Diagnostic Value of Cytology Testing, High-risk HPV DNA Typing and Aptima HPV Assay based on Cervical Biopsy for Cervical Cancer and Neoplasia Diagnosis

Mousavi A[1], Farbod Y[2*], Pouryasin A[3], Izadi Mood N[4]

[1]Ph.D., Professor, National Iranian Association of Gynecologists and obstetricians (Naigo), Tehran, Iran
[2]Ph.D., Obstetrics and Gynecology ward, Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[3]Ph.D., Assistant Professor, Department of Molecular Diagnosis, Armin Pathobiology Laboratory, Tehran, Iran
[4]Ph.D., Professor, Pathology ward, Imam Khomeini Hospital, Tehan University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Introduction: Cytology testing has been successful in reducing the incidence of cervical cancer and mortality. Molecular testing like HPV typing and Aptima test can improve screening effectiveness. We compared the diagnostic value of cytology testing, High-risk (HR) HPV DNA typing, and APTIMA tests based on the results of the cervical biopsy in the diagnosis of cervical cancer and neoplasia in patients referred to Imam Khomeini Hospital.

Methods: One hundred fifty women between 21 and 56 years old who referred to having clinical symptoms or conducting screening tests enrolled in the study. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and accuracy for cervical involvement were calculated for cytology, High-risk HPV testing, and APTIMA tests separately.

Results: The most abundant genotype found was HPV 16. cytology testing had a sensitivity of 59% for CIN 2+ and a specificity of 61% for CIN 2+. For CIN I, the sensitivity and specificity of cytology testing were higher (63% and 71%, respectively). High-risk HPV typing had the highest sensitivity (76%) for CIN 2+, but its specificity was low (66%). Its sensitivity was 51% for CIN I with a specificity of 74%. APTIMA tests had a sensitivity of 53.7% and a specificity of 87.5% for CIN2 +, which was less sensitive to High-risk HPV typing but was more specific. The APTIMA test sensitivity for CIN I was very low (22.2%), but its specificity was high (87.5%).

Conclusion: High-risk HPV typing showed the highest sensitivity (75.9%) and APTIMA tests had the highest specificity (87.5%) in predicting CIN 2+.

Keywords: Cervical cancer, Cervical intraepithelial neoplasia, Cytology testing, HPV typing, Aptima test

Sadra Med Sci J 2020; 8(3): 221-232.
Received: Sep. 3rd, 2019
Accepted: Aug. 21st, 2020

*Corresponding Author: **Farbod Y.** Ph.D., Professor, Obstetrics and Gynecology ward, Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran , yasaman.farbod@gmail.com

مقاله پژوهشی
(Original Article)

مجـــــله علـــــوم پزشکی صدرا
دوره ۸، شماره ۳، تابستان ۱۳۹۹، صفحات ۲۲۱ تا ۲۳۲
تاریخ پذیرش: ۹۹/۰۵/۳۱ تاریخ دریافت: ۹۸/۰۶/۱۲

مقایسه ارزش تشخیصی تست‌های Cytology Testing، High-risk HPV DNA Typing و APTIMA بر اساس نتیجه بیوپسی سرویکس در تشخیص کنسر و نئوپلازی سرویکس

اعظم سادات موسوی[۱]، یاسمن فربد[۲*]، علی پوریاسین[۳]، نرگس ایزدی مود[۴]

[۱]دکتری تخصصی، استاد، انجمن متخصصین زنان و مامایی ایران، تهران، ایران
[۲]دکتری تخصصی، بخش زنان و زایمان، بیمارستان امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
[۳]دکتری تخصصی، استادیار، واحد تشخیص مولکولی، آزمایشگاه پاتوبیولوژی آرمین، تهران، ایران
[۴]دکتری تخصصی، استاد، بخش پاتولوژی، بیمارستان امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

چکیده

مقدمه: cytology testing در کاهش میزان بروز سرطان دهانه رحم و کاهش مرگ و میر موفق بوده است. همچنین آزمایش‌های مولکولی مانند HPV typing، Aptima test می‌تواند اثربخشی غربالگری برای این نوع بدخیمی را بهبود بخشد. بر آن شدیم تا در این مطالعه ارزش تشخیصی تست‌های cytology testing، High-risk HPV DNA typing و APTIMA را در مقایسه با نتیجه بیوپسی سرویکس در تشخیص کنسر و نئوپلازی سرویکس بررسی نماییم.

روش‌ها: تمام بانوان بالای ۲۱ سال و زیر ۶۵ سالی که علائم بالینی داشتند یا جهت تست غربالگری یا علائم بالینی مراجعه کرده بودند وارد مطالعه شدند. با استخراج نتایج تست‌های cytology testing، High-risk HPV DNA typing و APTIMA از پرونده بیماران sensitivity و specifity این تست‌ها را محاسبه کردیم.

یافته‌ها: cytology testing دارای حساسیت ۵۹٪ برای +CIN2 و ویژگی ۶۱٪ بود. برای CIN I، حساسیت و ویژگی cytology testing بالاتر بود (۶۳٪ و ۷۱٪). High-risk HPV DNA Typing برای +CIN2 بیشترین حساسیت (۷۶٪) را داشت، اما ویژگی آن کم (۶۶٪) بود. حساسیت و ویژگی آن برای CIN I ۵۱٪ و ۷۴٪، بود. آزمون آپتیما دارای حساسیت ۵۳.۷٪ و ویژگی 87.5٪ برای +CIN2 بود که حساسیت کمتری نسبت به High-risk HPV DNA Typing داشت، اما دارای ویژگی بالاتر بود. حساسیت آزمون آپتیما برای CIN I بسیار پایین بود (۲۲,۲٪)، اما ویژگی آن بسیار بالا بود (۸۷,۵٪).

نتیجه‌گیری: در این مطالعه نشان داده شد که High-risk HPV DNA typing بیشترین حساسیت (۷۵,۹٪) و APTIMA Test بیشترین ویژگی (۸۷,۵٪) را در پیشگویی +CIN2 در بین این سه تست دارد.

واژگان کلیدی: کنسر سرویکس، نئوپلازی داخل اپیتلیال سرویکال، تست سیتولوژی، HPV typing، تست آپتیما

*نویسنده مسئول: **یاسمن فربد**، تهران، انتهای بلوار کشاورز، بیمارستان امام خمینی (ره)، بخش زنان و زایمان، yasaman.farbod@gmail.com

مقدمه

بر اساس نتایج تحقیقات، عفونت پاپیلومای ویروس انسانی به عنوان یک عامل ضروری برای سرطان دهانه رحم به شمار می رود (۱) و این ویروس، شایع ترین عفونت منتقل شونده از راه جنسی است و تیپ ۱۶ و ۱۸ با بیش از ۷۰ درصد سرطان‌های دهانه رحم مرتبط است(۲). آلودگی به این ویروس می تواند طی یک پروسه ۱۵-۱۰ ساله، باعث بروز کارسینوم سنگفرشی دهانه رحم شود که یک بیماری بسیار کشنده است، ولی قابلیت پیشگیری و تشخیص زودرس را دارد. بر اساس نتایج تحقیقات، تقریباً نیمی از موارد سرطان سرویکس تشخیص داده شده در زنانی می باشد که هرگز غربالگری نشده اند و افزون بر این ۱۰٪ سرطان ها در بین زنانی اتفاق می‌افتد که در طی ۵ سال گذشته غربالگری نشده اند. به همین دلیل اغلب کشورهایی که دارای برنامه سازمان یافته غربالگری می باشند توانسته اند به خوبی این سرطان را کنترل کنند(۳).

روش‌های مختلفی برای تشخیص زودهنگام سرطان دهانه رحم و پیشگیری ثانویه آن ارائه شده است که پاپ اسمیر، یکی از موثرترین روش‌های غربالگری سرطان دهانه رحم می‌باشد. پاپ اسمیر یک روش غربالگری ساده، ارزان، بدون درد و در صورت انجام توسط متخصص آموزش دیده، نسبتاً قابل اعتماد جهت تشخیص عفونت و سرطان دهانه رحم و جستجوی تغییرات پیش سرطانی در بیماران می‌باشد(۴). پاپ اسمیر در کاهش میزان بروز سرطان دهانه رحم تا ٪۷۹ و در کاهش مرگ و میر تا ٪۷۰ موفق بوده است. با این حال در نتایج حاصل از پاپ اسمیر میزان منفی کاذب به مقدار قابل توجهی بالا است که علت آن بیشتر ناشی از اشکال در آماده سازی می‌باشد. لذا لازم است از یک آزمون غربالگری با دقت بیشتر و در عین حال ارزان و در دسترس استفاده شود. کولپوسکوپی جهت اطمینان بخشی از یافته‌های غیرطبیعی سیتولوژی و تایید آن‌ها توصیه می‌شود(۴-۷).

این محدودیت ها و این واقعیت که دی ان ای ویروس پر خطردر تقریباً همه موارد سرطان سرویکس وجود دارد، نشان می‌دهد که آزمایش‌های مولکولی برای توالی‌های ژنومی ویروس در نمونه‌ی سرویکس می‌تواند اثربخشی غربالگری برای این نوع بدخیمی را بهبود بخشد(۸). تشخیص مولکولی ویروس باید با تایپینگاچپیوی انجام شود، که اطلاعات مهم را برای پیش آگهی و بهترین استراتژی درمانی فراهم می کند(۹).

در حال حاضر تست پاپیلوما ویروس انسانی پرخطر برای استفاده در غربالگری روتین سرطان سرویکس، به منظور بررسی زنان باسلولهای سنگفرشی غیرمعمول از اهمیت نامشخص(ASC-US) درنتیجه پاپ اسمیر، و درفالوآپ زنان پس از کولپوسکوپیا درمان توصیه می شود. ۳تا از ۴تست‌های اچ پی وی پرخطرتایید شده توسط اداره غذا و داروی ایالات متحده، تست اچ پی وی کوباس(Cobas)، هیبرید کپچر۲ [HC2] وسرویستا (Cervista) به طور کیفی توالی‌های دی ان ای ویروس را بررسی می‌کنند. چهارمین تست اچ پی وی پرخطرتایید شده توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده، تست اچ پی وی آپتیما Aptima، یک آزمون کیفی برای تشخیص ام آر ان ای (mRNA) بیان شده از انکوژن‌های ویروسیE6/E7 است(۱۰).

آپتیما، ام آر ان ای(mRNA(HPV E6/E7 را از ۱۴ نوع انکوژنیکپر خطر اچ پی وی ۱۶، ۱۸، ۳۱، ۳۳، ۳۵، ۳۹، ۴۵، ۵۱، ۵۲، ۵۶، ۵۸، ۵۹، ۶۶ و ۶۸ از نمونه‌های سرویکال شناسایی می‌کند. این آزمایشیک کنترل داخلی را برای کنترل جذب، تقویت و تشخیص اسید نوکلئیک و نیز خطای اپراتور یا ابزار انجام می‌دهد.

در اجرای تمامی مراحل این مطالعه اصول بیانیه ی هلسینکی مورد توجه بود. با توجه به اینکه اقدام اضافه‌ای بر روی بیماران صورت نگرفت، هزینه‌ای بدین بابت به خانواده بیمار تحمیل نشد. حفظ حریم شخصی و محرمانه ماندن اطلاعات حاصل از پرونده ها و سایر فرایند ها مورد توجه بود و به جهت حفظ اطلاعات بیماران و عدم اگاهی مجریان از نام بیماران به هر بیمار یک کد اختصاص داده شد و در تمامی مراحل ثبت داده ها و انالیزها از این کد ها استفاده شد. با توجه به اینکه اطلاعات بیماران محرمانه می باشد؛ لذا این اطلاعات بعد از اخذ مجوز های لازم از گروه زنان و زایمان بیمارستان امام خمینی و آزمایشگاه و کسب اجازه نامه‌ی رسمی از دانشگاه علوم پزشکی تهران تنها در اختیار افراد معتمد طرح قرار گرفت. گرداوری اطلاعات تنها توسط افراد مورد تایید کمیته اخلاق بود. تمام اطلاعات حاصل از مطالعه به صورت محرمانه خواهد بود و تنها نتایج ان به صورت سخنرانی و مقاله خواهد بود. کد اخلاق IR.TUMS.IKHC.REC.1397.264 و تاریخ اخذ آن ۹۷/۹/۲۰ می باشد.

بر اساس دانش ما تاکنون هیچ مطالعه ای در خصوص بررسی مقایسه عملکردی نتایج سه روش سیتولوژی، تست دی ان ای ویروس پر خطر و تست آپتیما با نتایج حاصل شده از بررسی های پاتولوژیک در کشور ما انجام نشده است. هدف ما از این مطالعه بررسی ارزش تشخیصی این سه روش بر اساس نتایج بیوپسی دهانه رحم در تشخیص سرطان دهانه رحم و نئوپلازی زنان ایرانی مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی (تهران، ایران) بود.

روش‌ها

افراد شرکت کننده در این مطالعه شامل خانم هایی بودند که به علت داشتن علائم بالینی و یا جهت انجام تست غربالگری بین سال های ۹۵ تا ۹۷ به درمانگاه انکولوژی بیمارستان امام خمینی یا مطب فوق تخصصی انکولوژی زنان مراجعه کرده بودند و پس از بررسی آزمون سیتولوژی یاآزمون اچ پی وی تایپینگ و پس از انجام کولپوسکوپی یا بیوپسی سرویکس (گلد استاندارد) مشخص شد که آیا این بیماران مبتلا به کنسر سرویکس هستند و یا خیر. هدف از انجام این مطالعه مقایسه‌ی حساسیت و اختصاصی تبین آزمون سیتولوژی و آزمون آپتیما بود. علایم بالینی بیماران شامل موارد: بیعلامتی، خونریزی واژینال به خصوص پس از مقاربت، توده واژینال، درد متوسط هنگام مقاربت و ترشحات واژینال، علایم عمومی مثل کم شدن اشتها، کاهش وزن، ضعف و بیحالی و علایم نادر مثل خونریزی پس از استحمام یا نشت مدفوع یا ادرار بود.

در این مطالعه مقطعی پرونده بیمارانی که معیار ورود به مطالعه را داشتند استخراج شد.

برای تمام بانوان بالای ۲۱ سال و زیر ۶۵ سالی که علائم بالینی داشتند یا جهت تست غربالگری مراجعه کرده بودند، بررسی سیتولوژی، تایپینگ اچ پی وی ویروس پر خطر و آزمون آپتیما انجام شد. تمام کسانی که جواب حداقل یکی از تست‌هایشان مثبت بود یا علایم بالینی کنسر یا نئوپلازی داخل اپیتلیالسرویکال (CIN) را داشتند جهت تایید تشخیص یا ارزیابی بیشتر کولونوسکوپی و بیوپوسی سرویکال شده‌اند.

استخراج دی ان ای وتایپینگ دی ان ای ویروس پر خطر

استخراج دی ان ای با استفاده از مینی کیت دی ان ای خون QIAamp (Qiagen، هیلدن، آلمان) طبق توصیه تولیدکننده انجام شد. پس از استخراج دی ان ای، تعیین دی ان ای و ژنوتیپ با استفاده از کیت ژنوتایپینگ اچ پی وی INNO-LiPA® Extra-II (Fujirebio) طبق دستورالعمل سازنده انجام شد. از آنجا که در این مطالعه

فقط ژنوتیپ های اچ پی وی پرخطر را ارزیابی کردیم، فقط ژنوتیپ های پر خطر شامل ۱۶، ۱۸، ۳۱، ۳۳، ۳۵، ۳۹، ۴۵، ۵۱، ۵۲، ۵۶، ۵۸، ۵۹، ۶۶ و ۶۸ به عنوان نتایج مثبت تعیین شد.

روش آپیتیما

طبق دستورالعمل کتابچه راهنمای آپتیما و با استفاده از سیستم پانتر (USA،Hologic) آزمون انجام شد. در این روش ام آر ان ای E6 / E7 ویروسی از ۱۴ نوع پر خطر شامل ۱۶، ۱۸، ۳۱، ۳۳، ۳۵، ۳۹، ۴۵، ۵۱، ۵۲، ۵۶، ۵۸، ۵۹، ۶۶ و ۶۸ ارزیابی می شود و با استفاده از تقویت به واسطه‌ی رونویسی و شناسایی آمپلیکون‌ها توسط روش آزومون حفاظت ترکیبی ارزیابی می‌کند. سرانجام نتیجه بر اساس آنالیز سیگنال به کات آف (S/CO) تفسیر شد.

ارزیابی سیتولوژی

ارزیابی سیتولوژی توسط حداقل دو نفر سیتوپاتولوژیست مختلف با استفاده از ارزیابی روتین اسلایدهای پاپ تست انجام شد. آماده سازی اسلایدها ، تثبیت و رنگ آمیزی طبق کتابچه راهنمای کاربر ®ThinPrep انجام شد. با توجه به سیستم بتسدا (Bethesda 2014)، نتایج برای ضایعات داخل رحمی و بدخیمی منفی طبقه بندی شدند. سلول‌های سنگفرشی غیر معمول با اهمیت نامشخص (ASC-US). سلول‌های سنگفرشی آتیپیک نمی توانند ضایعه داخل اپیتلیال سنگفرشی با درجه بالا (ASC-H)، ضایعه داخل اپیتلیال سنگفرشی درجه پایین (LSIL)، ضایعات داخل اپیتلیال سنگفرشی درجه بالا (HSIL) و ناهنجاری‌های سلول‌های گلاندولار را رد کنند.

ارزیابی بافت شناسی

بیوپسی ها با هماتوکسیلین ائوزین رنگ آمیزی شده و توسط یک متخصص پاتولوژیست مورد بررسی و با توجه به سیستم طبقه بندی نئوپلازی داخل اپیتلیال سرویکال (CIN) به عنوان یک سرویکس طبیعی، CIN I، CIN II، CIN III، کارسینوم مهاجم اسکواموس، و یا آدنوکارسینوما طبقه بندی شدند(۱۱). پاتولوژیست از اطلاعات بالینی یا نتایج سیتولوژی، کولپوسکوپی، تایپینگ اچ پی وی یا آزمون آپتیما آگاه نبود.

بدین ترتیب ما در نهایت با استخراج نتایج تست‌ها از پرونده بیماران، حساسیت و ویژگی این تست ها را محاسبه کردیم.

روش تحلیل داده ها

برای نمایش متغیرهای کمی با توزیع نرمال از میانگین و انحراف معیارو برای نمایش متغیر های کیفی از فراوانی و درصد استفاده شد. ازمون متغیرهای کیفی با استفاده از تست اماریکای دوانالیز شدند. برای محاسبه حساسیت و ویژگی از کراستب (cross-tabulation) استفاده شد. P کمتر از ۰/۰۵ از نظر اماری معنادار در نظر گرفته شد. آنالیز ها با استفاده از نرم افزار اماری SPSS نسخه ۲۰ انجام شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۱۵۰ خانم شرکت داشتند که میانگین سنی آن‌ها ۳۶/۹۵ سال با انحراف معیار ۷/۹۵ بود. کم‌سن‌ترین خانم ۲۴ ساله و مسن‌ترین ۶۱ ساله بود.

نتیجه cytology testing خانم‌های مراجعه کننده در

جدول ۱ قابل مشاهده است. ۵۴ درصد بیماران cytology testing منفی داشتند.

جدول۱. نتیجه آزمون سیتولوژی خانم‌های مراجعه کننده

نتیجه	فراوانی	درصد فراوانی
NILM	۸۱	۵۴
AGC	۲	۱/۳
LSIL	۱۸	۱۲
ASCUS	۳۳	۲۲
ASC-H	۹	۶
HSIL	۷	۴/۷

NILM= Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy, AGS= Atypical glandular cell, LSIL= Low grade squamous intraepithelial lesion, ASC-US=Atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-H= Atypical squamous cells- cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL= high-grade squamous intraepithelial lesion

در جدول ۲ نتایج پاتولوژی و کولپوسکوپی بیماران نشان داده شده است.

جدول ۲. نتایج پاتولوژی و کولپوسکوپی بیماران

	هیستولوژی تعداد (%)	کولپوسکوپی تعداد (%)
نرمال	۳۷ (۲۴/۷)	۱۶ (۲۸/۱)
CIN I	۲۴ (۱۶)	۲۲ (۳۸/۶)
CIN II	۱۷ (۱۱/۳)	۱۰ (۱۷/۵)
CIN III	۲۹ (۱۹/۳)	۷ (۱۲/۳)
سرویسیت	۳۲ (۲۱/۳)	-
flat Condyloma	۳ (۲)	-
کارسینوم	۸ (۵/۳)	-

حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت، منفی و دقت تست سیتولوژی برای پیشگویی +2 CIN به ترتیب برابر با ۵۹/۳٪، ۶۱/۵٪، ۴۶/۴ ٪، ۷۲/۸٪ و ۶۰/۶٪ بود.

حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت، منفی و دقت تایپینگ برای پیشگویی **+2** CIN به ترتیب برابر با ۷۵/۹٪، ۶۶/۷٪، ۵۶/۲ ٪، ۸۳/۱٪ و ۷۰٪ بود.

حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت، منفی و دقت تست آپتیما برای پیشگویی **+2** CIN به ترتیب برابر با ۵۳/۷٪، ۸۷/۵٪، ۷۰/۷ ٪، ۷۷/۱٪و ۷۵/۳٪ بود.

با توجه به جدول ۳ تایپینگ اچ پی وی بیشترین حساسیت (۷۵/۹٪) و تست آپتیما بیشترین ویژگی (۸۷/۵٪) را درپیشگویی **+2** CINدر بین این سه تست داشت.

حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت، منفی و دقت cytology testing برای پیشگویی CIN I به ترتیب برابر با ۶۳٪، ۷۱٪، ۴۵٪، ۸۳٪ و ۶۸٪ بود.

حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت، منفی و دقت تایپینگ برای پیشگویی CIN I به ترتیب برابر با ۵۱٪، ۷۳٪، ۴۳٪، ۷۹٪ و ۶۷٪ بود.حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت، منفی و دقت آپتیمابرای پیشگویی CIN I به ترتیب برابر با ۲۲٪،۹۱٪، ۵۰٪، ۷۵٪ و ۷۱٪ بود.

با توجه به جدول ۴ سیتولوژی بیشترین حساسیت (۶۳٪) و آپتیما بیشترین ویژگی (۹۱,۳٪) را در پیشگویی CIN I در بین این سه تست داشت.

با توجه به این که برای تعدادی از بیماران نتیجه کولپوسکوپی نیز در پرونده ثبت شده بود، تطابق آن‌ها را با نتایج پاتولوژی مقایسه کردیم. از ۵۷ مورد در ۱۱ مورد کولپوسکوپی و پاتولوژی در تشخیص **+2** CIN تطابق داشتند. همچنین در ۲۷ مورد در عدم وجود **+2** CIN تطابق داشتند. در ۱۸ مورد تطابق وجود نداشت. ضریب

جدول ۳. مقایسه ویژگی تست‌هایسیتولوژی، تایپینگ و آپتیمادر پیشگویی CIN 2+

تست	حساسیت	ویژگی	ارزش اخباری مثبت	ارزش اخباری منفی	دقت
سیتولوژی	۵۹/۳%	۶۱/۵%	۴۶/۴%	۷۲/۸%	۶۰/۶۶%
تایپینگ	۷۵/۹%	۶۶/۷%	۵۶/۲%	۶۶/۷%	70%
آپتیما	۵۳/۷%	۸۷/۵%	۷۰/۷%	۷۷/۱%	۷۵/۳%

جدول۴. مقایسه ویژگی تست‌هایسیتولوژی، تایپینگ و آپتیمادر پیشگویی CIN I

تست	حساسیت	ویژگی	ارزش اخباری مثبت	ارزش اخباری منفی	دقت
سیتولوژی	۶۳%	۷۱%	۴۵/۹%	۸۳/۱%	۶۸/۷%
تایپینگ	۵۱/۹%	۷۳/۹%	۴۳/۸%	۷۹/۷%	۶۷/۷%
آپتیما	۲۲/۲%	۸۷/۵%	۹۱/۳%	۵۰%	۷۵%

توافق کوهن کاپا ۰,۲۸محاسبه شد که نشان می‌دهد توافق بین نتایج وجود داشته ولی این توافق ضعیف است.

بحث

در جهت بررسی تست‌های غربالگری، ما در این مطالعه ۳ روش مختلف موجود برای ردیابی CIN و سرطان سرویکس را شامل سیتولوژی، تایپینگ و آپتیما در مقایسه با نتیجه‌ی هیستولوژیک نمونه‌ها بررسی کردیم. اهداف این مطالعه تعیین مؤثرترین روش شناسایی زنان در معرض خطر ابتلا به کنسر سرویکس، کاهش اشتباهات ذاتی هر روش شناسایی و تعیین مناسب ترین روش از لحاظ کارایی برای تشخیص بیماری بود.

ابتدا صحت هر یک از تست‌ها در مقایسه با یافته‌های هیستولوژیک ارزیابی شد. سیتولوژی به تنهایی دارای حساسیت ۵۹٪ برای CIN 2+ بود که عدد بالایی نیست. ویژگی سیتولوژی نیز برای CIN 2+ ۶۱٪ بود. گفته شده است که سیتولوژی توانایی شناسایی موارد LSIL و ASCUS را به خوبی ندارد و به این دلیل ممکن است دارای ویژگی پایینی باشد (۱۲). اما برای CIN I، حساسیت و ویژگی سیتولوژی بالاتر بود (به ترتیب ۶۳٪ و ۷۱٪). حساسیت سیتولوژی در مطالعه ما نسبت به بیشتر مطالعات دیگر پایین‌تر ولی ویژگی آن بالاتر بود (۱۲, ۱۳). به نظر می‌رسد که در موردسیتولوژی، با وجود اینکه به عنوان یک روش غربالگری در سرطان دهانه رحم مورد استفاده قرار می‌گیرد، عواملی نظیر نحوه آماده‌سازی و تفسیر یافته‌ها بر نتایج نهایی آن تاثیرگذار است(۱۴).

تایپینگ دارای بالاترین حساسیت (۷۶٪) برای CIN 2+ بود ولی ویژگی آن پایین (۶۶٪) بود. حساسیت آن ۵۱٪ برای CIN I با ویژگی ۷۴٪ بود. این مقادیر تقریبا مشابه مطالعات دیگر است (۱۲). توضیح احتمالی برای این دقت نه چندان بالا ممکن است وجود تعداد بسیار کمی از سلول های آلوده به ویروس یا عدم وجود آن‌ها در محل نمونه‌گیری سرویکس برای تست اچ پی وی باشد. در مطالعه ما حساسیت سیتولوژی نسبت به تایپینگ کمتر بود. در برخی مطالعات نتیجه مشابهی گزارش شده (۱۵) و در برخی گزارش شده که حساسیت سیتولوژی و تایپینگ مشابه بوده است (۱۶). با توجه به این نتایج، حدس علل بالقوه‌ی نتایج منفی کاذب تایپینگ ارزشمند است. نتایج

منفی اچ پی وی در حضور کارسینوم سرویکس بیشتر می تواند با نمونه گیری نامناسب از سلول های ضایعه توضیح داده شود. این امر می تواند منجر به غلظت پایین دی ان ای ویروسی زیر سطح تشخیصی مورد نظر شود (۱۷). با این حال مهم است که به یاد داشته باشیم که در حالی که اکثریت قریب به اتفاق سرطان‌های دهانه رحم مربوط به عفونت اچ پی وی است، یک زیرمجموعه از تومورها، به ویژه نوع خاصی از آدنوکارسینوم غیر معمول وجود دارد که از نظر اتیولوژیک با اچ پی وی ارتباطی ندارد و بنابراین ممکن است به عنوان منفی های واقعی در نظر گرفته شوند (۱۸). همچنین، برخی از انواع ویروس که معمولا مورد آزمایش قرار نمی گیرند، می تواند علت تعداد کمی از سرطان ها باشند(۱۹).

در مورد سیتولوژی، توضیحات بالقوه برای نتایج منفی کاذب نیز شامل مسائل نمونه برداری مشابه با تست اچ پی وی است که در آن یا در لام تعداد کمی از سلول های غیر طبیعی وجود دارد و یا اصلا سلول غیر طبیعی وجود ندارد که ممکن است مانع از تشخیص ضایعه شود. در واقع، یک همبستگی بین بار ویروسی اچ پی ویو توانایی سیتولوژی برای تشخیص اختلال نشان داده شده است (۲۰). با توجه به اینکه تعداد بسیار کمی از سلول های تشخیصی ممکن است در لام سیتولوژی حضور داشته باشند، غربالگری با کیفیت بالا به صورت دستی یا با کمک کامپیوتر، ممکن است برای تشخیص سلول های غیرطبیعی نادر مفید باشد(۲۱). علاوه بر مسائل نمونه گیری، اشتباهات تفسیری نیز ممکن است منجر به تشخیص ندادن ضایعات و به همین ترتیب باعث نتایج منفی کاذب شود(۱۱).

در مطالعه ما آپتیما دارای حساسیت و ویژگی ۵۳,۷٪ و ۸۷,۵٪ برای CIN 2+ بود، که نسبت به تایپینگ دارای حساسیت کمتر ولی ویژگی بالاتری بود. در مطالعات قبلی (۲۲-۲۵) گفته شده بود که این دو تست حساسیت مشابهی دارند، ولی ویژگی اچ پی وی تایپینگ کمی بالاتر است که برخلاف نتایج مطالعه ما می‌باشد. در مطالعات قبلی گزارش شده است که حساسیت (۹۰٪) و ویژگی (۵۶٪) آپتیما برای شناسایی ضایعات پر خطر سرویکس (CIN2+) بالا است (۲۶). توضیحات بالقوه برای نتایج منفی کاذب در غربالگری که برای تایپینگ عنوان شد برای آپتیما نیز صادق است. حساسیت آپتیما برای CIN I خیلی پایین بود (۲۲,۲٪) که می‌تواند به همین دلایل ذکر شده باشد (نمونه‌گیری نامناسب از سلول‌های ضایعه).

این مطالعه نشان می‌دهد که اگر چه حساسیت و ویژگی کلی هر کدام از تست‌ها پایین بود، اما ترکیب آن‌ها در برنامه‌ریزی‌های غربالگری می‌تواند سودمند و موثر باشد. به خصوص نشان داده شده است که ترکیب تایپینگ و کولپوسکوپی، زنان با CIN و کنسر را با یک توازن مناسب بین حساسیت (۹۷٪) و ویژگی (۸۰٪) تشخیص می‌دهد(۱۲).

بنابراین، در یک محیط کلینیکی با متخصصین آموزش دیده، استفاده از ترکیب این تست‌ها (به طور مثال کولپوسکوپی همراه با تایپینگ می تواند برای شناسایی زنان مبتلا بهASCUS، AGUS، LSIL، یاضایعات جدی تر سرویکس و کاهش هزینه های مراقبت های بهداشتی با کاهش مراجعه به پزشک، اجتناب از تکرار های سیتولوژی، بیوپسی و درمان های غیر ضروری سودمند باشد (۲۷).

با توجه به اینکه مطالعه مشابهی در ایران در این زمینه و مقایسه این سه تست انجام نشده است، یکی از نقاط قوت مطالعه حاضر این است که می‌تواند به تدوین برنامه غربالگری مناسب در کشور کمک کند. با این حال یکی از موارد ضعف این مطالعه، حجم کم نمونه بود، لذا بهتر است مطالعات کاملتری در سطح درمانگاه‌های مراکز بیشتر به منظور تدوین و برنامه‌ریزی راهکارهای جامع و ارائه روش غربالگری مناسب‌تر بر اساس اطلاعات اپیدمیولوژیک صورت گیرد. بر اساس نتایج به دست امده توصیه می‌شود

در تمام افرادی که دارای سیتولوژی، تایپینگ و یا آپتیما غیرطبیعی و یا یافته‌های بالینی مشکوک می‌باشند، کولپوسکوپی انجام شود. همچنین انجام مطالعات هیستوپاتولوژی به منظور بررسی میکروسکوپیک بافت در مواردی که کولپوسکوپی غیرطبیعی است، می‌تواند برای تایید نتایج استفاده شود. یکی دیگر از محدودیت‌های مطالعه ما این بود که بیشتر بیماران با داشتن علائم و جهت بررسی‌های بیشتر مراجعه کرده بودند و از این نظر شاید نمایانگر غربالگری کل جامعه نباشند.

نتیجه گیری

در این مطالعه نشان داده شد که تایپینگ بیشترین حساسیت (۷۵,۹٪) و آپتیما بیشترین ویژگی (۸۷,۵٪) را در پیشگویی CIN 2+ در بین این سه تست داشتند. حساسیت و ویژگی سیتولوژی نیز به ترتیب ۵۹/۳٪ و ۶۱/۵٪ بود. اگر چه حساسیت و ویژگی کلی هر کدام از تست‌ها پایین بود ترکیب آن‌ها در برنامه‌ریزی‌های غربالگری می‌تواند سودمند و موثر باشد. در یک محیط کلینیکی با متخصصین آموزش دیده، استفاده از ترکیب این تست‌ها می تواند برای شناسایی زنان در معرض کنسر سرویکس و کاهش هزینه های مراقبت های بهداشتی با کاهش مراجعه به پزشک، اجتناب از تکرار های سیتولوژی، بیوپسی و درمان های غیرضروری سودمند باشد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله نویسندگان این مقاله کمال تشکر خود را از مدیریت آزمایشگاه آرمین اعلام می دارند.

تضاد منافع

برای نویسندگان تضاد منافعی وجود نداشته است.

منابع

1. Burchell AN, Winer RL, de Sanjose S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. Vaccine 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/52-61.

2. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al .Global burden of human papillomavirus and related diseases. Vaccine. 2012;30 Suppl 5:F12-23.

3. Bell RJ, Fradkin P, Parathithasan N, Robinson PJ, Schwarz M, Davis SR. Pregnancy-associated breast cancer and pregnancy following treatment for breast cancer ,in a cohort of women from Victoria, Australia, with a first diagnosis of invasive breast cancer. Breast. 2013;22(5):980-5.

4. Correa Mda S, Silveira DS, Siqueira FV, Facchini LA, Piccini RX, Thume E, et al. [Pap test coverage and adequacy in the South and Northeast of Brazil]. Cad Saude Publica. 2012;28(12):2257-66.

5. Geldenhuys L, Murray ML. Sensitivity and specificity of the Pap smear for glandular lesions of the cervix and endometrium. Acta Cytol 2007;

Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. CA Cancer J Clin. 2012;62(3):147-72.

11. Liang H, Griffith CC, Ma L, Ling B, Feng D, Li Z, et al. The sensitivity of Pap cytology and HPV testing to detect incident cervical cancer: prior testing results in 178 patients with invasive cervical cancer at a large general hospital in China. Journal of the American Society of Cytopathology. 2016;5(2):64-70.

12. Adamopoulou M, Kalkani E, Charvalos E, Avgoustidis D, Haidopoulos D, Yapijakis C. Comparison of cytology, colposcopy, HPV typing and biomarker analysis in cervical neoplasia. Anticancer Res. 2009;29(8):3401-9.

13. Monsonego J, Pinto J, Semaille C, Beumont M, Dachez R, Zerat L, Bianchi A and Franco E. Human papillomavirus testing improves the accuracy of colposcopy in detection of cervical intrapithelial neoplasia. Int J Gynecol Cancer 16: 591-598, 2006.

14. Miller AB, Sankaranarayanan R, Bosch FX, Sepulveda C. Can screening for cervical cancer be improved, especially in developing countries? Int J Cancer. 2003;107(3):337-40.

15. Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, Wheeler P, Sargent A, Stoykova B, 51(1):47-50.

6. Chen YC, Liu HY, Li CY, Lee NY ,Ko WC, Chou CY, et al. Low Papanicolaou smear screening rate of women with HIV infection: a nationwide population-based study in Taiwan, 2000-2010. J Womens Health (Larchmt). 2013;22(12):1016-22.

7. Bobdey S, Sathwara J, Jain A, Balasubramaniam G. Burdenof cervical cancer and role of screening in India. Indian journal of medical and paediatric oncology : official journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology. 2016;37(4):278-85.

8. Manos MM, Kinney WK, Hurley LB, Sherman ME, Shieh-Ngai J, Kurman RJ, et al. Identifying women with cervical neoplasia: using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. Jama. 1999;281(17):1605-10.

9. Cuzick J, Sasieni P, Davies P, Adams J, Normand C, Frater A, et al. A systematic review ofthe role of human papillomavirus testing within a cervical screening programme. Health Technol Assess. 1999;3(14):i-iv, 1-196.

10. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American

et al. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2009;10(7):672-82.

16. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. Vaccine. 2006;24 Suppl 3:S3/78-89.

17. Jastania R, Geddie WR, Chapman W, Boerner S. Characteristics of apparently false-negative digene hybrid capture 2 high-risk HPV DNA testing. Am J Clin Pathol. 2006;125(2):223-8.

18. Pirog EC, Lloveras B, Molijn A, Tous S, Guimera N, Alejo M, et al. HPV prevalence and genotypes in different histological subtypes of cervical adenocarcinoma, a worldwide analysis of 760 cases. Mod Pathol. 2014;27(12):1559-67.

19. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. Lancet Oncol. 2010;11(11):1048-56.

20. Bigras G, de Marval F. The probability for a Pap test to be abnormal is directly proportional to HPV viral load: results from a Swiss study comparing HPV testing and liquid-based cytology to detect cervical cancer precursors in 13,842 women. Br J Cancer. 2005;93(5):575-81.

21. Renshaw AA, Elsheikh TM. Predicting screening sensitivity from workload in gynecologic cytology: a review. Diagn Cytopathol. 2011;39(11):832-6.

22. Castle PE, Eaton B, Reid J, Getman D, Dockter J. Comparison of human papillomavirus detection by Aptima HPV and cobas HPV tests in a population ofwomen referred for colposcopy following detection of atypical squamous cells of undetermined significance by Pap cytology. Journal of Clinical Microbiology. 2015;53(4):1277-81.

23. Szarewski A, Mesher D, Cadman L, Austin J, Ashdown-Barr L, Ho L, et al. Comparison of seven tests for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with abnormal smears: the Predictors 2 study. Journal of clinical microbiology. 2012;50(6):1867-73.

24. Ovestad IT, Vennestrom U, Andersen L, Gudlaugsson E, Munk AC, Malpica A, et al. Comparison of different commercial methods for HPV detection in follow-up cytology after ASCUS/LSIL, prediction of CIN2-3 in follow up biopsies and spontaneous regression of CIN2-3. Gynecol Oncol. 2011;123(2):278-83.

25. Cuzick J, Cadman L, Mesher D, Austin J, Ashdown-Barr L, Ho L, et al. Comparing the performance of six human papillomavirus tests in a screening population. Br J Cancer. 2013;108(4):908-13.

26. Dockter J, Schroder A, Hill C, Guzenski L, Monsonego J, Giachetti C. Clinical performance of the APTIMA HPV Assay for the detection of high-risk HPV and high-grade cervical lesions. J Clin Virol. 2009;45 Suppl 1:S55-61.

27. Cox JT. The clinician's view: role of human papillomavirus testing in the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology Guidelines for the management of abnormal cervical cytology and cervical cancer precursors. Arch Pathol Lab Med. 2003;127(8):950-8.

Cite this article as:
Mousavi A, Farbod Y, Pouryasin A, Izadi Mood N. Diagnostic Value of Cytology Testing, High-risk HPV DNA Typing and Aptima HPV Assay based on Cervical Biopsy for Cervical Cancer and Neoplasia Diagnosis. Sadra Med Sci J 2020; 8(3): 221-232.