



Cervical Cancer Screening Recommendations

Dr. Fatemeh Ghasemi

Esfahan university of medical sciences

- کانسر سرویکس چهارمین کانسر شایع در جهان است و سالانه بیش از ۶۰۰ هزار مورد جدید و حدود ۳۵۰ هزار مرگ مرتبط با آن رخ می‌دهد.

- مرگومیر ناشی از کانسر سرویکس در کشورهای بسیار توسعه‌یافته ۵,۲ مرگ در هر ۱۰۰ هزار نفر و در کشورهای کمتر توسعه‌یافته ۱۲,۴ مرگ در هر ۱۰۰ هزار نفر است.

- ویروس پاپیلومای انسانی (HPV) یک عفونت منتقل‌شونده از راه جنسی است و رابطه کاملاً اثبات‌شده‌ای با کانسر سرویکس دارد.
HPV عامل اصلی کانسرهای زیر است:

- دهانه رحم cervix

- فرج vulva

- واژن vagina

- آلت تناسلی مرد penis

- مقعد anus

- اوروفارنکس oropharynx

شیوع و انواع HPV

- حدود ۹۵٪ کانسر سرویکس توسط HPV پرخطر (HR-HPV) ایجاد می‌شوند.
- شیوع جهانی عفونت HPV حدود ۱۱/۷٪ گزارش شده است.
- خطر مادام‌العمر ابتلا در زنان حدود ۸۰٪ است.
- عفونت های HPV با وجود شیوع بالا، بسیار زودگذر بوده و در بیش از ۸۰ درصد موارد در طی ۱۸-۲۴ ماه از بین می‌روند.

انواع پرخطر HPV

- ویروس HPV بیش از 200 نوع ژنوتیپ دارد که حدود 40 نوع موجب عفونت های دستگاه تناسلی زنان می شود و از این 40 نوع، 15 نوع High risk می باشند .
- انواع 16، 18، 31، 33، 35، 39، 45، 51، 52، 56، 58، 59، 68، 73 و 82 بیشترین نقش را در کانسر سرویکس دارند.
- سرطان زایی (انکوژنسیته) انواع پر خطر بسیار متفاوت است . عامل ایجاد بیش از سه چهارم (۷۶ درصد) کانسرهای سرویکس، ژنوتیپ های 18، 16 و 45 می باشند.

Carcinogenic HPV type	% of Cervical Cancers	9-year risk of progression to CIN3+ of incident HPV infection	Risk Group
16	60.3	6.3	16
18	10.5	3.0	18/45
45	6.1	2.2	18/45
33	3.7	4.5	16-related
31	3.6	2.2	16-related
52	2.7	2.2	16-related
58	2.2	1.9	16-related
35	2.0	2.8	16-related
39	1.6	1.1	Lower risk
51	1.2	1.1	Lower risk
59	1.1	0.9	Lower risk
56	0.9	0.8	Lower risk
68	0.6	1.0	Lower risk

تصویر ۵) کارسینوژن‌تسبته ژنوتیپ‌های مختلف HPV و ریسک متفاوت پیشرفت به طرف ضایعات پیش سرطانی^(۶)

انواع واکسن های تایید شده سازمان بهداشت جهان

- واکسن 2 ظرفیتی Bi-valent با پوشش HPV نوع 16 و 18
- واکسن 4 ظرفیتی Quadrivalent با پوشش HPV نوع 6، 11، 16، 18
- واکسن 9 ظرفیتی Nonavalent با پوشش HPV نوع 58 و 52، 45، 33، 31، 18، 6، 11، 16،
- در مورد واکسن 9 ظرفیتی حتی تا ۹۶/۷٪ پیشگیری گزارش شده است.

آخرین توصیه CDC برای واکسیناسیون HPV در سال 2025

- شروع واکسیناسیون دختران در سنین 11-12 سالگی (حتی از ۹ سالگی نیز می توان شروع کرد)
- کسانی که در سن مناسب واکسینه نشده اند واکسیناسیون تا 26 سالگی توصیه می شود.
- در 27-45 سالگی، واکسیناسیون روتین توصیه نمی شود و با نظرخواهی از فرد، میتوان واکسن را تجویز کرد.
- تعداد دوزهای واکسن در سن کمتر از 15 سال، دو دوز به فاصله 6-12 ماه می باشد. (حداقل فاصله بین دو دوز 5 ماه است)

ادامه توصیه های واکسیناسیون

- تعداد دوزهای واکسن در سن بالای 15 سال، سه دوز در ماه های صفر ، یک تا دو و سپس در شش ماه می باشد.
- حداقل فاصله بین دوز اول و دوم، 4 هفته و بین دوز دوم و سوم 12 هفته و بین دوز اول و سوم، 5 ماه می باشد.
- تعداد دوزهای واکسن در افراد با نقص سیستم ایمنی صرف نظر از سن، سه دوز می باشد.
- تجویز واکسن HPV در دوران شیردهی منعی ندارد.

ادامه توصیه های واکسیناسیون

- تجویز واکسن در دوران بارداری توصیه نمی شود.
- انجام تست بارداری قبل از واکسیناسیون، ضرورت ندارد.
- در صورتیکه واکسن در دوران بارداری تجویز شد، تکمیل دوره واکسیناسیون به بعد از اتمام بارداری موکول می شود و لزومی به سقط نیست.
- تنها منع تجویز واکسن، آلرژی به مخمر، آنافیلاکسی به اجزای واکسن و بیماری حاد متوسط تا شدید می باشد.

آخرین توصیه WHO جهت واکسیناسیون HPV در دختران در سال 2022

- شروع واکسیناسیون از ۹ سالگی توصیه می شود.
- واکسیناسیون بین ۹-20 سال، با یک یا دو دوز می باشد و فاصله دو دوز 6-12 ماه می باشد.
- واکسیناسیون بالای 21 سال با دو دوز می باشد. فاصله دو دوز 6-12 ماه می باشد.
- توصیه به تجویز یک دوز واکسن به جهت بالا بردن پوشش واکسیناسیون در جوامع با منابع محدود است.

راهکارهای موثر برای پیشگیری از HPV

- واکسیناسیون به موقع
- استفاده از کاندوم: خطر را کاهش می دهد ولی به طور کامل پیشگیری نمی کند.
- محدود کردن شرکای جنسی
- ترک سیگار
- تقویت سیستم ایمنی: تغذیه سالم، خواب کافی و ورزش
- برنامه منظم screening کانسر سرویکس با تست hr HPV

روش های غربالگری

1- سیتولوژی با روش Liquid based Cytology (LBC) یا روش Conventional

2 - HPV based testing

- Primary HPV testing روش غربالگری بر مبنای تست HPV به تنهایی
- Co-Testing شامل High risk HPV test و سیتولوژی به روش LBC

روشهای دیگر غربالگری (Screening)

- روشهای بصری VIA/VILI
(*Visual Inspection with Acetic Acid / Lugol's Iodine*)
- خود نمونه‌گیری (Self-collection)
- تست دو مارکری (Dual-Stain: p16/Ki-67)

تست پاپ اسمیر (Cervical Cytology / Pap Smear)

- اولین روش غربالگری کانسر سرویکس، پاپ اسمیر بود که در دهه ۱۹۴۰ معرفی شد. در دهه ۲۰۰۰، سیتولوژی پایه‌مایع (LBC) جایگزین روش سنتی شد و مزایای زیر را داشت:

- مقرون به صرفه بودن cost-effectiveness

- کاهش تعداد نمونه‌های نامناسب decreased frequency of unsatisfactory sampling

- امکان انجام تست همزمان HPV

تست پاپ اسمیر

مزایا:

- روش سریع و قابل تحمل
- ارزان
- در دسترس
- به شدت در کاهش بروز کانسر مؤثر بوده است

محدودیت:

- حساسیت محدود حدود ۵۰-۵۵٪ برای ضایعات گرید بالا (CIN2+/CIN3)
- نیاز به بررسی دقیق توسط سیتوتکنولوژیست
- تأثیرپذیری زیاد از کیفیت نمونه‌گیری

با وجود مؤثر بودن، پاپ اسمیر نسبت به HPV تست، حساسیت کمتری دارد.

روش‌های بصری VIA و VILI

- این روش‌ها بیشتر در مناطق محروم (resource-scarce settings) استفاده می‌شوند

:VIA

- استفاده از اسید استیک ۵٪ بر روی سرویکس
- سفید شدن نواحی غیرطبیعی می‌تواند نشان‌دهنده ضایعه باشد

: VILI

- استفاده از محلول لوگول
- نواحی فاقد گلیکوژن ظاهر زرد/غیرطبیعی پیدا می‌کنند

Visual Inspection with Acetic Acid / Lugol's Iodine

مزایا:

- ارزان و بدون نیاز به آزمایشگاه
- امکان تشخیص و درمان در همان جلسه
- مناسب برای مناطقی با دسترسی محدود

معایب:

- **ویژگی (Specificity) پایین** → احتمال زیاد تشخیص‌های کاذب
 - وابسته به مهارت فرد انجام‌دهنده
 - منجر به ارجاعات و درمان‌های غیرضروری
- این روش‌ها گزینه‌های قابل قبول در مناطق محروم هستند، اما دقت آن‌ها کمتر از HPV تست یا پاپ اسمیر است.

تست HPV

- چرا HPV based screening را انتخاب می کنیم؟
- Persistent HPV علت اصلی کانسر سرویکس است.
- HPV based screening زودتر از سیتولوژی به تنهایی پره کانسر را تشخیص می دهد و حساس تر است .
- نتیجه منفی HPV based screen اطمینان بیشتری می دهد.
- در صورت پایین بودن خطر فواصل غربالگری طولانی تر امکانپذیر است .
- محافظت ۶۰-۷۰٪ بیشتر در برابر کانسر فراهم می کند.

تشخیص HPV

کاربرد بالینی تشخیص HPV شامل :

- سواب های سرویکس و واژن برای کانسر سرویکس
- نمونه های بیوپسی دهان و حلق برای کانسر اوروفارنژیال
- سواب های آنال برای کانسر آنال

سواب های **penile** و دهان شویه ها برای استفاده معمول تشخیص کانسر در اکثر کشورها تایید نشده اند و برای اهداف تحقیقاتی استفاده می شوند.

HPV در مردان

- در مردان تست HPV به صورت معمول توصیه نمی شود.
- روش های استاندارد و مشخصی برای غربالگری روتین HPV در مردان توصیه نشده است.
- تست آنال HPV در مردانی که رابطه آنال دارند و یا **HIV مثبت** هستند قابل انجام است.

اندیکاسیون های تست HPV

تهیه نمونه برای بررسی انواع انکوژن HPV در موارد زیر به کار میرود:

- وجود ضایعات پیش بدخیم یا بدخیم در پاپ اسمیر
- مدیریت یا پیگیری سیتولوژیها یا پاتولوژیهای غیرطبیعی سرویکس
- تصمیم گیری برای نتایج سیتولوژی غیرطبیعی ASCUS
- فالوآپ بعد از درمان ضایعات پیش بدخیم سرویکس

در موارد زیر نباید تست HPV به کار رود

- برای تصمیم گیری در خصوص تزریق یا عدم تزریق وا کسن HPV نیاز به انجام تست HPV نیست .
- تست HPV در زنان زیر 25 سال به عنوان غربالگری کانسر سرویکس کاربردی ندارد.
- نقش این تستها برای انواع غیر انکوژن HPV مثلا انواع 6 و 11 نامشخص است و توصیه نمی شود.
- (انجام آزمایش HPV-PCR برای تشخیص زگیل تناسلی توصیه نمیشود و تشخیص اغلب بالینی است)
- این آزمایشات نباید برای شرکای جنسی مذکر زنان مبتلا به HPV به کار رود.

اندیکاسیون بیوپسی

- بیوپسی در موارد زیر می تواند اندیکاسیون داشته باشد:
- موارد آتیپیک شامل ضایعات پیگمانته، ایندوره، ضایعاتی که به بافت زیرین فیکس نشده اند، ضایعات خونریزی دهنده یا زخمی
- در بیمارانی که ضعف سیستم ایمنی دارند
- بیماران HIV مثبت
- شک به تشخیص
- عدم بهبودی و عدم پاسخ به درمان استاندارد
- بدتر شدن بیماری علیرغم درمان

چند نکته در مورد تست HPV

- این آزمایش‌ها شامل نمونه‌برداری از اندوسرویکس یا دهانه رحم است
- معمولاً توسط ارائه‌دهنده خدمات سلامت گرفته می‌شود
- اما امکان (self-sampling) نیز وجود دارد
- تست HPV به‌تنهایی: (Primary HPV testing)
- مؤثرتر از سیتولوژی است
- نسبت به Pap ، فواصل غربالگری طولانی‌تر (۵ سال) ایجاد می‌کند
- در بسیاری از گایدلاین‌ها اولین انتخاب می‌باشد.

خود نمونه‌گیری (Self-collection)

مزایا:

افزایش دسترسی در جمعیت با دسترسی محدود (underserved populations)

افزایش مشارکت افراد در غربالگری

کاهش نیاز به ویزیت حضوری

کاهش ناراحتی یا اضطراب بیماران (به‌ویژه در افراد با سابقه تروما یا جمعیت ترنس)

Self collected vaginal HPV

- ACOG 2026 includes patient-collected hrHPV as a screening option
- ACS: acceptable; clinician-collected cervical specimen remains preferred
- Negative self-collected HPV → repeat in 3 years
- Positive self-collected HPV requires an established triage pathway

Self-Collection

- HPV16/18 positive → genotype-specific ASCCP pathway
- Other hrHPV positive → validated genotype/triage pathway
- Not a diagnostic test for symptomatic or high-risk patients

تست دو مارکری (Dual-Stain: p16/Ki-67)

- این روش جدید برای تریاژ بیماران HPV مثبت استفاده می‌شود.

- **p16** بیان زیاد آن مرتبط با HPV

- **Ki-67** مارکر تکثیر سلولی

اهمیت:

- مطالعات NCI نشان داده‌اند که:

- اگر دو مارکر مثبت باشد → خطر CIN2+ طی ۵ سال بسیار بالاست

- اگر منفی باشد → خطر بسیار پایین و بیمار می‌تواند ۵ سال بعد غربالگری شود
(به‌جای فاصله ۳ ساله در سیتولوژی)

- در سال ۲۰۲۰ اولین تست دو مارکری توسط FDA تأیید شد.
- استفاده از هوش مصنوعی (AI) برای تفسیر آزمایش رنگ‌آمیزی تست دو مارکری به نظر می‌رسد در مطالعات اولیه حساسیت قابل مقایسه و ویژگی بهبود یافته‌ای دارد.
- به نظر می‌رسد در آینده، dual-stain بخش مهمی از تریاژ استاندارد بیماران HPV مثبت خواهد شد.

راهنمای کشوری غربالگری کانسر سرویکس

- زنان سالم 21-65 سال با سابقه فعالیت جنسی، بدون علامت و بدون سابقه بیماری های پیش بدخیم دستگاه تناسلی
- خانم های با سابقه هیستریکتومی کامل به علت بیماری خوش خیم، نیازی به غربالگری ندارند
- سابقه واکسیناسیون HPV تغییری در برنامه غربالگری افراد نمی دهد

راهنمای کشوری غربالگری (ادامه)

- زنان بالای 65 سال، در صورت غربالگری کافی در 10 سال اخیر (سه تست سیتولوژی یا دو تست HPV متوالی منفی)، نیازی به ادامه غربالگری ندارند.
- بارداری منعی بر انجام غربالگری نمی باشد.
- افرادی که سابقه درمان ضایعات Pre-invasive سرویکس داشته اند، تا 25 سال بعد از درمان نیازمند پیگیری می باشند.

فواصل زمانی غربالگری

- در غربالگری با سیتولوژی، فواصل سه ساله توصیه می گردد.
- در غربالگری با تست های بر پایه HPV شروع از 25-30 سالگی با فواصل پنج ساله توصیه می گردد.
- در خانم های با نقص ایمنی (پیوند اعضا، HIV، مصرف داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی و ...)، غربالگری با فواصل کوتاه تر انجام می شود .

توصیه‌های گایدلاین‌های جهانی برای غربالگری

با توجه به شواهدی که نشان می‌دهد تست HPV نسبت به سیتولوژی حساسیت بالاتری دارد و فواصل غربالگری طولانی‌تر ایجاد می‌کند، بسیاری از سازمان‌ها در سال‌های اخیر گایدلاین‌های خود را تغییر داده‌اند و استفاده از **Primary HPV testing** را توصیه کرده‌اند.

Age 30 to 50

WHO

- غربالگری با آزمایش HR-HPV DNA هر ۵ تا ۱۰ سال.
- اگر آزمایش HR-HPV DNA در دسترس نباشد، جایگزین ترجیحی، غربالگری هر ۳ سال یکبار با سیتولوژی یا VIA است.
- برای افرادی که HIV مثبت هستند، غربالگری هر ۳ تا ۵ سال با آزمایش HR-HPV DNA از سن ۲۵ سالگی ترجیح داده می‌شود.
- برای همه افراد، می‌توان غربالگری را پس از دو آزمایش منفی متوالی با فواصل مناسب پس از ۵۰ سالگی متوقف کرد.

FIGO

- بر اساس منابع، دستورالعمل‌های غربالگری را به صورت ملی یا منطقه‌ای تدوین کنید.
- واکسیناسیون HPV برای زنان جوان در جمعیت ۱۱ تا ۱۸ ساله انجام شود.
- حداقل یک غربالگری HR-HPV در سن ۳۵ یا ۳۹ سالگی یا حداقل یک غربالگری VIA انجام شود.
- در صورت وجود منابع، غربالگری HR-HPV را در فواصل ۱۰ ساله یا VIA را در فواصل ۵ ساله تکرار کنید.

Age 30 to 65

European Commission

هر ۵ سال یا بیشتر با آزمایش HR-HPV غربالگری کنید.

ارائه کیت‌های جمع‌آوری self-collection سرویکال HPV به افرادی که از ارزیابی روتین خودداری می‌کنند را در نظر بگیرید.

تغییر سن غربالگری و فاصله زمانی آن را در افرادی که واکسیناسیون HPV را تکمیل کرده‌اند، در نظر بگیرید.

Age 21 to 65

United States/USPSTF

• در زنان ۲۱ تا ۲۹ ساله، غربالگری هر ۳ سال یکبار فقط با سیتولوژی انجام شود.

• در زنان ۳۰ تا ۶۵ ساله، غربالگری هر ۳ سال یکبار فقط با سیتولوژی، هر ۵ سال یکبار فقط با آزمایش HR-HPV، یا هر ۵ سال یکبار با آزمایش همزمان (هم HR-HPV و هم سیتولوژی) انجام شود.

Age 21 to 65

United States/ACOG

توصیه‌های USPSTF را تأیید می‌کند

Age 25 to 65

United States/ACS

- غربالگری با آزمایش HR-HPV هر 5 سال یکبار.
یا

- غربالگری با آزمایش همزمان HR-HPV و سیتولوژی (co-testing) هر 5 سال یکبار،
یا

- با سیتولوژی هر 3 سال یکبار

ASCO / United States

Varies based on resource setting

- غربالگری با آزمایش HR-HPV DNA در تمام مراکز درمانی در صورت امکان
- VIA ممکن است در مراکز درمانی پایه استفاده شود.
بسته به شرایط:
- غربالگری هر 5 سال یکبار از سن 25 تا 65 سالگی در مراکز درمانی با حداکثر منابع.
- غربالگری هر 5 سال یکبار از سن 30 تا 65 سالگی در مراکز درمانی پیشرفته، در صورتی که دو آزمایش منفی متوالی داشته باشند، می‌تواند به هر 10 سال افزایش یابد.

ASCO / United States

- غربالگری هر 10 سال یکبار از سن 30 تا 49 سالگی در مراکز درمانی با محدودیت منابع.
- غربالگری 1 تا 3 بار در طول عمر از سن 30 تا 49 سالگی در مراکز درمانی پایه.
- در افراد مبتلا به HIV، غربالگری HR-HPV بلافاصله پس از تشخیص HIV توصیه می‌شود و پس از آن، غربالگری در طول عمر دو برابر بیشتر از جمعیت عمومی انجام می‌شود.
- غربالگری در تمام مراکز درمانی در 6 ماه پس از زایمان یا در مراکز درمانی پایه در 6 هفته پس از زایمان توصیه می‌شود

United States /ASCCP

• توصیه‌های USPSTF و توصیه‌های ACS را تأیید می‌کند

چرا گایدلاین ها متفاوت اند؟

به دلایل زیر:

- تفاوت منابع مالی کشورها
- تفاوت دسترسی به تجهیزات آزمایشگاهی
- اولویتهای سلامت عمومی
- تفاوت در جمعیت های مورد مطالعه

اما روند جهانی به سمت HPV تست به عنوان روش اصلی غربالگری است.

مدل‌های بهبود غربالگری

- استفاده از Self-sampling
- تکیه بیشتر بر HPV تست → کاهش دفعات مراجعه
- استفاده از تکنولوژی، هوش مصنوعی و تله‌مدیسین
- ساده‌سازی تشخیص و درمان («Screen-and-treat») برای مناطق با منابع محدود

مدل‌های بهبود غربالگری

1- استفاده از Self-sampling

- در مناطقی که مشارکت کم است، خودنمونه‌گیری باعث:
- کاهش مقاومت بیماران
- افزایش نرخ غربالگری
- حذف نیاز به معاینه لگنی
- مناسب برای جمعیت‌های خاص (ترنس، افراد با تروما)

مدل‌های بهبود غربالگری

2- تکیه بیشتر بر HPV تست → کاهش دفعات مراجعه

- HPV حساس‌تر است و فاصله غربالگری را از:
- ۳ سال به ۵ سال افزایش می‌دهد
- و حتی در برخی مدل‌ها تا ۱۰ سال افزایش می‌دهد.
- این کاهش، فشار سیستم سلامت را کم می‌کند

مدل‌های بهبود غربالگری

3- استفاده از تکنولوژی، هوش مصنوعی و تله‌مدیسین

- AI در تشخیص سیتولوژی و Dual-stain
- آموزش مجازی
- پیگیری بیماران از طریق سیستم‌های الکترونیک

مدل‌های بهبود غربالگری

4- ساده‌سازی تشخیص و درمان («Screen-and-treat») برای مناطق محروم
روش‌هایی مانند:

- VIA + درمان در همان جلسه
 - HPV مثبت → درمان در همان مراجعه (در برخی کشورها)
- این مدل‌ها برای کشورهایی که امکان پیگیری بیمار کم است، مناسب‌ترند.

غربالگری پس از واکسیناسیون گسترده

با افزایش نرخ واکسیناسیون HPV :

- بروز CIN3 و کانسر سرویکس کاهش می‌یابد
- درصد تست‌های طبیعی بیشتر خواهد شد
- ممکن است فواصل غربالگری بسیار طولانی‌تر شود (حتی ۱۰-۱۵ سال)
- در برخی مدل‌های پیش‌بینی:
- زنان واکسینه‌شده به‌میزان قابل توجهی غربالگری کمتری نیاز خواهند داشت
- اما هنوز دستورالعمل قطعی برای کاهش غربالگری در زنان واکسینه‌شده منتشر نشده است.

از توجه شما سپاسگزارم

