

ارزیابی برنامه ادغام غربالگری سرطان پستان در سیستم مراقبت های اولیه بهداشتی کشور

ژیلا صدیقی: * استادیار پژوهش، پژوهشکده علوم بهداشتی جهاد دانشگاهی
آزیتا گشتاسبی: استادیار پژوهش، پژوهشکده علوم بهداشتی جهاد دانشگاهی
غلامرضا گرمارودی: استادیار پژوهش، پژوهشکده علوم بهداشتی جهاد دانشگاهی
پریسا حاج سید عزیزی: کارشناس معاونت سلامت، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

فصلنامه پایش

سال اول شماره دوم بهار ۱۳۸۱ صص ۴۴-۳۳

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۰/۱۱/۲۴

چکیده

در سال ۱۳۷۶، معاونت بهداشتی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی با همکاری جهاد دانشگاهی طرح پایلوت ادغام برنامه غربالگری جمعیتی برای تشخیص زودرس سرطان پستان را در سیستم مراقبت های بهداشتی اولیه در ۳ شهرستان کشور آغاز کردند. طرح فوق به صورت پایلوت جهت بررسی مشکلات اجرایی آن و ارزیابی کارایی سیستم شبکه بهداشتی کشور در پذیرش این برنامه انجام شد تا بر اساس دستاوردهای آن بتوان درباره امکان کشوری کردن این برنامه تصمیم گرفت. روش های غربالگری مورد استفاده در این مطالعه شامل معاینه بالینی و خودآزمایی پستان و گروه هدف شامل زنان ۳۰ سال و بالاتر بوده است. فواصل غربالگری یک ساله بوده و در مجموع دو دوره غربالگری، انجام شد. مناطق پایلوت شامل شهرستان های شهرکرد، مبارکه و لنجان (استان های اصفهان و چهار محال و بختیاری) بود. از آن جایی که این مطالعه در سیستم شبکه های بهداشتی این مناطق و به هدف بررسی امکان ادغام این برنامه در سیستم شبکه اجرا شده است، لذا جمعیت هدف توسط بهورز / کاردان (سطح اول) معاینه شده و موارد مشکوک از سطح اول به سطح دوم (پزشک عمومی) و از سطح دوم به سطح سوم (متخصصین جراحی) ارجاع شده است. توصیه به خودآزمایی پستان نیز از وظایف سطح اول بوده است. در ضمن پزشکان عمومی (سطح دوم) موظف بوده اند که برای تمامی موارد توده دار نیز FNA (Fine Needle Aspiration) انجام دهند و پزشکان جراح نیز برای تشخیص قطعی از بیوپسی استفاده کرده اند.

در سال ۱۳۷۸ پس از اتمام ۲ دوره غربالگری (۲ سال) با توجه به اهداف پایلوت کردن یک برنامه، مطالعه ای جهت ارزیابی میزان موفقیت طرح پایلوت فوق انجام شد که نتایج این ارزیابی در این مقاله ارائه شده است. قابل ذکر است که ارزیابی کارایی یک برنامه غربالگری زمانی مقدور است که بتوان پس از یک دوره طولانی (حداقل ۵ تا ۱۰ سال) میزان کاهش مرگ ناشی از سرطان پستان در گروه تحت غربالگری را با گروهی که تحت غربالگری نبوده اند (گروه کنترل) مقایسه کرد. با توجه به مدت کوتاه اجرای طرح پایلوت (۲ سال) و فقدان گروه کنترل، ارزیابی این پروژه فقط در راستای بررسی امکان پذیرش و تداوم اجرای این برنامه توسط شبکه بهداشتی - درمانی کشور انجام شد.

معیارهای ارزشیابی این برنامه غربالگری شامل قابلیت اجرا (Feasibility) و اثر بخشی (Effectiveness) برنامه انتخاب شدند.

۱- معیار قابلیت اجرا از نظر شاخص ها و روش اندازه گیری و مقادیر شاخص ها به شرح ذیل است:

- مقبولیت (Acceptability)

ملاک مقبولیت شامل میزان پاسخ دهی (Response rate) یا پوشش برنامه تعیین شد. پوشش در سال اول ۶۶٪ و در سال دوم ۵۳٪ بوده است.

* نویسنده اصلی: پژوهشکده علوم بهداشتی جهاد دانشگاهی، خیابان انقلاب اسلامی، خیابان فلسطین جنوبی، خیابان شهید وحید نظری، پلاک ۵۱

تلفن: ۶۴۸۰۸۰۴ نمابر: ۶۴۸۰۸۰۵

E-mail: jilasadigh@yahoo.com

- هزینه / کارایی (منابع صرف شده برای شناسایی یک بیمار)

اندازه‌گیری این شاخص در این برنامه مد نظر نبوده و داده‌های آن در دسترس نیست.

- نسبت بیماران تشخیص داده شده

درصد موارد بدخیم به کل موارد بیوپسی (تست مثبت) برای دو دوره غربالگری معادل ۷٪ به دست آمده که تفکیک سالانه آن به شرح ذیل است:

• سال اول:

- نسبت موارد بدخیم به کل جمعیت معاینه شده (در صد هزار نفر): $\text{Pick-up rate} = 28$

- درصد موارد بدخیم به کل موارد بیوپسی شده: ۱۵٪

• سال دوم:

- نسبت موارد بدخیم به کل جمعیت معاینه شده (در صد هزار نفر): $\text{Pick-up rate} = 10$

- درصد موارد بدخیم به کل موارد بیوپسی شده: ۲٪

- نسبت افراد تست مثبت که پی‌گیری، تشخیص و درمان شده‌اند

• سال اول: ۹۲٪ از افرادی که توسط کاردان و بهورز مشکوک به توده پستان تشخیص داده شدند به پزشک عمومی مراجعه

کرده‌اند (۸٪ ریزش) و ۲۵٪ از افرادی که توسط پزشک عمومی مشکوک به توده پستان تشخیص داده شدند به متخصص

جراحی (۷۵٪ ریزش) مراجعه کرده‌اند.

- نسبت موارد بدخیم به کل مشکوکین معاینه کاردان / بهورز = ۰/۱٪

• سال دوم: ۷۷٪ از افرادی که توسط کاردان و بهورز مشکوک به توده پستان تشخیص داده شدند به پزشک عمومی مراجعه

کرده‌اند (۲۳٪ ریزش) و ۴۵٪ از افرادی که توسط پزشکان عمومی مشکوک به توده پستان تشخیص داده شدند به

متخصص جراحی (۵۵٪ ریزش) مراجعه کرده‌اند

- نسبت موارد بدخیم به کل مشکوکین معاینه کاردان / بهورز = ۰/۱٪

• اطلاعات موارد تشخیص داده شده توسط جراح، از نظر درمانی در دسترس نیست.

۲- معیار اثربخشی برنامه از نظر شاخص‌ها و روش اندازه‌گیری و مقادیر شاخص‌ها به شرح ذیل است:

- میزان کاهش مرگ اختصاصی در بیماران شناسایی شده در برنامه غربالگری

مقایسه میزان مرگ اختصاصی در بیماران شناسایی شده توسط غربالگری با میزان مرگ اختصاصی در بیماران شناسایی‌شده

با علائم بیماری (گروه کنترل) به علت عدم دسترسی به سیستم ثبت سرطان امکان پذیر نیست.

- میزان کاهش Stage سرطان پستان توسط غربالگری نسبت به Stage سرطان‌های شناخته شده با علائم

Stage‌ها در سال اول عبارتند از (IV) ۲۳٪، (III) ۳۳٪، (II) ۳۳٪ و (I) ۱۱٪ و در سال دوم داده‌های مورد نیاز در دسترس

نیستند. همچنین مقایسه Stage‌های فوق با Stage بیماران شناسایی شده با علائم (گروه کنترل) به علت عدم دسترسی به

گروه کنترل (فقدان سیستم ثبت سرطان) مقدور نیست.

- درصد بیماران سرطانی که توسط غربالگری شناخته شده‌اند

تعیین نسبت (درصد) بیماران شناسایی شده توسط غربالگری در کل موارد سرطان ثبت شده، به علت فقدان سیستم ثبت

سرطان مقدور نیست.

طبق نتایج فوق، میزان پوشش برنامه غربالگری مناسب نبوده و به مرور زمان کاهش داشته و گروه‌های سنی مناسب را نیز تحت پوشش قرار نداده است. ریزش زیاد افراد مشکوک به توده پستان در مراحل مختلف (در مرحله ارجاع به پزشک عمومی و در

مرحله ارجاع به متخصص جراحی) نشان دهنده این است که سیستم شبکه بهداشتی نتوانسته افراد مورد نظر را به طور کامل پی‌گیری کند. این افراد یا مثبت کاذب و یا مبتلا به سرطان پستان بوده و به علت نشان دار شدن به یک بیماری وخیم با

بیشترین احتمال به سایر بخش‌های بهداشت و درمان مراجعه کرده و متحمل هزینه‌های تشخیصی شده و در ضمن اطلاعات

تشخیصی و درمانی آنها نیز غیر قابل دستیابی شده است. به طور کلی تمامی شاخص های اثر بخشی این برنامه به علت فقدان گروه کنترل غیر قابل اندازه گیری است، لذا سیاست گذاران برنامه های بهداشتی باید در نظر داشته باشند که برنامه های غربالگری سرطان در این کشور به علت هزینه های گزاف آن (ناشی از نیاز به تحت پوشش قرار دادن جمعیت های بزرگ و نیاز به پی گیری آنها) و به علت خطیر بودن بیماری که نیازمند مدیریت صحیح پی گیری موارد منفی کاذب و موارد مثبت کاذب است، باید از نظر اثربخشی برنامه غربالگری قابل بررسی باشند. در ضمن فقدان برنامه ثبت سرطان در این کشور امکان تعیین اثربخشی برنامه های غربالگری را غیر ممکن می کند و به طور کلی به نظر می رسد که اولین مرحله جهت کنترل هر گونه سرطان در این کشور عبارت از برنامه ریزی جهت راه اندازی سیستم ثبت جمعیتی سرطان است.

کلید واژه ها: ارزیابی، سرطان پستان، غربالگری، شاخص ها، خدمات بهداشتی

مقدمه

سرطان پستان شایع‌ترین سرطان زنان در دنیا است و ۲۱٪ از کل سرطان‌های زنان را تشکیل می‌دهد. این بیماری پس از سرطان ریه و معده، سومین سرطان شایع زنان و مردان در جهان است [۱]. طبق آمار مرکز مراقبت بیماری‌های آمریکا، از هر ۸ زن یک نفر امکان ابتلا به سرطان پستان را در طول زندگی خود دارد و سرطان پستان پس از سرطان ریه و برونش دومین عامل مرگ ناشی از سرطان در زنان است [۲]. در حال حاضر ۹ میلیون مورد جدید سرطان در سال تخمین زده می‌شود که ۵٪ آن در کشورهای در حال توسعه واقع می‌شود. طی ۲۵ سال آینده این رقم به ۱۵ مورد جدید در دنیا می‌رسد که ۱۰ میلیون (۱۰۰٪ افزایش) آن در کشورهای در حال توسعه خواهد بود و این در حالی است که کشورهای در حال توسعه فقط ۵٪ از منابع را برای کنترل سرطان در اختیار دارند. بنابراین، به زودی سرطان علت شاخص مرگ و میر در این کشورها خواهد شد و کشورهای در حال توسعه باید سریعاً برنامه‌هایی را برای کنترل این بیماری تدارک ببینند [۳].

با توجه به برخی از خصوصیات سرطان پستان از قبیل رشد آهسته، قابل تشخیص بودن در مراحل اولیه و مؤثر بودن درمان در این مراحل، غربالگری سرطان پستان به عنوان یکی از روش‌های کنترل بیماری از اهمیت بسزایی برخوردار است. روش‌های پذیرفته شده جهت غربالگری سرطان پستان شامل ماموگرافی، معاینه بالینی سالانه توسط پزشک یا فرد آموزش دیده و خودآزمایی پستان هستند [۴]. در این راستا در سال ۱۳۷۶، طرح پابلوت ادغام برنامه غربالگری سرطان پستان در سیستم مراقبت‌های بهداشتی اولیه در ۳ شهرستان کشور (شهرستان‌های شهر کرد، مبارکه و لنجان) انجام شد [۶]. طرح فوق جهت بررسی مشکلات اجرایی و ارزیابی کارایی سیستم شبکه بهداشتی کشور در پذیرش آن انجام شد، به طوری که بر اساس دستاوردهای آن بتوان درباره امکان کشوری کردن این برنامه تصمیم گرفت. روش‌های غربالگری مورد استفاده در این مطالعه شامل معاینه بالینی و خودآزمایی پستان بوده است.

در سال ۱۳۷۸ پس از اتمام ۲ دوره غربالگری (۲ سال) مطالعه‌ای جهت ارزیابی میزان موفقیت این طرح انجام شد که

نتایج این ارزیابی در این مقاله ارائه شده است. قابل ذکر است که ارزیابی کارایی یک برنامه غربالگری زمانی مقدور است که بتوان پس از یک دوره طولانی (حداقل ۵ تا ۱۰ سال) میزان کاهش مرگ ناشی از سرطان پستان در گروه تحت غربالگری را با گروهی که تحت غربالگری نبوده‌اند (گروه کنترل) مقایسه کرد. با توجه به مدت کوتاه اجرای طرح پابلوت (۲ سال) و فقدان گروه کنترل، ارزیابی این پروژه فقط در راستای بررسی امکان پذیرش و تداوم اجرای این برنامه توسط شبکه بهداشتی کشور انجام شد. در این طرح، کل جمعیت (Population based mass screening) برای تشخیص زودرس سرطان پستان توسط معاینه بالینی پستان غربالگری شده و گروه هدف شامل زنان ۳۰ سال و بالاتر بوده است. فواصل غربالگری یک ساله بوده و ارزیابی کارایی این برنامه پس از دو دوره غربالگری انجام شد. مناطق پابلوت شامل شهرستان‌های شهرکرد، مبارکه و لنجان (استان‌های اصفهان و چهار محال و بختیاری) بودند. علت این گزینش، بالا بودن میزان پوشش رابطین بهداشتی در شهرهای این مناطق بوده است. از آن جایی که این مطالعه در شبکه‌های بهداشتی این مناطق و به هدف بررسی امکان ادغام این برنامه در سیستم شبکه اجرا شده است، لذا جمعیت هدف توسط بهورز / کاردان (سطح اول) معاینه شده و موارد مشکوک از سطح اول به سطح دوم (پزشک عمومی) و از سطح دوم به سطح سوم (پزشک جراح) ارجاع شده است. توصیه به خودآزمایی پستان نیز از وظایف سطح اول بوده است. پزشکان عمومی موظف بوده‌اند که برای تمامی موارد توده دار نیز (Fine Needle Aspiration) FNA انجام دهند و پزشکان جراح نیز برای تشخیص قطعی از بیوپسی استفاده کرده‌اند.

مواد و روش کار

متون و اسناد موجود در «برنامه ادغام غربالگری سرطان پستان در سیستم شبکه بهداشتی» جهت ارزشیابی، مورد بررسی قرار گرفت. اهداف این بررسی عبارت بودند از:

- تعیین شاخص‌های مورد نیاز برنامه (قابل محاسبه یا غیر قابل محاسبه)
- گردآوری داده‌های در دسترس برنامه
- محاسبه شاخص‌هایی که داده‌های آن در دسترس بود

در اولین گام، شاخص‌های ارزیابی تعیین شدند. این شاخص‌ها به طور کلی عبارتند از میزان قابلیت اجرا و میزان اثربخشی روش غربالگری سرطان پستان که در جدول شماره ۱ و جدول شماره ۴ نشان داده شده‌اند.

قابل ذکر است که با توجه به داده‌هایی که توسط فرم‌های این برنامه در دسترس قرار گرفت، فقط برخی از شاخص‌های فوق قابل محاسبه بودند. همچنین در این ارزیابی به علت عدم دسترسی به بعضی از گزارشات (مانند برخی از گزارشات به تفکیک شهر و روستا) و کل گزارشات مربوط به ۶ ماهه دوم سال دوم (در زمان انجام ارزیابی) مقایسه‌ای بین شهرستان‌ها انجام نشد.

یافته‌ها

تعداد جمعیت گروه هدف در زنان ۳۰ سال و بالاتر در سه شهرستان در سال اول ۹۳۱۶۶ نفر (۵۵٪ در شهر کرد، ۱۸٪ در مبارکه و ۲۷٪ در لنجان) و در سال دوم ۹۶۱۶۷ نفر (توزیع جمعیتی در شهرستان‌ها مانند سال اول) بوده است. پوشش کلی برنامه در سال اول ۶۶٪ بوده است ولی به علت عدم دسترسی به داده‌های مورد نیاز، میزان پوشش برنامه به تفکیک شهر و روستا در سال اول قابل محاسبه نیست. پوشش برنامه در سال دوم (نیمه اول) به ۵۳٪ رسیده که در این سال، پوشش کلی به تفکیک شهر و روستا عبارت از ۳۸٪ در شهر و ۷۸٪ در روستا است. در مجموع میزان پوشش کلی برنامه از سال اول به دوم کاهش نشان می‌دهد. میزان موفقیت در پوشش جمعیت هدف در شهر نسبت به روستا بسیار کمتر است.

پوشش کلی برنامه به تفکیک گروه‌های سنی (گروه‌بندی ۱۰ ساله) برای سال اول، به علت عدم دسترسی به داده‌های شهر کرد غیر قابل محاسبه است. در سال دوم نیز میزان پوشش به تفکیک شهرستان‌ها با افزایش سن در گروه‌های سنی روند رو به کاهش را نشان می‌دهد. اما به طور کلی، میزان‌های پوشش به تفکیک گروه‌های سنی اختلاف معنی‌دار ندارند. حداقل پوشش (۴۹٪) در گروه سنی ۶۰ سال و بالاتر و حداکثر پوشش (۵۵٪) در دو گروه سنی ۳۹-۳۰ و ۴۹-۴۰ سال است.

مطابق جدول شماره ۲، در سال اول از کل ۶۱۱۶۸ نفر (۵۱۴۹۹ نفر در سال دوم) که توسط کاردان / بهورز معاینه

شده‌اند، ۱۹٪ (۸٪ در سال دوم) مشکوک تلقی شده که به پزشک عمومی ارجاع شدند. از این تعداد فقط ۱۰۶۲۲ نفر به پزشک عمومی مراجعه کرده و ۸٪ ریزش مشاهده می‌شود (۲۹۸۶ نفر مراجعه به پزشک عمومی در سال دوم که ۲۳٪ ریزش داشته است). در سال اول از تعداد مواردی که به پزشک عمومی مراجعه کرده بودند، ۱۸۸۷ نفر مشکوک تشخیص داده شده‌اند (۷۳۰ مورد مشکوک در معاینه توسط پزشک عمومی در سال دوم) که به این ترتیب ارزش پیشگویی نتیجه مثبت (Positive Predictive Value = PPV) عملکرد کاردان / بهورز در مقایسه با عملکرد پزشک معادل ۱۸٪ است. به بیان دیگر، از موارد مشکوک به توده پستان در معاینه کاردان / بهورز فقط ۱۸٪ توسط پزشک عمومی نیز مشکوک تشخیص داده شدند (این میزان برای سال دوم معادل ۲۵٪ است).

قابل ذکر است که اصطلاح «ارزش پیشگویی نتیجه مثبت» یا PPV برای عملکرد هر سطح ارجاع با PPV روش غربالگری متفاوت بوده و فقط از این اصطلاح جهت مقایسه عملکرد سطوح مختلف ارجاع استفاده شده است.

از موارد مشکوک در معاینه پزشک عمومی فقط ۴۶۲ نفر به جراح مراجعه کرده و ۷۵٪ ریزش مشاهده می‌شود (۳۲۶ نفر مراجعه به جراح در سال دوم که ۵۵٪ ریزش داشته است). از آن جایی که در فرم‌های سال اول فقط تعداد موارد بیوپسی ثبت شده و اطلاعاتی از تعداد موارد غیر طبیعی در معاینه جراح در دسترس نبوده و در فرم‌های سال دوم نیز تعداد موارد بیوپسی حذف شده و فقط تعداد موارد غیر طبیعی (در معاینه جراح) ثبت شده، لذا به طور کلی موارد بیوپسی معادل موارد مشکوک در معاینه جراح در نظر گرفته شد (با فرض اینکه کل موارد مشکوک جهت بیوپسی مراجعه کرده‌اند). در سال اول از تعداد مواردی که به جراح مراجعه کرده بودند فقط ۱۱۱ نفر بیوپسی شدند، بنابراین فقط ۲۴٪ از مواردی که پزشک عمومی مثبت (دارای توده) تشخیص داده، توسط متخصص جراحی نیز مثبت تعیین شده است (این میزان برای سال دوم معادل ۶۶٪ است).

به بیان دیگر پزشک عمومی (در خصوص شناسایی توده پستان) در مقایسه با جراح ۷۶٪ مثبت کاذب در سال اول و ۳۴٪ مثبت کاذب در سال دوم داشته است.

جدول شماره ۱- شاخص‌های ارزیابی برنامه ادغام غربالگری سرطان پستان در برنامه مراقبت‌های اولیه بهداشتی

شاخص‌ها	شاخص‌های پوشش و شاخص‌های ارجاع:
۱- میزان جمعیت زنان واجد شرایط برنامه	
۲- میزان پوشش برنامه / و به تفکیک گروه‌های سنی = میزان جمعیت غربالگری شده در سطح اول (بهورز/ کاردان)	
۳- درصد جمعیت ارجاع شده به پزشک عمومی = میزان مشکوک موارد معاینه شده در سطح اول	
۴- میزان ریزش افراد در حین ارجاع از سطح اول به پزشک عمومی (سطح دوم)	
۵- میزان مثبت کاذب (FP) در سطح اول (بهورز / کاردان) = میزان موارد طبیعی در معاینه پزشک	
۶- میزان ارزش پیشگویی نتیجه مثبت (Positive Predictive Value= PPV) برای عملکرد سطح اول (قابل ذکر است که این شاخص با PPV روش غربالگری متفاوت بوده و فقط جهت مقایسه میزان شناسایی موارد مثبت در سطوح مختلف ارجاع در شبکه مورد استفاده قرار گرفته است).	
۷- میزان ارجاع موارد مشکوک توسط پزشک عمومی به جراح = میزان ریزش افراد در حین ارجاع از پزشک عمومی به جراح	
۸- میزان مثبت کاذب در سطح دوم (پزشکان عمومی) = موارد تشخیص طبیعی در معاینه جراح	
۹- ارزش پیشگویی نتیجه مثبت برای سطح دوم	
۱۰- اثر بخشی عملکرد سیستم ارجاع برنامه در رابطه با شناسایی توده و یا ضایعه مشکوک به بدخیمی (پیش فرض: سیستمی خوب آموزش دیده است که تعداد موارد مثبت کاذب کمتری در رابطه با شناسایی توده و یا ضایعه مشکوک به بدخیمی در مسیر ارجاع داشته باشد، یا به بیان دیگر موارد خوش خیم و بدخیم واقعی بیشتری را تا سطح جراح رسانده باشد. از طرف دیگر باید به بار ارجاع نیز توجه کرد و مسلماً هر چقدر که تعداد موارد مثبت کاذب بیشتر باشد بار ارجاع کاذب نیز بالاتر است).	
۱۱- اثر بخشی سیستم ارجاع برنامه در رابطه با شناسایی موارد بدخیم = میزان موارد شناسایی بدخیم در کل موارد تست مثبت	
شاخص‌های اعتبار و اثربخشی روش غربالگری سرطان پستان:	
۱- ارزش پیشگویی نتیجه مثبت روش غربالگری = اثربخشی شناسایی موارد بدخیم	
۲- تعداد موارد منفی کاذب = تعیین Interval cases (غیر قابل محاسبه به علت فقدان سیستم ثبت) (تعریف Interval cases= تعدادی که در غربالگری منفی بوده و بیماری آنها در حد فاصل بین غربالگری‌ها شناخته شده است).	
۳- میزان حساسیت و ویژگی روش غربالگری	
۴- میزان شناسایی موارد بدخیم (Pick-up rate) / و به تفکیک گروه‌های سنی	
۵- درصد گروه‌های سنی در کل موارد شناسایی شده سرطان پستان	
۶- درصد انواع Stage سرطان پستان در کل موارد شناسایی شده سرطان پستان / و به تفکیک گروه‌های سنی (پیش فرض‌ها: یک برنامه موفق، گروه‌های سنی که غربالگری در آنها باعث کاهش بروز مرگ است، را بیشتر پوشش می‌دهد و درصد Stage‌های بالای سرطان پستان (بالاتر از III) به کل موارد سرطان شناسایی شده، با تکرار دور غربالگری کاهش می‌یابد).	
شاخص‌های ارزشیابی FNA (Fine Needle Aspiration) :	
۱- میزان موارد توده دار در معاینه پزشک عمومی	
۲- میزان پوشش FNA	
۳- میزان ارجاع FNA (از پزشک عمومی به جراح)	
۴- توزیع فراوانی جواب‌های FNA (به تفکیک طبقه بندی پاسخ‌ها) با تأکید بر تعیین درصد پاسخ‌های ناکافی و یا مشکوک (ایجاد بار عملیاتی و اقتصادی)	
۵- میزان ارجاع به بیوپسی توسط جراح	
۶- توزیع فراوانی جواب‌های بیوپسی به تفکیک پاسخ‌های FNA	
۷- میزان اعتبار (Validity) یا حساسیت، ویژگی و ارزش‌های پیشگویی FNA	

جدول شماره ۲- شاخص های سیستم ارجاع در برنامه ادغام غربالگری سرطان پستان در شبکه ارایه خدمات بهداشتی کشور، سال اول (۷۷-۱۳۷۶) و سال دوم (۷۸-۱۳۷۷)

شاخص	سال اول	سال دوم
میزان جمعیت (گروه هدف)	۹۳۱۶۶	۹۶۱۶۷
تعداد افراد معاینه شده توسط بهورز / کاردان (سطح اول)	۶۱۱۶۸	۵۱۴۹۹
میزان پوشش (درصد معاینه از گروه هدف)	٪۶۶	٪۵۳
موارد مشکوک در معاینه بهورز/ کاردان (ارجاع به پزشک)	۱۱۵۴۰	۳۸۴۱
تعداد موارد مراجعه کرده به پزشک (سطح دوم)	۱۰۶۲۲	۲۹۶۸
در صد افراد مراجعه نکرده به پزشک (ریزش)	٪۸	٪۲۳
تعداد موارد مشکوک در معاینه پزشک (ارجاع به جراح)	۱۸۸۷	۷۳۰
ارزش پیشگویی نتیجه مثبت برای سطح اول ^۱	٪۱۸	٪۲۵
درصد مثبت کاذب شناسایی توده توسط کاردان/بهورز (در مقایسه با معاینه پزشک عمومی)	٪۸۲	٪۷۵
تعداد موارد مراجعه کرده به جراح (سطح سوم)	۴۶۲	۳۲۶
در صد افراد مراجعه نکرده به جراح (ریزش)	٪۷۵	٪۵۵
تعداد موارد مشکوک در معاینه جراح / بیوپسی	۱۱۱	۲۱۴
ارزش پیشگویی نتیجه مثبت برای سطح دوم ^۲	٪۲۴	٪۶۶
درصد مثبت کاذب شناسایی توده توسط پزشک عمومی (در مقایسه با معاینه جراح)	٪۸۶	٪۳۴
درصد مثبت کاذب شناسایی توده توسط کاردان/ بهورز (در مقایسه با معاینه جراح)	٪۹۹	٪۹۴
تعداد موارد بدخیم	۱۷	۵

^۱ اصطلاح ارزش های پیشگویی در اینجا به معنای درصدی از موارد مشکوک در معاینه کاردان / بهورز است که در معاینه پزشک عمومی نیز مشکوک به توده پستان تشخیص داده شده است.

^۲ اصطلاح ارزش های پیشگویی در اینجا به معنای درصدی از موارد مشکوک در معاینه پزشک عمومی است که در معاینه جراح نیز مشکوک به توده پستان تشخیص داده شده است.

در طی ۲ دور غربالگری ۲۲ مورد سرطان پستان از تعداد کل ۳۲۵ مورد بیوپسی تشخیص داده شده است. بنابراین ارزش پیشگویی مثبت این روش توسط جراح مساوی ۷٪ بوده است. ارزش پیشگویی مثبت این روش با احتساب ۲۲ مورد بدخیم در کل موارد مشکوک در معاینه کاردان/ بهورز (۱۱۵۴۰+۳۸۴۱) مساوی ۰/۱٪ و ارزش پیشگویی مثبت این روش با احتساب ۲۲ مورد بدخیم در کل موارد مشکوک در معاینه پزشک عمومی (۱۸۸۷+۷۳۰) مساوی ۰/۸٪ است.

میزان اعتبار روش غربالگری معاینه بالینی پستان (حساسیت و ویژگی) جهت شناسایی موارد بدخیم به

آنچه در این برنامه مورد انتظار بوده این است که سطح اول (کاردان / بهورز) و سطح دوم (پزشک عمومی) در معاینه بتوانند توده را تشخیص دهند. بنابراین با توجه به این که نهایتاً جراح ۱۱۱ نفر را بیوپسی کرده است، میزان شناسایی موارد توده پستان در این برنامه برای سال اول حدود ۱٪ (۱۱۱) مورد مشکوک در معاینه جراح یا بیوپسی از کل ۱۱۵۴۰ نفر مورد مشکوک در معاینه کاردان/ بهورز) و برای سال دوم معادل ۶٪ (۲۱۴) مورد مشکوک در معاینه جراح یا بیوپسی در کل ۳۸۴۱ مورد مشکوک در معاینه کاردان/ بهورز) است. به بیان دیگر کاردان / بهورز در سال اول ۹۹٪ مثبت کاذب و در سال دوم ۹۴٪ مثبت کاذب در شناسایی توده پستان داشته است.

علت عدم دسترسی به موارد منفی کاذب (تعداد موارد مبتلا به سرطان پستان در جمعیت که در حد فاصل دوره های غربالگری توسط سیستم ثبت سرطان گزارش می شوند) غیر قابل محاسبه است.

برای سال اول، میزان شناسایی سرطان پستان (Pick-up rate) در جمعیت معاینه شده مساوی ۲۸ درصد هزار نفر زن محاسبه شد. در سال دوم، میزان شناسایی موارد بدخیم عبارت از ۱۰ درصد هزار نفر زن است که با افزایش دور غربالگری، انتظار می رود که این میزان به مرور کاهش یابد. قابل ذکر است که میزان شناسایی موارد بدخیم به علت ریزش موارد مشکوک در سطوح مختلف ارجاع، احتمالاً پایین تر از حد انتظار بدست آمده است. در اغلب مطالعات این میزان (Pick-up rate) با مخرج کسر هزار نفر (سه رقمی) و با صورت کسر یک رقمی محاسبه شده است. بنابراین به طور کلی این میزان در این برنامه بسیار پایین است.

طبق برنامه تمامی موارد توده دار باید توسط پزشک عمومی FNA می شدند. مطابق جدول شماره ۳، پوشش FNA در سال اول مساوی ۸۳٪ و در سال دوم مساوی ۷۵٪ بوده است. توصیه به FNA شاید در ریزش موارد مشکوک نقش داشته، زیرا می تواند منجر به مراجعه افراد به مراکز تخصصی تر شود. در این مطالعه پاسخ های سیتولوژی به ۴ گروه تقسیم شده و به طور کلی پاسخ ها برای سال اول عبارت از ۱٪ مثبت، ۶۹٪ منفی، ۶٪ مشکوک و ۲۴٪ ناکافی و برای سال دوم عبارت از ۲۰٪ مثبت، ۷۲٪ منفی، ۴/۸٪ مشکوک و ۲۳٪ ناکافی است.

قابل ذکر است که نوع پاسخ هیچگونه نقشی در

تصمیم گیری پزشک عمومی در خصوص ارجاع افراد نداشته و تمامی موارد FNA شده باید به جراح ارجاع می شدند. با وجودی که در فرم ها مشخص است که در هر شهرستان چند مورد بدخیم و یا خوش خیم ثبت شده است، اما در داده های ارسال شده، مشخص نیست که هر کدام از پاسخ های FNA، نهایتاً بیوپسی شده یا نه و اگر بیوپسی شده اند، پاسخ های بیوپسی به تفکیک پاسخ های FNA چه بوده است. بنابراین تعیین اعتبار (حساسیت و ویژگی) برای FNA مقدور نیست.

به طور کلی مشکلات موجود در انجام FNA شامل موارد ذیل بوده است:

۱- فاصله زمانی زیاد بین FNA و دریافت پاسخ سیتولوژی منجر شده است به «عدم ارجاع به موقع افراد مشکوک به سطح بالاتر»، «افزایش میزان ریزش افراد مشکوک» و «نیاز به پی گیری جهت دریافت پاسخ های سیتولوژی جهت ثبت».

۲- تحمیل بارکاری به سیستم شبکه به علت «ارجاع تمامی موارد FNA به سطح بالاتر بدون توجه به نوع پاسخ سیتولوژی»، «نیاز به آموزش تکنیک FNA برای پزشکان سیستم شبکه»، «نیاز به هماهنگی با مراکز سیتولوژی مورد نیاز» و «نیاز به عملیات کنترل کیفیت برای لام های FNA».

۳- افزایش هزینه در سیستم بهداشتی به علت پرداخت هزینه FNA توسط بیماران و تخصیص بودجه برای تهیه مواد جهت انجام FNA.

جدول شماره ۳- شاخص های ارزشیابی FNA، سال اول (۱۳۷۶-۷۷) و سال دوم (۱۳۷۷-۷۸)

سال	تعداد موارد مشکوک در معاینه پزشک	تعداد موارد توده در معاینه پزشک	تعداد FNA	پوشش FNA (درصد به توده)	پاسخ های سیتولوژی			
					مثبت	منفی	مشکوک	ناکافی
اول	۱۸۸۷	۱۳۶۷	۱۱۳۲	۸۳٪	۱۵ (۱٪)	۷۲۹ (۶۹٪)	۶۷ (۶٪)	۲۵۰ (۲۴٪)
دوم	۷۳۰	۶۰۱	۴۵۳	۷۵٪	۱ (۰/۲٪)	۳۱۶ (۷۲٪)	۲۱ (۴/۸٪)	۹۹ (۲۳٪)
جمع								

موارد فوق، مواردی هستند که نیاز به ارتقای وضعیت سیستم شبکه بهداشتی کشور را مطرح می کنند تا بتوان برنامه های بهداشتی را با موفقیت بیشتر در سیستم شبکه اجرا کرد. برخی از خصوصیات ذاتی این «برنامه غربالگری» نیز منجر به ایجاد مشکل در ادغام آن (عملی بودن از نظر اجرایی) در سیستم شبکه بهداشتی کشور می شوند، مانند:

۱- نیاز به مشارکت فعال پزشکان عمومی در سیستم شبکه که خود نیازمند دسترسی بیشتر به پزشکان عمومی در سیستم شبکه و استقرار آموزش مستمر برای سیستم پزشکی در شبکه به علت جابجایی پزشکان خواهد بود.

۲- نیاز به آموزش دقیق جهت ایجاد توان تشخیصی برای شناسایی موارد مشکوک در هر سطح ارجاع که باید بتواند حداقل موارد مثبت کاذب و منفی کاذب را ایجاد کند.

۳- مشکلات مربوط به ادغام بیماری های غیر واگیر مانند:

الف) بروز پایین سرطان ها نسبت به سایر بیماری ها میزان حداقل و حداکثر بروز سرطان پستان درصد هزار نفر جمعیت زن در ۵ قاره به شرح زیر است [۵]: آسیا (۷/۱ - ۹۰/۵) / آمریکای مرکزی و جنوبی (۲۶ - ۹۲/۶) / آفریقا (۹/۵ - ۱۲۷/۷) / آمریکای شمالی (۲۱/۴ - ۱۰۳/۷) / اقیانوسیه (۵۷/۴ - ۹۶/۵)

بنابراین برای تعیین میزان تغییر در پیامد باید جمعیت کثیری را تحت پوشش قرار داد، که این عمل باعث صرف هزینه و منابع وافر است و برای اتخاذ استراتژی مناسب باید میزان صرف منابع را در مقابل تأثیر برنامه غربالگری کاهش مرگ ناشی از این بیماری در نظر گرفت.

ب) افرادی که در معاینه به عنوان مشکوک شناسایی شده اند باید ثبت شده و پی گیری شوند، تا مشخص شود که بیمار هستند یا نه و اگر بیمار هستند، درمان می شوند یا نه و وقوع مرگ در بیماران در چه زمانی واقع می شود. بنابراین همکاری بخش تخصصی (متخصصین جراحی، بیمارستان ها و پاتولوژیست ها) با سیستم شبکه بهداشتی از ملزومات این برنامه است. بخش تخصصی نیز باید امکان ثبت بیماران و پی گیری طولانی مدت آنها را از نظر تعیین میزان بقا داشته باشد.

به طور کلی در سال اول میزان شناسایی موارد بدخیم به تفکیک گروه های سنی ۱۰ ساله عبارت از ۳۰ درصد هزار برای گروه ۳۰-۳۹ ساله، ۱۶ درصد هزار برای گروه ۴۰-۴۹ ساله و صفر درصد هزار برای گروه ۵۰-۵۹ ساله و ۱۵۱ درصد هزار برای گروه ۶۰ ساله و بالاتر است. در همین سال درصد گروه های سنی در کل موارد سرطان عبارت از ۳۴٪ در گروه سنی ۳۰-۳۹ ساله، ۱۱٪ در گروه سنی ۴۰-۴۹ ساله، صفر درصد، در گروه سنی ۵۰-۵۹ ساله و ۵۵٪ در گروه سنی ۶۰ ساله و بالاتر است. توزیع Stage موارد بدخیم عبارت از (I) ۱۱٪، (II) ۳۳٪، (III) ۳۳٪ و (IV) ۲۳٪ است. بنابراین حدود ۴۴٪ سرطان ها در stage (II) و پایین تر بوده است.

درصد stage سرطان پستان به تفکیک گروه های سنی به این ترتیب هستند: در گروه سنی ۳۰-۳۹ ساله، (I) ۳۳٪، (II) ۳۳٪ و (IV) ۳۳٪ است. در گروه سنی ۴۰-۴۹ ساله ۱۰۰٪ سرطان ها در stage (III) بوده و در گروه سنی ۵۰-۵۹ ساله مورد بدخیمی شناسایی نشده است. در گروه سنی ۶۰ سال و بالاتر، (II) ۶۷٪ و (IV) ۳۳٪ بوده است.

در زمان انجام این ارزیابی، هیچگونه اطلاعاتی راجع به گروه های سنی و stage بیماری برای موارد بدخیم برای سال دوم در دسترس نبوده و بنابراین محاسبه میزان های فوق برای این سال مقدور نشد. اطلاعات کلی ارزیابی در جدول شماره ۴ نشان داده شده است.

بحث و نتیجه گیری

قضاوت در خصوص توفیق و یا مشکلات ادغام این برنامه در سیستم شبکه بهداشتی کشور باید با توجه به برخی از شرایط کلی سیستم شبکه انجام شود، که به طور مثال می توان به موارد زیر اشاره کرد:

- ۱- پوشش پایین برنامه ها (به خصوص در شهرها)
- ۲- عدم دسترسی به مشخصات جمعیت شناختی و سرشماری جمعیت تحت پوشش در شهرها
- ۳- ریزش افراد در حین پی گیری
- ۴- عدم اطلاع و دسترسی به داده های پیامد (Outcome)
- ۵- عدم جامعیت فرم های جمع آوری داده ها
- ۶- عدم وجود و یا عدم جامعیت سیستم ارزشیابی و پایش

جدول شماره ۴- معیارهای ارزیابی برنامه ادغام غربالگری سرطان پستان در سیستم مراقبت های اولیه بهداشتی کشور،

۷۸-۱۳۷۷

معیار ارزشیابی	شاخص ها	روش اندازه گیری و مقادیر
قابلیت اجرا (Feasibility)	مقبولیت (Acceptability) شامل: ۱- آسان و بی عارضه بودن روش غربالگری ۲- پوشش برنامه (Response Rate)	۱- از نظر علمی معاینه بالینی پستان، بدون عارضه، آسان و نسبتاً ارزان است. ۲- پوشش: ۶۶٪ در سال اول - ۵۳٪ در نیمه اول سال دوم
اثربخشی (Effectiveness)	هزینه / کارایی (منابع صرف شده برای شناسایی یک بیمار)	کل هزینه های (بالفعل و بالقوه) برنامه = $\frac{\text{کل بیماران شناسایی شده}}{\text{اندازه گیری در صورت نیاز}}$ • کلیه هزینه های افراد مثبت کاذب و کلیه هزینه های درمانی بیماران شناخته شده نیز باید برای محاسبه شاخص هزینه - کارایی در نظر گرفته شود.
	نسبت بیماران تشخیص داده شده	• سال اول: نسبت موارد بدخیم به کل جمعیت معاینه شده (در صد هزار نفر): $\text{Pick-up rate} = 28$ - درصد موارد بدخیم به کل موارد بیوپسی شده: $\text{Positive Predictive Value} = 15\%$ • سال دوم: نسبت موارد بدخیم به کل جمعیت معاینه شده (در صد هزار نفر): $\text{Pick-up rate} = 10$ - درصد موارد بدخیم به کل موارد بیوپسی شده: $\text{Positive Predictive Value} = 2\%$ • PPV برای دو دوره غربالگری معادل ۷٪ به دست آمده است. (کم بودن میزان ها به علت نادر بودن بیماری سرطان است).
	نسبت افراد تست مثبت که پی گیری، تشخیص و درمان شده اند	- افراد ریزش کرده $\text{Nr} = \text{Non response}$ • سال اول: پی گیری افراد تست مثبت $(1 - \text{Nr}) = 92\%$ (مراجعه به سطح دوم یا پزشک عمومی) و ۲۵٪ (مراجعه به سطح سوم یا جراح) - نسبت موارد بدخیم به کل مشکوکین سطح اول $= 1 / (11540 / 17)$ • سال دوم: پی گیری افراد تست مثبت $(1 - \text{Nr}) = 77\%$ (مراجعه به سطح دوم) و ۴۵٪ (مراجعه به سطح سوم) - نسبت موارد بدخیم به کل مشکوکین سطح اول $= 1 / (3841 / 5)$ • اطلاعات موارد تشخیص داده شده توسط جراح، از نظر درمانی در دسترس نیست.
	میزان کاهش مرگ اختصاصی در بیماران شناسایی شده در برنامه غربالگری	• مقایسه میزان مرگ اختصاصی در بیماران شناسایی شده توسط غربالگری با میزان مرگ اختصاصی در بیماران شناسایی شده با علائم بیماری (گروه کنترل) • این شاخص به علت عدم دسترسی به داده های گروه کنترل، قابل اندازه گیری نیست.
	میزان کاهش Stage سرطان های پستان شناخته شده در غربالگری نسبت به Stage سرطان های شناخته شده با علائم	Stage ها در سال اول: (IV) ۲۳٪ و (III) ۳۳٪ و (II) ۳۳٪ و (I) ۱۱٪ Stage های سال دوم در دسترس نیستند. • مقایسه Stage های فوق با Stage بیماران شناسایی شده با علائم (گروه کنترل) به علت عدم دسترسی به گروه کنترل مقدور نیست.
	درصد بیماران سرطانی که توسط غربالگری شناخته شده اند	• تعیین نسبت (درصد) بیماران شناسایی شده توسط غربالگری در کل موارد سرطان ثبت شده، به علت فقدان سیستم ثبت سرطان مقدور نیست.

- چگونه می توان ارتباط شبکه های بهداشتی را با بخش درمان (جهت دسترسی به داده های پیامد در بیماران) افزایش داد؟
- چگونه می توان با توجه به موارد مثبت کاذب فراوان به علت بروز پایین سرطان (در مقایسه با سایر بیماری ها) و میزان ریزش یا عدم مراجعه موارد مشکوک، "هزینه- اثربخشی" مناسب برای این برنامه ایجاد کرد؟
- چگونه می توان بار آموزشی فراوانی را که این برنامه برای سیستم شبکه ایجاد می کند روا (Valid) و پایا (Reliable) کرد؟

طبق نتایج فوق، سیستم شبکه بهداشتی به علت مشکلات ساختاری در اجرای برنامه موفق نبوده است. میزان پوشش برنامه غربالگری مناسب نبوده و به مرور زمان کاهش داشته و گروه های سنی مناسب را نیز تحت پوشش قرار نداده است. ریزش زیاد افراد مشکوک به توده پستان در مراحل مختلف نشان دهنده این است که سیستم شبکه بهداشتی امکان حفظ موارد مشکوک را نداشته است. این افراد یا مثبت کاذب و یا مبتلا به سرطان پستان بوده و به علت نشان دار شدن به یک بیماری وخیم با بیشترین احتمال به سایر بخش های بهداشت و درمان مراجعه کرده و متحمل هزینه های تشخیصی شده و در ضمن اطلاعات تشخیصی و درمانی آنها نیز غیر قابل دستیابی شده است. به طور کلی تمامی شاخص های اثر بخشی این برنامه به علت فقدان گروه کنترل غیر قابل اندازه گیری است، لذا سیاست گذاران برنامه های بهداشتی باید در نظر داشته باشند که انجام برنامه های غربالگری سرطان در این کشور به علت هزینه های گزاف آن (ناشی از نیاز به تحت پوشش قرار دادن جمعیت های بزرگ و نیاز به پی گیری آنها) و به علت خطیر بودن بیماری که نیازمند مدیریت صحیح پی گیری موارد منفی کاذب و موارد مثبت کاذب است، باید از نظر اثربخشی برنامه غربالگری قابل بررسی باشند. فقدان برنامه ثبت سرطان در این کشور امکان تعیین اثربخشی برنامه های غربالگری را غیر ممکن می سازد و به طور کلی به نظر می رسد که اولین گام جهت کنترل هر گونه سرطان در این کشور عبارت از برنامه ریزی جهت راه اندازی سیستم ثبت جمعیتی سرطان است.

به طور کلی سیاست گذاران قبل از طراحی هر نوع برنامه غربالگری باید پاسخ روشنی برای سئوالات ذیل داشته باشند:
۱- آیا معاینه بالینی پستان، روش غربالگری مناسبی برای کاهش میزان مرگ زنان مبتلا به سرطان پستان است؟
- آیا به علت هزینه زیاد ماموگرافی در کشورهای در حال توسعه، می توان طبق توصیه سازمان جهانی بهداشت، از معاینه بالینی پستان به عنوان روش غربالگری سرطان پستان استفاده کرد؟
- آیا می توان معاینه بالینی پستان را نه به عنوان یک روش غربالگری، بلکه به عنوان روشی جهت ارائه یک خدمت (care) برگزید؟ آیا عدم اندازه گیری میزان کاهش مرگ در بیماران شناخته شده توسط معاینه بالینی پستان، ایجاد مسایل اخلاقی نمی کند؟
۲- آیا غربالگری روش مناسبی برای کنترل سرطان پستان در کشور ما است؟
- آیا فقدان سیستم ثبت سرطان، مانع انجام روش های غربالگری جمعیتی سرطان نمی شود؟
- آیا انجام غربالگری در گروه های پر خطر، امکان موفقیت غربالگری را افزایش نمی دهد؟
- آیا «آموزش خودآزمایی پستان به جمعیت» می تواند به همان میزان «ارائه خدمات در سطوح شبکه» منجر به شناسایی موارد بدخیم شود؟
- آیا تأکید بر آموزش معاینه بالینی پستان و خود آزمایی پستان در دوره آموزشی پزشکی و تشکیل دوره های بازآموزی می تواند کمیت و کیفیت ارائه این خدمات در بخش تخصصی را افزایش دهد؟
۳- آیا غربالگری سرطان پستان با موفقیت قابل ادغام در سیستم خدمات بهداشتی کشور است؟
- آیا سیستم شبکه با مشخصات کنونی (مانند: مشکل پوشش در شهرها، عدم توان در پی گیری دقیق بیماران به خصوص در شهرها، عدم وجود سیستم پایش و ارزشیابی منسجم) قابلیت پذیرش برنامه را دارد؟
- چگونه می توان پوشش برنامه را در گروه های سنی بالا، افزایش داد؟

تشکر و قدردانی

نویسندگان بر خود لازم می دانند که از زحمات طراحان و اجرا کنندگان «طرح پایلوت ادغام غربالگری سرطان پستان در سیستم مراقبت های بهداشتی اولیه»، آقای دکتر ایرج حریرچی، خانم دکتر ماندانا ابراهیمی، خانم پریسا حاج سید عزیزی، آقای دکتر بهرام دلاور، آقای دکتر غلامحسین صدری،

منابع

- 1- Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancer. International Journal of Cancer. 1999; 80: 821-41
- 2- Murphy GP, Holleb AL. Cancer statistics. CA-A Cancer Journal for Clinicians 1998; 48:1-5
- 3- Jan Stjernsward. National cancer control programs: Policies and managerial guideline. WHO: Geneva, 1995
- 4- Shapiro S, Coleman EA, Broeders M, et al. Breast cancer screening programs in countries: current policies, administration and guidelines.

International Journal of Epidemiology 1998; 27: 735-42

5- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al. Cancer incidence in five continents. 5st Edition, France: IARC Scientific Puplicaton, 1997

۶- حریرچی ایرج، ابراهیمی ماندانا، حاج سید عزیزی پریسا، دلاور بهرام، صدری غلامحسین، زاهدی محمد رضا، خلاصه مقالات سمینار سالیانه انستیتو کانسر دانشگاه علوم پزشکی تهران ۱۳۷۷، ۱۹-۱۸

