوژی یا تست HPV ، تاثیری در تشخیص بیماری راجعه ندارد و توصیه نمیشود.

با سپاس

