

## بررسی خطر مطلق ویروس زگیل تناسلی پر خطر در ضایعات پیش بدخیم و بدخیم دهانه رحم

### چکیده

دریافت: ۱۴۰۴/۰۳/۱۹ ویرایش: ۱۴۰۴/۰۳/۲۷ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۴/۲۵ آنلاین: ۱۴۰۴/۰۵/۰۱

**زمینه و هدف:** از بین علل مرتبط با سرطان دهانه رحم، ویروس پاپیلوماوی انسانی (Human Papilloma Virus, HPV) عامل اصلی ایجاد ضایعات داخل اپی تلیالی دهانه رحم (CIN) و سرطان سرویکس است. هدف از انجام این مطالعه، بررسی میزان HPV های پرخطر، (HPV16 و HPV18) و تعیین خطر مطلق فوری  $CIN2^+$ ، در افرادی دارای آزمایش مثبت HPV بود.

**روش بررسی:** این مطالعه یک مطالعه مقطعی، شامل نمونه‌گیری در دسترس، از بیمارانی است که با آزمایش HPV مثبت، از مهر ۱۴۰۱ تا اسفند ۱۴۰۳ به کلینیک انکولوژی زنان در بیمارستان یاس دانشگاه علوم پزشکی تهران مراجعه کرده بودند. خطر مطلق فوری  $CIN2^+$  در بیماران HPV مثبت، که دارای ژنوتیپ‌های HPV16 یا HPV18 یا همزمان HPV16/18 (Multi. HPV+) بودند همراه با درجات مختلف سیتولوژیک، از NILM تا SCC مورد بررسی قرار گرفت.

**یافته‌ها:** به طور کلی، ۷۲۷ بیمار در مطالعه شرکت کردند. میانگین و انحراف معیار سن شرکت‌کنندگان به ترتیب، ۳۵/۹۹ و ۸/۴۸ سال بود. از بین تمام مراجعین، تعداد زنانی که فقط HPV16 مثبت داشتند، ۱۷۰ نفر (۲۳٪) بود و ۲۴ نفر (۳/۳٪) فقط برای HPV18 مثبت بودند. خطر مطلق فوری محاسبه شده  $CIN2^+ \leq$  در افراد  $HPV16^+$ ، برای NILM، ۱۴٪ و برای موارد ASCUS، ۸/۶٪ بود و در افراد  $HPV18^+$ ، برای NILM، ۸/۳٪ بود.

**نتیجه‌گیری:** تریاژ سیتولوژیک همراه آزمایش تعیین ژنوتایپ HPV، در گام اول به‌عنوان یک رویکرد برای شناسایی ناهنجاری‌های سلولی در افراد آلوده به HPV و در گام بعدی، به‌عنوان یک رویکرد مناسب برای کاهش ارجاعات کولپوسکوپی می‌تواند به کار گرفته شود.

**کلمات کلیدی:** خطر مطلق فوری، ژنوتیپ‌های همزمان HPV16/18، زگیل تناسلی، ژنوتایپینگ، HPV پرخطر.

فاطمه ملارحیمی ملکی<sup>۱</sup>، پرشنگ  
ناظمی<sup>۲</sup>، مریم یوسفی<sup>۳\*</sup>

۱- مرکز تحقیقات سلامت معنوی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.  
۲- گروه بیماری‌های عفونی، مجتمع بیمارستانی یاس، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.  
۳- گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.

\* نویسنده مسئول: قم، دانشگاه علوم پزشکی قم، دانشکده پزشکی، گروه زنان و زایمان.

تلفن: ۰۲۵-۳۶۱۲۲۰۰

E-mail: mariyousefi@muq.ac.ir

### مقدمه

پیش بدخیم و اولیه سرطان دهانه رحم، همواره مورد پذیرش از طرف عموم مردم و پزشکان بوده که برنامه‌های پیشگیری گسترده و هدفمندی را به دنبال داشته است. سرطان دهانه رحم از بیماری‌های دارای دو نمای سنی است یک نما در گروه سنی ۳۵ تا ۳۹ سال و نمای دیگر، در گروه سنی ۶۰ تا ۶۴ سال است. این بیماری به‌طور متوسط در سن ۵۲ سال تشخیص داده می‌شود و از زمان به کار بستن آزمایش‌های غربالگری، میزان مرگ‌ومیر به‌دنبال سرطان سرویکس،

یکی از شایع‌ترین سرطان‌های زنان، سرطان دهانه رحم است که قابل پیشگیری‌ترین سرطان منجر به مرگ زنان، در سراسر دنیا می‌باشد. سرطان سرویکس، شایع‌ترین بدخیمی ژنیکولوژیک و همچنین دومین سرطان شایع زنان، پس از سرطان پستان و کولورکتال تشخیص داده شده است.<sup>۱</sup> غربالگری، تشخیص و درمان ضایعات

خطر، تعیین ژنوتیپ به شناسایی انواع پرخطر HPV که عمدتاً با پیشرفت CIN به سرطان دهانه رحم مرتبط هستند، کمک می‌کند.<sup>۱،۹</sup> هدف از انجام این مطالعه، بررسی میزان HPV های پرخطر، (HPV16 و HPV18) و تعیین خطر مطلق فوری CIN2<sup>+</sup>، در افرادی دارای آزمایش مثبت HPV است.

## روش بررسی

این مطالعه یک مطالعه مقطعی توصیفی، شامل زنانی است که با آزمایش HPV مثبت غربالگری، یا با جواب مثبت آزمایش HPV به دلیل نتیجه مثبت آزمایش شریک جنسی خود، از مهر ۱۴۰۱ تا اسفند ۱۴۰۳ به کلینیک انکولوژی بیمارستان یاس مراجعه کرده بودند و همچنین پس از اخذ کداخلاق از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تهران (IR.TUMS.MEDICINE.REC.1402.097) اجرا شده است. نمونه‌گیری به روش در دسترس بود و تعداد ۷۲۷ بیمار وارد مطالعه شدند. چک‌لیست جمع‌آوری اطلاعات شرکت‌کنندگان، محقق ساخته و شامل دو بخش بود. بخش اول، اطلاعات و متغیرهای جمعیت‌شناختی سن، تحصیلات، مصرف سیگار، قلبان و الکل بود. بخش دوم، اطلاعات بالینی در طول سه دوره ویزیت متوالی شامل، ژنوتیپ HPV، نتایج پاپ اسمیر، بیوپسی و مخروط‌برداری در صورت انجام، بود.

رضایت آگاهانه شرکت در پژوهش، به صورت شفاهی از شرکت‌کنندگان اخذ شد و در صورت تمایل، وارد مطالعه شدند. همچنین به افراد توضیح داده شد که اطلاعات آنها محرمانه باقی می‌ماند و خارج از این تحقیق در جایی استفاده نخواهد شد. بیماران دارای جواب مثبت HPV پرخطر، برای انجام کولپوسکوپی و بیوپسی ارجاع شدند. همه کولپوسکوپی‌ها توسط یک متخصص آموزش‌دیده در کلینیک تخصصی انجام شد.

تعداد بیوپسی‌ها از هر بیمار، بین دو تا چهار نمونه بود و همچنین، یک نمونه از کانال اندوسرویکس گرفته شد. بیوپسی‌ها طبق دستورالعمل بین‌المللی پیشگیری از سرطان (POI) انجام شد. اسلایدهای بافت‌شناسی توسط پاتولوژیست‌هایی که از نتایج آزمایش بیماران بی‌اطلاع بودند، بررسی شده و نتایج در پنج گروه، به صورت منفی، نئوپلازی داخل اپیتلیال دهانه رحم CIN1، CIN2، CIN3 و

حدود ۷۰٪ کاهش داشته است.<sup>۲</sup> از بین علل مرتبط با سرطان دهانه رحم، ویروس پاپیلوما‌ی انسانی (HPV) عامل اصلی ایجاد ضایعات داخل اپیتلیالی دهانه رحم (CIN) و سرطان سرویکس است. ویروس HPV از خانواده Papillomaviridae است و به طور عمده از طریق تماس مستقیم پوستی یا تماس جنسی منتقل می‌شود. در بین انواع پرخطر این ویروس، HPV-16 و HPV-18 بیشترین نقش را در پاتوژنز سرطان دهانه رحم دارند.<sup>۳</sup>

غربالگری سرطان دهانه رحم، تشخیص و درمان ضایعات سرطانی پیش تهاجمی و اولیه برای جلوگیری از مرگ‌ومیر و عوارض ناشی از سرطان دهانه رحم، تا حد امکان در حال اجرا است. سیتولوژی دهانه رحم اولین قدم در تشخیص این ضایعات بوده و روش مبتنی بر مایع این آزمایش، حساسیت تست را تا حدودی، ارتقا بخشیده است.<sup>۴</sup> در سال ۲۰۱۱، ASCCP و ASCP دستورالعمل‌های غربالگری را برای تشخیص زودهنگام سرطان دهانه رحم و پیش‌سازهای آن به‌روزرسانی کردند و برای اولین بار، استفاده از آزمایش HPV فقط به‌عنوان یک روش غربالگری اولیه توسط FDA در سال ۲۰۱۴ برای زنان بالای ۲۵ سال تایید شد.<sup>۵</sup>

غربالگری اولیه برای DNA ویروس HPV پرخطر، بسیار حساس است، و برای تشخیص سرطان دهانه رحم و نئوپلازی درجه بالای داخل اپیتلیال (CIN4)، در کنار انجام سیتولوژی، اختصاصی بودن را بسیار افزایش می‌دهد. از این رو، آزمایش همزمان (ترکیب HPV Typing و پاپ اسمیر) در سال ۲۰۰۳ توسط FDA تایید و توصیه شد.<sup>۳</sup>

اگرچه بیشتر عفونت‌های HPV در زنان جوان خوش‌خیم هستند، اما افراد مثبت، همچنان در معرض خطر CIN و سرطان دهانه رحم قرار دارند. یک پاپ اسمیر منفی می‌تواند بیانگر، کاهش خطر سرطان دهانه رحم تا حد زیادی باشد و «تریاز» آزمایش HPV مثبت، مرحله‌ای با اهمیت، در مدیریت بالینی است.<sup>۶</sup> اغلب اوقات، نتیجه غربالگری مثبت حاصل از آزمایش همزمان، جواب مثبت آزمایش HPV با پاپ اسمیر منفی است. بنابراین، مدیریت صحیح نتایج HPV مثبت/پاپ اسمیر منفی، به‌عنوان یک استراتژی غربالگری دهانه رحم ضروری است.<sup>۸</sup>

تعیین ژنوتیپ HPV، نقش مهمی در مدیریت بیماران مبتلابه نئوپلازی داخل اپیتلیال دهانه رحم ایفا می‌کند. از جمله، طبقه‌بندی

میزان مصرف سیگار، قلیان، الکل، میانگین سن و همچنین سطح تحصیلات به تفکیک نوع HPV در جدول ۱ ارائه شده است. میانگین و دامنه سنی افراد Multi. HPV<sup>+</sup> نسبت به افراد مثبت از نظر سایر HPV های پرخطر پایین تر است.

بیماران هر سه گروه، از نظر توزیع سنی، در گروه های سنی ۱۰ ساله طبقه بندی شدند (جدول ۲). در گروه Multi. HPV<sup>+</sup> بیشترین تعداد در افراد زیر ۲۹ سال (۵۰٪) مشاهده شد. نتایج بررسی های سیتولوژی شرکت کنندگان در جدول ۳ نشان داده شده است. اغلب شرکت کنندگان در مطالعه، سیتولوژی طبیعی داشتند. در کولپوسکوپی انجام شده بر روی ۱۷۰ مورد HPV16<sup>+</sup>، ۱۰۲ مورد، نرمال بوده و مابقی غیرطبیعی بودند. در مجموع ۱۰۴ مورد قطعی (Conclusive) بودند که ۱۱۳ مورد دارای برداشت های ذهنی درجه پایین (low-grade impressions) و ۵۲ مورد دارای برداشت های ذهنی درجه متوسط یا بالا (Moderate or high-grade impressions) بودند.

در میان سیتولوژی غیرطبیعی در افراد HPV16 مثبت، ASC-US و LSIL به ترتیب ۴۱٪ و ۱۷٪ را تشکیل می دادند. در این مطالعه، برای هشت نفر از بیماران HPV16 مثبت، به دلیل تمایل به حفظ توان باروری یا سن پایین، بیوپسی انجام نگرفت. بیوپسی اغلب بیماران (۳۲٪) نرمال، و خطر مطلق فوری محاسبه شده CIN3 در موارد بیوپسی غیرنرمال، ۲۴٪ بود. از بین بیماران HPV18 مثبت، دو نفر سیتولوژی نامشخص داشتند.

سرطان قرار گرفتند. درجات مختلف سیتولوژیک نیز، از NILM تا SCC ارزیابی شدند. این مطالعه، بخشی از اطلاعات تعیین خطر مطلق فوری CIN2<sup>+</sup> در بیماران HPV مثبت را، که دارای ژنوتیپ های HPV16 یا HPV18 یا همزمان HPV16/18 بودند را مورد بررسی قرار داده است. مابقی اطلاعات و تحلیل ها، در مطالعات آتی ارائه خواهند شد.

در این مطالعه، زنان دارای سابقه CIN2 و بالاتر، دارای نتایج ناقص، زنان باردار، زنان با سابقه رادیوتراپی لگن و زنانی که قبلاً مخروط برداری و هیستریکتومی شده اند از مطالعه خارج شدند. تحلیل های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS software, version 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) انجام شد. داده های از دست رفته، از تحلیل کنار گذاشته شدند.

## یافته ها

به طور کلی، ۷۲۷ بیمار در مطالعه شرکت کردند. میانگین و انحراف معیار سن شرکت کنندگان به ترتیب، ۳۵/۹۹ و ۸/۴۸ سال بود. تعداد کل زنانی که فقط HPV16 مثبت داشتند، ۱۷۰ نفر (۲۳٪) از شرکت کنندگان) بود و ۲۴ نفر (۳/۳٪) فقط برای HPV18 مثبت بودند و تعداد ۱۰ بیمار (۱/۴٪)، برای هر دو نوع پرخطر HPV16 و HPV18، به طور همزمان مثبت بودند.

جدول ۱: توزیع فراوانی ویژگی های جمعیتی شرکت کنندگان در مطالعه، برحسب ژنوتایپ گزارش شده در آزمایش تعداد (درصد)

متغیر / نوع و تعداد ژنوتایپ HPV	HPV16	HPV18	HPV16/18
استعمال سیگار	۴۹ (۲۸/۸)	۵ (۲۰/۸)	۳ (۳۰)
قلیان	۵۰ (۲۹/۴)	۱۰ (۴۱/۷)	۴ (۴۰)
الکل	۷۱ (۴۱/۷)	۹ (۳۷/۵)	۳ (۳۰)
ابتدایی	۶ (۳/۳)	۰	۰
دیپلم متوسطه	۲۰ (۱۲)	۱۰ (۴۲)	۵ (۵۰)
کاشناسی	۶۵ (۳۹/۱)	۱۰ (۴۲)	۴ (۴۰)
کارشناسی ارشد و بالاتر	۷۵ (۴۵/۱)	۳ (۱۲/۵)	۱ (۱۰)
سن (میانگین و انحراف معیار)	۳۴/۱ ± ۰/۶	۳۹ ± ۱/۷	۳۱/۱ ± ۱/۷

جدول ۲: توزیع فراوانی مطلق و نسبی گروه‌های سنی زنان بر حسب ژنوتیپ

گروه‌های سنی	HPV16/18	HPV18	HPV16
≥ ۲۹ سال	۵۳(۳۱٪)	۳(۱۲٪)	۵(۵۰٪)
۳۰-۳۹ سال	۷۷(۴۵٪)	۱۲(۵۰٪)	۴(۴۰٪)
۴۰-۴۹ سال	۲۸(۱۶٪)	۶(۲۵٪)	۱(۱۰٪)
۵۰-۶۰ سال	۹(۵٪)	۴(۱۶٪)	۰
≤ ۶۱ سال	۱(۰/۵٪)	۰	۰

جدول ۳: فراوانی سیتولوژی نرمال و غیرنرمال بر حسب ژنوتیپ و خطر مطلق فوری موارد  $\text{CIN}2^{\leq}$ 

نوع HPV	سیتولوژی	تعداد	کولپوسکوپی غیرنرمال		خطر مطلق فوری $\text{CIN}2^{\leq}$
			کولپوسکوپی نرمال	$\text{CIN}1$	
HPV16	NILM	۸۴	۶۵	۲۶	۱۴٪
	ASCUS	۳۶	۲۲	۱۰	۸/۶٪
	LSIL	۱۵	۸	۴	۳/۷٪
HPV18	NILM	۱۶	۱۳	۵	۸/۳٪
	ASCUS	۴	۳	۳	-
	LSIL	۲	۱	۱	-
HPV16/18	NILM	۷	۶	۰	۳۰٪
	ASCUS	۲	۱	۰	۱۰٪
	LSIL	۱	۰	۰	-

سرویکس در کشورهای در حال توسعه رخ می‌دهد که ۱۵٪ بدخیمی‌های زنان را تشکیل می‌دهد.<sup>۱</sup>

همواره در تحقیقات پزشکی، اقدامات مختلفی برای معرفی آزمایش‌های تشخیصی و غربالگری صورت گرفته، که منجر به ارائه آزمایش‌های سیتولوژی برای غربالگری این سرطان شده است. اجرای برنامه‌های غربالگری سیتولوژی در سراسر دنیا، باعث کاهش قابل توجه میزان مرگ‌ومیر ناشی از این سرطان شده است.

با وجود این موفقیت‌ها، به نظر می‌رسد که سایر روش‌های پیشرفته می‌توانند به تشخیص دقیق‌تر و غربالگری موثرتر کمک کنند و با توجه به ماهیت قابل پیشگیری سرطان سرویکس، بار بیماری را بیشتر کاهش دهند. در مطالعات متعددی به حساسیت پایین سیتولوژی اشاره شده است. طبق مطالعه انجام شده در ایالات متحده

مابقی موارد که تحت بیوپسی قرار گرفتند (۲۴ نفر)، ۱۱ مورد نرمال گزارش شدند. از ۱۳ مورد غیرنرمال، خطر مطلق فوری  $\text{CIN}3$  برابر با ۸/۳٪ به دست آمد. در بیماران HPV16/18 مثبت، ۴ نفر (۴۰٪)  $\text{CIN}2^+$  داشتند و هیچ موردی از  $\text{CIN}1$  یا  $\text{CIN}3$  گزارش نشد. در افراد مبتلا به  $\text{HPV}16^+$  و  $\text{HPV}18^+$ ، بالاترین نسبت  $\text{CIN}2^+$  در گروه سنی ۳۰ تا ۳۹ سال مشاهده شد، درحالی‌که در گروه HPV16/18 مثبت، ۶۶٪ (دو نفر از سه بیمار) زیر ۲۹ سال بودند.

## بحث

در کشورهای توسعه یافته، خطر ابتلا به سرطان سرویکس در طول زندگی، حدود یک درصد است. در حالی‌که، ۸۰٪ موارد کانسر

غربالگری اولیه به کار گرفته شود.<sup>۱۵</sup> زنانی که در زمان ارزیابی اولیه، ضایعات درجه پایین دهانه رحم دارند و نیازی به درمان فوری ندارند و زنانی که عفونت‌های گذرای HPV دارند، باید از زنانی که ضایعات تهاجمی و پیش‌سرطانی دارند، متمایز شوند. به همین دلیل، مراقبین سلامت و پزشکان، به استفاده از تریاز مناسب برای انجام ارزیابی‌های دقیق‌تر نیاز پیدا می‌کنند.

از این رو، تعیین زمان مناسب تکرار آزمایش HPV و زمان ارجاع برای کولپوسکوپی فوری، نیاز به مطالعه در جمعیت‌های مختلف دارد. تریاز سیتولوژیک همراه آزمایش مثبت HPV، در گام اول به‌عنوان یک رویکرد برای شناسایی ناهنجاری‌های سلولی در افراد آلوده به HPV و در گام بعدی، به‌عنوان یک رویکرد مناسب برای کاهش ارجاعات کولپوسکوپی می‌تواند به کار گرفته شود. با توجه به داشتن پتانسیل سرطان‌زایی انواع مختلف HPV در طول زمان، تمایل به استفاده از آزمایش‌های مولکولی برای ارزیابی وجود یا عدم وجود این ژنوتیپ‌ها، به ویژه HPV 16 و HPV 18 که بالاترین احتمال برای سرطان‌زایی در سرویکس را دارند، افزایش داشته است.<sup>۱۶</sup>

طبق مطالعات گروه ATHENA، تمام اقدامات غربالگری که با آزمایش HPV به تنهایی شروع می‌شوند، تقریباً به همان تعداد آزمایش‌هایی که مبتنی بر تجزیه و تحلیل سلولی (سیتولوژی) هستند، نیاز پیدا می‌کنند. درست است که استفاده از آزمایش HPV به تنهایی (استراتژی شش) در شناسایی دقیق افراد دارای تغییرات جدی دهانه رحم (CIN2 یا بدتر) کارکرد خیلی خوبی دارد، اما بیشترین موارد مثبت کاذب را نیز به دنبال داشته، در این روش حساسیت آزمایش، ۶۸٪ و ویژگی آن ۷۱٪ بود.

در مقابل، ترکیب آزمایش HPV با سایر آزمایش‌ها، مانند سیتولوژی یا تعیین ژنوتیپ، (استراتژی‌های هفت و هشت) در زمینه تشخیص درست افراد فاقد بیماری (ویژگی)، خیلی مطلوب‌تر بود.<sup>۱۷</sup> طبق تحقیقات قبلی، هشت نوع رایج HPV، شامل ویروس‌های ۱۶، ۱۸، ۳۱، ۳۳، ۳۵، ۴۵، ۵۲ و ۵۸، در سراسر دنیا، در ایجاد سرطان تهاجمی سرویکس، نقش دارند و انواع ۱۶، ۱۸ و ۴۵ نقش اصلی را در آدنوکارسینوم (سرطان غدد دهانه رحم) ایفا می‌کنند.<sup>۱۸</sup>

سرطان‌های تهاجمی دهانه رحم مرتبط با انواع ۱۶ و ۱۸، اغلب زودتر از سرطان‌هایی که توسط سایر انواع پرخطر HPV ایجاد می‌شوند، تشخیص داده می‌شوند. در این مطالعه، HPV 16 و

و همچنین مطالعه یونان، حساسیت سیتولوژی، به ترتیب ۴۴٪ و ۵۳٪ گزارش شده است. اجرای سیتولوژی مبتنی بر مایع نیز، تغییراتی در حساسیت و ویژگی تشخیصی آزمایش سیتولوژی نشان داد اما این تغییرات، قابل توجه و اثربخش نبودند. بنابراین، تعریف روش‌های جایگزین برای تریاز سرطان دهانه رحم ضروری هست. با توجه به پیشرفت آزمایش DNA HPV و نقش HPV در سرطان دهانه رحم، آزمایش DNA HPV برای افزایش دقت تشخیصی پیشنهاد شد.<sup>۱۹</sup>

مطالعات متعددی طی سال‌های اخیر برای بررسی انواع ژنوتیپ‌های HPV در ایران انجام شده است که اغلب به شیوع ژنوتیپ‌ها تمرکز داشته‌اند. از جمله، مطالعه Haddadi و همکاران در سال ۲۰۲۴، که انواع HPV پرخطر، ۶۹٪ نمونه‌های HPV مثبت را شامل می‌شدند و بیشترین شیوع در محدوده سنی ۳۰ تا ۴۰ سال بود.<sup>۱۲</sup> همچنین در مطالعه بی‌طرفان در سال ۲۰۲۱، نسبت HPV های پرخطر بررسی شده که ۳۷٪ گزارش شده است.<sup>۱۳</sup> در مطالعه Sadeghi و همکاران که ضایعات CIN را در افراد HPV مثبت در سال ۲۰۲۵، مورد بررسی کردند مشخص شد که ۵۲٪ ضایعات پیش بدخیم یا بدخیم داشتند و طبق رگرسیون انجام گرفته، افراد با HPV16 و مصرف سیگار بیشترین شانس ابتلا به این نوع CIN را دارا بودند.<sup>۱۴</sup> با این حال، مهمترین چالش در غربالگری این سرطان، تشخیص و فرآیند تریاز موثر برای زنان آلوده به HPV های پرخطر است. اهمیت این مقوله در حیطه زنان جوان‌تر به دلیل ایجاد عوارضی در پیامدهای بارداری، چندین برابر هست.

در این مطالعه، کارایی بالینی سیتولوژی، تعیین ژنوتیپ HPV16 و HPV18 با استفاده از شش الگوریتم مختلف برای شناسایی CIN درجه دو و بالاتر بررسی شد. طبق یافته‌های حاضر، عفونت HPV16 بالاترین خطر مطلق فوری را در بین تمام ژنوتیپ‌ها برای CIN2+ و بالاتر در تمام گروه‌های سنی و کل جمعیت نشان داد، که با یافته‌های مطالعه ATHENA مطابقت دارد. اگرچه خطر مطلق کلی HPV18 در این مطالعه کمتر از HPV16 بود، اما باید در نظر داشت که HPV18 به دلیل همراهی آن با ضایعات غده‌ای و بدخیمی‌های دارای تشخیص دشوار، بایستی به‌صورت ویژه مورد توجه قرار گیرد.

تعیین ژنوتیپ HPV16 به تنهایی یا در ترکیب با HPV18 ممکن است به‌عنوان نشانگری برای شخصی‌سازی برنامه‌های تریاز پس از

انجام مجدد آزمایش، پس از یکسال هدایت کند. طبق الگوریتم‌های راهنمای بالینی سال ۲۰۱۹، برای افرادی که ژنوتیپ ویروس سرطان‌زا را دارند، تریاز با کمک سیتولوژی، آنها را شناسایی می‌کند و با ارجاع به کولپوسکوپی، به شکل درست مدیریت می‌شوند و درعین حال می‌تواند ارجاع به کولپوسکوپی در موارد ژنوتیپ‌های کم‌خطر را کاهش دهد و اولویت‌بندی بیماران را نیز در بردارد. تعیین ژنوتیپ ویروس پاپیلوما‌ی انسانی به‌عنوان روشی برای تشخیص و غربالگری، قضاوت بالینی کارآمدتری را به دنبال دارد.

این روش کم‌تهاجم بوده و سریع انجام می‌شود، بنابراین در مقایسه با پروسیجرهای تهاجمی، افراد احساس راحتی می‌کنند و دردی را تجربه نمی‌کنند. علاوه‌بر این، از آنجایی که این آزمایش نیازی به آمادگی ویژه یا ارجاع به کلینیک‌های تخصصی ندارد، در دسترس‌تر است. از دیدگاه اقتصادی، هزینه‌های مرتبط با فرآیند تشخیص و غربالگری ضایعات دهانه رحم، کاهش می‌یابد، همچنین می‌تواند برای جمعیت وسیع‌تری استفاده شود. با تعیین ژنوتیپ HPV، ارجاعات غیرضرور برای کولپوسکوپی کمتر شده و به تبع آن، مراقبت‌های بهداشتی تخصصی و فوق تخصصی، هدفمندتر انجام می‌شود. تعیین نوع HPV می‌تواند روشی قابل اعتماد و مقرون به صرفه برای کاهش بار روانی و هزینه‌های فرآیند غربالگری سرطان سرویکس باشد. با در نظر گرفتن همه این شواهد، ارزیابی روش‌ها همواره مورد نیاز است و تحقیق در اقلیم‌ها و جمعیت‌های مختلف، به بومی‌سازی راهنماهای بالینی کمک کننده خواهد بود.

نقاط قوت و محدودیت‌های مطالعه، از نقاط قوت این مطالعه، جمعیت ارجاع‌شده از طبقات اجتماعی مختلف بودند که نشان‌دهنده تنوع جمعیتی افراد تحت مطالعه است.

مطالعه حاضر در یک محیط واقعی در کشوری با منابع محدود انجام شده است. لذا، یافته‌های فوق می‌تواند در رویکردهای غربالگری رایج به کار گرفته شود و به جمعیت‌هایی با ویژگی‌های مشابه قابل تعمیم باشد. نقص‌های مطالعه حاضر شامل حجم نمونه نسبتاً کوچک و همچنین عدم رعایت ارجاعات به موقع و منظم توسط زنان بود.

سپاسگزاری: این مقاله حاضر برگرفته از طرح تحقیقاتی تحت عنوان " بررسی خطر مطلق ویروس زگیل تناسلی بر خطر در ضایعات پیش بدخیم و بدخیم دهانه رحم در زنان مراجعه کننده به بیمارستان پاس

HPV 18 دو نوع شایع در بین انواع HPV ها بودند. در ۴۱٪ از زنانی که آزمایش HPV مثبت داشتند، HPV16 نیز وجود داشت و ۲۳٪ زنان، فقط برای HPV16 بدون هیچ HPV دیگری مثبت بودند. HPV18 نیز با ۱۰٪ شیوع، سومین HPV شایع در افراد مورد مطالعه بود. این یافته‌ها با یافته‌های مطالعات انجام شده در آمریکای شمالی و اقیانوسیه مطابقت دارد. که می‌تواند گواهی بر این باشد که تریاز مناسب با آزمایش HPV و کولپوسکوپی سریع، بسته به نوع HPV و وضعیت ضایعه، در پیشگیری از عواقب اقتصادی و اجتماعی سرطان دهانه رحم مقرون به صرفه خواهد بود.<sup>۱۹</sup> مطالعات گذشته، همواره اذعان دارند که این دو نوع HPV پرخطر با اغلب سرطان‌های تهاجمی دهانه رحم همراه هستند (حدود ۷۰٪) و ژنوتیپ می‌تواند سیتولوژی را در این روش تریاز، هم در زنان جوان (۲۹-۲۵ سال) و هم در زنان بالای ۳۰ سال و همچنین برای سیتولوژیهای  $\leq$  ASCUS، با هدف شناسایی CIN2 یا ضایعات تهاجمی‌تر در زنان HPV مثبت، مجدد به کار بگیرد و حساسیت تشخیص را ۷٪ ارتقا دهد.<sup>۴</sup>

در این مطالعه، از میزان خطر مطلق فوری و شیوع در مراجعین با آزمایش HPV مثبت برای تجزیه و تحلیل استفاده شد، که مشابه روش تحلیل مطالعه Hyun و همکاران است.<sup>۲۰</sup>

این روش خطر شیوع را در نظر می‌گیرد و می‌تواند برای تصمیم‌گیری در مورد تریاز تشخیصی، ابزار مناسبی باشد. تریاز زنان HPV مثبت که فقط آزمایش HPV، انجام داده‌اند، نسبت به استفاده از سیتولوژی بر پایه مایع، عملکرد خیلی بهتری دارد، درحالی‌که ترکیب شاخص‌های سیتولوژیکی با تعیین ژنوتیپ HPV، منجر به روشی حساس‌تر می‌شود.

همچنین، با افزایش حساسیت آزمایش‌های تشخیصی، چالش‌های مربوط به پایبندی به پیگیری و تبعیت از درمان نیز کاهش می‌یابد. طبق یافته‌های این مطالعه، میانگین و دامنه سنی افراد دارای نوع ۱۶ و ۱۸، HPV، نسبت به انواع دیگر پرخطر، پایین‌تر بود لذا به منظور حفظ قدرت باروری زنان جوان و افزایش فرزندآوری، نیاز به پیگیری‌های برنامه ریزی شده و دقیق‌تر برای زنان ضروری است.

تعیین ژنوتیپ این قدرت را دارد که دستورالعمل‌های مراقبت از بیماران مبتلا به انواع HPV های سرطان‌زا را بهبود بخشد و بیماران مبتلا به انواع ویروس پرخطر را با اطمینان بیشتر به سمت کولپوسکوپی و بیماران مبتلا به انواع کم‌خطر (مانند ۶۶/۵۹/۵۶) را به

۱۰۱-۶۵۳۵۳-که در دانشگاه علوم پزشکی -تهران اجرا شده است.

تهران " در مقطع فلوشیپ در سال ۱۴۰۲ با کد طرح -۱۴۰۲-۱-

## References

1. Babu SA. *Te Linde's Operative Gynecology*. Wolters Kluwer India Pvt. Ltd.; 2021
2. Adcock R, Cuzick J, Hunt WC, McDonald RM, Wheeler CM, Joste NE, et al. Role of HPV genotype, multiple infections, and viral load on the risk of high-grade cervical neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019;28(11):1816-24.
3. Mousavi AS, Akhavan S, Sabzi Shahrababaki F, Izadi-mood N, Yarandi F, Ghazimoghadam M, et al. Assessment of the diagnostic value of High-risk HPV molecular-based methods for triage of Iranian women with abnormal cytological findings of ASC-US and LSIL. *J Obstet Gynecol Cancer Res*. 2022;7(3):151-7.
4. Agorastos T, Chatzistamatiou K, Katsamagkas T, Koliopoulos G, Daponte A, Constantinidis T, et al. Primary screening for cervical cancer based on high-risk human papillomavirus (HPV) detection and HPV 16 and HPV 18 genotyping, in comparison to cytology. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119755.
5. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*. 2012;30:F88-99.
6. Kazerani M, Basiri A. Study of knowledge and attitude of medical students toward Human Papilloma virus (HPV) in Mashhad. *Med J Mashhad Univ Med Sci*. 2021;63(6):1989-2003.
7. Schiffman M, Wentzensen N. Human papillomavirus infection and the multistage carcinogenesis of cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(4):553-60.
8. Choi S, Ismail A, Pappas-Gogos G, Boussios S. HPV and cervical cancer: a review of epidemiology and screening uptake in the UK. *Pathogens*. 2023;12(2):298.
9. Schiffman M, Herrero R, DeSalle R, Hildesheim A, Wacholder S, Rodriguez AC, et al. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology*. 2005;337(1):76-84.
10. Castle PE, Sideri M, Jeronimo J, Solomon D, Schiffman M. Risk assessment to guide the prevention of cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(4):356.e1-6.
11. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, Tsu V, Ronco G, Mayrand MH, et al. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine*. 2008;26:K29-41.
12. Haddadi M, Atefmehr L, Motlaghzadeh S, Hejami F, Elyasi FS, Zafarian N, et al. Prevailing of HPV-16 and 52 genotype in 2022-2023 in Sanandaj, Iran. *Virology*. 2024;21(1):106.
13. Bitarafan F, Hekmat MR, Khodaeian M, Razmara E, Ashrafganjoei T, Gilani MM, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection among 12 076 Iranian women. *Int J Infect Dis*. 2021;111:295-302.
14. Sadeghi Z, Aboofazeli A, Sarrafzadeh S, Tayebi N, Tajdini R, Yarandi F, et al. Investigating the link between HPV genotypes and cervical abnormality incidence in women with HPV infections: insights from a leading referral centre. *Virology*. 2025;22(1):264.
15. Cong Q, Song Y, Wang Q, Zhang H, Gao S, Sui L. A retrospective study of cytology, high-risk HPV, and colposcopy results of vaginal Intraepithelial neoplasia patients. *Biomed Res Int*. 2018;2018:5894801.
16. Nakamura Y, Matsumoto K, Satoh T, Nishide K, Nozue A, Shimabukuro K, et al. HPV genotyping for triage of women with abnormal cervical cancer screening results: a multicenter prospective study. *Int J Clin Oncol*. 2015;20:974-81.
17. Cox JT, Castle PE, Behrens CM, Sharma A, Wright TC, Cuzick J, et al. Comparison of cervical cancer screening strategies incorporating different combinations of cytology, HPV testing, and genotyping for HPV 16/18: results from the ATHENA HPV study. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(3):184.e1-11.
18. Berek J, Kraus L, Professor L, Berek DL. *Berek & Novak's Gynecology*. Wolters Kluwer Health; 2020.
19. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1048-56.
20. Hyun N, Cheung LC, Pan Q, Schiffman M, Katki HA. Flexible risk prediction models for left or interval-censored data from electronic health records. *Ann Appl Stat*. 2017;11(2):1063-84.

## The absolute risk of genital warts in cervical lesions

Fatemeh Mollarahimi-Maleki  
M.D.<sup>1</sup>

Pershang Nazemi M.D.<sup>2</sup>

Maryam Yousefi M.D.<sup>3\*</sup>

1- Spiritual Health Research  
Center, Faculty of Medicine, Qom  
University of Medical Sciences,  
Qom, Iran.

2- Department of Infectious  
Diseases, Yas Hospital Complex,  
School of Medicine, Tehran  
University of Medical Sciences,  
Tehran, Iran.

3- Department of Obstetrics and  
Gynecology, Faculty of Medicine,  
Qom University of Medical  
Sciences, Qom, Iran.

0

\* Corresponding author: Department of  
Obstetrics and Gynecology, Faculty of  
Medicine, Qom University of Medical  
Sciences, Qom, Iran.  
Tel: +98-25-36122000  
E-mail: mariyousefi@muq.ac.ir

### Abstract

Received: 09 Jun. 2025 Revised: 17 Jun. 2025 Accepted: 16 Jul. 2025 Available online: 23 Jul. 2025

**Background:** One of the most common cancers in women is cervical cancer, which is the most preventable cancer leading to death among women worldwide. Among the causes related to cervical cancer, the human papillomavirus (HPV) is the main factor responsible for causing cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and cervical cancer. The aim of this study was to investigate the prevalence of high-risk HPVs (HPV16 and HPV18) and to determine the immediate absolute risk of CIN2+ in individuals with a positive HPV test.

**Methods:** This cross-sectional study included women who tested positive for HPV and visited the Gynecologic Oncology Clinic at Tehran University of Medical Sciences from October 2022 to March 2025. Individuals with a positive high-risk HPV result were referred for colposcopy and biopsy. The immediate absolute risk of CIN2+ in HPV-positive patients with HPV16, HPV18, or concurrent HPV16/18 genotypes (Multi. HPV+) was evaluated across different cytologic grades, ranging from NILM (Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy) to SCC (Squamous Cell Carcinoma).

**Results:** A total of 727 patients participated in the study. The mean age and standard deviation of the participants were 35.99 and 8.48 years, respectively. Among all referrals, the number of women who were positive only for HPV 16 was 170 (23%), and 24 (3.3%) were positive only for HPV 18. The highest number of positive cases for HPV16 and HPV18 were in the age range of 30 to 39 years (45%). In the Multi. HPV+ group, the highest number was observed in individuals under 29 years old (50%). The calculated immediate absolute risk of CIN2+ in HPV16+ individuals was 14% for NILM and 8.6% for ASCUS, while in HPV18+ individuals, it was 8.3% for NILM.

**Conclusion:** Cytologic triage combined with HPV genotyping testing can be utilized firstly as an approach to identify cellular abnormalities in HPV-infected individuals and subsequently as an appropriate method to reduce referrals for colposcopy.

**Keywords:** absolute risk, concurrent HPV16/18 genotypes, genital warts, genotyping, high-risk HPV.