

برنامه جدید غربالگری سرطان دهانه رحم برای زنان کم خطر ایرانی

ناهید خداکرمی^۱، دکتر فرح فرزانه^۲، دکتر پروین یآوری^۳، دکتر مریم خیام زاده^۴،

دکتر ربابه طاهری پناه^۵، دکتر محمد اسماعیل اکبری^{۶*}

۱. دانشجوی دکتری تخصصی مدیریت کنترل سرطان، مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲. دانشیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳. استاد گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۴. متخصص پزشکی اجتماعی، مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۵. دانشیار گروه زنان و مامایی، مرکز تحقیقات باروری و ناباروری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۶. پروفیسور جراحی انکولوژی، مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۱۲/۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۲/۴

خلاصه

مقدمه: میزان بروز سرطان دهانه رحم در ایران نسبت به سایر کشورهای جهان کمتر است، با این حال میزان خطر مرگ و میر مبتلایان به این بیماری در این منطقه بیشتر است، به همین دلیل به نظر می رسد که یک برنامه منظم غربالگری سرطان دهانه رحم مورد نیاز است. مطالعه حاضر با هدف ارائه یک رویکرد سازمان یافته برای پیشگیری و کنترل سرطان دهانه رحم و ارائه پیشنهاداتی کاربردی برای یک برنامه غربالگری که استفاده از آن در سایر جوامع مسلمان نیز امکان پذیر باشد، انجام شد.

روش کار: برای استخراج و تدوین راهنمای بالینی غربالگری سرطان رحم، از مرور ساختار یافته مطالعات انجام شده مربوط به سرطان دهانه رحم در ایران و بررسی دستورالعمل های کشورهای خارجی استفاده شد. حدود ۱۹۰ مقاله کامل در مورد سرطان دهانه رحم در ایران از سال ۲۰۱۳-۱۹۷۱ استخراج شد که ۱۳ مقاله مرتبط با داده های مورد نیاز گروه تدوین برنامه غربالگری بود. همچنین راهنمای سازمان بهداشت جهانی، آژانس بین المللی تحقیقات سرطان، گزارش گلوباکون، نتایج برنامه ثبت سرطان منتشر شده توسط وزارت بهداشت و دستورالعمل های مربوط به برنامه غربالگری ۸ کشور پیشرفته جهان مورد بررسی قرار گرفت. مستندات و مقالات با کیفیت بالا منطبق با اهداف تدوین گایدلاین، انتخاب و روش تدوین راهنمای بالینی با استفاده از چرخه توسعه رهنمود های عملی استاندارد انجام شد. پس از تهیه پیش نویس، پرسشنامه ای شامل سؤالاتی که باید در راهنمای مورد نظر به آن پاسخ داده می شد طراحی شد و پس از اخذ نظرات خبرگان و متخصصین نسخه نهایی جهت طرح در شورای سیاست گذاری وزارت بهداشت تهیه گردید و پیشنهادات نهایی در اختیار وزارت متبوع قرار گرفت.

یافته ها: برنامه پیشنهادی ما برای غربالگری زنان کم خطر ایرانی به روش بررسی سیتولوژیک (پاپ اسمیر) است که از سن ۳۰ سالگی شروع شده و هر ۵ سال تکرار می شود. سن پایان دادن به غربالگری ۶۹ سال است. نیازی به انجام غربالگری برای زنان باردار و زنانی که تحت عمل هیستریکتومی قرار گرفته اند وجود ندارد.

نتیجه گیری: به دلیل آنکه سرطان دهانه رحم از معدود سرطان هایی است که قابل پیشگیری و تشخیص زودرس می باشد و نمی توان ابتلاء سالانه ۵۰۰-۴۰۰ نفر با این سرطان و مرگ بیش از ۲۴۰ نفر در سال را نادیده گرفت، بنابراین اجرای برنامه سازمان یافته غربالگری برای زنان کم خطر ایرانی به عنوان یک ضرورت مطرح است.

کلمات کلیدی: راهنمای بالینی، سرطان دهانه رحم، غربالگری

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر محمد اسماعیل اکبری، مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۲۲۷۴۸۰۰۱

پست الکترونیک: crc@sbmu.ac.ir

مقدمه

سرطان دهانه رحم، چهارمین سرطان شایع زنان در جهان می باشد و رتبه هفتم سرطان در کل سرطان های زنان را شامل می شود. این سرطان اگرچه با ۲۷۵۰۰۰ مرگ در سال ۲۰۰۸ به عنوان چهارمین علت مرگ ناشی از سرطان و در سال ۲۰۱۲ با ۲۶۶۰۰۰ مرگ، ۷/۵ درصد از مرگ های ناشی از سرطان در بین زنان جهان به شمار می رود، ولی در برخی مناطق دنیا نظیر آفریقا و جنوب آسیا، اولین علت مرگ به دلیل سرطان محسوب می شود و ۸۷ درصد مرگ ناشی از سرطان را در این مناطق شامل می شود. میزان کلی شیوع این سرطان در جهان که حدوداً ۵۰ سال، اولین علت مرگ و میر زنان ناشی از سرطان در کشورهای پیشرفته بوده است، در حال حاضر هشتمین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در کشورهای پیشرفته جهان است و از ۳۰/۶ مورد در هر صد هزار مرگ در سال ۲۰۰۲ به ۱۵/۲ مورد در هر صد هزار مرگ در سال ۲۰۰۸ رسیده است (۱، ۲).

شیوع سرطان دهانه رحم در ایران نسبت به برخی کشورهای جهان کمتر گزارش شده است؛ بطوری که بر اساس گزارش مرکز ملی ثبت سرطان وزارت بهداشت ایران، در سال ۲۰۰۹ میزان شیوع آن ۲/۱۷ مورد در هر صد هزار نفر بوده و رتبه ۱۱ در بین کل سرطان های زنان ایرانی را تشکیل می دهد که نسبت به گزارش سال ۲۰۰۸ که این سرطان رتبه ۱۳ را داشت، کمی افزایش نشان می دهد. در سال ۲۰۰۹ در حدود ۵۵۸ مورد جدید سرطان دهانه رحم در وزارت بهداشت به ثبت رسید و ۲۸۶ زن نیز در همین سال به دلیل سرطان پیشرفته رحم فوت شدند و به جز استان های خراسان شمالی، گلستان، مازندران و کهگیلویه و بویراحمد که سرطان دهانه رحم رتبه ۸-۷ را دارد، در سایر استان ها این سرطان جزء ۱۰ سرطان اول زنان نیست (۳، ۴). بر اساس نتایج تحقیقات، عفونت پاپیلومای ویروس انسانی HPV^۱ به عنوان یک عامل ضروری برای سرطان دهانه رحم به شمار می رود (۵) و این ویروس، شایع ترین عفونت منتقل شونده از راه

جنسی است و تیپ ۱۶ و ۱۸ با بیش از ۷۰ درصد سرطان های دهانه رحم مرتبط است (۵-۷). آلودگی به این ویروس می تواند طی یک پروسه ۱۵-۱۰ سال، باعث بروز کارسینومای سنگفرشی دهانه رحم شود که یک بیماری بسیار کشنده است، ولی قابلیت پیشگیری و تشخیص زودرس را دارد. بر اساس نتایج تحقیقات، تقریباً نیمی از موارد سرطان سرویکس تشخیص داده شده در زنانی می باشد که هرگز غربالگری نشده اند و افزون بر این ۱۰٪ سرطان ها در بین زنانی اتفاق می افتد که در طی ۵ سال گذشته غربالگری نشده اند. به همین دلیل اغلب کشورهایی که دارای برنامه سازمان یافته غربالگری می باشند توانسته اند به خوبی این سرطان را کنترل کنند (۸، ۹).

برنامه ملی غربالگری در ایران از سال ۱۳۶۸ توسط وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی اجرا شد که بر اساس آن، تمام زنان سنین ۶۵-۲۰ سال پس از اولین ازدواجشان در برنامه غربالگری وارد شده و هر سال یک بار در طی معاینات عمومی سلامت، پاپ اسمیر نیز برای آنان انجام می شد و در صورتی که ۳ نوبت پی در پی نتیجه آزمایش سیتولوژیک پاپ اسمیر منفی بود، غربالگری هر ۳ سال یک بار انجام می شد. در این برنامه تعداد کافی سیتوپاتولوژیست تربیت شده، تمام ماماها، متخصصین زنان و پاتولوژیست ها، دوره های مرتبط با چگونگی تهیه نمونه و بررسی استاندارد سیتولوژیک را آموزش دیدند. در سال ۱۳۷۱ یک مطالعه ملی در زمینه میزان کلی نئوپلازی های دهانه رحم و هزینه اثربخشی و مقرون به صرفه بودن غربالگری سرطان دهانه رحم انجام شد و نتایج آن مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت که در نهایت منجر به صدور بخشنامه ای شد که بر اساس آن، ارائه خدمات غربالگری سرطان دهانه رحم (آزمایش پاپ اسمیر) از لیست خدمات رایگان شبکه بهداشت کشور حذف شد (۱۰-۱۳)، ولی غربالگری با درخواست زنان و یا توصیه پزشک و ماما به صورت غیرفعال و سازمان یافته انجام می شود و اگرچه سازمان های بیمه، همچنان بخشی از هزینه های آزمون پاپ اسمیر را پوشش می دهند، ولی زنانی که تحت پوشش بیمه نیستند، مجبور به پرداخت

¹ Human Papillomavirus

تمام هزینه های آن هستند. مطالعات نشان می دهند که در برخی مناطق کشور، بسیاری از زنان حتی یک بار هم پاپ اسمیر انجام نداده اند (۱۴)، آن گروه از زنانی نیز که با تمایل خود یا پیشنهاد تیم درمان، غربالگری می شوند، هیچ برنامه سازمان یافته و فعالی جهت پیگیری آنان وجود ندارد و به همین دلیل برخی افراد با پیگیری و مداخله غیر ضروری و برخی دیگر نیز با عدم پیگیری مواجه هستند. بر اساس برنامه ثبت سرطان کشوری که از سال ۱۳۸۵ به صورت ثبت پاتولوژیک در کشور اجرا می شود، اگرچه میزان سرطان دهانه رحم در اغلب نقاط کشور کمتر از ۲/۶ مورد در هر صد هزار است، ولی میزان مرگ و میر آن در مبتلایان به این سرطان در حدود ۴۰ درصد و مرگ و میر استاندارد شده سنی ۱/۰۴ مورد در هر صد هزار می باشد (۴، ۱۵). بررسی نتایج حاصل از مطالعات گذشته نشان می دهد که در سال های اخیر میزان شیوع نتایج پاپ اسمیرهای غیر طبیعی در ایران تا حدی رو به افزایش بوده و یک رشد ۲-۴ برابری نسبت به گزارشات قبل از آن داشته است. ضمن اینکه شیوع عفونت پاپیلومای ویروس انسانی که یکی از علل اصلی بروز نئوپلازی و سرطان دهانه رحم محسوب می شود نیز رو به گسترش است و ۷۰-۸۴٪ از بیماران مبتلا به سرطان دهانه رحم در ایران نیز آلوده به ویروس HPV می باشند (۱۶-۲۰) و میزان شیوع این ویروس در جمعیت سالم نیز حدود ۶-۷/۸ درصد گزارش شده است (۱۷، ۲۱).

لزوم توجه به برنامه های غربالگری مناسب و تدوین یک گایدلاین ملی منطبق با وضعیت فردی، بار بیماری، هزینه اثربخشی روش های مختلف غربالگری موجود و ملاحظات فرهنگی و اقتصادی اجتماعی احساس می شود، لذا مطالعه حاضر با هدف استخراج پیشنهاداتی برای تدوین گایدلاین ملی غربالگری سرطان دهانه رحم در ایران انجام شد و بر پایه یک مرور سیستماتیک از شواهد و مدارک قابل دسترس در زمینه غربالگری سرطان دهانه رحم و همچنین جمع آوری نقطه نظرات سازمان ها و انجمن های ذیربط، خبرگان و صاحب

نظران رشته های اپیدمیولوژی، زنان، مامایی و سرطان به اجرا درآمد.

روش کار

این مطالعه با استفاده از نتایج مرور سیستماتیک مقالات و منابع مرتبط با سرطان دهانه رحم در ایران و همچنین مرور گایدلاین های سایر کشورهای جهان و نظرخواهی از کارشناسان و صاحب نظران انجام شد. گروه مشاورین و خبرگان متشکل از: پزشک متخصص زنان، مسئول بهداشت باروری، ماما، متخصص پزشکی اجتماعی، انکولوژیست، نماینده شورای سیاست گذاری وزارت بهداشت، اپیدمیولوژیست و نماینده مرکز تحقیقات سرطان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی بود. کلید واژه های مناسب برای جستجوی منابع داخلی و خارجی بر اساس اهداف مطالعه انتخاب شد. وظیفه مرور سیستماتیک مستندات بر عهده گروه ارزیابی شواهد و مستندات در دو گروه دو نفره بود که از محققینی بودند که سابقه بازنگری و ارزیابی مدارک را داشته و تحلیل گر اطلاعات بودند و یک نفر نیز بر کار هر دو گروه نظارت می کرد. دلیل انتخاب دو تیم این بود که هدایت گروه های مرور، همزمان توسط دو تیم و به طور مستقل اعمال شود تا احتمال بروز خطا در انتخاب و مرور مقالات کاهش یابد. ابتدا پژوهشگر اصلی یک جستجو برای معنی مقدماتی موضوعات انجام داد و پس از آن، مرور منابع صورت گرفت. عمده مقالات از منابع مختلف (ISI, OVID, Scencedirect, PubMed) و مجلات علمی پژوهشی داخلی استخراج شد. دسته بندی مقالات بر اساس موضوع انجام شد؛ مقالات مربوط به تعیین میزان بروز و شیوع نئوپلازی و سرطان سرویکس، میزان بروز و شیوع HPV در جمعیت سالم و مبتلا به سرطان، مقالات تعیین عوامل خطر و مقالات مروری مورد بررسی قرار گرفت. در مرحله بعد، جستجو برای گایدلاین های پیشگیری و غربالگری سرطان دهانه رحم در سایر کشورهای جهان انجام شد که ۱۳ گایدلاین از کشورهایی که دارای برنامه سازمان یافته غربالگری بودند مورد ارزیابی قرار گرفت. پس از پایان مرور اولیه، نتایج دسته بندی شد و

که باید بدان پاسخ داده می شود، (سن شروع غربالگری، روش غربالگری، فاصله و پایان سن غربالگری، غربالگری در بارداری و سابقه هیستریکتومی) استخراج و در هر یک از گایدلاین ها مورد بررسی قرار گرفت و یادداشت شد (جدول ۱).

سپس خلاصه اطلاعات حاصل از جستجوی مقالات به صورت موضوعی و با درجه بندی چهارگانه کیفی (کیفیت بالا، متوسط، پایین، خیلی پایین) تهیه شد و برای هر دسته، تعدادی سؤال ابتدایی مطرح شد (میزان بروز، مرگ و میر، عوامل خطر، شیوع، شیوه غربالگری). همچنین نکات کلیدی گایدلاین ها در غالب سؤالاتی

جدول ۱- تعداد بیماران مبتلا، بروز خام و بروز استاندارد شده سنی سرطان دهانه رحم در گزارش واحد ثبت سرطان وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی از سال ۱۳۸۸-۱۳۸۲ را نشان می دهد.

سال	۱۳۸۲	۱۳۸۳	۱۳۸۴	۱۳۸۵	۱۳۸۶	۱۳۸۷	۱۳۸۸
تعداد کل مبتلایان به سرطان دهانه رحم ثبت شده	۳۹۴	۴۶۶	۴۶۹	۵۳۰	۶۰۰	۶۶۳	۵۵۶
میزان بروز خام Crude Rate	۱/۹۴	۱/۷۶	۱/۵۵	۱/۳۷	۱/۴۲	۱/۲۲	۱/۶۲
میزان بروز استاندارد شده سنی ASR	۱/۶۴	۱/۹۰	۱/۸۶	۲/۱۲	۲/۴۷	۲/۶۱	۲/۱۷

نهایی پیشنهادات اصلاح شده جهت استفاده در برنامه های غربالگری سازمان یافته در اختیار وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی جمهوری اسلامی ایران قرار گرفت.

یافته ها

در این مطالعه حدود ۱۹۰ مقاله مرتبط با سرطان دهانه رحم و HPV از سال ۱۹۷۱ تا سال ۲۰۱۲ بررسی شد. در مرحله اول ۲۳ مقاله که با اهداف پژوهش مرتبط بود انتخاب شد و در دو گروه مورد بازنگری دقیق قرار گرفت که در نهایت ۱۳ مقاله با کیفیت بالا تشخیص داده شد که از نظر متدولوژی با و اطلاعات مورد نیاز برای تهیه راهنمای غربالگری و اهداف برنامه مرتبط بود. سایر مقالات که عمدتاً با کیفیت پایین بودند، از مرور کنار گذاشته شدند. به دلیل آنکه اطلاع از میانگین سن بروز سرطان دهانه رحم در ایران برای ارائه یک پیشنهاد منطقی در مورد سن شروع و سن پایان غربالگری دارای اهمیت بود، گروه تدوین تمامی اطلاعات موجود در این زمینه را بازبینی نمود. نتایج حاصل نشان داد که میانگین سن ابتلاء به سرطان دهانه رحم در ایران ۵۳/۵ سال و بیشترین میزان بروز در سن ۶۰ سالگی است که نسبت به مطالعات سایر نقاط جهان ۱۰ سال بالاتر است. آخرین گزارش ثبت سرطان در سال ۱۳۸۸، یک افزایش ملایم در میزان

سپس اطلاعات جمع آوری شده، مبنای طرح سؤالاتی قرار گرفت که می بایست برای تدوین گایدلاین به آن ها پاسخ داده می شد. سؤالات دسته بندی شد و در غالب یک پرسشنامه طراحی شد. گزینه های مختلفی برای هر سؤال مطرح شد و پس از تعیین اعتبار و پایایی برای ۴۰ نفر از متخصصین رشته های مرتبط (زنان، مامایی، بهداشت باروری، اپیدمیولوژی، انکولوژی ژنیکولوژی) ارسال شد. این پرسشنامه حاوی سؤالاتی در زمینه سن مناسب شروع برنامه غربالگری، سن پایان، روش انجام، فواصل غربالگری و لزوم غربالگری در زنان هیستریکتومی شده و باردار بود که برای پاسخ هر سؤال بر مبنای درجه بندی لیکرت نمره ای از صفر تا ۷ تعیین شده بود (نمره ۷ برای گزینه کاملاً موافق و نمره ۱ برای کاملاً مخالف و نمره صفر برای گزینه نظری ندارم). همچنین گزارشی از توصیه های سازمان بهداشت جهانی و گایدلاین های سایر کشورهای جهان، میزان بروز و شیوع سرطان دهانه رحم در ایران به پرسشنامه ضمیمه شده بود. بعد از جمع آوری پرسشنامه ها، اطلاعات دسته بندی شد و مورد آنالیز آماری قرار گرفت. سپس پاسخ های به دست آمده درجه بندی شد و پاسخی با درجه بالا به عنوان پاسخ هر سوال تعیین شد و در تدوین پیشنهادات مورد استفاده قرار گرفت. پس از اعمال اصلاحات نهایی نسخه پیش نویس در پانل شورای سیاست گذاری وزارت بهداشت ارائه و بررسی شد و با اعمال نظرات خبرگان، نسخه

بروز این سرطان را نشان می دهد (جدول ۱) (۴). مهمترین عوامل خطر ابتلاء به این سرطان پس از آلودگی به ویروس پاپیلومای انسانی، استعمال سیگار، سیگاری بودن همسر، مولتی پاریتی، زنان مطلقه، مصرف قرص های پیشگیری از بارداری بیش از ۹ سال، وضعیت اجتماعی اقتصادی پایین و چند همسری مردان ذکر شده است (۲۲، ۲۳). در مطالعاتی که در نقاط مختلف کشور انجام شده است، میزان آلودگی به ویروس پاپیلومای انسانی در جمعیت سالم ۶-۷/۸ درصد و در بیماران مبتلا به سرطان دهانه رحم ۷۶-۸۵ درصد بود و ویروس تیپ ۱۶ و پس از آن ۳۱، شایع ترین نوع HPV

بود و سرطان با منشأ اسکواموسل کارسینوما، شایع ترین نوع این سرطان گزارش شده بود (۱۷، ۱۹، ۲۳). حدود ۲۱ گایدلاین از کشورهای مختلف جهان مرور شد که در نهایت گایدلاین مربوط به سازمان بهداشت جهانی، اتحادیه اروپا و ۷ کشوری که دارای برنامه سازمان یافته و موفق بودند، انتخاب و مورد بهره برداری قرار گرفت. پس از آن با توجه به نتایج مطالعات داخل کشور و بررسی گایدلاین های سایر کشورهای جهان (جدول ۲). پاسخ به سؤالات مطرح به دست آمد که در نهایت منجر به پیشنهاداتی برای برنامه غربالگری سرطان دهانه رحم در زنان کم خطر ایرانی شد (جدول ۳).

جدول ۲- برنامه غربالگری کشورهای مختلف جهان

نام کشور/ سال بازنگری	سن شروع	فاصله/سال	سن پایان	روش و آزمون غربالگری	آزمون DNA/HPV	میزان مرگ و میر
ایالات متحده آمریکا ۲۰۱۱	۲۱	۳	۶۵	پاپ اسمیر	از ۳۰ سالگی توأم با پاپ اسمیر	۱/۷
استرالیا ۲۰۰۶ در حال بازنگری برای ۲۰۱۴	۱۸-۲۰	۲	۷۰	پاپ اسمیر	پس از ۳۰ سال	۰/۶
انگلستان و ایرلند ۲۰۱۱	۲۵	۳-۵	۶۴	پاپ اسمیر LBC	-	۲
اتحادیه اروپا ۲۰۰۹	۳۰	۳-۵	۶۰-۶۵	پاپ اسمیر یا LBC	-	۲/۵
کانادا ۲۰۱۳	۳۰	۳ سال	۶۹	پاپ اسمیر	بعد از ۳۰	۱/۶
فنلاند ۲۰۰۴	۳۰	۵	۶۰	پاپ اسمیر	-	۱
سنگاپور ۲۰۱۳	۲۵	۳	۶۹	پاپ اسمیر	-	۱/۸
نیوزیلند ۲۰۱۰	۲۰	۳	۷۰	پاپ اسمیر	-	۱/۴-۲

جدول ۳- پیشنهادات برنامه غربالگری سرطان دهانه رحم برای زنان گروه کم خطر ایران

سوال	پیشنهاد	ارزش پیشنهاد	امتیاز نمره از ۷
از چه سنی برنامه غربالگری شروع شود؟	۳۰ سال به طوری که ۳ سال از سن ازدواج گذشته باشد.	خیلی خوب	۵/۸۸
فاصله بین دو غربالگری	هر ۵ سال	خیلی خوب	۵/۶۸
روش غربالگری	پاپ اسمیر	قوی	۶/۲۵
در چه سنی غربالگری متوقف شود	۶۹ سال تمام (۷۰ سالگی)	قوی	۶
برنامه غربالگری در زنان با هیستریکتومی کامل چگونه است؟	نیازی نیست	قوی	۶/۵
غربالگری در زنان کمتر از ۲۵ سال	توصیه نمی شود	خیلی خوب	۵/۳۶
آزمایش HPV DNA	توصیه نمی شود	خوب	۴/۷۵

*۶-۷ قوی، ۵-۶ خیلی خوب، ۴-۵ متوسط، ۳-۴ ضعیف، ۰-۳ مردود

استناد به آنان، پیشنهادهای مبتنی بر مستندات ملی ارائه نمود، به ناچار گایدلاین های سایر کشورهای جهان و آخرین مقالاتی که هزینه اثربخشی روش های مختلف غربالگری سرطان دهانه رحم را ارزیابی کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفت تا با در نظر گرفتن میزان بروز بیماری، پیشنهادهای برای برنامه غربالگری در ایران ارائه شود. مطالعات نشان داده اند که غربالگری سازمان یافته، بسیار مؤثرتر از غربالگری بدون برنامه است و در مورد لزوم تدوین برنامه سازمان یافته غربالگری سرطان دهانه رحم در ایران، نمره بسیار قوی به دست آمد و اغلب صاحب نظرانی که در این مطالعه مورد پرسش قرار گرفتند، آن را الزامی می دانستند. مطالعات نشان داده اند که غربالگری به روش HPV DNA نمی تواند با قاطعیت، مزیت ویژه ای بر پاپ اسمیر داشته باشد (۳۰-۳۲)، ضمن اینکه روش پاپ اسمیر معمولی، مقرون به صرفه تر خواهد بود (اولویت منافع بر مضرات) (۲۵، ۳۳). در مطالعات منتشر شده در سال های اخیر در ایران، میزان ضایعات پیش سرطانی و مرگ و میر ناشی از سرطان دهانه رحم در زنان سنین ۶۰-۵۵ سال بیشتر بود و ضایعات پیش سرطانی نیز در سنین پس از ۳۰ سال بیشتر بود (۴، ۱۷، ۲۳، ۳۴) بنابراین پیشنهاد سن شروع غربالگری از ۳۰ سالگی برای زنان ایرانی از ارزش خوبی برخوردار است. کشور کانادا نیز در بازنگری ۲۰۱۳ خود، سن شروع ورود به برنامه غربالگری سرطان دهانه رحم را ۲۵ سال با درجه خوب و ۳۰ سال را با پیشنهاد قوی توصیه نموده است (۲۹). در انگلستان که یک کشور موفق در این زمینه است، سن شروع غربالگری ۲۵ سال و در آفریقای جنوبی که کشور در حال توسعه با میزان بالای سرطان دهانه رحم است نیز از ۳۰ سالگی تعیین شده است (۳۵، ۳۶).

برای زنان ایرانی پیشنهاد مورد توافق برای فاصله بین دو غربالگری، هر ۵ سال بود؛ اگرچه اغلب صاحب نظران و برخی مطالعات، هر ۳ سال را مؤثرتر دانسته اند، ولی با توجه به امکانات موجود و احتمال پرهزینه بودن انجام غربالگری برای تمام زنان با فاصله هر ۳ سال و قابلیت اجرایی بهتر با فاصله بیشتر، پیشنهاد

برای تعیین روش مناسب و با هزینه اثربخشی قابل قبول برای برنامه غربالگری سرطان دهانه رحم در ایران در مطالعات منتشر شده جستجو مجدد انجام شد که تنها یک مطالعه داخلی با کیفیت مناسب در زمینه هزینه اثربخشی انواع روش های غربالگری سرطان دهانه رحم به دست آمد که در شهر کرمانشاه انجام شده بود (۲۴)، بنابراین تصمیم گرفته شد از مقالات بین المللی که اخیراً در این زمینه منتشر شده است نیز استفاده شود. اغلب آنان پاپ اسمیر معمولی را کماکان با هزینه اثربخشی خوب معرفی کرده بودند (۲۵-۳۰) که در نهایت پیشنهاد شد روش مناسب غربالگری در زنان سالم و کم خطر در ایران با استفاده از بررسی سیتولوژیک سلول های سرویکس (پاپ اسمیر) باشد.

پیشنهاد می شود سن شروع برنامه غربالگری از ۳۰ سالگی بوده؛ به شرطی که حداقل ۳ سال از تاریخ ازدواج و شروع روابط زناشویی گذشته باشد و با فاصله هر ۵ سال یک بار انجام شود و در صورتی که در طی ۱۵ سال (سه دوره ۵ ساله)، ۳ نتیجه پی در پی منفی داشت، هر ۱۰ سال یک بار انجام شود و تا ۷۰ سالگی (۶۹ سال تمام) ادامه یابد. در رابطه با زنانی که هیستریکتومی کامل شده اند نتایج مرور در مستندات بین المللی دال بر عدم نیاز به غربالگری بود، مگر آنکه علت هیستریکتومی، سرطان دهانه رحم باشد و یا سرویکس باقی مانده باشد (هیستریکتومی ناقص). انجام پاپ اسمیر برای زنان باردار ضرورتی ندارد (به جز موارد استثناء). در رابطه با شرایط آزمایشگاه اعلام شد که تمام آزمایشگاه های دولتی و خصوصی استاندارد و مورد تأیید وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی که شرایط بررسی سیتولوژیک نمونه های پاپ اسمیر را داشته باشند، می توانند نمونه های پاپ اسمیر را بررسی و گزارش تهیه کنند و گزارش آزمایشگاه بر اساس سیستم درجه بندی بتسدا^۱ باشد.

بحث

به دلیل عدم وجود برنامه غربالگری سازمان یافته در ایران و همچنین کم بودن تعداد مطالعاتی که بتوان با

¹ Betesda

نهایی انجام غربالگری با فاصله هر ۵ سال است. سازمان بهداشت جهانی نیز فاصله مناسب را ۳-۵ سال پیشنهاد کرده است (۳۷).

در مورد زمان توقف برنامه غربالگری برای زنانی که به طور مرتب هر ۵ سال یک بار غربال شده باشند و نتیجه غیر طبیعی طی ۱۵ سال گذشته نداشته باشند، سن ۷۰ سال پیشنهاد شد، زیرا میانگین سن ابتلاء به سرطان دهانه رحم در زنان ایرانی ۶۰-۵۵ سال می باشد و در سن بالای ۶۰ سال نیز هنوز در معرض خطر قرار دارند (۴، ۲۳). این در حالی است که سن پیشنهاد شده در اغلب کشورهای جهان، ۶۵ سال است (۳۸، ۳۹). توافق بر سر زمان توقف برنامه غربالگری، با توجه به این امر که زنان در سنین بالاتر از ۶۵ سال، همچنان در معرض خطر قرار دارند ۶۹ سال تعیین شد. مزایای غربالگری در این سنین می تواند هزینه ناشی از آن را توجیه نماید. (۴۰).

مقایسه گایدلاین های سایر کشورهای جهان در جدول ۲ نشان داده شده است. در آمریکا شروع غربالگری از سن ۲۱ سال و هر ۳ سال یک بار است ولی از سن ۳۰ سالگی چنانچه غربالگری با آزمون HPV توأم باشد، هر ۵ سال انجام می شود. در کانادا غربالگری از ۳۰-۲۵ سالگی آغاز و هر ۳ سال یک بار تا ۶۵ سال به وسیله سیتولوژی پیشنهاد شده است (۳۸، ۴۱).

با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه و توصیه های سازمان جهانی بهداشت مبنی بر اینکه شروع برنامه جدید غربالگری بهتر است پس از ۳۰ سالگی باشد، برنامه نباید شامل زنان زیر ۲۵ سال باشد. غربالگری با فاصله هر ۵ سال یک بار برای زنان بالاتر از ۵۰ سال مناسب است و اینکه غربالگری سالانه توصیه نشده است (۳۷). به نظر می رسد توافق نهایی در مورد شیوه غربالگری در ایران با توجه به شرایط این بیماری و منابع موجود از ارزش مطلوبی برخوردار باشد، به همین دلیل پیشنهادات استخراج شده در این مطالعه با مستندات و منابع به وزارت بهداشت ارسال شد تا جهت برنامه ملی غربالگری سرطان دهانه رحم در ایران مورد بهره برداری قرار گیرد (جدول ۳). به نظر می رسد این راهنما بتواند در ساماندهی وضعیت فعلی غربالگری

سرطان رحم در کشور و مداخلات غیر ضروری یا غفلت از انجام غربالگری مؤثر باشد و از استرس های روانی و هزینه های ناشی از غربالگری متعدد و بدون برنامه بکاهد و با پوشش کامل زنان سالم کشور، نقش مثبتی در کنترل سرطان دهانه رحم ایفا کند و عدالت در برخورداری از سرویس های سلامتی و دسترسی همگان به آن را فراهم کند.

نتیجه گیری

با توجه به اینکه سرطان دهانه رحم یکی از معدود سرطان هایی است که قابلیت پیشگیری و تشخیص زودرس دارد و سیر ابتلای به آن نیز بسیار طولانی است از طرفی با وجود پایین بودن میزان بروز این بیماری در ایران نمی توان از ابتلای سالانه ۴۰۰ الی ۵۰۰ زن ایرانی به این سرطان و مرگ بیش از ۲۴۰ نفر در سال به راحتی چشم پوشی نمود. بنابراین انجام غربالگری ضرورت دارد بخصوص که در سیاست های کلی سلامت بحث تقدم پیشگیری بر درمان بعنوان یک اصل مهم مطرح شده است. پیشنهاد می شود راهنمای بالینی اختصاصی برای زنان با رفتار پرخطر و همچنین نحوه پیگیری پاپ اسمیر های غیرطبیعی تدوین شود و برنامه پیشنهادی فعلی در مناطق مختلف ایران پایلوت شود. همچنین به نظر می رسد با توجه به شرایط فرهنگی و اجتماعی و مذهبی کشورهای خاورمیانه و شیوع کم سرطان دهانه رحم در اغلب کشورهای اسلامی، این راهنما بتواند در سایر کشورهای مسلمان نیز مورد بهره برداری قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل بخشی از رساله دکتری پژوهشی مدیریت کنترل سرطان نویسنده اول مقاله می باشد. نویسندگان مقاله از حمایت های همه جانبه فنی و مالی معاونت بهداشتی، پژوهشی و سرطان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی قدردانی می نمایند. همچنین وظیفه خود می دانیم تا مراتب سپاس و قدردانی خود را به پاس راهنمایی های ارزشمند و

خبرگان و صاحب نظران دانشگاه و کارکنان دلسوز مرکز تحقیقات سرطان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی پشتوانه اصلی اجرای این مطالعه بوده است.

حمایت های عالمانه شورای سیاست گذاری و اداره سرطان وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی و مرکز تحقیقات باروری و ناباروری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی نیز ابراز نماییم. کمک های تکنیکی کلیه

منابع

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010 Dec 15;127(12):2893-917.
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013 Apr;49(6):1374-403.
3. WHO. Globocan 2012: estimated cancer incidence and mortality and prevalence worldwide in 2012. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
4. Health IMo. Iran Cancer Report 2009. Tehran: Cancer Registration Office; 2012.
5. Burchell AN, Winer RL, de Sanjose S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/52-61.
6. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine* 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F12-23.
7. Wiley D, Masongsong E. Human papillomavirus: the burden of infection. *Obstet Gynecol Surv* 2006 Jun;61(6 Suppl 1):S3-14.
8. Aminisani N, Armstrong BK, Canfell K. Cervical cancer screening in Middle Eastern and Asian migrants to Australia: a record linkage study. *Cancer Epidemiol* 2012 Dec;36(6):e394-400.
9. Bell RJ, Fradkin P, Parathithasan N, Robinson PJ, Schwarz M, Davis SR. Pregnancy-associated breast cancer and pregnancy following treatment for breast cancer, in a cohort of women from Victoria, Australia, with a first diagnosis of invasive breast cancer. *Breast* 2013 Oct;22(5):980-5.
10. Barekat AA, Saidi F, Dutz W. Cancer survey in south Iran with special reference to gastrointestinal neoplasms. *Int J Cancer* 1971 Mar 15;7(2):353-63.
11. Behrard S, Taherzadeh D, Gondos B. Cytologic screening for cervical cancer in southern Iran. *Acta Cytol* 1977 May-Jun;21(3):432-4.
12. Habibi A. Cancer in Iran. A survey of the most common cases. *J Natl Cancer Inst* 1965 May;34:553-69.
13. Habibi A. Cancer in Iran. Statistical review on 28,000 cases. *Pathol Microbiol (Basel)* 1970;35(1):181-3.
14. Allahverdipour H, Emami A. Perceptions of cervical cancer threat, benefits, and barriers of Papanicolaou smear screening programs for women in Iran. *Women Health* 2008;47(3):23-37.
15. Arbyn M, Castellsague X, de Sanjose S, Bruni L, Saraiya M, Bray F, et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Ann Oncol* 2011 Dec;22(12):2675-86.
16. Esmaeili M, Bonyadi M, Dastranj A, Alizadeh M, Melli MS, Shobeiri MJ. HPV typing in women with cervical precancerous and cancerous lesions in northwestern Iran. *Gynecol Obstet Invest* 2008;66(1):68-72.
17. Khodakarami N, Clifford GM, Yavari P, Farzaneh F, Salehpour S, Broutet N, et al. Human papillomavirus infection in women with and without cervical cancer in Tehran, Iran. *Int J Cancer* 2012 Jul 15;131(2):E156-61.
18. Haghshenas M, Golini-Moghaddam T, Rafiei A, Emadeian O, Shykhpour A, Ashrafi GH. Prevalence and type distribution of high-risk human papillomavirus in patients with cervical cancer: a population-based study. *Infect Agent Cancer* 2013 Jun 6;8(1):20.
19. Mortazavi S, Zali M, Raoufi M, Nadji M, Kowsarian P, Nowroozi A. The prevalence of human papillomavirus in cervical cancer in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2002;3(1):69-72.
20. Jaberipour M, Samsami A, Sahraiiian F, Kazerooni T, Hashemi M, Ghaderi A, et al. Elevation of HPV-18 and HPV-16 DNA in the plasma of patients with advanced cervical cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12(1):163-7.
21. Seifi S, Asvadi Kermani I, Dolatkah R, Asvadi Kermani A, Sakhinia E, Asgarzadeh M, et al. Prevalence of oral human papilloma virus in healthy individuals in East Azerbaijan province of Iran. *Iran J Public Health* 2013;42(1):79-85.
22. Karimi Zarchi M, Akhavan A, Gholami H, Dehghani A, Naghshi M, Mohseni F. Evaluation of cervical cancer risk-factors in women referred to Yazd-Iran hospitals from 2002 to 2009. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010;11(2):537-8.
23. Khorasanizadeh F, Hassanloo J, Khaksar N, Mohammad Taheri S, Marzaban M, Rashidi B, et al. Epidemiology of cervical cancer and human papilloma virus infection among Iranian women - analyses of national data and systematic review of the literature. *Gynecol Oncol* 2013 Feb;128(2):277-81.
24. Nokiani FA, Akbari H, Rezaei M, Madani H, Ale Agha ME. Cost-effectiveness of pap smear in Kermanshah, Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2008 Jan-Mar;9(1):107-10.

25. de Bekker-Grob EW, de Kok IM, Bulten J, van Rosmalen J, Vedder JE, Arbyn M, et al. Liquid-based cervical cytology using ThinPrep technology: weighing the pros and cons in a cost-effectiveness analysis. *Cancer Causes Control* 2012 Aug;23(8):1323-31.
26. Duggan MA. Commentary on "Cervical cancer screening in England: the past, present, and future": a comparison with Canada. *Cancer Cytopathol* 2012 Apr 25;120(2):97-101.
27. Rashid RM, Dahlui M, Mohamed M, Gertig D. Adapting the Australian system: is an organized screening program feasible in Malaysia?--an overview of cervical cancer screening in both countries. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(3):2141-6.
28. van Rosmalen J, de Kok IM, van Ballegooijen M. Cost-effectiveness of cervical cancer screening: cytology versus human papillomavirus DNA testing. *BJOG* 2012 May;119(6):699-709.
29. Canadian Task Force on Preventive Health Care, Dickinson J, Tsakonas E, Conner Gorber S, Lewin G, Shaw E. Recommendations on screening for cervical cancer. *CMAJ* 2013 Jan 8;185(1):35-45.
30. Castellsague X, Remy V, Puig-Tintore LM, de la Cuesta RS, Gonzalez-Rojas N, Cohet C. Epidemiology and costs of screening and management of precancerous lesions of the cervix in Spain. *J Low Genit Tract Dis* 2009 Jan;13(1):38-45.
31. Merea E, Le Gales C, Cochand-Priollet B, Cartier I, de Cremoux P, Vacher-Lavenu MC, et al. Cost of screening for cancerous and precancerous lesions of the cervix. *Diagn Cytopathol* 2002 Oct;27(4):251-7.
32. Ronco G, Biggeri A, Confortini M, Naldoni C, Segnan N, Sideri M, et al. [Health technology assessment report: HPV DNA based primary screening for cervical cancer precursors] [Article in Italian]. *Epidemiol Prev* 2012 May-Aug;36(3-4 Suppl 1):e1-72.
33. Knight B. Cancer screening of the uterine cervix papanicolaou smears versus state-of-the-art human papillomavirus testing. *Cancer Cytopathol* 2012 Apr 25;120(2):105-7.
34. Afrakhteh M, Khodakarami N, Moradi A, Alavi E, Hosseini Shirazi F. A Study of 13315 Papanicolaou Smear Diagnoses in Shohada Hospital. *J Fam Reprod Health* 2007 Autumn1(2):75-9.
35. Hoque M, Hoque E, Kader SB. Evaluation of cervical cancer screening program at a rural community of South Africa. *East Afr J Public Health* 2008 Aug;5(2):111-6.
36. Kawonga M, Fonn S. Achieving effective cervical screening coverage in South Africa through human resources and health systems development. *Reprod Health Matters* 2008 Nov;16(32):32-40.
37. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. WHO Guidelines for Screening and Treatment of Precancerous Lesions for Cervical Cancer Prevention. Geneva:World Health Organization;2013.
38. Kulasingam SL, Havrilesky LJ, Ghebre R, Myers ER. Screening for cervical cancer: a modeling study for the US Preventive Services Task Force. *J Low Genit Tract Dis* 2013 Apr;17(2):193-202.
39. Jin AZ, Louange EC, Chow KY, Fock CW. Evaluation of the National Cervical Cancer Screening Programme in Singapore. *Singapore Med J* 2013 Feb;54(2):96-101.
40. Rustagi AS, Kamineni A, Weiss NS. Point: cervical cancer screening guidelines should consider observational data on screening efficacy in older women. *Am J Epidemiol* 2013 Oct 1;178(7):1020-2.
41. Smith RA, Brooks D, Cokkinides V, Saslow D, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2013: a review of current American Cancer Society guidelines, current issues in cancer screening, and new guidance on cervical cancer screening and lung cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2013 Mar-Apr;63(2):88-105.
42. Karjane N, Chelmow D. New cervical cancer screening guidelines, again. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2013 Jun;40(2):211-23.
43. Simonella L, Canfell K. The impact of a two- versus three-yearly cervical screening interval recommendation on cervical cancer incidence and mortality: an analysis of trends in Australia, New Zealand, and England. *Cancer Causes Control* 2013 Sep;24(9):1727-36.
44. Giorgi Rossi P, Ronco G. The present and future of cervical cancer screening programmes in Europe. *Curr Pharm Des* 2013;19(8):1490-7.
45. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin* 2012 May-Jun;62(3):147-72.
46. Lonnberg S, Anttila A, Luostarinen T, Nieminen P. Age-specific effectiveness of the Finnish cervical cancer screening programme. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012 Aug;21(8):1354-61.
47. David Luesley SL. Colposcopy and programme management. In: Programme NCS, editor. 2 ed. Fulwood House Old Fulwood Road Sheffield UK: NHS Cancer Screening Programmes 2010. p. 82.