

گایدلاین به روز شده برای مدیریت ناهنجاری های غربالگری سرطان سرویکس

دکتر ملیحه فاکهی^۱

ASCCP اخیراً گایدلاین توافقی مدیریت مبتنی بر ریسک برای تست های غیرنرمال سرطان سرویکس و پیش سازهای سرطان ارائه داده است. (۱) گایدلاین های مورد توافق جدید، گایدلاین های به روز شده ی مدیریت ۲۰۱۲ ASCCP بوده و با استفاده از مجموعه های ذینفع شامل ACOG ایجاد شده اند تا پیشنهاداتی جهت مراقبت از بیماران با نتایج غیرنرمال غربالگری سرطان سرویکس ارائه دهند. ACOG به طور رسمی گایدلاین های جدید را تأیید نموده و آن را به روز شده و جایگزین بیانیه ی عملی شماره ۱۴۰ در خصوص مدیریت نتایج غیرنرمال تست های غربالگری سرطان سرویکس و پیش سازهای سرطان سرویکس می داند.

نکات به روز شده

گرچه بسیاری از توصیه های مدیریتی نسبت به گایدلاین های ۲۰۱۲ بدون تغییر باقی مانده اند، تعدادی موارد مهم به روز شده وجود دارند (باکس ۱). برخلاف گایدلاین های ۲۰۱۲ ASCCP که متکی بر الگوریتم های مبتنی بر نتایج تست بود، گایدلاین های جدید از رویکرد مبتنی بر خطر برای تعیین نیاز به پیگیری، کولپوسکوپی یا درمان پیروی می کنند. علاوه بر این، گایدلاین های فعلی توصیه می کنند که سابقه ی غربالگری بیمار همزمان با نتایج تست فعلی جهت هدایت تصمیم گیری بالینی مورد توجه قرار گیرد.

باکس ۱. تغییرات اساسی نسبت گایدلاین های مدیریت

قبل

۱. توصیه ها بر اساس خطر هستند، نه نتایج
 - توصیه به کولپوسکوپی، درمان یا پیگیری بر اساس خطر بروز CIN^۳ در بیمار خواهد بود که از ترکیب نتایج فعلی و سابقه ی قبلی (شامل سابقه ی نامعلوم) مشخص می گردد. نتایج یکسان تست ها ممکن است بسته به نتایج تست های قبلی اخیر توصیه های مدیریتی متفاوتی را در پی داشته باشد.
۲. برای بعضی بیماران کولپوسکوپی می تواند به تعویق انداخته شود
 - تکرار تست پاپیلوماویروس انسانی (HPV) یا تست همزمان یک سال بعد برای بیمارانی که یافته های غیرطبیعی جزئی مطرح کننده عفونت HPV و خطر کم برای CIN^۳ (برای مثال HPV مثبت، ناهنجاری های درجه پایین سیتولوژی بعد از یک تست غربالگری منفی HPV یا تست همزمان که به ثبت رسیده باشد) توصیه می شود.
۳. هدایت برای درمان فوری وسیع تر شده است (یعنی درمان بدون بیوپسی تحت کولپوسکوپی)
 - در گایدلاین ۲۰۱۲، درمان فوری گزینه ای برای بیماران مبتلا به ضایعات اینترااپیتلیال درجه بالا (HSIL) در سیتولوژی بود. این راهنما هم اکنون بهتر تعریف شده است.
 - در خانم های غیر حامله ی ۲۵ ساله و بزرگتر، درمان فوری که به معنی درمان بدون بیوپسی کولپوسکوپیک مبنی بر CIN^۲ است، در بیمارانی که

خطر آنی آن ها برای $\geq 60\%$ CIN³⁺ است ارجح بوده و برای بیماران با ریسک ۲۵٪ تا ۶۰٪ قابل قبول است. درمان فوری در بیماران غیر حامله ی ۲۵ ساله و بزرگتر با سیتولوژی HSIL و تست مثبت HPV ژنوتیپ ۱۶ (HPV۱۶) (یعنی HPV۱۶ مثبت سیتولوژی HSIL) و یا بیمارانی که هرگز یا به ندرت غربالگری شده اند با HPV مثبت سیتولوژی HSIL بدون توجه به ژنوتیپ HPV، ارجح است.

• تصمیم گیری برای درمان فوری بخصوص برای بیمارانی که در مورد اثرات بالقوه ی درمان بر نتایج حاملگی نگرانی دارند، باید با مشارکت خود بیمار انجام پذیرد.

۴. در ایالات متحده درمان excisional نسبت به درمان ablative برای موارد HSIL هیستولوژیک (CIN^۲ CIN^۳) ارجح است. excision برای موارد آدنوکارسینوم در جا (AIS) توصیه شده است.

۵. در موارد CIN^۱، تحت نظر گرفتن نسبت به درمان ارجح است.

۶. گزارش های هیستوپاتولوژی بر اساس Lower Ano-genital Squamous Terminology (LAST) یا توصیه های سازمان بهداشت جهانی (WHO) برای گزارش HSIL هیستولوژیک باید شامل صفت CIN^۲ یا CIN^۳ باشد، یعنی گزارش HSIL (CIN^۲) و HSIL (CIN^۳).

۷. تمامی تست های غربالگری اولیه HPV مثبت، بدون توجه به ژنوتیپ، باید بر روی همان نمونه ی آزمایشگاهی ارزیابی سیتولوژیک شوند (reflex cytology).

• ارزیابی بیشتر همان نمونه ی آزمایشگاهی از این رو توصیه شده است که ممکن است یافته های حاصل از آن از یافته های کولپوسکوپی نیز خبر دهد. برای مثال، HPV۱۶ مثبت با سیتولوژی HSIL واجد شرایط درمان فوری می باشد.

• عفونت های HPV۱۶ و HPV۱۸ بیشترین خطر برای CIN^۳ و سرطان نهفته را دارند، لذا ارزیابی بیشتر (برای مثال کولپوسکوپی بیوپسی) حتی در مواردی که نتایج سیتولوژی

منفی است اندیکاسیون دارد.

• اگر تست HPV ۱۶ یا HPV۱۸ مثبت بوده و بررسی آزمایشگاهی بیشتر بر روی همان نمونه قابل انجام نباشد، بیمار باید مستقیماً برای کولپوسکوپی هدایت شود.

۸. پیگیری مداوم با تست HPV یا تست همزمان با فواصل ۳ ساله برای حداقل ۲۵ سال پس از درمان و مدیریت اولیه پس از درمان HSIL هیستولوژیک، CIN^۳، CIN^۲ یا AIS توصیه شده است. پیگیری مداوم پس از ۲۵ سال با فواصل ۳ ساله مادامی که امید به زندگی بیمار و توانایی وی برای انجام غربالگری به طور جدی با مشکلات سلامتی مختل نشده قابل قبول است.

• توصیه ی گایدلاین ۲۰۱۲ بازگشت به غربالگری با فواصل ۵ ساله بود و زمان پایان غربالگری را تصریح نمی کرد. شواهد جدید حاکی از آن است که خطر برای حداقل ۲۵ سال بالا باقی خواهد ماند و شواهدی مبنی بر بازگشت خطر بیماران درمان شده به سطح خطر سازگار با غربالگری هر ۵ سال وجود ندارد.

۹. پیگیری فقط با سیتولوژی تنها در صورتی قابل قبول است که انجام تست HPV یا تست همزمان مقدور نباشد. حساسیت سیتولوژی برای تشخیص پیش سرطان کمتر از تست HPV است و به همین دلیل انجام آن با فواصل کوتاه تر توصیه می شود. زمانی که تست HPV یا تست همزمان سالانه توصیه می گردد، سیتولوژی با فواصل هر شش ماه توصیه می شود. زمانی که HPV یا تست همزمان هر سه سال توصیه می گردد، سیتولوژی سالانه توصیه می شود.

۱۰. آزمایش های پاپیلوما ویروس انسانی که برای غربالگری به تایید سازمان غذا و دارو رسیده اند باید با توجه به تایید دوره ای آن ها در ایالات متحده جهت مدیریت موارد مورد استفاده قرار گیرند. (توجه: تمام تست های HPV در گایدلاین ها به تست HPV پرخطر به تنهایی اشاره دارد).

• در تمامی موارد اندیکاسیون مدیریت، تست HPV

جدول ۱. آستانه های خطر CIN3+ برای مدیریت

درمان فوری ارجح است *
 $\leq 60\%$

درمان فوری یا کولپوسکوپی مورد قبول است *
 $25\% \text{ تا } > 60\%$

توصیه به کولپوسکوپی
 $4\% \text{ تا } > 25\%$

تکرار تست در ۱ سال
 $0.55\% \text{ تا } > 4\%$

تکرار تست در ۳ سال
 $0.15\% \text{ تا } > 0.55\%$

بازگشت به غربالگری روتین با فواصل ۵ سال
 $> 0.15\%$

* برای بیماران غیر حامله ی ۲۵ ساله و بزرگ تر
 + به ریسک آنی CIN3+ اشاره دارد
 ± به ریسک ۵ ساله ی CIN3+ اشاره دارد

mRNA و HPV DNA بدون تایید سازمان غذا و دارو برای غربالگری به تنهایی، فقط باید به صورت تست همزمان با سیتولوژی انجام شود، مگر آنکه داده ی کافی و دقیق در حمایت از استفاده ی از این تست های خاص در مدیریت در دسترس باشد.

چارچوب مبتنی بر خطر

گایدلاین های جدید آستانه های خطر برای کنش بالینی (جدول ۱) را ارائه داده و تخمین خطر پیشرفت به سمت CIN3، آدنوکارسینوم درجا، یا سرطان (CIN3+) برای ترکیب مختلف نتایج تست ها را تعیین نموده است. تخمین خطر CIN3+ بر اساس داده های یک مطالعه ی همگروهی طولی آینده نگر بر روی بیماران منطقه ی Kaiser Permanente کالیفرنیا شمالی محاسبه و با استفاده از چندین مجموعه داده ی دیگر اعتبار بخشی شده است. گروه هایی از کارشناسان و ذی نفعان شامل حامیان بیماران، آستانه های خطر برای کنش بالینی را برای هر یک از گزینه های مدیریتی ایجاد نمودند (جدول ۱).

شده با آستانه های کنش بالینی ثابت مطابقت یابند .

اجرا

گایدلاین های جدید مدیریت طولانی بوده و مشتمل بر شش مقاله ی حامی می باشد (بخش منابع را ببینید) . جهت کمک به پزشکان در یافتن این اطلاعات و تسهیل اجرا ، یک ابزار رایگان مدیریت تصمیم گیری بر پایه ی شبکه ایجاد شده است (<http://app.asccp.org>) .

به علاوه یک اپلیکیشن برای گوشی های هوشمند با هزینه ی ناچیز برای هر دو سیستم اندروئید و IOS در دسترس است (<http://www.asccp.org/mobile-app>) . بروز رسانی های بعدی گایدلاین سریعاً از طریق اپلیکیشن و ابزار مبتنی بر شبکه و همچنین از طریق اسناد راهنمایی منتشر خواهد شد .

علاوه بر نتایج تست ها ، خطر +CIN3 برای تعدادی از ریسک فاکتورها مانند سابقه ی غربالگری ، سن ، و نقص ایمنی که توسط هیات توافق بررسی شد مد نظر قرار گرفت . یکی از مهم ترین موارد بروز شده ی گایدلاین ها به رسمیت شناختن اهمیت نتایج قبلی تست HPV است . نتایج غیرنرمال تست غربالگری فعلی که به دنبال تست ۵ سال قبل منفی حاصل شده باشد حاکی از عفونت جدید HPV و رد کننده ی عفونت مداوم است . ریسک +CIN3 در این بیماران تقریباً یک دوم ریسک بیمارانی است که نتایج نامشخص از تست های قبلی دارند و بنابراین می توان آن ها را به جای کولپوسکوپی فوری تحت پیگیری قرار داد . تخمین خطر به صورت جداولی از ریسک نتیجه ی تست فعلی و ریسک سابقه دسته بندی شده است . ابزارهای حمایت تصمیم (بخش اجرا را ببینید) برای کمک به پزشکان در یافتن تخمین ریسک +CIN3 برای یک بیمار بخصوص از جدول ریسک ها و سپس مقایسه ی آن ریسک با آستانه ی کنش بالینی برای تعیین قدم بعدی برای بیمار در دسترس است .

علاوه بر فراهم کردن مراقبت بالینی فردی تر، الگوی جدید مدیریت مبتنی بر خطر ، منجر به تسهیل پیوستگی تکنولوژی های جدید غربال گری و مدیریت با تصمیم گیری بالینی شده و شیوع بیماری را در طول زمان اصلاح می کند. با ظهور روش های نوین آزمایشگاهی و داده های حاصل از پیگیری ها، پایگاه داده های خطر نیز به روز خواهند شد . چارچوب جدید نیز منطبق بر آن خواهد بود. برای مثال با افزایش میزان واکسیناسیون HPV ، مورد انتظار است که شیوع +CIN3 در جمعیت کاهش یابد که این بر ارزش اخباری تست های غربالگری تاثیرگذار خواهد بود. در نتیجه تخمین ریسک مرتبط با برخی تست ها ممکن است تغییر یابد . الگوی جدید مبتنی بر خطر این امکان را فراهم می آورد تا گایدلاین ها از طریق تطابق تخمین خطر اصلاح