

Pap ტესტის და კოლპოსკოპიის დიაგნოსტიკური ღირებულების შეფასება საშვილოსნოს ყელის კიბოსწინა დაზიანებების დეტექციაში

თ.გოგოლაძე¹, ვ.ტყეშელაშვილი²,
თ.ალიბეგაშვილი³, ქ.მანჯგალაძე⁴, მ.ჯორბენაძე⁵

საქართველოს უნივერსიტეტი, ჯანმრთელობის მეცნიერებათა და საზოგადოებრივი ჯანდაცვის სკოლა¹; ეროვნული სკრინინგ ცენტრი²; ი.ჭორდანას სახ. კლინიკა³ ¹დოქტორანტი, საზოგადოებრივი ჯანდაცვა^{1,2}; ²მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი¹; ³ექიმი გინეკოლოგი, მედიცინის აკადემიური დოქტორი²; ⁴ექიმი გინეკოლოგი²; ⁵რეპროდუქტოლოგი, მედიცინის აკადემიური დოქტორი³

რეზიუმე

ეროვნული სკრინინგ ცენტრის მიერ ორგანიზებული Pap ტესტზე დაფუძნებული საშვილოსნოს ყელის კიბოს სკრინინგული პროგრამა საქართველოში ამოქმედდა 2008 წლიდან. საექმო მაღალი ხარისხის დაზიანება გამოვლენილი Pap ტესტით (ASC-H,HSIL) ან კოლპოსკოპიით, ან დამიზნებითი ბიოფსიით, ისევე როგორც პერსისტირებადი დაბალი ხარისხის დაზიანება 2 წელზე მეტი ან/და CIN1 ის ლოკალიზაცია ცერვიქსულ არხში წარმოადგენს ჩვენებს საშვილოსნოს ყელის ექსციზიური მკურნალობის. მიზანი: Pap ტესტის და კოლპოსკოპიური კვლევის დიაგნოსტიკური ღირებულების შეფასება. მეთოდები: 613 შემთხვევის რეტროსპექტიური ანალიზი. ყველა ქალს ჩაუტარდა PAP ტესტი, კოლპოსკოპია საშვილოსნოს ყელის კონიზაცია დიათერმიის გამოყენებით და შესაბამისად ექსციზიური ქსოვილის ჰისტომორფოლოგიური კვლევა. მონაცემთა ანალიზისას გამოყენებულ იქნა SPSS 21 დისკრიფციული სტატისტიკის მეთოდები. შედეგები: გამოკვლეულ ქალთა საშუალო ასაკი იყო 41 წელი (25-60), Pap ტესტის შედეგები გადანაწილდა შემდეგნაირად: AGUS- 3 (0.5%), ASC-H-65 (10.6%) ,ASCUS-113 (18.4%), HSIL-220 (35.9%), LSIL -130 (21.2 %),NILM -82 (13.4%) კოლპოსკოპიური გამოკვლევის შედეგები: GR1-262 (42.7%), GR2-329 (53.7%), ნორმული კოლპოსკოპიური მახასიათებლები -19 (3.1%), არაადეკვატური კოლპოსკოპია -3 (0.5%). ჰისტომორფოლოგიური კვლევით მიღებული შედეგები: AIS-1 (0.2%) , კარცინომა -12 (2.0%) , CIN- 304 (49.6%) , CIN2 -153 (25.0%) ,CIN3-115 (18.8%) , CIS -2 (0.3%) , ნეგატიური ინტრაეპითელურ დაზიანებაზე- 26 (4.2%) განისაზღვრა PAP ტესტის და კოლპოსკოპიური კვლევის მგრძობელობის, სპეციფიურობის, პოზიტიური შეგედების წინასწარმეტყველების და ნეგატიური შედეგების წინასწარმეტყველების მაჩვენებლები მაღალი ხარისხის ცერვიქსის ინტრაეპითელურ ნეოპლაზიასთან (CIN2+) მიმართებაში. PAP (HSIL): SE- 64.81 , SP -86.4%. PPV -79.5% , NPV-72.5%. PAP (ASC-H/HSIL): SE- 83.4%, SP-76.4%, PPV-72.6%, NPV-76.8% . კოლპოსკოპია: SE -83.4%, SP -69.4% , PPV-69.3%, NPV -80.6% . დასკვნა: ციტოლოგიური კვლევა დაბალ სენსიტიურობა და მაღალსპეციფიური, კოლპოსკოპიური კვლევა კი მაღალსენსიტიური და დაბალსპეციფიური. ჩვენი კვლევის შედეგები მსგავსია ევროპის ქვეყნებში ჩატარებული მსგავსი კვლევებით მიღებულ შედეგებთან, ამიტომ შეიძლება მოიაზრობოდეს როგორც ნაციონალურ პარამეტრებად საქართველოსთვის.

საკვანძო სიტყვები: PAP ტესტი, კოლპოსკოპია, სკრინინგი

Diagnostic value of Pap smear cytology and colposcopy in detection of cervical premalignant lesions

T.Gogoladze¹, V.Tkeshelashvili², T.Alibegashvili³, K.Manjgaladze⁴, M.Jorbenadze⁵

The University of Georgia, School of Health Sciences and Public Health¹; National Screening Centre², I. Jordania n.a. Clinic³ ¹PhD Student, Public Health^{1,2}; ²Supervisor, MD, JD, PhD, ScD, Professor¹; ³MD, PhD²; ⁴MD²; ⁵MD, PhD³

Summary

Cervical cancer screening based on conventional cytology was launched in Georgia from 2008 by Georgian National Screening Centre (GNSC). Suspicious on High Grade SIL based on the cytology (ASC-H, HSIL) and colposcopy, or punch biopsy (CIN2+) as well as persistence of CIN1 more than 2 years and/or CIN localization into cervical canal-are considered as indication for LEEP procedures. Objectives: Revealing the accuracy of PAP smear and colposcopy at GNSC. Methods: The retrospective analysis of 613 cases was performed. All woman underwent LEEP in GNSC at 2011-2017. PAP tests, colposcopy and following LEEP histopathology was done in all cases. The data were analyzed using SPSS version 21. By using descriptive indices we determined the sensitivity, specificity, positive and negative predictive value and accuracy of each method. Results: The main age of woman was 41 years (25-60). Distribution of referral cytology results was the following: AGUS- 3 (0.5%), ASC-H -65 (10.6%) ,ASCUS-113 (18.4%), HSIL-220 (35.9%), LSIL -130 (21.2 %),NILM -82 (13.4%) Colposcopy diagnoses were: GR1-262 (42.7%), GR2-329 (53.7%), normal colposcopic findings -19 (3.1%), inadequate colposcopy -3 (0.5%). The histological investigations of LEEP specimen showed: AIS-1 (0.2%) , Carcinoma-12 (2.0%) , CIN- 304 (49.6%) , CIN2 -153 (25.0%) ,CIN3-115 (18.8%) , CIS -2 (0.3%) , Negative for intraepithelial lesion 26 (4.2%) Sensitivity, Specificity, PPV and NPV of PAP test and Colposcopy diagnoses were calculated. For prediction of CIN2+ accuracy of PAP (HSIL): Se- 64.8% , Sp -86.4%. PPV -79.5% , NPV-72.5%. PAP (ASC-H/HSIL): Se- 83.4%, Sp-76.4%, PPV-72.6%, NPV-76.8% . Colposcopy : Se -83.4%, Sp -69.4% , PPV-69.3%, NPV -80.6%, accuracy of colposcopy: Se- 83.4%, Sp- 69.4%, PPV- 69.3% , NPV-80.6%. Conclusion: Cytology is less sensitive but more specific, colposcopy is more sensitive but less specific for prediction of pre malignant lesions. As the GNSC data outcomes reveals the similarities with results of other European studies they could be considered as The National parameters for Georgia.

Abbreviations: ASC-H - Atypical squamous cell-cannot exclude HSIL; ASCUS - Atypical squamous cell of undetermined significance; CIN- Cervical intraepithelial neoplasia, also known as cervical dysplasia; CIN1, CIN2, CIN3 - Cervical intraepithelial neoplasia grade 1,2,3; CIN2+ - CIN2, CIN3 and more; HPV – Human papilloma virus; HSIL – High grade squamous intraepithelial lesion; LSIL- Low grade squamous intraepithelial lesion; LEEP – Loop electrosurgical excision procedure.

Key words: PAP smear, colposcopy, screening

პრობლემის აქტუალობა:

ადამიანის პაპილომავირუსული ინფექციით (HPV) გამოწვეული საშვილოსნოს ყელის კიბო და კიბოსწინა დაავადებები, ერთ-ერთ მთვარ პრობლემად რჩება მთელ მსოფლიოში. საშვილოსნოს ყელის კიბო, როგორც ავადობის ასევე სიკვდილობის მიხედვით ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებული ონკოლოგიური დაავადებაა ქალთა შორის. GLOBOCAN/IARC ის მონაცემებით 2012 წელს მსოფლიოში გამოვლენილი იქნა საშვილოსნოს ყელის კიბოს 528 000 ახალი შემთხვევა და 266 000 ქალის გარდაცვალების მიზეზი გახდა (Ferlay et al., 2015).

საშვილოსნოს ყელის კიბოს გლობალური ავადობის უდიდესი ტვირთი (დაახლოებით 85%) მსოფლიოს დაბალგანვითარებულ ქვეყნებში ვლინდება, კერძოდ კი იმ ქვეყნებში სადაც არ არსებობს საშვილოსნოს ყელის კიბოს პრევენციის სკრინინგული პროგრამა. აღსანიშნავია ის ფაქტი, რომ საშვილოსნოს ყელის კიბო ყველაზე პრევენტაბელური კიბოა სხვა ავთვისებიან სიმსივნურ დაავადებათა შორის, რაც შესაძლებელია კიბოსწინა პათოლოგიის ადრეული გამოვლენით და მკურნალობით.

საშვილოსნოს ყელის კიბო შემთხვევათა 99% დაკავშირებულია ადამიანის პაპილომა ვირუსის მაღალ ონკოგენური ტიპის არსებობასთან და პერსისტენციასთან. საშვილოსნოს ყელის კიბოსწინა პათოლოგიების - მაღალი ხარისხის ცერვიქსის ინტრაეპითელური ნეოპლაზიების (CIN2/3) და კიბოს გამომწვევი უსიმპტომოდ მიმდინარე, სქესობრივი გზით გადამდები ადამიანის პაპილომავირუსული ინფექციის მაღალონკოგენური ტიპებია, რომელთა შორის ყველაზე მეტი ონკოაგრესიულობით გამოირჩევა HPV 16 და 18 ტიპი (Walboomers et al., 1999; Bosch & de Sanjosé, 2003). სქესობრივად აქტიური ქალების 50-75% სიცოცხლეში ერთხელ მაინც ინფიცირდება ამ ვირუსით. ინფექციის პიკი მოდის მოზარდებზე და ადრეული რეპროდუქციული ასაკის მქონე ქალებზე.

განვითარებულ ქვეყნებში საშვილოსნოს ყელის კიბოთი ავადობის და სიკვდილობის მაჩვენებელმა კლება დაიწყო მას შემდეგ, რაც 1950 წელს შემოღებულ იქნა ციტოლოგიაზე დაფუძნებული სკრინინგი (Jemal, Ward, & Thun, 2010). PAP ტესტზე დაფუძნებული სკრინინგისთვის მეტად მნიშვნელოვანია ჩატარდეს ორგანიზებული სკრინინგის

Introduction:

Cervical Cancer and precancerous diseases, caused by the Human Papilloma Virus (HPV) infection, remains to be one of the main problems in the whole world. The Cervical Cancer is one of the most prevalent oncological diseases according to both morbidity and mortality. By the GLOBOCAN/IARC data, in 2012, 528 000 new cases of Cervical Cancer were revealed that caused deaths of 266 000 women (Ferlay et al., 2015).

The heaviest load of global morbidity with Cervical Cancer (about 85%) is revealed in developing countries of the world, particularly in those countries, where the Screening Program of Cervical Cancer Prevention does not exist.

It is worth to point out that Cervical Cancer is the most preventable cancer among other malignant tumorous diseases, that is achieved by early detection and treatment of precancerous pathologies.

99% of Cervical Cancer cases is associated with the presence and persistence of a high-risk oncogenic type Human Papilloma Virus infection, among which HPV16 and 18 are the most onco-aggressive (Walboomers et al., 1999; Bosch & de Sanjosé, 2003). 50-75% of sexually active women are infected at least once by HPV during their life. The peak of infection is among adolescents and women of early reproductive age.

In the developed countries, the index of cervical cancer morbidity and mortality started decreasing after the cytology based screening was adopted in 1950 (Jemal, Ward, & Thun, 2010). For the Pap test based screening, it is essential to be performed in conditions of organized screening in order to cover the most of the targeted population, to be systematic, to observe the screening interval and constant Follow up regime as well as systematically retrain the screening staff. All the above mentioned is not available in developing countries, where existence of an adequate screening program is the most necessary (Koss, 1989). It is worth to note that in spite of statistically convincing decrease in squamous cell cancer cases in the world, the number of adenocarcinoma cases is increased, which could be caused by the less sensitivity of the Pap test to reveal the glandular pathology and adenocarcinoma (Castanon, Landy, & Sasieni, 2016; Castle et al., 2011).

According to Gold M.A. 2006) the cervical Pap test, which is performed while screening in many countries of the world, allows to detect patients with cervical precancerous disease, to perform treatment and follow-up. In the developed countries, 70-80% decrease in cervical cancer morbidity is achieved by the Pap test screening. The following atypias are detected by the Pap test: ASCUS, ASC-H, LSIL, HSIL, AGC, which are managed by various algorithms.

პირობებში, რათა სამიზნე პოპულაციის დიდი ნაწილის მოცვა განხორციელდეს, დაცული იყოს სისტემატიურობა, სკრინინგის ინტერვალი, მუდმივი დაკვირვების რეჟიმი (Follow up), სკრინინგში მომუშავე კადრის სისტემატური გადამზადება. სწორედ ეს ყოველივე ზემოთ აღნიშნული არ არის ხელმისაწვდომი განვითარებადი ქვეყნებისთვის, სადაც ყველაზე მეტად საჭიროა ადეკვატური სკრინინგული პროგრამის არსებობა (Koss, 1989). აღსანიშნავია ის ფაქტიც, რომ მიუხედავად ბრტყელუჯრედული კიბოს შემთხვევების სტატისტიკურად სარწმუნო კლებისა მსოფლიოში, აღინიშნება ადენოკარცინომის შემთხვევების მატება რაც შესაძლოა განპირობებული იყოს PAP ტესტის ნაკლებ მგრძობელობაზე გამოავლინოს ჯირკვლოვანი პათოლოგია და ადენოკარცინომა (Castanon, Landy, & Sasieni, 2016; Castle et al., 2011).

Gold M.A. 2006 მიხედვით, ცერვიკალური PAP ტესტირება, რომელიც სკრინინგის დროს ტარდება მსოფლიოს მრავალ ქვეყანაში, საშუალებას იძლევა გამოვლენილი იქნან პაციენტები საშილოსნოს ყელის კიბოსწინა დაავადებით, ჩაუტარდეთ მკურნალობა და აწარმოონ მათზე follow-up დაკვირვება. განვითარებულ ქვეყნებში PAP ტესტით სკრინინგით მიღწეულია საშვილოსნოს ყელის კიბოთი ავადობის 70-80% ით შემცირება. განასხვავებენ PAP ტესტის შედეგად გამოვლენილ შემდეგ ატიპიებს: ASCUS, ASC-H, LSIL, HSIL, AGC, რომლის მართვის სხვადასხვა ალგორითმები არსებობს.

მიუხედავად PAP ტესტის დიდი წარმატებისა საშვილოსნოს ყელის კიბოს პრევენციაში არა ერთი მასშტაბური კვლევით დადგინდა ცრუ უარყოფითი შედეგების მაღალი მაჩვენებელი (გაიპაროს მაღალი ხარისხის ინტრაეპითელური ნეოპლაზია CIN2+), კვლევების თანახმად ასევე ცნობილი გახდა 20% დან 40% მდე საშვილოსნოს ყელის კიბოს ახალი შემთხვევები დიაგნოსტირებულია იმ ქალებში, რომელთაც ჰქონდა მანამდე ჩატარებული PAP ტესტზე დაფუძნებული სკრინინგი (Subramaniam et al., 2011; Leyden et al., 2005; Jack Cuzick et al., 2006).

Nanda et al., 2000 მონაცემებით, საშილოსნოს ყელის CIN 2.3 დროს PAP ტესტის მგრძობელობა მერყეობს 47%-დან 62% მდე, ხოლო სპეციფიურობა 60% დან 85% მდე.

ქ. თბილისში 2008 წლიდან ამოქმედდა საშვილოს-

Despite of the huge success of the Pap test in cervical cancer prevention, several wide scale studies have shown high incidence of false negative results (high grade intraepithelial neoplasia CIN2+ omitted). Studies also suggested that 20% to 40% of new cervical cancer cases were diagnosed in those women, who had previously received screening, based on Pap test (Subramaniam et al., 2011; Leyden et al., 2005; Jack Cuzick et al., 2006).

According to (Nanda et al., 2000) data, in cervical CIN 2.3 the PAP test sensitivity ranges from 47% to 62% , while specificity is within 60% to 85%.

In Tbilisi, since 2008, the Screening Program of Cervical Cancer has been working. For the detection of cervical pathology, the primary test is the Pap smear test. The above test involves taking samples of cervical epithelial cells and their morphological investigation under the microscope in order to detect the pathology. In case of atypical Pap smear test or the pathology, seen by the gynecologist, the colposcopy investigation and if required, the targeted biopsy is performed.

Since 2010, within the program, the treatment of precancerous conditions became possible, which involves the cervical conization using the diathermy. Suspicious on High Grade SIL based on the cytology (ASC-H, HSIL) and colposcopy, or punch biopsy (CIN2+) as well as persistence of CIN1 more than 2 years and/or CIN localization into cervical canal-are considered as indication for LEEP procedures.

Aim of the study:

Assessment of the diagnostic value of Pap smear test and Colposcopy for CIN2+ lesions. Detecting the sensitivity , specificity, positive predictive value and negative predictive value, is the aim of the study.

Object of the study:

During the research, materials of National Screening Center were used. Ambulatory cards of 613 women were studied to who the LEEP was performed in 2013-2017.

Targeted group and research methodology:

In Tbilisi, within the Cervical Cancer Screening, from 2013 to 2017, the LEEP was performed to 613 women, aged 25 to 60. This targeted group was chosen as the histomorphology Investigation of the excised tissue was performed to all of them and histomorphologic investigation is considered to be the Gold Standard in assessment of diagnostic test value. At first stage, each of them was examined by the gynecologist and the Pap test. In case of atypical result \geq ASCUS women was referred to colposcopy. Results of the colposcopy investigation were classified in two categories: Low grade lesion GR1 (corresponds to C1N1) and high grade lesion GR2 (corresponds to CIN2.3). Colposcopy was recommended not only in cases of atypical Pap test,

ნოს ყელის კიბოს სკრინინგის პროგრამა, საშვილოსნოს ყელის პათოლოგიის გამოსავლენად პირველად ტესტად წარმოდგენილია PAP ტესტი, აღნიშნული ტესტი გულისხმობს საშვილოსნოს ყელის ეპითელიუმის უჯრედების ნიმუშის აღებას და მიკროსკოპის ქვეშ მათ მორფოლოგიურ გამოკვლევას პათოლოგიის აღმოსაჩენად. ატიპური PAP ტესტის შემთხვევაში, ან გინეკოლოგის მიერ დანახული ხილული პათოლოგიის დროს საშვილოსნოს ყელზე ქალს უტარდება კოლპოსკოპიური კვლევა საჭიროების შემთხვევაში დამიზნებითი ბიოფსია.

2010 წლიდან პროგრამის ფარგლებში შესაძლებელი გახდა კიბოსწინა პათოლოგიების მკურნალობა, რაც გულისხმობს საშვილოსნოს ყელის კონიზაციას დიათერმიის გამოყენებით. კონიზაციის ჩვენებას წარმოადგენს: საშვილოსნოს ყელის მაღალი ხარისხის დაზიანება HSIL გამოვლენილი PAP ტესტით ან კოლპოსკოპიური კვლევით, საშვილოსნოს ყელის მსუბუქი დაზიანება გამოვლენილი კოლპოსკოპიური კვლევისას, თუ მას წინ უძღვის PAP ტესტით გამოვლენილი ატიპია ASC-H, HSIL, საშვილოსნოს ყელის მსუბუქი ხარისხის დისპლაზია არხში მდებარეობით, რომელიც პერსისტირებს 2 წლის განმავლობაში.

კვლევის მიზანი:

სკრინინგული ტესტების, კერძოდ კი Pap ტესტის და კოლპოსკოპიის დიაგნოსტიკური ღირებულების შეფასება საშვილოსნოს ყელის მაღალი ხარისხის ინტრაეპითელიურ ნეოპლაზიებთან მიმართებაში, მგრძნობელობის, სპეციფიურობის, პოზიტიური შედეგების წინასწარმეტყველების მაჩვენებლის და ნეგატიური შედეგების წინასწარმეტყველების მაჩვენებლის კოეფიციენტების განსაზღვრით.

კვლევის ობიექტი:

სამეცნიერო კვლევისას გამოყენებული იქნა ეროვნული სკრინინგ ცენტრის მასალები. შესწავლილ იქნა 613 ქალის ამბულატორიული ბარათი, რომლებსაც 2013 -2017 წლებში ჩუტარდათ საშვილოსნოს ყელის კონიზაცია დიათერმიის გამოყენებით.

მიზნობრივი ჯგუფი და კვლევის მეთოდოლოგია:

ქ. თბილისში საშვილოსნოს ყელის კიბოს სკრინინგის ფარგლებში 2013 წლიდან 2017 წლამდე საშვილოსნოს ყელის კონიზაცია დიათერმიის

but by the gynecologist as well if the visual pathology was seen by the naked eye (large sized true erosion, bleeding mucosa, polypoid growth in cervix). Indication for Conization was: HSIL detected by the Pap test or colposcopy, low grade lesion, detected by colposcopy, if it was preceded by the high grade lesion, detected by the Pap test or suspicious high grade lesion (ASC-H , HSIL), low grade displasia, located in the chanal, which persisted for 2 years. While evaluating the diagnostic efficiency of the test, the result of each investigation was compared with the diagnoses, obtained by the morphologic investigations.

Study results:

The main age of woman was 41 years (25-60). PAP smear results: Total 613 cases: AGUS- 3 (0.5%), ASC-H-65 (10.6%), ASCUS-113 (18.4%), HSIL-220 (35.9%), LSIL - 130 (21.2 %), NILM -82 (13.4%).

Table 1.

Pap	n	%
AGUS	3	0.5
ASC-H	65	10.6
ASCUS	113	18.4
HSIL	220	35.9
LSIL	130	21.2
NILM	82	13.4
Total	613	100.0

Colposcopy results:

Total 613 cases: GR1 -262 (42.7%), GR2 -329 (53.7%), normal colposcopy findings -19 (3.1%), inadequate colposcopy -3 (0.5%).

Table 2.

Colposcopy	n	%
GR1	262	42.7
GR2	329	53.7
Inadequate	3	0.5
Normal	19	3.1
Total	613	100.0

Morphology results:

Total 613 cases: AIS-1 (0.2%) , Carcinoma-12 (2.0%), CIN- 304 (49.6%), CIN2 -153 (25.0%), CIN3-115 (18.8%), CIS -2 (0.3%), Negative for intraepithelial lesion 26 (4.2%).

გამოყენებით ჩაურტარდა 25 დან 60 წლამდე ასაკობრივი ჯგუფის 613 ქალს. ეს მიზნობრივი ჯგუფი შეირჩა იქიდან გამომდინარე, რომ ყოველივე მათგანს ჩაურტარდა ექსციზირებული ქსოვილის ჰისტომორფოლოგიური კვლევა, დიაგნოსტიკური ტესტის ფასეულობის შეფასებისას კი ოქროს სტანდარტად მიჩნეულია ჰისტომორფოლოგიური კვლევა. ყოველ მათგანს პირველ ეტაპზე ჩაურტარდა გინეკოლოგის გასინჯვა და PAP ტესტი, ატიპიური შედეგის შემთხვევაში > ASCUS ქალის გადამისამართება ხდებოდა კოლპოსკოპიურ კვლევაზე და საჭიროების შემთხვევაში უტარდებოდა დამიზნებითი ბიოფსია. კოლპოსკოპიური გამოკვლევის შედეგები კლასიფიცირებული იქნა ორ კატეგორიად: დაბალი ხარისხის დაზიანება GR1 (შეესაბამება CIN1) და მაღალი ხარისხის დაზიანება GR2 (შეესაბამება CIN2.3). კოლპოსკოპიაზე გადამისამართება ხდებოდა არა მარტო ატიპიური პაპ ტესტის შემთხვევაში არამედ გინეკოლოგის რეკომენდაციითაც იმ შემთხვევაში, თუ ქალს აღენიშნებოდა შეუიარაღებელი თვალით ხილული პათოლოგია (დიდი ზომის ჭეშმარიტი ეროზია, სისხლმდენი ლორწოვანი გარსი, პოლიპოიდური წარმონაქმნი საშვილოსნოს ყელზე). კონიზაციის ჩვენებას წარმოადგენდა: საშვილოსნოს ყელის მაღალი ხარისხის დაზიანება გამოვლენილი PAP ტესტით ან კოლპოსკოპიური კვლევით, საშვილოსნოს ყელის მსუბუქი დაზიანება გამოვლენილი კოლპოსკოპიური კვლევისას, თუ მას წინ უძღვოდა PAP ტესტით გამოვლენილი მაღალი ხარისხის დაზიანება ან ეჭვი მაღალი ხარისხის დაზიანებაზე (ASC-H, HSIL), საშვილოსნოს ყელის მსუბუქი ხარისხის დისპლაზია არხში მდებარეობით, რომელიც პერსისტირებდა 2 წლის განმავლობაში. ტესტის დიაგნოსტიკური ეფექტიანობის შეფასების დროს თითოეული გამოკვლევის შედეგი შედარებული იქნა მორფოლოგიური კვლევით მიღებულ დიაგნოზებთან.

კვლევის შედეგები:

გამოკვლეულ ქალთა საშუალო ასაკი იყო 41 წელი (25-60). PAP ტესტის შედეგები გადანაწილდა შემდეგნაირად: სულ 613 ქალი, აქედან: AGUS- 3 (0.5%), ASC-H-65 (10.6%), ASCUS-113 (18.4%), HSIL-220 (35.9%), LSIL -130 (21.2 %), NILM -82 (13.4%).

Table 3.

Morphology	n	%
AIS	1	0.2
Carcinoma	12	2.0
CIN1	304	49.6
CIN2	153	25.0
CIN3	115	18.8
CIS	2	0.3
Negative	26	4.2
Total	613	100.0

Table 4.

Correlation between Pap smear HSIL and Histology CIN 2+

HSIL	Positive	CIN2+		
		Positive	Negative	Total
	Negative	175	45	220
		108	285	393
Total		283	330	613

PAP smear Sensitivity in case of HSIL 64.8%, Specificity -86.4%. PPV -79.5%, NPV-72.5%.

Table 5.

	%	95% CI
Accuracy	75.0	71.4-78.4
NPV	72.5	69.3-75.5
PPV	79.5	74.5-83.8
Specificity	86.4	82.2-89.9
Sensitivity	61.8	55.9-67.5

Table 6.

Correlation between Pap smear ASC-H/HSIL and Histology CIN 2+

ASC-H/HSIL	Positive	CIN2+		
		Positive	Negative	Total
	Negative	207	78	285
		76	252	328
Total		283	330	613

PAP Sensitivity in case of ASC-H/HSIL 83.4%, Specificity 76.46%, PPV -72.6%, NPV- 76.8%.

კოლპოსკოპიური გამოკვლევის შედეგები:

სულ 613 ქალი, აქედან GR1 -262 (42.7%), GR2 -329 (53.7%), ნორმალური კოლპოსკოპიური მახასიათებლები -19 (3.1%), არაადეკვატური კოლპოსკოპია -3 (0.5%).

ჰისტომორფოლოგიური კვლევის შედეგები:

სულ 613 ქალი, აქედან AIS-1 (0.2%), Carcinoma-12 (2.0%), CIN- 304 (49.6%), CIN2 -153 (25.0%), CIN3-115 (18.8%), CIS -2 (0.3%), ნეგატიური ინტრაეპითელურ დაზიანებაზე 2-6 (4.2%).

PAP ტესტის მგრძობელობა HSIL დროს 64.8%, სპეციფიურობა -86.4%. პოზიტიური შედეგების წინასტარმეტყველების მაჩვენებელი PPV -79.5%, ნეგატიური შედეგების წინასტარმეტყველების მაჩვენებელი NPV-72.5%.

ASC-H/HSIL კომბინაციის სენსიტიურობა 83.4%, სპეციფიურობა 76.4%, პოზიტიური შედეგების წინასტარმეტყველების მაჩვენებელი -72.6%, ნეგატიური შედეგების წინასტარმეტყველების მაჩვენებელი- 76.8%.

კოლპოსკოპიის სენსიტიურობა 83.49%, სპეციფიურობა 69.4%, პოზიტიური შედეგების წინასტარმეტყველების მაჩვენებელი -69.3%, ნეგატიური შედეგების წინასტარმეტყველების მაჩვენებელი - 80.6%.

შედეგების განხილვა, დისკუსია:

ჩვენს მიერ ჩატარებული კვლევით დადგინდა რომ როგორც PAP ტესტის , ისევე კოლპოსკოპიური კვლევების დიაგნოსტიკური ღირებულება მსგავსია სხვა ქვეყნებში ჩატარებული მსგავსი კვლევებით მიღებულ შედეგებთან. PAP ტესტის მგრძობელობა HSIL დროს არის 64.8%, სპეციფიურობა -86.4%, პოზიტიური შედეგების წინასტარმეტყველების მაჩვენებელი -PPV -79.5% ნეგატიური შედეგების წინასტარმეტყველების მაჩვენებელი -NPV-72.5%. Huy et al., 2018 კვლევით PAP მგრძობელობა 58.0%, სპეციფიურობა -85.2% , PPV- 68.9% , NPV- 83.3%. Ghosh et al., 2014) მიხედვით PAP სენსიტიურობა-75.0% , სპეციფიურობა- 95.4%, PPV- 69.2%, NPV- 96.5%.

ASC-H/HSIL კომბინაციის სენსიტიურობა არის 83.4%, სპეციფიურობა კი -76,3%, რაც იმაზე მიგვანიშნებს, რომ ASC-H ის შემთხვევაში შედარებით მაღალია ალბათობა ცრუ უარყოფითი

Table 7.

	%	95% CI
Accuracy	74.9	71.2-78.3
NPV	76.8	73.0-80.2
PPV	72.6	68.3-76.5
Specificity	76.4	72.4-80.8
Sensitivity	83.4	78.5-87.5

Table 8.

Correlation between Colposcopy GR2 and Histology CIN 2+

GR2	Positive	CIN2+		
		Positive	Negative	Total
Negative		228	101	329
		55	229	284
Total		283	330	613

Table 9.

	%	95% CI
Accuracy	74.5	70.9-78.0
NPV	80.6	76.5-84.7
PPV	69.3	65.5-72.8
Specificity	69.4	64.1-74.3
Sensitivity	83.4	78.5-87.5

Sensitivity of colposcopy 83.4%, Specificity 69.4%, PPV-69.3%, NPV- 80.6%.

Review, discussion:

By the investigation, performed by us, it was stated that the diagnostic value of Pap test and colposcopy is similar to the results , obtained by similar research in other European countries. Pap test sensitivity at HSIL is 64.81%, specificity -86.36%. Positive predictive value is PPV -79.55%, negative predictive value is NPV-72.52%. By the (Huy et al., 2018) investigation, the Pap sensitivity is 58.0%, specificity is 85.2% , PPV 68.9% , NPV 83.3%. According to (Ghosh et al., 2014), PAP sensitivity is 75.0% , specificity is 95.45%, PPV- 69.23%, NPV-96.55%.

ASC-H/HSIL combination sensitivity is 83.39%, specificity is 76,3, which indicates that in case of ASC-H, the probability of false negative results and hence, unnecessary treatment is relatively high.

The study found that sensitivity of colposcopy is high - 83.39%, while the specificity is relatively low - 69.39%,the low index of test specificity raises the probability of unnecessary treatment and hence, the Healthcare expenditure, while one of the main goals of screening (besides

შედეგების და შესაბამისად არასაჭირო ექსციზიური მკურნალობის.

კვლევით დადგინდა რომ კოლპოსკოპიური კვლევის მგრძობელობა აღმოაჩინოს CIN2+ მაღალია 83.4% სპეციფიურობა კი შედარებით დაბალი -69.4%. ტესტის სპეციფიურობის დაბალი მაჩვენებელი ზრდის არასაჭირო მკურნალობის ალბათობას და შესაბამისად ჯანდაცვის სისტემის დანახარჯებს, სკრინინგის ერთ ერთი მთავარი მიზანი კი კიბოს პრევენციის გარდა სწორედ ფინანსური დანახარჯების შემცირებაა.

კოლპოსკოპიური კვლევის შედეგებით მაღალი მგრძობელობა PAP ტესტთან შედარებით შესაძლოა განპირობებული იყოს ქალების რეფერალით, ყველა ქალი კოლპოსკოპიურ კვლევაზე მიდის PAP ტესტის შედეგით, რამაც შესაძლოა გავლენა იქონიოს კოლპოსკოპისტის მიერ დაზიანების ინტერპრეტაციაზე.

PAP ტესტზე დაფუძნებული სკრინინგის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი კომპონენტი სკრინინგის ინტერვალია. კვლევის შედეგებიდან გამომდინარე ეს ინტერვალი მერყეობს 6 თვიდან (ASC-H,HSIL) -3 წლამდე (NILM). სკრინინგის ინტერვალის დაუცველობა ხშირ შემთხვევაში განაპირობებს არაეფექტურ სკრინინგს (იზრდება მაღალი ხარისხის დაზიანების „გაპარვის“ ალბათობა). პაციენტების FOLLOW UP დაკვირვება და სკრინინგის ინტერვალის დაცვა ადეკვატურად შესაძლებელია მხოლოდ ორგანიზებული სკრინინგის პირობებში. საქართველოში დღესდღეობით სკრინინგი ოპორტუნისტულია (ქალი სკრინინგულ პროგრამაში ერთვება თვითდინებით). აქედან გამომდინარე მნიშვნელობანია სკრინინგული ტესტი იყოს მაღალსენსიტიური, სწორედ HPV ტესტი ხასიათდება მაღალი მგრძობელობით და ნეგატიური შედეგების წინასწარმეტყველების NPV მაღალი მაჩვენებლით. არაერთი ფართომასშტაბური კვლევით დადასტურდა HPV ტესტის ეს უპირატესობა PAP და სითხეზე დაფუძნებულ ციტოლოგიურ ტესტთან შედარებით (J. Cuzick et al., 2003; Dillner et al., 2008). HPV ტესტზე დაფუძნებული სკრინინგით შესაძლებელია ერთი მხრივ უფრო მეტი სიზუსტით იქნეს გამოვლენილი კიბოსწინა დაავადება მეორე მხრის კი გაიზარდოს სკრინინგის ინტერვალი (Dijkstra et al., 2016).

prevention) is the reduction of expenses. The high sensitivity of Colposcopy, compared with the Pap test, can be caused by the women’s referral. All the women undergo the Colposcopy with the result of Pap test, which can affect the interpretation of the lesion by the Colposcopist.

As the GNSC data outcomes reveals the similarities with results of other European studies they could be considered as The National parameters for Georgia.

One of the main components of screening, based on the Pap test is the screening interval. Hence from the results of investigation, this interval ranges from 6 months (ASC-H, HSIL) to 3 years (NILM). Unobserved screening interval often causes ineffective screening (odds to omit the high grade lesion increases). Observation of patients’ follow-up and the screening interval are adequately possible only in conditions of organized screening.

Nowadays, in Georgia, screening is opportunistic (women are included into screening program by themselves). Hence from the above, it is essential to have the screening test, which is highly sensitive. The very NPV test has high sensitivity and high NPV value. A number of wide scale studies have proved this advantage of HPV test (J. Cuzick et al., 2003; Dillner et al., 2008). By the screening, based on HPV test, it is possible to reveal with more accuracy pre-cancerous diseases – on the one hand, and on the other hand –to increase the screening interval (Dijkstra et al., 2016).

Reference:

1. Bosch, F. X., & de Sanjosé, S. (2003). Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer--burden and assessment of causality. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*, (31), 3–13. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003479>
2. Castanon, A., Landy, R., & Sasieni, P. D. (2016). Is cervical screening preventing adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix. *International Journal of Cancer*, 139(5), 1040–1045. <https://doi.org/10.1002/ijc.30152>
3. Castle, P. E., Stoler, M. H., Wright, T. C., Sharma, A., Wright, T. L., & Behrens, C. M. (2011). Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: A subanalysis of the ATHENA study. *The Lancet Oncology*, 12(9), 880–890. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70188-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70188-7)
4. Cuzick, J., Clavel, C., Petry, K.-U., Meijer, C. J. L. M., Hoyer, H., Ratnam, S., ... Iftner, T. (2006). Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer*, 119(5), 1095–1101. <https://doi.org/10.1002/ijc.21955>
5. Cuzick, J., Szarewski, A., Cubie, H., Hulman, G., Kitchener, H., Luesley, D., ... Sasieni, P. (2003). Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: The HART study. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14955-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14955-0)
6. Dijkstra, M. G., van Zummeren, M., Rozendaal, L., van Kemenade, F. J., Helmerhorst, T. J. M., Snijders, P. J. F., ... Berkhof, J. (2016). Safety of extending screening intervals beyond five years in cervical screening programmes with testing for high risk human papillomavirus: 14 year follow-up of population based randomised cohort in the Netherlands. *BMJ (Clinical Research Ed.)*. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4924>
7. Dillner, J., Rebolj, M., Birembaut, P., Petry, K. U., Szarewski, A., Munk, C., ... Iftner, T. (2008). Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *Bmj*, 337, a1754. <https://doi.org/10.1136/bmj.a1754>
8. Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., ... Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, 136(5), E359–E386. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>
9. Ghosh, S., Seth, S., Paul, J., Rahman, R., Chattopadhyay, S., Bhadra, D., & Shelley, S. (2014). Evaluation of Pap smear, high risk HPV DNA testing in detection of cervical neoplasia with colposcopy guided or conventional biopsy as gold standard. *International J. of Healthcare and Biomedical Research*.
10. Huy, N. V. Q., Tam, L. M., Tram, N. V. Q., Thuan, D. C., Vinh, T. Q., Thanh, C. N., & Chuang, L. (2018). The value of visual inspection with acetic acid and Pap smear in cervical cancer screening program in low resource settings – A population-based study. *Gynecologic Oncology Reports*. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2018.02.004>
11. Jemal, A., Ward, E., & Thun, M. (2010). Declining death rates reflect progress against cancer. *PLoS ONE*, 5(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009584>
12. Koss, L. G. (1989). The Papanicolaou Test for Cervical Cancer Detection: A Triumph and a Tragedy. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 261(5), 737–743. <https://doi.org/10.1001/jama.1989.03420050087046>
13. Leyden, W. A., Manos, M. M., Geiger, A. M., Weinmann, S., Mouchawar, J., Bischoff, K., ... Taplin, S. H. (2005). Cervical cancer in women with comprehensive health care access: Attributable factors in the screening process. *Journal of the National Cancer Institute*. <https://doi.org/10.1093/jnci/dji115>
14. Nanda, K., Niekerk, D. J. van, Kraijden, M., Martin, R. E., Ehlen, T. G., Ceballos, K., ... Nieminen, P. (2000). Accuracy of the Papanicolaou Test in Screening for and Follow-up of Cervical Cytologic Abnormalities. *Annals of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-132-10-200005160-00009>
15. Rokita, W. (2011). The diagnostic value of cytology and colposcopy in women with cervical intraepithelial neoplasia. *GINEKOLOGIA POLSKA*.
16. Subramaniam, A., Fauci, J. M., Schneider, K. E., Whitworth, J. M., Erickson, B. K., Kim, K., & Huh, W. K. (2011). Invasive cervical cancer and screening: What are the rates of unscreened and underscreened women in the modern era? *Journal of Lower Genital Tract Disease*. <https://doi.org/10.1097/LGT.0b013e3181f515a2>
17. Walboomers, J. M. M., Jacobs, M. V., Manos, M. M., Bosch, F. X., Kummer, J. A., Shah, K. V., ... Muñoz, N. (1999). Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *Journal of Pathology*, 189(1), 12–19. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199909\)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F)