

مقایسه تست پاپیلومای ویروس انسانی (HPV) با پاپاسمیر در غربالگری سرطان دهانه رحم: مطالعه فرامروزی

دکتر امیر نجاتی^۱، دکتر معصومه میر تیموری^{۲*}، دکتر شیما نیک دوست^۳، دکتر مریم نیک دوست^۴، دکتر فهیمه علیزاده^۵

۱. دانشیار گروه طب اورژانس، دانشکده پزشکی بین الملل رامسر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مازندران، ایران.
۲. دانشیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۳. پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۴. دکتری عمومی، دانشکده پزشکی بین الملل رامسر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مازندران، ایران.
۵. متخصص زنان و زایمان، بیمارستان ولی عصر، بیرجند، خراسان جنوبی، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۴/۰۴ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۷/۰۷

خلاصه

مقدمه: سرطان سرویکس، یکی از شایع ترین سرطان ها در میان زنان می باشد. تشخیص زودرس این بیماری در بسیاری از موارد می تواند سبب کاهش مرگومیر در میان مبتلایان گردد، لذا غربالگری زنان در این رابطه بسیار حائز اهمیت است. یکی از رایج ترین روش های غربالگری در این زمینه، تست های پاپاسمیر و ویروس پاپیلومای انسانی می باشد، لذا مطالعه حاضر با هدف مقایسه دو روش مذکور در غربالگری سرطان سرویکس به روش فرامروزی طراحی و اجرا گردید.

روش کار: در این مطالعه فرامروزی جهت یافتن مقالات مرور سیستماتیک و متاآنالیز در رابطه با غربالگری سرطان سرویکس، پایگاه های اطلاعاتی Scopus, pumped, science direct و Cochrane با استفاده از کلیدواژه های "Cervical cancer screening"، "Pap Test"، "HPV Test" و "cotest" در بازه زمانی ۲۰۱۵-۲۰۱۸ مورد جستجو قرار گرفتند. کیفیت مطالعات وارد شده به این پژوهش با استفاده از چک لیست AMSTAR مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته ها: حساسیت HPV در دو مطالعه مورد بررسی ۹۴٪ و ۸۹٪ و ویژگی آن ۹۰٪ و ۸۹٪ بود، در حالی که حساسیت و ویژگی تست پاپاسمیر به ترتیب ۷۰٪، ۷۲٪، ۹۵٪ و ۹۰٪ گزارش شده بود. در مطالعه دیگری که به بررسی خطر نسبی روش های غربالگری پرداخته بود، در آزمایش Cotest در مقایسه با آزمایش سیتولوژی، نتایج مثبت کاذب در حدود ۱۹/۹-۵/۸ در برابر ۱۰/۹-۲/۶ بود.

نتیجه گیری: با توجه به نتایج به دست آمده از مطالعات، به نظر می رسد که تست HPV حساسیت بیشتر، ویژگی کمتر و نتایج مثبت کاذب بیشتری نسبت به پاپاسمیر دارد، با این حال با توجه به اهمیت بالای این امر در اتخاذ تصمیمات بالینی، نتیجه گیری نهایی نیاز به ارزیابی بیشتر دارد.

کلمات کلیدی: پاپاسمیر، سرطان سرویکس، غربالگری، ویروس پاپیلومای انسانی، تست همزمان (co test)

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر معصومه میر تیموری؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن: ۰۵۱-۲۲۲۳۱۴۴۴؛ پست الکترونیک: mirteimourim@mums.ac.ir



مقدمه

(پاپ اسمیر)^۵ هر ۳ سال یکبار و به صورت انتخابی برای زنان ۳۰ سال و بالاتر آزمایش *hrHPV contesting* هر ۵ سال یکبار را توصیه نموده است (۱۴). پاپ اسمیر یک روش غربالگری آسان به منظور ارزیابی عفونت، بررسی تغییرات پیش سرطانی و سرطان سرویکس می باشد (۱۵). به طور کلی، سیتولوژی مارکری برای خطر فعلی از بیماری بالقوه (مانند *CIN 2+* یا حالت شدیدتر) است، درحالی که آزمایش *HPV* و بیشتر ژنوتیپ *HPV* (آزمایش برای تعیین سویه های *HPV*، به عنوان مثال، ۱۶ یا ۱۸) یک نشانگر عالی برای پیش بینی خطر آینده ابتلاء به *CIN2+* است. در تصمیم گیری های بالینی، اگر اطلاعاتی در رابطه با سوابق *HPV* یا وضعیت حال حاضر یا پایداری مثبت *HPV* وجود داشته باشد، این امر می تواند به شدت در تصمیم گیری بالینی در رابطه با خطر ابتلاء بیمار به بیماری در حال حاضر یا در آینده ای نزدیک، کمک نماید (۱۶). مطالعات بسیاری در رابطه با دقت تشخیصی هر یک از روش های غربالگری و همچنین بحث های بسیاری در رابطه با اینکه کدام تست غربالگری باید توصیه شود، وجود دارد. بررسی مطالعات انجام شده و مقایسه روش های مختلف غربالگری، می تواند به تصمیم گیری بالینی کمک نماید. با توجه به اهمیت زیاد غربالگری و تشخیص زودرس در سرطان سرویکس، مطالعه فرامروزی حاضر با هدف مقایسه تست پاپیلومای ویروس انسانی (*HPV*) با پاپ اسمیر در غربالگری سرطان دهانه رحم انجام شد.

روش کار

در مطالعه حاضر، یک جستجوی منظم به منظور دستیابی و بررسی مقالات مرور سیستماتیک و متاآنالیز مرتبط با اهداف پژوهش، در پایگاه های الکترونیکی *cochrane*، *science direct*، *Scopus*، *pubmed* در بازه زمانی سال ۲۰۱۸-۲۰۱۵ صورت گرفت. واژگان کلیدی برای دسترسی به مقالات به صورت انگلیسی و ترکیبی شامل: "Cervical cancer

سرطان سرویکس^۱ چهارمین سرطان شایع در بین زنان می باشد (۱). در سال ۲۰۱۲ تعداد حدود ۵۲۸۰۰۰ مورد جدید سرطان سرویکس و سالانه حدود ۲۶۶۰۰۰ مرگ ناشی از سرطان سرویکس در جهان اتفاق می افتد که ۸۷٪ آن در مناطق کمتر توسعه یافته جهان می باشد (۲). ویروس پاپیلومای انسانی (*HPV*)^۲ یکی از علت های اصلی ایجاد ضایعات پیش سرطانی و سرطانی دهانه رحم است و این ارتباط بسیار قوی می باشد (۳، ۴). آلودگی دهانه رحم با انواع پرخطر *HPV* برای پیشرفت سرطان دهانه رحم ضروری است (۱۶، ۱۸)، اما ابتلاء به عفونت به تنهایی معمولاً برای ایجاد سرطان کافی نیست و حضور فاکتورهای اضافی مورد نیاز است (۵، ۶). مطالعات مبتنی بر جمعیت، اظهار می کنند که شیوع این ویروس در افراد فعال به لحاظ جنسی از محدوده ۱٪ در ایالات متحده تا حدود ۱۰٪ در کشورهای اسکاندیناوی است (۷-۱۰). در یک مطالعه مرور سیستماتیک و متاآنالیز که در رابطه با شیوع این ویروس در میان زنان ایرانی انجام شد، میزان شیوع کلی این ویروس ۹/۴٪، *HPV16* ۲/۰۳٪، *HPV18* ۱/۷٪ و شیوع سایر ژنوتیپ های *HPV* ۵/۳٪ گزارش شد (۱۱). بسیاری از مرگ های ناشی از این سرطان با تشخیص و غربالگری زودهنگام قابل پیشگیری است (۱۲). روش های غربالگری رایج که امروزه به طور گسترده ای مورد استفاده قرار می گیرند شامل آزمایشات برای *HPV* و آزمایشات برای تشخیص ضایعات دهانه رحم با استفاده از سیتولوژی (پاپ اسمیر) یا مشاهده مستقیم پس از شستشو با اسید استیک (*VIA*)^۳ است. این آزمایش ها می تواند به تنهایی یا در یک توالی (به عنوان مثال آزمون *HPV* و سپس اسمیر دهانه رحم زمانی که *HPV* مثبت است) استفاده شود (۱۳). در سال ۲۰۱۲، کارگروه خدمات پیشگیرانه در ایالات متحده (*USPSTF*)^۴ به زنان سن ۲۱-۶۵ سال غربالگری سرطان دهانه رحم به روش سیتولوژی

¹ Cervix

² human papillomavirus

³ visual inspection with acetic acid

⁴ United States preventive services task force

⁵ Papanicolaou [Pap] smear

⁶ cytology and cervical swab for hrHPV

به‌وسیله چک‌لیست AMSTAR¹ مورد بررسی قرار گرفت. این چک‌لیست شامل ۱۱ بخش می‌باشد که به‌منظور ارزیابی مطالعات مروری سیستماتیک طراحی گردیده است که در جدول شماره ۲ لیست شده است: (۱۷). در پاسخ به هر بخش از این ابزار ۴ پاسخ به‌صورت: بلی، خیر، غیرقابل پاسخ و غیرقابل اجرا وجود دارد. نمره‌دهی این ابزار بدین‌گونه است که نمره یک به پاسخ بله و نمره صفر، به سایر پاسخ‌ها اختصاص یافته است. حداکثر و حداقل نمره‌ای که هر مقاله مرور سیستماتیک در ارزیابی کیفیت خود می‌تواند کسب نماید، به‌ترتیب ۱۱ و ۰ می‌باشد. لیست معیارهای مورد بررسی در ارزیابی کیفیت مقالات مروری در جدول ۱ قابل مشاهده است.

"screening"، "Test Pap"، "HPV Test" و "cotest" بود. تمامی مقالات مرور سیستماتیک با یا بدون متآنالیز که در ارتباط با اهداف این مطالعه بوده و همچنین به زبان انگلیسی نگارش شده بودند، وارد مطالعه شدند. با این حال مطالعاتی که تنها به‌صورت خلاصه گزارش شده بودند و همچنین مطالعاتی که امکان دسترسی به اصل مقاله وجود نداشت، از این پژوهش حذف گردیدند. اطلاعات استخراج شده از مقالات شامل: نام نویسنده، سال انتشار، تعداد مطالعات و بیماران، ابزار مطالعه، روش مطالعه و مقایسه در یک چک‌لیست از پیش طراحی شده بود. استخراج و ارزیابی اطلاعات به‌صورت مستقل و همزمان توسط دو پژوهشگر این طرح صورت گرفت و همچنین در صورت اختلاف نظر میان آنها، مقاله توسط پژوهشگر سوم مورد ارزیابی قرار گرفت. کیفیت مقالات وارد شده به این پژوهش نیز

جدول ۱- معیارهای مورد بررسی در ارزیابی کیفیت مقالات مروری

ردیف	معیار ارزیابی	پاسخ به معیار
۱	آیا یک طرح مقدماتی ارائه شده است؟	بله
۲	آیا انتخاب مطالعه و استخراج اطلاعات توسط دو نفر انجام شده بود؟	بله
۳	آیا برای موارد چاپی جستجوی جامعی انجام شده است؟	بله
۴	آیا از وضعیت نگارش به‌عنوان معیاری برای وارد کردن مطلب استفاده شده است؟	بله
۵	آیا لیست مطالعات استفاده شده و حذف شده ارائه شده است؟	بله
۶	آیا ویژگی‌های مطالعات وارد شده ارائه شده است؟	بله
۷	آیا کیفیت علمی مطالعات استفاده شده بررسی و مستند شده است؟	بله
۸	آیا از کیفیت علمی مطالعات وارد شده به‌درستی در تنظیم نتیجه‌گیری استفاده شده است؟	بله
۹	آیا روش‌های مورد استفاده برای ترکیب یافته‌های مطالعات مناسب بوده است؟	بله
۱۰	احتمال سوگیری در انتشار مطلب ارزیابی شده است؟	بله
۱۱	آیا تضاد منافع بیان شده است (۱۷، ۱۸)؟	بله

¹ Assessment of the Methodological Quality of Systematic Reviews

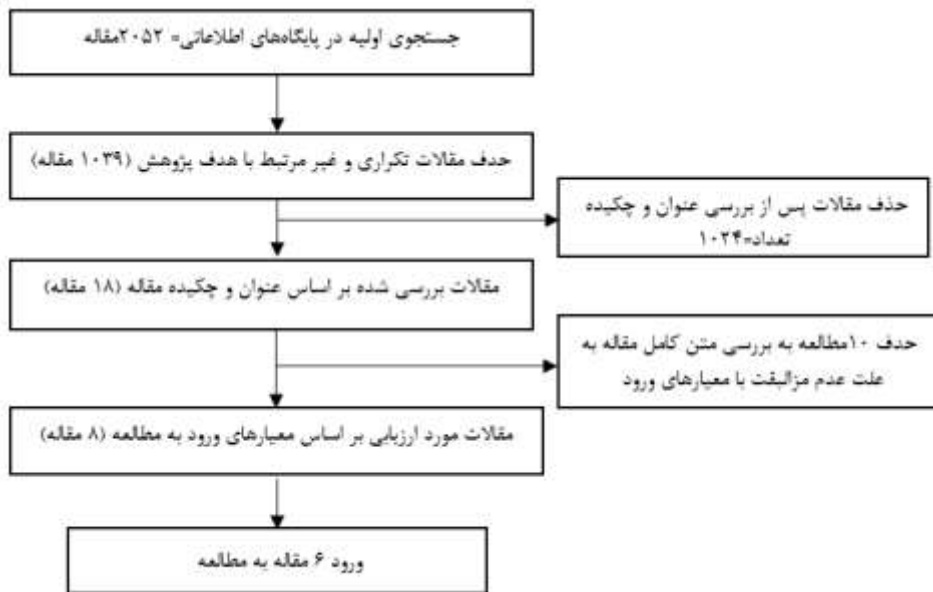
جدول ۲- ارزیابی کیفیت مقالات بر اساس ابزار AMSTAR

نویسنده اول / سال انتشار	ارائه طرح مقدماتی	توسط دو نفر	انتخاب و استخراج مطالعه	سرچ جامع	کردن مطلب	به‌عنوان معیاری برای وارد	استفاده از وضعیت نگارش	استفاده شده و حذف شده	ارائه لیست مطالعات	ارائه ویژگی مطالعات وارد شده	مطالعات بررسی کیفیت علمی	نتیجه‌گیری	درستی در تنظیم	مطالعات وارد شده به	استفاده از کیفیت علمی	یافته‌های مطالعات	مناسب برای ترکیب	استفاده از روش‌های	در انتشار مطالب	ارزیابی احتمال سوگیری	بیان تضاد منافع	نمره کل	
ریچ / ۲۰۱۶	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	خیر	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	۱۰
کولیوپولوس / ۲۰۱۷	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	۱۱
ملنیکو / ۲۰۱۸	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	۱۱
اولین / ۲۰۱۱	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	۱۱
پیرسون / ۲۰۱۳	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	۱۱
کولیوپولوس / ۲۰۱۷	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	بله	۱۱

یافته‌ها

از مجموع ۲۰۵۲ مطالعه مورد بررسی، در نهایت ۶ مقاله بر اساس معیارهای ورود و خروج و همچنین با توجه به محدود بودن مطالعات مروری سیستماتیک در بازده زمانی پژوهش حاضر، به‌علت ارائه جدیدترین نتایج، در

نهایت انتخاب شدند (شکل ۱). در این مطالعات روش‌های مختلف غربالگری سرطان دهانه رحم مورد ارزیابی و مقایسه قرار گرفته بود. ویژگی‌های این مطالعات در جدول ۳ خلاصه گردیده است.



شکل ۱- فلوچارت مراحل انتخاب مطالعات در پژوهش

جدول ۳ - مشخصات مطالعات وارد شده

سن افراد مورد مطالعه (سال)	نوع مطالعات مورد بررسی	ابزار مطالعه	تعداد مطالعات مورد بررسی	متاآنالیز	نویسنده اول / سال
≤ ۱۸	مقطعی، آینده‌نگر	QUADAS	۳۲	بله	مصطفی / ۲۰۱۵
۲۰-۷۰	مقطعی، طولی، کارآزمایی بالینی	QUADAS	۴۰	بله	کولیوپولوس / ۲۰۱۷
۲۵-۶۴	کارآزمایی بالینی، کوهورت	USPSTF Newcastle-Ottaw	۱۴	خیر	ملنیکو / ۲۰۱۸
۳۰-۶۰	کارآزمایی بالینی، کوهورت	QUADS	۳۵	بله	وسکو / ۲۰۱۱
۱۵-۷۰	کارآزمایی بالینی، کوهورت، case control	GRADE	۲۴	بله	پیرسون / ۲۰۱۳
۲۰-۷۰	مقطعی، طولی، کارآزمایی بالینی	QUADS	۴۰	خیر	کولیوپولوس / ۲۰۱۷

پاپاسمیر در دو روش مرسوم و بر پایه مایع انجام شده بود، حساسیت کلی روش مرسوم پاپاسمیر در شناسایی CIN2 و CIN3 به ترتیب ۶۵/۹٪ و ۷۰/۳٪ و همچنین ویژگی این تست به ترتیب ۹۶/۳٪ و ۹۶/۷٪ بود. همچنین در روش پاپاسمیر بر پایه مایع، حساسیت و ویژگی برای شناسایی CIN2^۵ به ترتیب ۷۵/۵٪ و ۹۱/۹٪ و جهت شناسایی CIN3 ۷۶٪ و ۹۱/۲٪ گزارش شده بود. در رابطه با حساسیت و ویژگی تست HPV در این مطالعه از روش‌های متعدد آزمایشگاهی استفاده شده بود. در نهایت مقایسه آزمایش HPV با پاپاسمیر در تشخیص CIN2 حساسیت و ویژگی تست HPV را به ترتیب ۸۹/۹٪ و ۸۹/۹٪ و همچنین در رابطه با آزمایش سیتولوژی دهانه رحم ۷۲/۹٪ و ۹۰/۳٪ گزارش کرده بود (۱۹).

ملنیکو و همکاران (۲۰۱۸) نیز با استفاده از مطالعات کارآزمایی بالینی و کوهورت به مقایسه غربالگری تست HPV به تنهایی و یا تست HPV همراه با سیتولوژی (cotest) با غربالگری سیتولوژی به تنهایی پرداختند. در نتایج این پژوهش آمده بود که طی ۴ مطالعه با پروتکل‌های متفاوت و تست HPV که در زنان سن ۶۵-۲۵ سال انجام شده است، شواهد حاکی از آن است که غربالگری HPV از لحاظ آماری سبب افزایش معناداری در تشخیص CIN3+ در طول غربالگری می‌گردد. در مطالعه صورت گرفته به صورت cotest، در دوره اول غربالگری در تشخیص CIN3+ تفاوت معناداری میان گروه‌های غربالگری وجود نداشت. در تشخیص CIN3+ در بیش از ۲ دوره غربالگری خطر نسبی در محدوده ۱/۱۳ - ۰/۹۱ گزارش شده بود. در غربالگری دوره اول، میزان مثبت کاذب برای تست HPV در محدوده ۷/۴ -

در مطالعه مصطفی و همکاران (۲۰۱۵) که با هدف تعیین دقت آزمایش HPV به عنوان یک روش تشخیصی به صورت مرور سیستماتیک و متاآنالیز انجام گردید، به منظور مقایسه دقت بین آزمایش HPV و VIA، VIA و سیتولوژی سرویکس، آزمایش HPV و سیتولوژی سرویکس و کولپوسکوپی طراحی شده بود. در این پژوهش در مقایسه آزمایش HPV با سیتولوژی دهانه رحم، به طور کلی حساسیت و ویژگی آزمایش HPV به ترتیب ۹۴٪ و ۹۰٪ و حساسیت و ویژگی آزمایش پاپ اسمیر نیز به ترتیب ۷۰٪ و ۹۵٪ گزارش شده بود. در مقایسه آزمایش HPV با VIA نیز حساسیت و ویژگی تست HPV به ترتیب ۹۵٪ و ۸۴٪ و برآورد کلی آن برای VIA به ترتیب ۶۹٪ و ۷۸٪ تخمین زده شده بود. این مطالعه حساسیت و ویژگی VIA و سیتولوژی دهانه رحم را در مقایسه با یکدیگر، به ترتیب برای VIA، ۷۷٪ و ۸۲٪ و همچنین در آزمایش سیتولوژی دهانه رحم ۸۴٪ و ۸۸٪ گزارش کرده بود. در مطالعه مذکور در رابطه با هر تست غربالگری، مثبت واقعی (TP^۱)، مثبت کاذب (FP^۲)، منفی‌های واقعی (TN^۳) و منفی‌های کاذب (FN^۴) نیز گزارش شده بود. در نهایت این مطالعه بیان نمود که اگرچه تفاوت در حساسیت تست‌های مختلف در تفسیر بالاست، اما تفاوت در خطای تشخیص در آنها کم است. در مقابل تفاوت کم در ویژگی تست‌ها منجر به تفاوت‌های مطلق نسبتاً متفاوت در درمان می‌شود (۱۳). در مطالعه کولیوپولوس و همکاران (۲۰۱۷) که با هدف مقایسه تست HPV با سیتولوژی سرویکس، حساسیت و ویژگی تست

1 true positives
2 false positives
3 true negatives
4 false negatives

⁵ cervical intraepithelial neoplasias

بین ۱۰۰-۶۱٪ متغیر بود. حساسیت نسبی HC2 نسبت به CC برای CIN2 ۱/۲۵ و حساسیت LBC برای CIN2+ ۱/۱۸ و ویژگی LBC برای CIN2+ ۰/۹۶ بود. حساسیت نسبی HC2 نسبت به CC برای CIN3+ ۱/۴۶ و ویژگی نسبی ۰/۹۵ و حساسیت نسبی HC2 نسبت به LBC برای CIN3+ ۱/۱۷ و ویژگی نسبی ۰/۹۶ بود (۱۹).

در نهایت یافته‌های این ۶ مطالعه نشان داد که غربالگری اولیه HPV در مقایسه با آزمایش سیتولوژی، به میزان بالایی می‌تواند CIN3+ را تشخیص دهد. مطالعات Cotest در این پژوهش‌ها، افزایش اولیه در تشخیص CIN3 نشان ندادند. در نهایت در هر دو روش غربالگری HPV، میزان مثبت کاذب و کولیوسکوپی بالاتر از آزمایش سیتولوژی بود که این موضوع خود سبب درمان‌های بیشتر و آسیب‌های بالقوه می‌شود.

بحث

به‌طور کلی مطالعه حاضر یک مطالعه مرور سیستماتیک در رابطه با روش‌های غربالگری سرطان دهانه رحم می‌باشد و تست‌های HPV و پاپ اسمیر را مورد بررسی قرار می‌دهد. عمده مطالعاتی که در این زمینه انجام شده است، به‌صورت کارآزمایی بالینی، مقطعی و کوهورت بودند. تمامی مطالعات وارد شده به این پژوهش از لحاظ احتمال سوگیری با استفاده از فرم AMSTAR مورد ارزیابی قرار گرفتند. مطالعات سیستماتیک به لحاظ کیفیت در سطح خوبی قرار داشتند. حجم نمونه بالا در مطالعات مرور سیستماتیک ارزیابی شده و همچنین تعداد زیاد مطالعات وارد شده به مطالعه، از ویژگی‌های مثبت این پژوهش می‌باشد. در ارتباط با تست HPV، حساسیت گزارش شده در دو مطالعه مصطفی و کولیوپولوس، ۹۴٪ و ۸۹/۹٪ و ویژگی آن ۹۰٪ و ۸۹/۹٪ و حساسیت تست پاپ اسمیر ۷۰٪ و ۷۲/۹٪ و ویژگی آن ۹۵٪ و ۹۰/۳٪ گزارش شده بود، لذا با توجه به نتایج، حساسیت تست HPV در مقایسه با پاپ اسمیر بالاتر بوده، درحالی‌که ویژگی آن پایین‌تر می‌باشد (۱۳، ۱۹). در مطالعه مصطفی و همکاران (۲۰۱۵) علاوه بر گزارش میزان حساسیت و ویژگی در تست‌های غربالگری،

۶/۶ و برای آزمایش پاپ اسمیر در محدوده ۶/۵-۲/۶ قرار داشت. در رابطه با آزمایش Cotest، مثبت کاذب در حدود ۵/۸-۱۹/۹ و در آزمایش سیتولوژی حدود ۱۰/۹-۲/۶ گزارش شده بود (۲۰).

نتایج مطالعه وسکو و همکاران (۲۰۱۱) که مروری نظام‌مند بر روی LBC و غربالگری ویروس HPV به‌منظور خدمات پیشگیرانه در ایالات متحده انجام گردیده بود، نشان داد که انجام یک‌بار غربالگری نسبت به LBC، به‌منظور تشخیص CIN2/CIN3 حساسیت بیشتر و ویژگی کمتری داشت. غربالگری اولیه بیشتر باعث تشخیص CIN3 و یا سرطان در زنان بالای ۳۰ سال شد، بنابراین تست همزمان یا cotest (HPV به علاوه LBC) در زنان بالای ۳۰ سال در مقایسه با LBC تنها، منجر به نتایج ترکیبی شد (۲۴). نتایج مطالعه پیرسون و همکاران (۲۰۱۳) که به‌منظور تعیین اثربخشی غربالگری سرطان سرویکس در کاهش بروز آن انجام شده بود، حاکی از آن بود که یک‌بار غربالگری می‌تواند به‌طور معناداری، مرگ‌ومیرهای ناشی از سرطان سرویکس را کاهش دهد. غربالگری سیتولوژی می‌تواند خطر ابتلاء به سرطان دهانه رحم را به‌طور معناداری کاهش دهد. غربالگری سیتولوژی در واقع اثر محافظتی دارد. هیچ شواهد قطعی برای تعیین سن مطلوب برای شروع و یا توقف غربالگری وجود ندارد. با این وجود شواهد نشان دادند که اثرات محافظتی قابل توجهی برای زنان بالای ۳۰ سال وجود دارد (۲۵).

در مطالعه کولیوپولوس و همکاران (۲۰۱۷) که با هدف تعیین صحت تشخیص آزمایش HPV به‌منظور تشخیص بافت‌شناسی تأیید شده از CIN2 و یا CIN2+، در میان زنان شرکت‌کننده در غربالگری اولیه سرطان دهانه رحم انجام شده بود، برای CIN+، حساسیت نسبت به HC2,CC و LBC (Ascus+)، به‌ترتیب ۸۹/۹٪، ۶۲/۵٪ و ۷۲/۹٪ بود و ویژگی‌ها به‌ترتیب ۸۹/۹٪، ۹۶/۶٪ و ۹۰/۳٪ بود. این نتایج با توجه به سن زنان (کمتر یا بیشتر از ۳۰ سال) تغییر نکردند. لازم به ذکر است که دقت HCC2 در کشورهای اروپایی بیشتر بود. همچنین حساسیت LBC ناهمگون بود؛ به‌گونه‌ای که بین ۲۵-۷۵٪ متغیر بود. HC2 نیز

به منظور مقایسه مستقیم اختلاف مطلق میان نتایج مطالعه، مثبت واقعی، مثبت کاذب، منفی‌های واقعی و منفی‌های کاذب نیز محاسبه گردید تا دیدگاه واضح‌تری از تأثیر حساسیت و ویژگی در تشخیص و درمان‌های بعدی ارائه گردد. این درحالی است که این متغیر در مطالعات دیگر سنجیده نشده بود. همچنین در این مطالعه، مصطفی و همکاران به مقایسه دقت تشخیصی ۴ روش رایج غربالگری سرطان سرویکس (VIA، تست HPV، پاپ‌اسمیر و کولپوسکوپی) به طور گسترده پرداخته بودند، درحالی که مطالعات دیگر تنها به مقایسه دو روش تست HPV و پاپ‌اسمیر محدود شده بودند، لذا استفاده از این مطالعه می‌تواند متخصصان را در اخذ تصمیمات بالینی به طور گسترده‌تری رهنمود نماید (۱۳). در مطالعه ملنیکو و همکاران (۲۰۱۸) برخلاف مطالعات دیگر که نتایج را به صورت حساسیت و ویژگی مقایسه کرده بودند، از خطر نسبی استفاده شده بود و نتایج به دست آمده در این مطالعه بر اساس "تعداد زنان غربالگری شده"، به جای محاسبات قصد درمان، با استفاده از تمام زنان تصادفی شده بود. بخشی از مطالعات وارد شده به این مرور سیستماتیک، مطالعات کارآزمایی تصادفی کنترل شده می‌باشد که از فرم USPSTF جهت ارزیابی این نوع مقالات استفاده شده است و همچنین ابزار دیگر مورد استفاده در این مطالعه، اوتاوا- نیوکاسل بوده که به منظور ارزیابی مطالعات مشاهده‌ای در این مرور به کار رفته بود (۲۰، ۲۲). مطالعات دیگر مقالات خود را با استفاده از فرم QUADAS مورد ارزیابی قرار دادند که این ابزار جهت بررسی کیفیت مطالعات دقت تشخیصی استفاده می‌شود (۲۳). لذا از تفاوت‌های این مطالعات می‌توان به ابزار مطالعه اشاره نمود.

در مطالعه فرامروزی و متآنالیز پیرسون و همکاران (۲۰۱۳)، کیفیت مقالات با استفاده از سیستم GRADE تعیین شده بود که ۵ ویژگی طراحی، انسجام، درستی، دقت و خطا گزارش شده در ۲۴ مطالعه مورد بررسی قرار گرفته بود. نتایج این مطالعه نشان داده بود که غربالگری رحمی در کاهش شیوع سرطان رحم و در نتیجه کاهش مرگ و میر ناشی از بدخیمی‌های

رحمی نقش داشته است. همان‌طور که یک مطالعه RCT در هند نشان داده بود که حتی یک نوبت غربالگری در تمام طول عمر، به طور قابل توجهی شیوع و مرگ‌ومیر ناشی از سرطان‌های رحمی پیشرفته را کاهش می‌دهد. همچنین سودمندی انجام تست سیتولوژی جهت غربالگری رحمی در همه مقالات case-control مورد بررسی و یک مقاله کوهورت نشان داده شد. از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به عدم مقایسه تست‌های مختلف غربالگری اشاره کرد. با توجه به نتایج به دست آمده، سن پیشنهادی برای انجام غربالگری ۳۰ سال و با فاصله زمانی ۵ سال می‌باشد (۲۵).

وسکو و همکاران (۲۰۱۱) یک مطالعه سیستماتیک با هدف غربالگری سرطان رحمی انجام دادند. در این مطالعه تفاوت قابل ملاحظه‌ای بین دو تست سیتولوژی LBC و CC از لحاظ حساسیت و ویژگی رؤیت نشد. از طرفی دیگر انجام تست HC2 HPV به عنوان غربالگری اولیه در زنان ۳۰ ساله و مسن‌تر بسیار سودمند گزارش شده بود، به خصوص برای تشخیص CIN2+ و CIN3+ بسیار حساس‌تر از تست سیتولوژی به تنهایی می‌باشد، ولی ویژگی کمتری دارد که اگر همراه با تست سیتولوژی انجام شود، میزان مثبت کاذب را کاهش می‌دهد. همچنین نتایج پیشنهاد داده است که از نظر هزینه- اثربخشی انجام تست همزمان ارجحیتی نسبت به انجام تست سیتولوژی به تنهایی ندارد. غربالگری در سن کمتر از ۲۱ سالگی اهمیتی ندارد. از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به این اشاره نمود که شامل مطالعات محدودی در سن کمتر از ۳۰ و بیشتر از ۶۰ سال بوده است (۲۴).

از جمله نقاط قوت مطالعه حاضر، انجام آن به صورت فرامروزی می‌باشد؛ چراکه در مطالعات فرامروزی اطلاعات متمرکز و کلی حاصل می‌شود.

از محدودیت‌های این مطالعه این بود که در مطالعه حاضر به منظور جستجوی مقالات از موتورهای جستجوی اطلاعاتی Scopus، pumped، science direct و Cochrane استفاده شد، در حالی که موتورهای جستجوی دیگر ممکن است مطالعات اضافی دیگری را ارائه دهند که در پایگاه‌های ذکر شده، نمایه نشده باشند.

نتیجه‌گیری

حساسیت تست HPV در غربالگری نسبت به پاپ‌اسمیر بالاتر بوده، در حالی که ویژگی این تست نسبت به پاپ‌اسمیر کمتر است، اما این تفاوت بسیار گسترده نبوده است. در تست HPV میزان مثبت کاذب و انجام کولپوسکوپی بیشتر از سیتولوژی دهانه رحم بوده، لذا امکان تشخیص اشتباه و انجام مداخلاتی همچون

کولپوسکوپی وجود دارد. با این حال با توجه به اهمیت بسیار زیاد غربالگری در زمینه سرطان سرویکس، همچنان نیاز به بررسی‌های بیشتر می‌باشد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از تمامی نویسندگان مقالات استفاده شده در این مطالعه مروری، تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

1. Vu M, Yu J, Awolude OA, Chuang L. Cervical cancer worldwide. *Curr Probl Cancer* 2018; 42(5):457- 465.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136(5):E359- E386.
3. Kaufman RH, Adam E, Icenogle J, et al. Relevance of human papillomavirus screening in management of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176(1 Pt 1):87- 92.
4. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, et al. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(12):958- 964.
5. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002;55(4):244- 265.
6. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Ingested nitrate and nitrite, and cyanobacterial peptide toxins. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2010; 94:v- 412.
7. Allen AL, Siegfried EC. What's new in human papillomavirus infection. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12(4):365- 369.
8. Kjaer SK, Tran TN, Sparen P, et al. The burden of genital warts: a study of nearly 70,000 women from the general female population in the 4 Nordic countries. *J Infect Dis* 2007; 196(10):1447- 1454.
9. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997; 102(5A):3- 8.
10. Leval A, Herweijer E, Arnheim-Dahlström L, et al. Incidence of genital warts in Sweden before and after quadrivalent human papillomavirus vaccine availability. *J Infect Dis* 2012; 206(6):860- 866.
11. Malary M, Moosazadeh M, Hamzehgardeshi Z, Afshari M, Moghaddasifar I, Afsharimoghaddam A. The Prevalence of Cervical Human Papillomavirus Infection and the Most At-risk Genotypes Among Iranian Healthy Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Prev Med* 2016; 7:70.
12. Nour NM. Cervical cancer: a preventable death. *Rev Obstet Gynecol* 2009; 2(4):240- 244.
13. Mustafa RA, Santesso N, Khatib R, et al. Systematic reviews and meta-analyses of the accuracy of HPV tests, visual inspection with acetic acid, cytology, and colposcopy. *Int J Gynaecol Obstet* 2016; 132(3):259- 265.
14. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement [published correction appears in *Ann Intern Med.* 2013 Jun 4;158(11):852. Ebell, Mark [added]]. *Ann Intern Med* 2012; 156(12):880- W312.
15. Correa Mda S, Silveira DS, Siqueira FV, et al. Cobertura e adequação do exame citopatológico de colo uterino em estados das regiões Sul e Nordeste do Brasil [Pap test coverage and adequacy in the South and Northeast of Brazil]. *Cad Saude Publica* 2012; 28(12):2257- 2266.
16. Elfgrén K, Elfström KM, Naucler P, Arnheim-Dahlström L, Dillner J. Management of women with human papillomavirus persistence: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216(3):264.e1- 264.e7.
17. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007; 7:10.
18. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 2009; 62(10):1013- 1020.
19. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 8(8):CD008587.
20. Melnikow J, Henderson JT, Burda BU, Senger CA, Durbin S, Weyrich MS. Screening for Cervical Cancer With High-Risk Human Papillomavirus Testing: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018; 320(7):687- 705.
21. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, et al. Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med* 2001; 20(3 Suppl):21- 35.

22. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses; 2000.
23. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; 155(8):529- 536.
24. Vesco KK, Whitlock EP, Eder M, et al. Screening for Cervical Cancer: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); May 2011.
25. Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, Warren R. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2013;2:35. Published 2013 May 24. doi:10.1186/2046-4053-2-35.