

پاپ اسمیر ماه سوم پس از رادیوتراپی؛ فاکتور پیشگویی کننده پاسخ به درمان در سرطان سرویکس دکتر فاطمه همایی شانديز^۱، دکتر ساره حسینی^{۲*}، دکتر زهره یوسفی^۳، دکتر نوریه شریفی^۴

۱. دانشیار گروه رادیوتراپی و انکولوژی، مرکز تحقیقات درمان سرطان های توپر، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. استادیار گروه رادیوتراپی و انکولوژی، مرکز تحقیقات درمان سرطان های توپر، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۳. استاد گروه زنان و مامائی، مرکز تحقیقات اختلالات تخمک گذاری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۴. استاد گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۶/۸ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۹/۲۷

خلاصه

مقدمه: سرطان سرویکس، شایع ترین سرطان ژنیکولوژی است. به دلیل اثرات رادیاسیون بر مخاط سرویکس، ارزیابی پاسخ به رادیوتراپی بر اساس پاپ اسمیر، مسئله ای مورد بحث است. مطالعه حاضر با هدف بررسی ارزش پاپ اسمیر پس از رادیوتراپی به عنوان یک عامل پیشگویی کننده پاسخ به تومور انجام شد.

روش کار: این مطالعه مقطعی سه ساله در سال ۲۰۰۸-۲۰۰۵ بر روی ۳۰ بیمار مبتلا به مرحله IIB سرطان سرویکس، مراجعه کننده به دو بخش انکولوژی بیمارستان های قائم و امید مشهد انجام شد. بیمارانی که پیگیری با پاپ اسمیر و معاینه ژنیکولوژی را در انتهای درمان، یک ماه بعد، ۳ ماه بعد و ۲ سال بعد انجام داده بودند وارد مطالعه شدند. پاسخ به رادیوتراپی بر اساس پاپ اسمیر و معاینه ژنیکولوژی در زمان های مختلف پس از اتمام رادیوتراپی با یکدیگر و با نتایج ارزیابی های مشابه در پایان ۲ سال مقایسه شد. بیماران با پاپ اسمیر غیرطبیعی و تشخیص عود در پایان سه ماه از مطالعه خارج شدند. داده ها پس از گردآوری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۷) مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. میزان p کمتر یا مساوی ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها: به دلیل تطابق کامل میان پاپ اسمیر و معاینه بالینی ۲۴ ماه پس از رادیوتراپی، پاپ اسمیر این زمان به عنوان معیار پاسخ در نظر گرفته شد. میزان تطابق پاپ اسمیر اتمام درمان، یک ماه بعد و ۳ ماه بعد با پاپ اسمیر ۲۴ ماه پس از رادیوتراپی به ترتیب ۷۰٪ ($p=0/088$)، ۵۰٪ ($p=0/043$) و ۹۷٪ ($p=0/033$) بود. حساسیت، ویژگی و صحت تشخیصی پاپ اسمیر در پایان ماه سوم به ترتیب ۱۰۰٪، ۹۵/۸٪ و ۹۷٪ بود.

نتیجه گیری: پاپ اسمیر اتمام رادیوتراپی، مؤید شکست درمان یا پیش آگهی بد بیمار نیست. در مقابل پاپ اسمیر سه ماه پس از رادیوتراپی را می توان به عنوان یک عامل پیشگویی کننده پاسخ به درمان به کار برد.

کلمات کلیدی: پاپ اسمیر، رادیوتراپی، سرطان سرویکس

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر ساره حسینی؛ مرکز تحقیقات درمان سرطان های توپر، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن:

hosseinis@mums.ac.ir ؛ پست الکترونیک: ۰۵۱-۳۸۴۶۶۹۳۶

مقدمه

تغییرات خوش خیم ناشی از رادیاسیون، تاثیر وجود سلول های تغییر شکل یافته و دارای اتیپی در پاپ اسمیر پس از رادیوتراپی بر پیش آگهی بیمار مشخص نمی باشد (۸، ۹). در صورت حضور سلول های تومورال در اسمیر کنترل سه ماه پس از رادیاسیون، باید بررسی های بیشتر توسط معاینه دقیق، کولپوسکوپی و بیوپسی انجام شود (۱۰). با وجود تأثیر رادیوتراپی بر روی سلول های اپی تلیال سرویکس به ویژه در سه ماهه اول پس از درمان، وجود سلول های تومورال در اسمیر پس از ۴ هفته از اتمام رادیوتراپی می تواند نشانه عاقبت بد بیماری باشد. علاوه بر این، پاپ اسمیر نرمال ۴ تا ۱۲ ماه پس از رادیوتراپی با عاقبت خوب در مراحل I و II سرطان سرویکس همراه می باشد (۱۱). مطالعات مختلف در مورد ارزش پاپ اسمیر بعد از رادیوتراپی، نتایج مختلفی را گزارش کرده اند. در برخی از آن ها عود بیماری با پاپ اسمیر معمول تشخیص داده نشده (۱۲) و در مقابل، برخی صحت سیتولوژی سرویکوواژینال به دنبال رادیوتراپی سرطان سرویکس را با وجود تغییرات بافتی و آناتومیک ناشی از رادیاسیون، زیاد ذکر کرده اند (۱۳). مطالعه حاضر با هدف بررسی نتایج پاپ اسمیر ماه سوم پس از اتمام رادیوتراپی به عنوان عامل پیشگویی کننده اثر رادیوتراپی بر عاقبت درمان در مواردی از سرطان سرویکس که تنها با رادیوتراپی درمان شده اند، انجام شد.

روش کار

این مطالعه مقطعی در سال ۲۰۰۸-۲۰۰۵ بر روی ۱۳۰ بیمار مبتلا به سرطان سرویکس مراجعه کننده به دو مرکز انکولوژی بیمارستان های قائم و امید دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شد. در مرحله اولیه، ۶۳ بیمار مبتلا به سرطان سرویکس که بر اساس معاینه متخصص زنان از لحاظ بالینی در مرحله IIB (درگیری پارامتر) قرار داشتند و داوطلب رادیوتراپی قطعی بودند وارد مطالعه شدند. از این تعداد ۳۰ نفر از برنامه زمان بندی شده برای معاینه، پاپ اسمیر و تصویربرداری پیروی نکرده و از مطالعه خارج شدند. چنانچه بیمار سه ماه پس از اتمام درمان کماکان پاپ اسمیر غیرطبیعی داشت ارزیابی های بیشتر جهت امکان عود انجام می

سرطان مهاجم سرویکس، شایع ترین سرطان ژنیکولوژی و سومین بدخیمی در بین زنان در سراسر دنیا است. سالیانه حدود ۵۱۰ هزار مورد جدید از این سرطان گزارش می شود و ۲۸۰ هزار مرگ در سال، مربوط به این بدخیمی می باشد (۱). بر اساس آخرین گزارش کشوری ثبت سرطان در سال ۱۳۸۸، سرطان دهانه رحم جزء ۱۰ سرطان شایع زنان در ایران نمی باشد (۲)، اما به دلیل نداشتن برنامه غربالگری مناسب در ایران، اغلب مبتلایان به این سرطان قابل پیشگیری، عموماً در مراحل تهاجمی^۱ و حتی پیشرفته که قابل جراحی نمی باشند، تشخیص داده می شوند. درمان این بیماری، بسته به مرحله بروز و شرایط بیمار به صورت جراحی یا رادیوتراپی است. کاربرد جراحی، محدود به درمان مراحل اولیه بیماری است. از رادیوتراپی اولیه می توان برای درمان تمام مراحل بیماری استفاده کرد و برای بیماران که در مراحل پیشرفته مراجعه می کنند انتخاب اول محسوب می شود (۳-۵). به دنبال گزارش نتایج کارآزمایی بالینی GOG120 در سال ۲۰۰۷ مبنی بر بهبود نتایج درمان بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته سرویکس با افزودن شیمی درمانی به رادیوتراپی، ترکیب رادیوتراپی و شیمی درمانی به درمان استاندارد در این گروه تبدیل شده است (۶). در مراکز درمانی ما با توجه به مرحله بیماری، اکثر بیماران در هنگام تشخیص داوطلب رادیوتراپی می باشند. پس از رادیوتراپی، بیماران نیازمند پیگیری منظم هستند و هدف از پیگیری، تشخیص زود هنگام مواردی از عود بیماری است که ممکن است قابل علاج قطعی باشد. درصد زیادی از این موارد را عود های ایزوله در لگن تشکیل می دهند (۷). یکی از مهم ترین ابزارهای تشخیص عود موضعی پس از رادیوتراپی اولیه، معاینه ژنیکولوژی و انجام سیتولوژی سرویکوواژینال می باشد. البته استفاده از نتایج سیتولوژی به دلیل تغییرات مورفولوژی سلولی به دنبال رادیوتراپی، مسئله ای مورد بحث است و به دلیل مشکل بودن تشخیص تغییرات پیش بدخیمی^۲ و سرطانی از

¹ Invasive

² Premalignant

تحلیل آماری قرار گرفت. در بخش توصیفی از شاخص های مرکزی، پراکندگی و توزیع فراوانی و در بخش تحلیلی از آزمون کای دو استفاده شد. میزان p کمتر یا مساوی ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در طول دوره مورد نظر، ۳۰ بیمار شرایط ورود به مطالعه را داشتند. میانگین سنی بیماران در زمان تشخیص، ۵۱ سال (محدوده ۲۷-۷۶) بود. شایع ترین شکایت بیماران در بدو مراجعه، خونریزی (۹۴٪) بود که به دو صورت خونریزی پس از نزدیکی (۳۵/۳٪) و یا خونریزی غیر طبیعی از رحم (۵۸/۷٪) ظاهر شده بود. در ۸ نفر (۲۸/۶٪) از بیماران، درگیری واژن وجود داشت. در پاتولوژی، ۲۸ نفر (۹۳/۳٪) هیستولوژی کارسینوم سنگفرشی داشتند و ۲ نفر (۶/۷٪) کارسینوم غددی - سنگفرشی (ادنواسکوموس) بودند. ۱۶ بیمار (۶۶/۶٪) با گرید ۱، ۴ نفر (۱۶/۷٪) با گرید ۲ و ۴ نفر (۱۶/۷٪) با گرید ۳ مراجعه کرده بودند. نتایج ارزیابی پاسخ به رادیوتراپی بر اساس پاپ اسمیر و معاینه ژنیکولوژی در اتمام درمان، ماه اول، ماه سوم و ۲۴ ماه پس از اتمام درمان در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱- مقایسه پاسخ به رادیوتراپی بر اساس پاپ اسمیر و معاینه ژنیکولوژی برحسب زمان پس از اتمام رادیوتراپی

پاپ اسمیر (%)	معاینه نرمال (%)	میزان تطابق (%)	سطح معنی داری
۷۳/۳	۸۳/۳	۶۹	۰/۰۱۹
۶۳	۸۹/۵	۶۷	۰/۰۱۹
۷۵/۶	۷۰/۷	۶۱	۰/۰۰۹
۸۰	۸۰	۱۰۰	۰/۰۳۶

با توجه به وجود تطابق کامل میان نتایج پاپ اسمیر و معاینه ژنیکولوژی ۲۴ ماه پس از خاتمه درمان، نتایج پاپ اسمیر این زمان به عنوان معیار پاسخ تومور، با پاپ اسمیر اتمام رادیوتراپی، ماه اول و ماه سوم مورد مقایسه قرار گرفت (جدول ۲).

گرفت که در صورت تایید عود بیمار از مطالعه خارج و روی درمان های انکولوژیک قرار می گرفت. به این ترتیب ۳ بیمار دیگر نیز از مطالعه خارج شدند و در نهایت ۳۰ بیمار مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. مرحله بندی بالینی تومور بر اساس سیستم مرحله بندی فدراسیون بین المللی مامایی و ژنیکولوژی (FIGO)^۱ در سال ۲۰۰۵ بوده است. تمام بیماران به صورت یکسان با رادیوتراپی خارجی با دستگاه کبالت ۶۰ و دوز کلی ۶۰ گری (۵۰ گری به تمام لگن و ۱۰ گری به پارامتر درگیر) درمان شده بودند. در صورت وجود آئمی، هموگلوبین بیمار قبل از شروع و در طی درمان اصلاح می شد.

تمام بیماران بلافاصله پس از اتمام رادیوتراپی، ۱ ماه بعد، ۳ ماه بعد و سپس هر ۳ ماه تا ۲ سال به صورت منظم توسط یک متخصص زنان تحت معاینه دو دستی لگن قرار گرفته و در هر نوبت، همزمان بررسی سیتولوژی به وسیله پاپ اسمیر و یک سونوگرافی لگن نیز برای آنان انجام می گرفت. در صورت گزارش غیر طبیعی یا مشکوک سونوگرافی و یا وجود علائمی نظیر درد لگنی، کمردرد یا خونریزی، سی تی اسکن شکم و لگن برای بیمار درخواست می شد. اسمیرهای به دست آمده از سرویکس در اتانول ۹۰٪ ثابت شده و به شکل مرسوم^۲ به کمک روش پاپانیکلاو رنگ آمیزی شده و توسط یک سیتوپاتولوژیست گزارش شدند. بر اساس سیستم فوق P1 به صورت عدم وجود سلول های غیر طبیعی یا آتیپیک، P2 سیتولوژی آتی پیک اما بدون شواهد بدخیمی، P3 سیتولوژی پیشنهاد کننده اما نه قطعی برای بدخیمی، P4 سیتولوژی قویاً پیشنهاد کننده بدخیمی و P5 سیتولوژی قطعی برای بدخیمی تعریف شد. به دلیل محدودیت تعداد نمونه ها، جهت تحلیل دقیق تر پاپ اسمیر موارد P1 و P2 با هم و P3، P4 و P5 نیز با هم در یک گروه بررسی شدند و در معاینه ژنیکولوژی نیز موارد بسیار مشکوک و تومور در هم ادغام شدند. داده ها پس از گردآوری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۷) مورد تجزیه و

¹ International Federation of Gynecology and Obstetrics

² conventional

جدول ۲ - مقایسه نتایج پاپ اسمیر پایان ۲ سال با پاپ اسمیر بر حسب زمان پس از اتمام رادیوتراپی

سطح معنی داری	تطابق (%)	پاپ غیر نرمال در پایان	
		سال ۲ (%)	سال ۱ (%)
۰/۰۸۸	۷۰	۵ (۱۶/۶)	۱۹ (۶۳/۳)
		۱ (۳/۳)	۵ (۱۶/۶)
۰/۰۴۳	۵۰	۵ (۱۶/۶)	۱۴ (۴۶/۶)
		۱ (۳/۳)	۱۰ (۴۴/۳)
۰/۰۳۳	۹۷	۰	۲۳ (۷۶/۶)

دقت پاپ اسمیر به عنوان تست پیشگویی کننده پاسخ به رادیوتراپی در فواصل مختلف پس از درمان در جدول ۳ آورده شده است. نتایج پاپ اسمیر در پایان ماه سوم، بیشترین حساسیت و ویژگی را داشت و ارزش اخباری مثبت و منفی آن به ترتیب ۸۵/۷٪ و ۱۰۰٪ برآورد شد.

بر اساس جدول فوق، میزان تطابق پاپ اسمیر انتهای درمان با انتهای پیگیری در پایان ۲ سال، ۷۰٪ بود که از لحاظ آماری معنادار نبود ($p=0/088$). میزان تطابق پاپ اسمیر پایان ماه اول و سوم با پاپ اسمیر پایان ۲ سال به ترتیب ۵۰٪ ($p=0/043$) و ۹۷٪ ($p=0/033$) بود. حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی و

جدول ۳ - مقایسه حساسیت، ویژگی و ارزش اخباری پاپ اسمیر بعد از درمان بر حسب زمان پس از اتمام رادیوتراپی

حساسیت	ویژگی	ارزش اخباری مثبت	ارزش اخباری منفی	صحت تشخیصی
۱۶/۶	۷۹/۱	۱۶/۶	۷۹/۱	۶۶/۶
۱۶/۶	۵۸/۳	۹/۰۹	۷۳/۶	۵۰
۱۰۰	۹۵/۸	۸۵/۷	۱۰۰	۹۷

مرکزی لگن تظاهر می یابند و شواهد متاستاز دور دست را نشان نمی دهند، کماکان احتمال بالقوه ای برای علاج وجود دارد (۱۶). هدف پیگیری پس از درمان، تشخیص زودرس این عود هاست که با درمان های بعدی مورتالیتی و موربیدیتی را کاهش خواهد داد. پیگیری در خلال سه ماهه اول پس از اتمام رادیوتراپی به صورت ماهانه، در مابقی سال اول هر ۳ ماه، در سال دوم هر ۴ ماه، در سال سوم تا پنجم هر ۶ ماه و پس از آن به صورت سالیانه است. در هر نوبت پیگیری، اخذ شرح حال دقیق از بیمار، معاینه با اسپیکولوم و معاینه لگن و رکتوم ضروری است (۱۷). استفاده از پاپ اسمیر و بررسی سیتولوژیک سرویکس و واژن در خلال پیگیری ها، مسئله ای مورد بحث است. در مطالعه رینتالا و همکاران (۱۹۹۷) بر روی ۸۹ بیمار مبتلا به سرطان سرویکس جهت ارزیابی میزان اعتبار پاپ اسمیر در پیگیری بیماران، میزان مثبت کاذب تنها ۳٪ گزارش شد. شیوع اتیپی ناشی از

بحث

بر اساس نتایج مطالعه حاضر، تطابق زیادی بین نتایج پاپ اسمیر و معاینه لگنی ۲۴ ماه پس از اتمام رادیوتراپی سرطان سرویکس وجود دارد. به علاوه نتایج پاپ اسمیر غیر طبیعی در انتهای رادیوتراپی و پایان ماه اول پس از ختم درمان، دلیل عدم پاسخ به درمان یا عود نمی باشد. از سوی دیگر، پاپ اسمیر سه ماه پس از اتمام رادیوتراپی با پاپ اسمیر ۲۴ ماه بعد تطابق زیادی را نشان می دهد و ارزش اخباری منفی پاپ اسمیر سه ماه پس از اتمام درمان ۱۰۰٪ است. در بیماران مبتلا به سرطان سرویکس توصیه به پیگیری منظم پس از درمان توسط رادیوتراپیست و متخصص زنان می باشد. احتمال عود در مطالعات مختلف بین ۲۶-۸٪ بوده و میانگین زمان بروز آن از ۷ تا ۳۶ ماه پس از درمان اولیه متغیر است (۱۴، ۱۵). عود در اکثر مبتلایان به سرطان سرویکس غیر قابل علاج است، اما در برخی موارد که با عود ایزوله در قسمت های

موضعی سرطان سرویکس دارد (۲۳). علت پایین بودن حساسیت، تغییرات مورفولوژیک ناشی از رادیوتراپی و شیمی درمانی بر روی سلول های این مناطق می باشد که افتراق بیماری باقی مانده و عود را از اثرات القاء شده توسط درمان های فوق بر روی سلول ها دشوار می کند. تغییرات ناشی از شیمی درمانی به صورت ایجاد سلول هایی اتیپیک با هسته بزرگ، بعضاً دارای رنگ پذیری زیاد و با شکل نامنظم و ایجاد حفرات سیتوپلاسمی سیتوپلاسم است که گاهی این گونه تغییرات کاملاً شبیه به اتیپی سلولی به نظر می رسند (۲۴). به دلیل مشکلات تفسیر اسمیر پس از رادیوتراپی، مطالعات مختلف نقش HPV DNA، MRI و PET را در تعیین عود بررسی کرده اند (۲۵-۲۷). مطالعه حاضر در سال ۲۰۰۵ آغاز شد و در آن مقطع زمانی، پیش از انتشار نتایج مطالعه، GOG120 رادیوتراپی، درمان استاندارد سرطان سرویکس در مرحله IIB بوده است. به علاوه تعدادی از بیمارانی که در سال ۲۰۰۸ وارد مطالعه شده اند به دلایل مختلف از جمله کهولت سن، عملکرد نامناسب و یا پایین بودن کلیرنس کلیه، امکان دریافت شیمی درمانی نداشتند، بنابراین با دریافت رادیوتراپی به تنهایی، اثرات احتمالی شیمی درمانی بر روی سلول ها حذف شده است. لازم به ذکر است که به دلیل در اختیار نداشتن دستگاه شتاب دهنده انرژی بالا و برآکی تراپی، ناگزیر بیماران با کبالت ۶۰ درمان شده و همه دوز را از طریق رادیوتراپی خارجی دریافت کردند. تغییرات هیستولوژیک اپی تلیوم سنگفرشی سرویکس به دنبال رادیاسیون اولین بار در سال ۱۹۳۱ گزارش شد. این تغییرات به دو صورت حاد و مزمن می باشد. اثرات حاد معمولاً ۸-۶ هفته بعد از اتمام رادیوتراپی برگشت می کند اما ممکن است تا ۶ ماه نیز طول بکشد. سلول های بدخیم حساس به رادیاسیون نیز در عرض ۱-۲ ماه بعد از اتمام درمان ناپدید می شوند. بنابراین ظهور یا پایدار ماندن سلول های بدخیمی که هیچ یک از علائم ناشی از رادیاسیون را ۸ هفته بعد از اتمام آن نشان نمی دهند، قویاً نشانگر عدم پاسخ تومور به رادیاسیون، یا بقایای بدخیمی می باشد (۲۸).

رادیوتراپی در ۴ ماه اول پس از درمان در مطالعه مذکور ۲۸٪ ذکر شد که با گذشت زمان شیوع آن کاهش می یافت (۱۸). مطالعه نیجوس (۲۰۰۶) نشان داد که معاینه ژنیکولوژی زیر بیهوشی به همراه بیوپسی سرویکال، ۸-۱۰ هفته پس از کمورادیاسیون، بیماران با سرطان سرویکس و دارای بیماری موضعی باقی مانده که ممکن است از جراحی نجات دهنده بعدی سود ببرند را تشخیص می دهد (۱۹). در مطالعه شیلد و همکاران (۱۹۹۱)، صحت سیتولوژی سرویکوواژینال به دنبال رادیوتراپی سرطان سرویکس، با وجود تغییرات بافتی و آناتومیک ناشی از رادیاسیون تحت بررسی قرار گرفت و مشخص شد که سیتولوژی، یک وسیله با ارزش برای یافتن عود سرطان سرویکس می باشد و ذکر شد که این روش، یک روش ساده و اقتصادی برای یافتن عودهای مخفی در معاینه بالینی است. با این توضیح که آگاهی به تغییرات سلولی ناشی از رادیاسیون ممکن است منجر به تفسیر دقیق تر یافته های سیتولوژیک شود، ارزش اخباری مثبت پاپ اسمیر در این مطالعه ۹۸/۴٪ تخمین زده شد (۲۰). در مقابل چندین مطالعه نقش پاپ اسمیر در ارزیابی پاسخ به رادیوتراپی در سرطان سرویکس را زیر سؤال برده اند. مطالعه رایت و همکاران (۲۰۰۳) نقش اسمیر بر پایه مایع در پیگیری بیماران مبتلا به سرطان های ژنیکولوژی را ارزیابی کرد و نشان داد که حساسیت این تست در تشخیص عود های ژنیکولوژی تنها ۵۰٪ می باشد (۲۱). مطالعه سینت و همکاران (۲۰۰۵) بر روی ۶۹ بیمار مبتلا به سرطان سرویکس دریافت کننده کمورادیوتراپی نشان داد که از ۲۶ نمونه پاپ اسمیر غیر طبیعی در ۱۴ بیمار، تنها یک مورد با توده واژینال همراه بود و بررسی های تکمیلی در ۱۳ بیمار دیگر علائمی به نفع عود را نشان نداد. نتایج این مطالعه انجام سیتولوژی معمول در پیگیری این بیماران را زیر سؤال برد (۲۴). مطالعه مرور سیستماتیک الیت و همکاران (۲۰۱۰) که بر روی ۱۷ مطالعه گذشته نگر قبلی انجام شد، نشان داد که پاپ اسمیر علی رغم ارزش اخباری مثبت بالا، به دلیل حساسیت پایین، ارزش محدودی در تشخیص عود

در مطالعه حاضر نیز با توجه به صحت تشخیصی ۹۶/۶٪ پاپ اسمیر ۳ ماه پس از اتمام رادیوتراپی می توان گفت که اسمیر غیر نرمال در ماه سوم رادیوتراپی دلیل عدم پاسخ به درمان است و نیاز به انجام اقدامات درمانی دیگر دارد. تغییرات مزمن ناشی از رادیاسیون در سلول های حساس در حدود ۶ ماه بعد از اتمام رادیاسیون ظاهر شده و ممکن است برای سال ها باقی بماند؛ به طوری که در مواردی حتی تا ۲۰ سال بعد نیز این تغییرات مشاهده شده اند (۲۹). به طور کلی حساسیت پاپ اسمیر در تشخیص سرطان سرویکس ۷۰ درصد و ویژگی آن ۸۰ درصد گزارش شده است و البته ثابت شده است که با تکرار پاپ اسمیر با فاصله زمانی یک سال، حساسیت به طور مشخص افزایش می یابد؛ به طوری که تکرار پاپ اسمیر برای بار دوم با فاصله یک سال، حساسیت را به ۹۶٪ و تکرار آن برای بار سوم به فاصله یک سال حساسیت را به ۹۹/۲٪ افزایش می دهد. در نمونه های رادیوتراپی شده، حساسیت و ویژگی بسته به زمان انجام پاپ اسمیر متفاوت است و در کتب مرجع بین ۵۰-۱۳٪ ذکر شده است (۳۰). در مطالعه حاضر میزان حساسیت و ویژگی پاپ اسمیر بلافاصله پس از اتمام درمان و یک ماه بعد، کمتر از میزان قابل انتظار بود. به ویژه میزان حساسیت پاپ اسمیر (۱۶/۶۶٪) به طور فاحش کمتر از حد قابل انتظار محاسبه شد. عدم رعایت مواردی مانند اجتناب از دوش و کرم های واژینال یا مقاربت در روزهای قبل از نمونه برداری توسط بیمار می تواند دلیل این حساسیت پایین در مقایسه با سایر مطالعات باشد. از سوی دیگر ارزش اخباری منفی پاپ اسمیر بلافاصله پس از اتمام درمان و یک ماه بعد کاملاً پایین بوده و میزان صحت پاپ اسمیر نیز در این زمان ها کم بود (به ترتیب ۶۶٪ و ۵۰٪). اما ویژگی و ارزش اخباری مثبت پاپ اسمیر در ماه سوم پس از رادیوتراپی به ترتیب ۹۵/۸۳٪ و ۸۵/۷۱٪ محاسبه شده است. در مطالعه سویسون و همکاران (۱۹۹۰) حساسیت و ویژگی سیتولوژی واژینال برای یافتن عود به ترتیب ۱۳٪ و ۱۰۰٪ بود. محققین نتیجه گرفتند که اگرچه سیتولوژی واژینال، روشی حساس نمی باشد،

اما در مقایسه با معاینه لگن، احتمال بیشتری برای پیدا کردن تومور دارد (۳۰). مطالعه شین و همکاران (۲۰۰۵) بر روی ۵۰ بیمار مبتلا به سرطان سرویکس که پس از رادیوتراپی با پاپ اسمیر پیگیری می شدند نشان داد که حساسیت این تست برای یافتن عودهای مرکزی لگن ۵۰ درصد است، در حالی که ویژگی و ارزش اخباری مثبت پاپ اسمیر ۱۰۰ درصد بود که تقریباً معادل نتایج این مطالعه است (۳۱). در مطالعه حاضر، فقط یک بیمار با پاپ اسمیر غیر نرمال در پایان ماه سوم بعد از رادیوتراپی، در پیگیری ۲ ساله عود نداشت و در بقیه موارد، نتایج پاپ اسمیر ماه سوم مطابق نتایج معاینه لگنی و پاپ اسمیر پس از ۲ سال پیگیری بود. حذف اثرات بالقوه شیمی درمانی بر سلول های سرویکس از نقاط قوت مطالعه و عدم استفاده از شتاب دهنده انرژی بالا و براکی تراپی، همچنین استفاده از پاپ اسمیر conventional به جای پاپ اسمیر بر پایه مایع^۱ از محدودیت های این مطالعه بود. مطالعات آینده نگر با حجم نمونه بالاتر و استفاده از روش های جدیدتر نمونه گیری سیتولوژیک مانند پاپ اسمیر بر پایه مایع^۲ خواهد توانست در تعیین ارزش واقعی پاپ اسمیر به عنوان یک روش ارزیابی پس از رادیاسیون در سرطان سرویکس کمک کننده باشد.

نتیجه گیری

سیتولوژی سرویکوواژینال در دو ماه اول بعد از رادیوتراپی سرطان سرویکس، حساسیت بالایی در تشخیص عود ندارد و به دلیل ارزش اخباری پایین، پیشگویی کننده عاقبت بیمار نمی باشد. در مقابل پاپ اسمیر ماه سوم بعد از رادیوتراپی، حساسیت و ویژگی بالایی داشته و ارزش اخباری منفی آن حدود ۱۰۰٪ است. به نظر می رسد اثرات رادیاسیون بر سلول های سرویکس در این زمان به حداقل می رسد و می تواند روشی حساس در پیشگویی عودهای پس از رادیوتراپی قلمداد شود.

¹ liquid based

² Liquid base pap smear

بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و همکاری صمیمانه گروه انکولوژی زنان، تشکر و قدردانی می شود.

تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل طرح پژوهشی است و توسط دانشگاه علوم پزشکی مشهد تأمین اعتبار شده است.

منابع

1. Siegel It Nais ha dham D, Jemal. A Cancer statistics. 20 12. C4 Cancer J Clin 2012 ; 62(11):10-29.
2. Ramezani Daryasari A ,et al. National report of cancer registration. 1sted.Tehran: Javan; 2008.p.35.
3. Devita VT, Jr. Cancer of the cervix. In: Patricia J, editor. Cancer principles and practice of oncology. 7th ed. Philadelphia: Mosby; 2005. p.1295-1341.
4. Pierluigi B, Stefano G, Alessandro C, Mariangela A, Daniela S, Diana G, et al. Neoadjuvant Chemotherapy and Radical Surgery Versus Exclusive Radiotherapy in Locally Advanced Squamous Cell Cervical Cancer: Results From the Italian Multicenter Randomized Study. JCO 2002; 20(1):179-88.
5. Green J, Kirwan J, Tierney J, Symonds P, Fresco L, Collingwood M. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. The Lancet 2001;358 (9284):781-6.
6. Peter G. Rose, Shamshad Ali, Edwin Watkins, J. Tate Thigpen, Gunter Deppe, Daniel L. Clarke-Pearson. Long-Term Follow-Up of a Randomized Trial Comparing Concurrent Single Agent Cisplatin, Cisplatin-Based Combination Chemotherapy, or Hydroxyurea During Pelvic Irradiation for Locally Advanced Cervical Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. JCO 2007; 25(19):2804-10.
7. Friedlander M, Grogan M. Guidelines for the Treatment of Recurrent and Metastatic Cervical Cancer. The Oncologist 2002; 7(4) :342-7.
8. Whitaker SJ, P.R Blake, P.A.Trott. The value of cervical cytology in detecting recurrent squamous carcinoma of the cervix postradiotherapy. Clin Oncol 1990; 2(5):254-9.
9. Bodurka-Bevers D, Morris M, Eifel J, Levenback C, Bevers M, Lucas K R, et al. Posttherapy Surveillance of Women with Cervical Cancer: An Outcomes Analysis. GynecolOncol 2000; 78 (2):187-93.
10. Elit L, Fyles A, Devries M, Oliver T.K, Thomas K, Kee-Fung M. Follow-up for women after treatment for cervical cancer: A systematic review. GynecolOncol 2009; 114 (3):528-35.
11. P. Morice, C. Deyrolle, A. Rey, D. Atallah, P. Pautier, S. Camatte, et al. Value of routine follow-up procedures for patients with stage I/II cervical cancer treated with combined surgery-radiation therapy. Ann Oncol 2004; 15(2):218-23.
12. Kaur H, Silverman P.M, Iyer R.B, Verschraegen C.F, Eifel P. Diagnosis, Staging, and Surveillance of Cervical Carcinoma. AJR 2003; 180(6):82-8.
13. Leitao M M, Chi D S. Recurrent cervical cancer. Oncology 2002; 3 (2). 105-11.
14. Bradley J. Monk, Krishnansu S. Tewari. Evidence-Based Therapy for Recurrent Cervical Cancer. JCO 2014; 32 (25) :2687-2690
15. Jacob P. Hoogendama, Afra Zaala, Emma G.G.M. Ruttena, Cobi J. Heijnen, Gemma G. Kenter, Wouter B. Veldhuis. Detection of cervical cancer recurrence during follow-up: A multivariable comparison of 9 frequently investigated serum biomarkers. Gynecol Oncol 2013;131 (3):655-60.
16. Sota Tanaka, Satoru Nagase, Michiko Kaiho-Sakuma, Tomoyuki Nagai, Hiroki Kurosawa, Masafumi Toyoshima.
17. Clinical outcome of pelvic exenteration in patients with advanced or recurrent uterine cervical cancer. IJCO 2014; 19 (1):133-8.
18. Rintala MA, Rantanen VT, Salmi TA, Klemi PJ, Grénman SE. Pap smear after radiation therapy for cervical carcinoma. Anticancer Res. 1997; 17(5): 3747-52.
19. Nijhuis ER, van der Zee AG, in 'tHout BA, Boomgaard JJ, de Hullu JA. Gynecologic examination and cervical biopsies after chemoradiation for cervical cancer to identify patients eligible for salvage surgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006; 55(3): 699-705.
20. Shield PW, Wright RG, Free K, Daunter B. The accuracy of cervicovaginal cytology in the detection of recurrent cervical carcinoma following radiotherapy. GynecolOncol. 1991; 41(3): 223-229.
21. Wright JD, Herzog TJ, Mutch DG, Gibb RK, Rader JS, Davila RM.
22. Singh N, Titmuss E, Taylor A, Powell M. E. B. Routine cervical cytology has no role after primary chemoradiation for cervical cancer. Cytopathology. 2005; 16(7): 315-320.
23. Elit L, Fyles AW, Oliver TK, Devries-Aboud MC, Fung-Kee-Fung M. Follow-up for women after treatment for cervical cancer. Curr Oncol 2010; 17:65-69.
24. Joana Loureiro, MD; Esther Oliva. The Spectrum of Cervical Glandular Neoplasia and Issues in Differential Diagnosis. Arch. Pathol. Lab. Med 2014; 138 (4):453-83.
25. AEB de Azevedo, FP Carneiro, FFC Neto. Association between human papillomavirus infection and cytological abnormalities during

- early follow-up of invasive cervical cancer. *J Med Vir* 2012; 84 (7):1115-19.
26. P Auguste, P Barton, C Meads, C Davenport, S Malysiak, M Kowalska, et al. Evaluating PET-CT in routine surveillance and follow-up after treatment for cervical cancer: a cost-effectiveness analysis. *BJOG* 2014; 121(4):464-76.
27. Murad T.M , August C. Radiation-induced atypia: a review. *Diagnostic Cytopathology* 1985; 1(2):137-52.
28. David L , Ibrahim W, Gilks C. Blake. Radiation-Induced Atypia of Endocervical Epithelium: A Histological, Immunohistochemical and Cytometric Study. *Inter J Gynecol Pathol* 1996; 15(3):27-35.
29. Kulasingam S.L , Hughes J.P , Kiviat, N.B, Mao C, Weiss. N.S, Kuypers J.M. Evaluation of Human Papillomavirus Testing in Primary Screening for Cervical Abnormalities Comparison of Sensitivity, Specificity, and Frequency of Referral. *JAMA* 2009;288 (14):1749-57.
30. Soisson AP, Geszler G, Soper JT, Berchuck A, Clarke-Pearson DL. A comparison of symptomatology, physical examination, and vaginal cytology in the detection of recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 1990; 76(3): 106-109.
31. Chien CR, Ting LL, Hsieh CY, Lai MS. Post-radiation pap smear for chinese patients with cervical cancer: A 10-year follow-up. *Eur J Gynecol Oncol.* 2005; 26(6): 619-622.

