

بررسی فراوانی نئوپلازی‌های اینتراپیتلیال گردن رحم با درجه بالا (CIN 2,3) در مراجعین آلوده به ویروس پاپیلوما‌ی انسانی پرخطر ناشایع

فهمیه ثابت^۱، فریبا بهنام‌فر^۱، نرجس خلیلی^۲، فرناز بابا حاجی‌میبدی^{۱*}

مقاله پژوهشی

مقدمه: علی‌رغم رابطه معنی‌دار بین ساب تایپ‌های ۱۶ و ۱۸ پاپیلوما ویروس و موارد شدید کانسر سرویکس، بررسی میزان فراوانی نئوپلازی‌های اینتراپیتلیال گردن رحم با درجه بالا در مراجعین آلوده به ویروس پاپیلوما‌ی انسانی پرخطر غیر از انواع ۱۶ و ۱۸ در جامعه ایرانی کمتر انجام شده است.

روش بررسی: در این مطالعه مقطعی، مراجعه‌کنندگان به درمانگاه اونکولوژی بیمارستان شهید بهشتی اصفهان با تست مثبت HPV-typing به روش کوباس تست، پاپیلوما ویروس‌های پرخطر در سال ۱۳۹۷ به روش نمونه‌گیری آسان انتخاب شدند. از افراد در ابتدا پاپاسمیر به روش معمول گرفته شد، سپس تحت کولپوسکوپی قرار گرفتند و از ضایعه ضایعات طی کولپوسکوپی بیوپسی انجام شد. در صورت نرمال بودن کولپوسکوپی به صورت تصادفی بیوپسی از ۴ کوادران (ساعات ۳، ۹، ۶) گرفته شد و در صورت نیاز، تحت اندوسرویکال کورتاژ قرار گرفتند. نمونه‌برداری‌ها توسط پاتولوژیست واحد، بررسی و فراوانی CIN2 و CIN3 گزارش شد. برای مقایسه متغیرهای کمی آزمون ANOVA انجام شد. برای مقایسه متغیرهای کیفی نیز از آزمون مربع کای استفاده شد. برای تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها از نرم‌افزار SPSS version 16 استفاده شد. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج: در این پژوهش، آنالیزها روی ۱۰۵ نفر مبتلا به HPV پرخطر غیر از ۱۶ و ۱۸ انجام شد. در بیوپسی انجام شده بر اساس روش تشخیصی استاندارد، شیوع فرم شدید ضایعات پیش سرطانی (CIN 2,3) ۹/۶ درصد بود و شایع‌ترین نوع HPV در مبتلایان به CIN 2,3 نوع ۵۲ با فراوانی ۴۰ درصد و نوع ۵۸ با فراوانی ۳۰ درصد بود. **نتیجه‌گیری:** با توجه به شیوع قابل توجه ضایعات شدید (پیش سرطانی) در این بیماران ضرورت بازنگری پروتکل‌های فعلی توصیه می‌شود.

واژه‌های کلیدی: ویروس پاپیلوما‌ی انسانی، نئوپلازی‌های اینتراپیتلیال، گردن رحم

ارجاع: ثابت فهمیه، بهنام‌فر فریبا خلیلی نرجس، بابا حاجی‌میبدی فرناز. بررسی فراوانی نئوپلازی‌های اینتراپیتلیال گردن رحم با درجه بالا (CIN 2,3) در مراجعین آلوده به ویروس پاپیلوما‌ی انسانی پرخطر ناشایع. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

۱۴۰۰؛ ۲۹ (۱۱): ۴۲۹۹-۴۳۱۱

۱- گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

۲- گروه پزشکی اجتماعی و خانواده، مرکز تحقیقات طب پیشگیری و سلامت جمعیت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۹۱۳۳۰۳۰۸۳۵، پست الکترونیکی: farnazmeibodi@yahoo.com، صندوق پستی: ۸۱۷۴۶۷۳۴۶۱

مقدمه

ویروس پاپیلوما‌ی انسانی در حدود ۹۰ درصد موارد کانسر سرویکس و ۵۰ درصد موارد کارسینوم واژن قابل شناسائی است (۱). پنجاه درصد جوانان، شامل زنان از لحاظ جنسی فعال با انواع این ویروس مواجه می‌شوند که در برخی از آنان، احتمال ترانسفورماسیون به کانسر وجود دارد (۲). در واقع، دو نوع HPV تحت عنوان تیپ‌های ۱۶ و ۱۸ از سوی سازمان جهانی بهداشت به عنوان فاکتورهای خطر برای بروز کانسر معرفی شده‌اند (۳). از لحاظ تظاهرات بالینی، عفونت HPV اساساً بی‌علامت بوده (۴) و بدون هیچ شواهدی به راحتی بین افراد در حال انتقال است. ویروس نهفته با روش‌های مولکولی و از طریق کولپوسکوپی قابل شناسایی است (۵). گاه، بروز عود این عفونت را سال‌ها بعد از بهبودی بروز می‌کند و جالب اینکه همین ویروس‌ها احتمال تغییرات دیسپلاستیک و کانسریک بالائی نیز دارند (۶). از این تعداد کثیر، تعداد محدودی در ضایعات بدخیم قابل شناسائی بوده‌اند که می‌توان به تیپ‌های ۱۶، ۲۶، ۲۷، ۳۰، ۳۱، ۳۳ تا ۳۵، ۳۹، ۴۰، ۴۲ تا ۴۵، ۵۱ تا ۵۹، ۶۱، ۶۲، ۶۴، ۶۶ تا ۶۹ و ۷۱ تا ۷۴ اشاره کرد (۸، ۷، ۵). سرطان دهانه رحم دومین عامل شایع مرگ زنان در سراسر دنیاست. این بیماری باعث مرگ نزدیک به سیصد هزار نفر سالیانه، به ویژه در کشورهای در حال توسعه می‌شود. بیش از ۸۰ درصد مرگ‌های ناشی از دهانه سرطان رحم در کشورهای در حال توسعه اتفاق می‌افتد (۹). مطالعات انجام شده در ایران در مورد چگونگی و میزان شیوع ضایعات پیش‌سرطانی در مبتلایان به عفونت پاپیلوما ویروس پرخطر غیر از انواع ۱۶ و ۱۸ بسیار محدود بود، لذا این مطالعه به منظور بررسی میزان شیوع نتوپلازی‌های اینترا‌اپیتلیال گردن رحم با درجه بالا CIN 2,3 در افرادی که مبتلا به HPV‌های پرخطر غیر از انواع ۱۶ و ۱۸، طراحی شد. بر اساس آخرین دستورالعمل ASCO (American Society of Clinical Oncology)، در صورت مثبت بودن از نظر HPV پرخطر غیر از انواع ۱۶ و ۱۸، باید تست HPV سال آینده تکرار شود. با توجه به عدم دسترسی به نتایج مطالعات احتمالی در مورد فراوانی CIN 2,3

منطقه‌ای در کشور به خصوص در بیماران آلوده به انواع پرخطر غیر از انواع ۱۶ و ۱۸ و تفاوت‌های منطقه‌ای این فراوانی، شیوع بالای این بیماری و وقفه یک ساله تست که موجب پیشرفت CIN 2,3 به سمت کانسر تهاجمی می‌شود، ضرورت مشخص کردن فراوانی این بیماری به صورت منطقه‌ای بیش از پیش احساس شد تا در صورت دستیابی به نتایج بالا بودن میزان این بیماری، توصیه‌های لازم برای تشخیص سریعتر این ضایعات انجام و نسبت به بازنگری پروتکل‌ها و اصلاح آن‌ها بر اساس میزان فراوانی منطقه‌ای و کولپوسکوپی فوری به جای تکرار تست سال آینده اقدام شود.

روش بررسی

در این مطالعه مقطعی تحلیلی، کلیه خانم‌های مراجعه‌کننده از مهر ۹۷ تا آذر ماه سال ۹۸ به درمانگاه اونکولوژی بیمارستان شهید بهشتی اصفهان با علامت مثبت در تست HPV-typing (به روش کوباس) پاپیلوما ویروس‌های پرخطر شامل انواع ۳۱، ۳۳، ۳۵، ۳۹، ۴۵، ۵۱، ۵۲، ۵۶، ۵۸، ۵۹، ۶۶ و ۶۸ وارد مطالعه شدند. نمونه‌گیری به صورت در دسترس انجام شد. تمام بیماران واجد شرایط وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود شامل جنسیت زن، مثبت بودن تست از نظر HPV‌های پرخطر غیر از انواع ۱۶ و ۱۸ و تمایل به شرکت برای این طرح بود. معیارهای خروج عبارت بودند از ابتلا به پاپیلوما ویروس نوع ۱۶ و ۱۸ و کم‌خطر اختلالات روانی شدید یا درمان نشده، اختلالات نورولوژیک شدید و دمانس و عدم تمایل به شرکت در مطالعه در ابتدا، شرایط مطالعه برای تمامی واجدین شرایط توسط مجری طرح توضیح داده شد، سپس با اخذ رضایت آگاهانه این افراد نسبت به بررسی آن‌ها اقدام شد. اطلاعات دموگرافیک در چک‌لیستی که به این منظور طراحی شده بود، ثبت گردید. از تمامی شرکت‌کنندگان ابتدا پاپ‌اسمیر به روش conventional گرفته شد و سپس تحت کولپوسکوپی قرار گرفتند و در صورت وجود هر ضایعه gross یا مشکوک طی کولپوسکوپی در سرویکس بیوپسی از آن ضایعه انجام شد. حساسیت پاپ‌اسمیر به روش conventional ۵۱٪ و ویژگی آن ۶۶٪ است. ارزش اخباری مثبت این تست ۹۶٪ و ارزش اخباری منفی آن ۸٪ و

برای شرکت در پژوهش حق انتخاب داده شد. به واحدهای مورد پژوهش اطمینان داده شد که کلیه اطلاعات اخذ شده محرمانه خواهد ماند و در صورت تمایل نتایج پژوهش در اختیار آن‌ها قرار داده خواهد شد.

ملاحظات اخلاقی

طرح در کمیته اخلاق دانشکده پزشکی اصفهان تایید شد و کد اخلاق طرح IR.MUI.MED.REC.1398.332 به آن تعلق گرفت.

نتایج

میانگین شاخص توده بدنی در مشارکت کنندگان $24/87 \pm 3/5$ بود. تنها $3/8$ درصد از شرکت کنندگان میزان درآمد خود را ذکر کرده بودند لذا محاسبه میانگین به دلیل وجود تعداد زیادی داده گمشده امکان پذیر نبود. از لحاظ گراوید، میانگین گراوید بیماران برابر $0/95 \pm 1/97$ بود. میانگین سنی اولین بارداری برابر $4/2 \pm 23/31$ سال و در محدوده ۱۴ تا ۳۵ سال برآورد شد. میانگین سنی اولین مقاربت نیز برابر $3/9 \pm 20/82$ سال و در محدوده ۱۳ تا ۳۶ سال بود.

یافته‌های مربوط به عفونت HPV

نتایج پاپ‌اسمیر ۱۰۵ شرکت کننده در تست HPV نشان داد $72/4$ درصد دارای وضعیت نرمال، $13/3$ درصد با شواهد ASCUS، 1 درصد با شواهد ASC-H، $12/4$ درصد با شواهد LSIL و همچنین 1 درصد با شواهد HSIL بودند. در میان 105 نفر بررسی شده از نظر تایپ HPV، $9/5$ درصد دارای تیپ LR/HR و $90/5$ درصد دارای تیپ HR بودند. همچنین از میان 127 نفر مشارکت کننده اولیه $17/3$ درصد دارای انواع 16 و 18 به همراه سایر انواع پرخطر بودند که از مطالعه خارج شده و از محاسبات حذف شدند. در میان این 22 مورد فقط یک مورد دارای CIN 1 و بقیه موارد نرمال بودند. از میان 105 نفر مبتلا به سایر انواع پرخطر HPV (غیر از 16 و 18) کولپوسکوپی در 37 مورد ($35/2\%$) غیر طبیعی و در 68 مورد طبیعی ($64/8\%$) گزارش شد. در 71 نفر ($67/6\%$) اندوسریکال کورتاژ انجام نشده بود. در 13 نفر ($12/4\%$) نتیجه این کورتاژ

دقت آن 92% است (10). در صورت نرمال بودن کولپوسکوپی به صورت راندوم بیوپسی از 4 کوادران (ساعات 12 ، 3 ، 9 ، 6) گرفته شد و در صورت نیاز (کولپوسکوپی unsatisfactory یا پاپ‌اسمیر HSIL or AGC)، تحت اندوسرویکال کورتاژ قرار گرفتند. نمونه برداری‌ها برای بررسی به آزمایشگاه پاتولوژی واحدی منتقل و فراوانی CIN2 و CIN3 اندازه گیری شد. در این پژوهش، 134 نفر وارد مطالعه شدند. بر اساس انجام HPV typing، 5 مورد به علت عدم رضایت و 2 مورد به علت ناکافی بودن اطلاعات و 22 مورد مبتلا به نوع 16 و 18 همراه با انواع پرخطر دیگر بودند، که از مطالعه حذف شدند. لذا آنالیزهای ما بر روی 105 نفر که مبتلا به HPV پرخطر غیر از 16 و 18 بودند، انجام شد.

حجم نمونه: روش نمونه‌گیری به صورت در دسترس بوده و تمام بیماران واجد شرایط ورود به مطالعه، وارد مطالعه شدند تا حجم نمونه محاسبه شده، تکمیل گردد. با توجه به شیوع پاپیلوما ویروس‌های پرخطر در ضایعات پرنئوپلاستیک و نئوبلاستیک گردن رحم در یک مطالعه، شیوع حدود 47 درصد در نظر گرفته شد (11). با در نظر گرفتن خطای نوع اول $\alpha=0/05$ و دقت مطالعه $d=0/1$ و $Z=1/96$ با استفاده از فرمول حجم نمونه معادل 96 نفر به دست آمد. با احتساب ریزش 5 درصدی حجم نمونه 100 به دست آمد.

تجزیه و تحلیل آماری

برای توصیف متغیرهای کمی از صورت میانگین و انحراف معیار و برای متغیرهای کیفی از درصد استفاده شد. برای مقایسه متغیرهای کمی آزمون ANOVA انجام شد. مقایسه بین متغیرهای کیفی نیز با استفاده از آزمون مربع کای Chi-square test انجام شد. برای تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها از نرم افزار SPSS version 16 استفاده شد. سطح معنی داری کمتر از $0/05$ در نظر گرفته شد.

ملاحظات اخلاقی

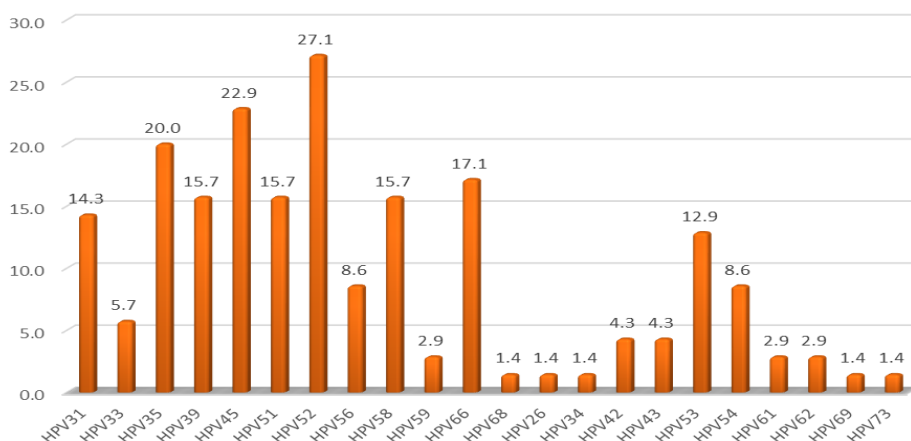
از تمامی افراد مورد پژوهش رضایت کتبی اخذ شد و قبل از مداخله در مورد مطالعه روی آن‌ها اطلاعات کافی داده شد. اهداف پژوهش و اهمیت آن به افراد توضیح داده شد. به آن‌ها

تحلیل‌ها انجام شد. با آزمون ANOVA تفاوت معنی‌داری بین میانگین سن وجود داشت ($P=0/042$) البته با مقایسه تیمارها به روش LSD این تفاوت مربوط به زیر گروه بیوپسی نرمال و CIN 1 بود. بین میانگین سنی گروه CIN 2,3 با دو گروه دیگر تفاوت معنی‌داری دیده نشد. میانگین سنی اولین مقاربت ($P=0/69$)، سن اولین بارداری ($P=0/69$) و شاخص توده بدنی ($P=0/34$) نیز در بین گروه‌ها از نظر آماری معنی‌دار نبود. جدول ۱ ویژگی‌های دموگرافیک بیماران مبتلا به HPV‌های پرخطر غیر از ۱۶ و ۱۸ بر حسب سه طبقه‌بندی بیوپسی استاندارد نشان می‌دهد. جداول ۲ و ۳ نتایج کولپوسکوپی و کورتاژ اندوسرویکال را در سه گروه ارائه شده است. در کولپوسکوپی ۷۰ درصد از موارد CIN 2,3 غیرطبیعی گزارش شده بود. نتایج HPV typing نشان داد که ۲۰ درصد از موارد گروه CIN 2,3 همزمان HPV نوع پرخطر و کم‌خطر و ۸۰ درصد دارای بیوپسی نوع پرخطر بودند (جدول ۴). جدول ۵ فراوانی سه طبقه‌بندی بیوپسی استاندارد بر حسب جواب پاپ‌اسمیر در بیماران مبتلا به HPV‌های پرخطر غیر از ۱۶ و ۱۸ نشان می‌دهد.

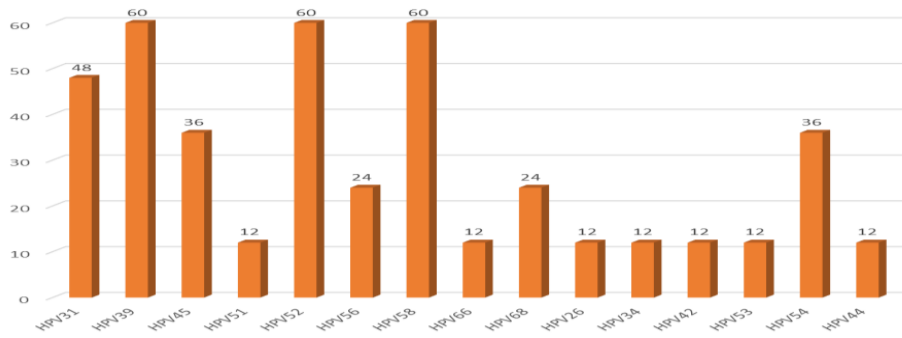
نرمال، در ۱۹ نفر (۱/۱۸٪) التهاب حاد و در ۲ نفر (۱/۹٪) دیسپلازی خفیف گرید ۱ گزارش شده بود. در بیوپسی انجام شده بر اساس روش تشخیصی استاندارد، ۷۰ مورد (۶۶/۷٪) نرمال بودند، ۲۵ مورد (۲۳/۸٪) دارای CIN 1، ۷ مورد (۶/۷٪) دارای CIN 2 و ۳ مورد (۲/۹٪) دارای CIN 3 بودند. بنابراین، شیوع فرم شدید (CIN 2,3) برابر ۱۰ مورد (۹/۶٪) بود. شایع‌ترین نوع HPV در مشارکت‌کنندگان با جواب نهایی بافت‌شناسی نرمال عبارت بود از انواع ۵۲ با ۱۹ مورد (۲۷/۱٪)، نوع ۴۵ با ۱۶ مورد (۲۲/۸٪)، نوع ۳۵ با ۱۴ مورد (۲۰٪) و نوع ۶۶ با ۱۲ مورد (۱۷/۱٪). نمودار ۱ توزیع فراوانی انواع HPV غیر از ۱۶ و ۱۸ را در گروه بیوپسی نرمال نشان می‌دهد. نمودارهای ۲ و ۳ فراوانی انواع HPV غیر از ۱۶ و ۱۸ را در کسانی که CIN 1 و CIN 2,3 داشتند نشان می‌دهد. شایع‌ترین نوع HPV در مبتلایان به CIN 1 انواع ۳۹ و ۵۲ و ۵۸ با فراوانی برابر هر کدام ۶۰ درصد و شایع‌ترین نوع HPV در مبتلایان به CIN 2,3 نوع ۵۲ با فراوانی ۴۰ درصد و نوع ۵۸ با فراوانی ۳۰ درصد بود.

نتایج بیوپسی بر اساس ویژگی‌های اولیه

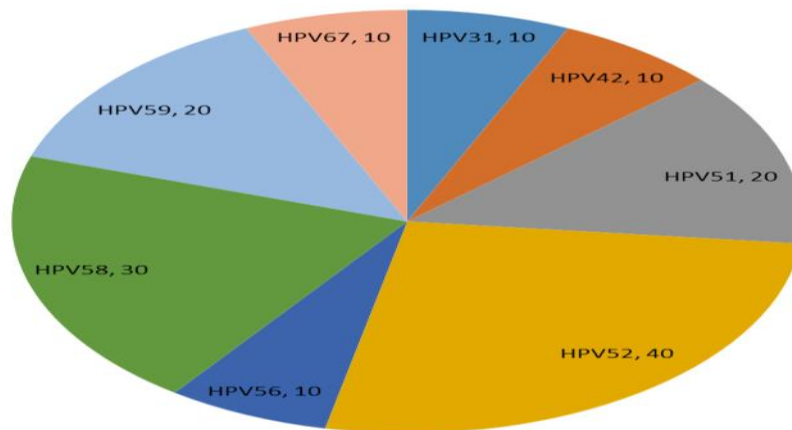
بر اساس نتایج بیوپسی استاندارد یافته‌ها به سه دسته نرمال، CIN 1 (خفیف) و فرم شدید (CIN 2,3) تقسیم کرده و



نمودار ۱: توزیع فراوانی انواع HPV غیر از ۱۶ و ۱۸ در افراد دارای بیوپسی نرمال (n=70)



نمودار ۲: توزیع فراوانی انواع HPV غیر از ۱۶ و ۱۸ در افراد دارای بیوپسی CIN I (n=۲۵)



نمودار ۳: توزیع فراوانی انواع HPV غیر از ۱۶ و ۱۸ در افراد دارای بیوپسی CIN II-III (n=۱۰)

جدول ۱: ویژگی‌های دموگرافیک بیماران مبتلا به HPV های پرخطر غیر از ۱۶ و ۱۸ بر حسب سه طبقه بندی بیوپسی استاندارد (n=۱۰۵)

متغیر	نرمال	CIN I	CIN II,III	P
سطح تحصیلات	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
بی سواد	۰ (۰)	۱ (۴/۳)	۰ (۰)	۰/۰۳۲
ابتدائی	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	
راهنمایی و متوسطه	۲ (۲/۹)	۳ (۱۳)	۰ (۰)	
دیپلم و فوق دیپلم	۳۶ (۵۲/۹)	۸ (۳۴/۸)	۴ (۴۰)	
لیسانس	۲۱ (۳۰/۹)	۸ (۳۴/۸)	۲ (۲۰)	
فوق لیسانس	۳ (۴/۴)	۳ (۱۳)	۳ (۳۰)	
دکتری	۱ (۱/۵)	۰ (۰)	۱ (۱۰)	
وضعیت شغلی				۰/۰۷۷
خانه‌دار	۳۸ (۵۷/۶)	۱۵ (۶۲/۵)	۶ (۶۰)	
کارمند	۱۱ (۱۶/۷)	۶ (۲۵)	۰ (۰)	
آزاد	۸ (۱۲/۱)	۲ (۸/۳)	۲ (۲۰)	
آرایشگر	۵ (۷/۹)	۱ (۴/۲)	۰ (۰)	
معلم	۳ (۴/۵)	۰ (۰)	۰ (۰)	
دانشجو	۱ (۱/۵)	۰ (۰)	۲ (۲۰)	
نوع زایمان				۰/۰۹۳

طبیعی	۲۵(۴۱/۷)	۴(۱۸/۲)	۱(۱۴/۳)
سزارین	۱۸(۳۰)	۶(۲۷/۳)	۰(۰)
هر دو	۳(۵)	۰(۰)	۰(۰)
سابقه سقط	۰/۷۴۶		
دارد	۲۰(۲۸/۶)	۷(۲۸)	۴(۴۰)
ندارد	۵۰(۷۱/۴)	۱۸(۷۲)	۶(۶۰)
وضع تاهل	۰/۱۳۱		
ازدواج نکرده (unmarried)	۲(۲/۹)	۰(۰)	۲(۲۰)
متاهل	۵۷(۸۲/۶)	۱۸(۷۵)	۷(۷۰)
مطلقه	۹(۱۳)	۵(۲۰/۸)	۱(۱۰)
بیوه	۱(۱/۴)	۱(۴/۲)	۰(۰)
دور بودن همسر بیش از ۷ شب در ماه	۰/۴۷۸		
بله	۳۱(۴۹/۲)	۸(۳۴/۸)	۴(۵۰)
خیر	۲۳(۵۰/۸)	۱۵(۶۲/۵)	۴(۵۰)
تنها همسر فعلی شوهر	۰/۷۴۲		
بله	۵۷(۸۶/۴)	۲۲(۸۸)	۷(۷۷/۸)
خیر	۹(۱۳/۶)	۳(۱۲)	۲(۲۲/۲)
رابطه جنسی شوهر با پارتنر دیگر	۰/۲۱۱		
بله	۲۰(۳۱/۳)	۸(۳۲)	۰(۰)
خیر	۴۴(۶۸/۸)	۱۷(۶۸)	۷(۱۰۰)
روش‌های پیشگیری	۰/۷۸۱		
OCP	۱(۱/۵)	۱(۴/۲)	۱(۱۰)
IUD	۲(۲/۹)	۱(۴/۲)	۰(۰)
طبیعی	۳۸(۵۵/۹)	۱۲(۵۰)	۷(۷۰)
کاندوم	۱۲(۱۷/۶)	۶(۲۵)	۲(۲۰)
و طبیعی IUD	۱(۱/۵)	۰(۰)	۰(۰)
کاندوم و طبیعی	۷(۱۰/۳)	۰(۰)	۰(۰)
و کاندوم OCP	۱(۱/۵)	۰(۰)	۰(۰)
سایر	۵(۷/۴)	۴(۱۶/۷)	۰(۰)
ازدواج دوم یا بیشتر	۰/۵۱۴		
مثبت	۷(۱۰/۶)	۲(۸/۳)	۲(۱۸/۲)
منفی	۵۹(۸۳/۴)	۲۲(۹۱/۷)	۷(۷۷/۸)
پاپ‌اسمیر منظم	۰/۵۷۳		
بله	۱۷(۵۶/۷)	۶(۴۰)	۳(۵۰)
خیر	۱۳(۴۳/۳)	۹(۶۰)	۳(۵۰)
وضعیت مصرف سیگار	۰/۰۱۷		
Current	۶(۸/۷)	۷(۲۸)	۱(۱۰)
Ex-smoker	۰(۰)	۰(۰)	۱(۱۰)
Passive	۲۶(۳۷/۷)	۸(۳۲)	۳(۳۰)
Never	۳۷(۵۳/۶)	۱۰(۴۰)	۵۰(۵۰)
مصرف قلبان	۰/۶۱۲		
بله	۱۸(۲۶/۱)	۸(۳۲)	۴(۴۰)
خیر	۵۱(۷۳/۹)	۱۷(۶۸)	۶(۶۰)

۰/۷۹۹	سابقه قبلی هرپس		
	مثبت	۳(۴/۳)	۱(۴)
	منفی	۶۶(۹۵/۷)	۱۰(۱۰۰)
۰/۳۵۵	سابقه قبلی واکسیناسیون علیه HPV		
	مثبت	۰(۰)	۰(۰)
	منفی	۴۴(۶۳/۸)	۴(۴۰)
۰/۶۴۴	سابقه قبلی سایر کانسرها		
	مثبت	۱۵(۲۱/۷)	۶(۲۴)
	منفی	۵۴(۷۸/۳)	۹(۹۰)
۰/۶۱۶	شکم و لگن سابقه قبلی جراحی		
	مثبت	۳۷(۵۳/۶)	۱۱(۴۴)
	منفی	۳۲(۶۴/۴)	۴(۴۰)
۰/۴۶۲	سابقه زگیل تناسلی در خود فرد		
	بله	۳(۴/۴)	۰(۰)
	خیر	۶۵(۹۵/۶)	۹(۱۰۰)
۰/۵۷۴	سابقه زگیل تناسلی در شریک جنسی		
	بله	۱۵(۲۲/۱)	۷(۲۸)
	خیر	۵۳(۷۷/۹)	۸(۸۸/۹)
	سابقه سایر بیماری های آمیزشی		
۰/۱۴۴	بله	۲(۲/۹)	۳(۱۲)
	خیر	۶۷(۹۷/۱)	۱۰(۱۰۰)

جدول ۲: نتایج کولپوسکوپی بیماران مبتلا به HPV های پرخطر غیر از ۱۶ و ۱۸ بر حسب سه طبقه بندی بیوپسی استاندارد (n=۱۰۵)

نتایج کولپوسکوپی بیوپسی استاندارد	نرمال تعداد (درصد)	غیر نرمال تعداد (درصد)	کل تعداد (درصد)
نرمال	۵۳(۷۵/۷۰)	۱۷(۲۴/۳)	۷۰(۱۰۰)
CIN I	۱۲(۴۸)	۱۳(۵۲)	۲۵(۱۰۰)
CINII,III	۳(۳۰)	۷(۷۰)	۱۰۰(۱۰۰)

جدول ۳: نتایج کورتاژ اندوسرویکال بیماران مبتلا به HPV های پرخطر غیر از ۱۶ و ۱۸ بر حسب سه طبقه بندی بیوپسی استاندارد (n=۱۰۵)

کورتاژ اندوسرویکال بیوپسی استاندارد	ندارد تعداد (درصد)	نرمال تعداد (درصد)	التهاب حاد تعداد (درصد)	دیسپلازی خفیف گرید I تعداد (درصد)	کل تعداد (درصد)
نرمال	۴۹(۷۰)	۶(۸/۶)	۱۴(۲۰)	۱(۱/۴)	۷۰(۱۰۰)
CIN I	۱۶(۶۴)	۳(۱۲)	۵(۲۰)	۱(۴)	۲۵(۱۰۰)
CINII,III	۶(۶۰)	۴(۴۰)	۰(۰)	۰(۰)	۱۰(۱۰۰)

جدول ۴: انواع HPV بیماران مبتلا به HPV های پرخطر غیر از ۱۶ و ۱۸ بر حسب سه طبقه‌بندی بیوپسی استاندارد (n=۱۰۵)

کل تعداد (درصد)	HR (High Risk) تعداد (درصد)	HR+LR (High Risk+Low Risk) تعداد (درصد)	انواع HPV بیوپسی استاندارد
۷۰(۱۰۰)	۶۵(۹۲/۹)	۵(۷/۱)	نرمال
۲۵(۱۰۰)	۲۲(۸۸)	۳(۱۲)	CIN I
۱۰(۱۰۰)	۸(۸۰)	۲(۲۰)	CINII,III

جدول ۵: فراوانی سه طبقه‌بندی بیوپسی استاندارد بر حسب جواب پاپاسمیر در بیماران مبتلا به HPV های پرخطر غیر از ۱۶ و ۱۸ (n=۱۰۵)

بیوپسی استاندارد پاپاسمیر	نرمال (تعداد/درصد)	CINI (تعداد/درصد)	CINII,III (تعداد/درصد)
نرمال	۵۶(۸۰)	۱۵(۶۰)	۵(۵۰)
ASCUS ¹	۹(۱۲/۹)	۳(۱۲)	۲(۲۰)
ASC-H ²	۱(۱/۱)	۰(۰)	۰(۰)
LSIL ³	۴(۵/۷)	۷(۲۸)	۲(۲۰)
HSIL ⁴	۰(۰)	۰(۰)	۱(۱۰)
کل	۷۰(۱۰۰)	۲۵(۱۰۰)	۱۰(۱۰۰)

1Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance

2Atypical Squamous Cells – High grade

3Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion

4High-grade Squamous Intraepithelial Lesion

بحث

ارتباط پاتوفیزیولوژیک بین انواع ساب‌تایپ‌های ویروس HPV و وقوع کانسر سرویکس در جوامع گوناگون کاملاً شناخته شده است. همچنین، در خصوص رابطه تنگاتنگ بین دو ساب‌تایپ ۱۶ و ۱۸ از ویروس مذکور و موارد شدید کانسر سرویکس نیز مطالعات فراوانی وجود دارد. در این مطالعه مشخص شد که در بیوپسی انجام شده بر اساس روش تشخیصی استاندارد، ۷۰ مورد (۶۶/۷٪) نرمال بودند، ۲۵ مورد (۲۳/۸٪) دارای CIN 1، ۷ مورد (۶/۷٪) دارای CIN 2 و ۳ مورد (۲/۹٪) دارای CIN 3 بودند. بنابراین، شیوع فرم تهاجمی (CIN 2,3) برابر ۱۰ مورد (۹/۶٪) بود. در خصوص شیوع CIN 2,3 مرتبط با HPV غیر از تیپ ۱۶ یا ۱۸ مطالعات بسیار اندکی در سایر جوامع انجام شده است چراکه عمده مطالعات بر روی وقوع کانسر به‌دنبال ساب‌تایپ‌های ۱۶ و ۱۸ انجام شده است. در مطالعه Fröberg و همکاران، برای زنان زیر ۳۰ سال، رابطه معنی‌داری بین ساب‌تایپ‌های غیر ۱۶ و ۱۸

از ویروس با خطر وقوع CIN2+ برقرار نبود اما برای زنان بالای ۳۰ سال، این ساب‌تایپ‌ها برای وقوع CIN2+ عامل خطر ساز شناخته شدند (۱۲) و لذا می‌توان نتیجه گرفت که سن بالا در این مطالعات به عنوان فاکتور خطر برای وقوع CIN با درجه بالا به دنبال ساب‌تایپ‌های غیر ۱۶ و ۱۸ از ویروس در آن جامعه بود. در تحقیقی توسط Sieglar و همکاران در فلسطین، در بیماران مبتلا به CIN2,3 شایع‌ترین انواع HPV شامل ۱۶، ۱۸ و ۴۵ بودند و لذا آلودگی با تایپ ۴۵ نیز برای وقوع CIN2+ مرتبط دانسته شد (۱۳). در مطالعه مروری که توسط Skoulakis و همکاران در سال ۲۰۱۹ بر روی ۱۲ مقاله انجام شده انجام گردید، شیوع انواع HPV در شریک‌های جنسی مرد خانم‌های مبتلا سرویکال اینترااپیتلیال نئوپلازی بررسی شد. میانگین سنی این مردان به دنبال عفونت HPV پرخطر برابر ۳۵/۲ سال (در محدوده ۲۹ تا ۴۱ سال) برآورد شد. محدوده شیوع HPV (پرخطر، کم‌خطر) در کل بین ۱۲/۹٪ تا ۸۶٪ تعیین گردید. اما در خصوص شیوع و انتشار انواع ساب‌تایپ‌های

مبتلا به SCC تیپ ۳۳ با شیوع ۳۴/۳۸ درصد بود و شایع‌ترین در گروه مبتلایان CIN 2,3 تیپ ۳۳ و ۵۸ هر یک با فراوانی ۲۶/۶۷ درصد بود (۲۳). در مطالعه ما مشخص شد که در بیوپسی انجام شده بر اساس روش تشخیصی استاندارد، ۷۰ مورد (۶۶/۷٪) نرمال بودند، ۲۵ مورد (۲۳/۸٪) دارای CIN 1، ۷ مورد (۶/۷٪) دارای CIN 2 و ۳ مورد (۲/۹٪) دارای CIN 2,3 بودند. بنابراین، شیوع فرم تهاجمی (CIN 2,3) برابر ۱۰ مورد (۹/۶٪) بود و شایع‌ترین نوع HPV در مبتلایان به CIN 2,3 نوع ۵۲ با فراوانی ۴۰ درصد و نوع ۵۸ با فراوانی ۳۰ درصد بود. با تحلیلی بر نتایج این مطالعه می‌توان در نهایت گفت که در جامعه ما نیز، برخی ساب‌تایپ‌های پرخطر HPV غیر ۱۶ و ۱۸ از همچنان به‌عنوان عامل پاتوژنیک برای وقوع درجات بالای پیش بدخیمی سرویکس و بدخیمی سرویکس مطرح هستند که البته در خصوص شناسائی شایع‌ترین ساب‌تایپ‌ها باید مطالعات بیشتری صورت گیرد.

محدودیت‌ها

کامل نبودن اطلاعات برخی بیماران در زمینه‌های مختلف از محدودیت‌های این مطالعه بود، که سعی شد با تماس تلفنی مجدد با آن‌ها و بررسی مجد پرورنده این مشکل تا حد امکان حل شود. مطالعاتی که در این زمینه انجام شده بود اغلب کم بودند و به روز نبودند با این حال سعی شد از آخرین مقالات موجود و در دسترس استفاده شود.

نتیجه‌گیری

تیپ ۱۶ و ۱۸ ویروس HPV، شایع‌ترین نوع مؤثر در ایجاد سرطان سرویکس هستند. تیپ ۱۶، در ۶۰ درصد همه سرطان‌های سرویکس و نوع ۱۸ در ۱۰ تا ۲۰ درصد از موارد دیده می‌شود (۲۴). در مطالعه حاضر، شیوع کلی موارد CIN 2,3 مرتبط با HPV غیر از تیپ ۱۶ یا ۱۸ در بیماران منتخب معادل ۹/۶ درصد برآورد شد. که با توجه به شیوع به دست آمده به نظر می‌رسد که پروتکل‌های موجود در مورد HPV پرخطر غیر از تیپ ۱۶ یا ۱۸ تغییر کند از طرفی نیاز به مطالعه مولتی سنتر و حجم نمونه بالاتر برای به دست آوردن ریسک فاکتورهای

مرتبط با ضایعات پیش بدخیم و کانسر سرویکس، اختلاف نظر اساسی میان مطالعات و جوامع گوناگون وجود داشته و انواع ساب‌تایپ‌های غیر ۱۶ و ۱۸ از قبیل ۳۱، ۳۳، ۴۰، ۴۲، ۴۵، ۵۱، ۵۲، ۵۳، ۵۴، ۵۶، ۵۷، ۵۸، ۵۹، ۶۱، ۶۲، ۶۶، ۶۸، ۸۱ و ۸۳ با بروز CIN‌های درجه بالا مرتبط دانسته شده‌اند (۱۴). در مطالعه Deluca و همکاران در آرژانتین، شیوع HPV ۱۶ و ۵۸ در بیماران با سیتولوژی غیرطبیعی سرویکس به ترتیب ۳۲٪ و ۱۴/۷٪ بود (۱۵). در مطالعه Gonzalez و همکاران در مکزیک HPV ۵۸ با شیوع ۲۸/۵٪، جزء شایع‌ترین تیپ HPV در زنان مبتلا به HSIL و سرطان رحم مهاجم بود (۱۶). Kay و همکاران در مطالعه‌ای در جنوب آفریقا شیوع HPV غیر از ۱۶ و ۱۸ را در بیوپسی کانسر سرویکس بررسی کردند. شیوع نوع ۳ در بیوپسی کانسر سرویکس ۱۰٪ و شیوع انواع ۳۱، ۵۸ و ۲۹ هر کدام ۲٪ بود. در صورتی که در ضایعات نئوپلازی اینتراپی تلیال سرویکس شیوع انواع ۳۳ (۱۴٪)، ۳۱ (۱۰/۹٪)، ۵۲ (۳/۹٪)، ۵۸ (۳/۱٪)، ۳۵ (۲/۳٪) و ۱۸ (۱/۶٪) بود (۱۷). در یک مطالعه مورد شاهدهی در ژاپن شایع‌ترین HPV‌های پرخطر بعد از تیپ ۱۶، تیپ‌های ۵۱، ۵۲، ۵۸ در بیماران مبتلا به HSIL و SCC بودند (۱۸). مرکز بین‌المللی تحقیقات کانسر پس از بررسی تحقیقات از ۲۲ کشور جهان، شیوع سایر HPV‌های پرخطر غیر از ۱۶ و ۱۸ در ایجاد کانسر مهاجم سرویکس را به ترتیب انواع ۴۵ با فراوانی ۹٪، نوع ۳۱ با فراوانی ۶٪ و نوع ۳۳ با فراوانی ۳٪ اعلام کرد (۱۹). در مطالعه Beerens و همکاران نیز شایع‌ترین تیپ HPV در مبتلایان CIN 2, 3 به ترتیب انواع ۱۶، ۵۲، ۵۱، ۳۱ و به ندرت تیپ ۱۸ بود (۲۰). Wall و همکارانش در یک مطالعه کوهورت ۱۰۶۱ زن را مورد بررسی قرار دادند. فراوان‌ترین نوع HPV پرخطر غیر از ۱۶ و ۱۸ در زنان مبتلا به SCC و CIN 2, 3 تیپ‌های ۳۳، ۵۶ و ۳۵ بود (۲۱). در مطالعه‌ای در مازندران ایران، میزان شیوع HPV نوع ۳۱ و ۳۳ را در ۲۱/۲٪ از کارسینوم‌های سرویکس گزارش کردند (۲۲). در مطالعه مقطعی فریبا یاروندی و همکاران که بر روی ۱۰۰ زن ایرانی در تهران انجام شد، شایع‌ترین HPV پرخطر غیر از ۱۶ و ۱۸ در گروه بیماران

نتوپلازی‌ها مشخص نشد که پیشنهاد انجام مطالعه در مقیاس وسیع‌تر و به صورت چند مرکزی قابل توصیه است.

سپاس‌گزاری

مقاله حاصل از پایان‌نامه تخصصی رشته زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

حامی مالی: ندارد.

تعارض منافع: وجود ندارد.

تشدیدکننده لازم است تا با تشخیص و درمان به موقع از تبدیل شدن این ضایعات به بدخیمی پیشگیری شود. نتایج به دست آمده نشان داد که علاوه بر HPV های ۱۶ و ۱۸ انواع پرخطر دیگر هم در ایجاد و شیوع نتوپلازی‌های اینتراپیتلیال گردن رحم با درجه بالا، نقش قابل توجهی دارند. به همین دلیل توصیه می‌شود این موارد در غربالگری‌های ضایعات گردن رحم مورد توجه قرار بگیرد. از طرفی در مطالعه ما به دلیل حجم نمونه کم ریسک فاکتورها و علل مرتبط با ایجاد این نوع

References:

- 1-Brewster W, Monk BJ, Burger RA, Bergen S, Wilczynski SP. *Does Human Papillomavirus Have a Role in Cancers of the Uterine Corpus?* Gynecologic Oncology 1999; 75(1): 51-4.
- 2-Galloway DA. *Is Vaccination Against Human Papillomavirus a Possibility?* The Lancet. 1998; 351: S22-S4.
- 3-Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. *Cervical Cancer: Epidemiology, Prevention and the Role of Human Papillomavirus Infection.* CMAJ 2001; 164(7): 1017-25.
- 4-Kobayashi A, Miaskowski C, Wallhagen M, Smith-Mccune K, Editors. *Recent Developments in Understanding the Immune Response to Human Papilloma Virus Infection and Cervical Neoplasia.* Oncology Nursing Forum 2000; 27(4): 643-51.
- 5-Tyring SK. *Human Papillomavirus Infections: Epidemiology, Pathogenesis, and Host Immune Response.* J American Academy of Dermatology 2000; 43(1): S18-S26.
- 6-Burk RD. *Human Papillomavirus and the Risk of Cervical Cancer.* Hospital Practice 1999; 34(12): 103-11.
- 7-Alani RM, Münger K. *Human Papillomaviruses and Associated Malignancies.* J Clinical Oncology 1998; 16(1): 330-7.
- 8-Hausen Hz. *Papillomaviruses Causing Cancer: Evasion from Host-Cell Control in Early Events in Carcinogenesis.* J Natl Cancer Instit 2000; 92(9): 690-8.
- 9-Schiffman M, Kjaer SK. *Chapter 2: Natural History of Anogenital Human Papillomavirus Infection and Neoplasia.* Jnci Monographs 2003; 31: 14-9.
- 10-Karimi-Zarchi M, Peighmbari F, Karimi N, Rohi M, Chiti Z. *A Comparison of 3 Ways of Conventional Pap Smear, Liquid-Based Cytology and Colposcopy Vs Cervical Biopsy for Early Diagnosis of Premalignant Lesions or Cervical Cancer in Women with Abnormal Conventional Pap Test.* International J Biomedical Science: IJBS 2013; 9(4): 205-10.

- 11- Sigurdsson K. *Cervical Cancer, Pap Smear and HPV Testing, an Update of the Role of Organized Pap Smear Screening and HPV Testing*. Acta Obstet Gynecol Scand 1999; 78(6): 467-77.
- 12- Fröberg M, Östensson E, Belkić K, Oštrbenk A, Poljak M, Mints M, et al. *Impact of the Human Papillomavirus Status on the Development of High Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women Negative for Intraepithelial Lesions or Malignancy at the Baseline: a 9- Year Swedish Nested Case Control Follow Up Study*. Cancer 2019; 125(2): 239-48.
- 13- Siegler E, Sharir K, Lavie O, Saked-Misan P, Machulki L, Auslender R, et al. *The Prevalence of HPV Types in Women with CIN 2-3 or Cervical Cancer in Haifa District, Israel*. Minerva Ginecologica 2016; 69(3): 211-7.
- 14- Skoulakis A, Fountas S, Mantzana-Peteinelli M, Pantelidi K, Petinaki E *Prevalence of Human Papillomavirus and Subtype Distribution in Male Partners of Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN): A Systematic Review*. BMC Infect Dis 2019; 19(1): 192.
- 15- Deluca GD, Lucero RH, Martin De Civetta MT, Vicente L, De Gorodner OL, Schelover E, et al. *Human Papillomavirus Genotypes in Women with Cervical Cytological Abnormalities from an Area with High Incidence of Cervical Cancer*. Rev Instit De Med Trop De São Paulo 2004; 46(1): 9-12.
- 16- Del Refugio González-Losa M, Rosado-Lopez I, Valdez-González N, Puerto-Solís Mn. *High Prevalence of Human Papillomavirus Type 58 in Mexican Colposcopy Patients*. J Clin Virol 2004; 29(3): 203-6.
- 17- Kay P, Soeters R, Nevin J, Denny L, Dehaeck CM, Williamson AL. *High Prevalence of HPV 16 in South African Women with Cancer of the Cervix and Cervical Intraepithelial Neoplasia*. J Med Virol 2003; 71(2): 265-73.
- 18- Sasagawa T, Basha W, Yamazaki H, Inoue M. *High-Risk and Multiple Human Papillomavirus Infections Associated with Cervical Abnormalities in Japanese Women*. Cancer Epidemiol Biomark Prev 2001; 10(1): 45-52.
- 19- Munoz N. *Human Papillomavirus and Cancer: The Epidemiological Evidence*. J Clin Virol 2000; 19(1-2): 1-5.
- 20- Beerens E, Van Renterghem L, Praet M, Sturtewagen Y, Weyers S, Temmerman M, et al. *Human Papillomavirus DNA Detection in Women with Primary Abnormal Cytology of the Cervix: Prevalence and Distribution of HPV Genotypes*. Cytopathology 2005; 16(4): 199-205.
- 21- Wall S, Scherf C, Morison L, Hart KW, West B, Ekpo G, et al. *Cervical Human Papillomavirus Infection and Squamous Intraepithelial Lesions in Rural Gambia, West Africa: Viral Sequence Analysis and Epidemiology*. Br J Cancer 2005; 93(9): 1068-76.
- 22- Hamkar R, Azad TM, Mahmoodi M, Seyedirashti S, Severini A, Nategh R. *Prevalence of Human Papillomavirus in Mazandaran Province, Islamic Republic of*

Iran. EMHJ-Eastern Mediterr Health J 2002; 8 (6): 805-11.

23- Yarandi F, Izadi Mood N, Eftekhar Z, Niakan R, Tajziachi S. *HPV Infection among Patients with High Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia and Squamous Cell Carcinoma of*

Cervix. Tehran University Medical Journal 2008; 65(14): 5-11.

24- Muñoz N, Bosch FX ,De Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. *Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer*. New England J of Medicine 2003; 348(6): 518-27.

Study of Frequency of High Grade Cervical Intraepithelial Neoplasms (CIN 2, 3) in Patients Infected with Uncommon High Risk Human Papillomavirus

Fahimeh Sabet¹, Fariba Behnamfar¹, Narjes Khalili², Farnaz Baba Haji Meybodi^{*1}

Original Article

Introduction: Despite the significant relationship between human papillomavirus 16 and 18 subtypes and severe cases of cervical cancer, the assessing the frequency of high-grade cervical intraepithelial neoplasms in the patients infected with high-risk human papillomavirus other than 16 and 18 has been less studied in Iranian population.

Methods: In this cross-sectional study, the patients referred to Oncology Clinic of Shahid Beheshti Hospital in Isfahan, Iran were selected by positive HPV-typing test through Cobas HPV test and high-risk papilloma virus in 2018 by convenience sampling method. Pap smear was first taken from the patients in the usual way, then they underwent colposcopy, and a biopsy was performed on the lesion during colposcopy. If colposcopy was normal, biopsies were randomly taken from 4 quadrants (12, 3, 9, 6 hours) and, if necessary, endocervical curettage was performed. Samplings were taken by the pathologist of the study center and the prevalence of CIN2 and CIN3 was reported. ANOVA test was performed to compare quantitative variables. Chi-square test was used to compare qualitative variables. SPSS version 17 software was used for statistical analysis of data. Significance level was considered less than 0.05.

Results: In this study, 105 individuals with high-risk HPV other than 16 and 18 were evaluated. In the biopsy performed according to the standard diagnostic method, the prevalence of severe form of precancerous lesions (CIN 2, 3) was 9.6% and the most common types of HPV in the patients with CIN 2, 3 were 52 with a frequency of 40% and type 58 with a frequency 30%.

Conclusion: Due to the significant prevalence of severe (precancerous) lesions in these patients, it is necessary to review the current protocols.

Keywords: Human papillomavirus, Intraepithelial neoplasms, Cervix.

Citation: Sabet F, Behnamfar F, Khalili N, Baba Haji Meybodi F. **Study of Frequency of High Grade Cervical Intraepithelial Neoplasms (CIN 2, 3) in Patients Infected with Uncommon High Risk Human Papillomavirus.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2022; 29(11): 4299-4311

¹Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences,, Isfahan, Iran.

²Preventive Medicine and Public Health Research Center, Department of Community and Family Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

*Corresponding author: Tel: 09133030835, email: farnazmeibodi@yahoo.com