

## سنجش اعتبار روش تشخیصی ویروس پاپیلوما ی انسانی در تریاز بانوان با گزارش در ASCUS در سیتولوژی سرویکس

فریبا بهنام‌فر<sup>۱</sup>، ندا معظم<sup>۲</sup>، الهام معظم<sup>۳</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** در سال‌های اخیر، آزمون Human papillomavirus (HPV) در تریاز بیماران با گزارش Atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) در سیتولوژی گنجانده شده است. با این حال، کاربرد این آزمون در کشور ما با توجه به شیوع پایین سرطان دهانه ی رحم و هزینه ی بالا و دسترسی محدودتر به آن در مقایسه با کولوسکوپی بیوپسی مبهم است.

**روش‌ها:** ۲۴۵ فرد تشخیص داده شده با گزارش ASCUS در سیتولوژی بر اساس معیارهای سیستم Bethesda 2001، کولوسکوپی بیوپسی شدند و بر اساس نتایج آن، به دو گروه پرخطر (گزارش پاتولوژی Cervical intraepithelial neoplasia یا  $CIN < 2$ ) و سالم طبقه بندی شدند. آزمون Cobas® HPV Test جهت شرکت کنندگان انجام شد. با در نظر گرفتن کولوسکوپی بیوپسی به عنوان استاندارد طلایی، عملکرد تشخیصی آزمایش HPV تعیین شد.

**یافته‌ها:** تعداد ۲۴ بیمار گزارش CIN1، ۱۰ بیمار  $CIN \geq 2$  و تعداد ۴ بیمار  $CIN \geq 3$  داشتند. حساسیت و ویژگی آزمون HPV به ترتیب برابر ۸۰ و ۷۷ درصد به دست آمد. ارزش پیش‌گویی کننده ی مثبت و ارزش پیش‌گویی منفی به ترتیب برابر ۱۲/۹ و ۹۸/۹ درصد بود.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به شیوع کم ضایعات پرخطر در ASCUS و ارزش اخباری منفی بالای آزمون، به کارگیری HPV می‌تواند در تریاز اولیه ی بانوان با گزارش ASCUS در پاپ اسمیر کمک کند. به عبارتی، پاسخ منفی این آزمون، اطمینان کافی از عدم وجود ضایعات پیش سرطانی یا سرطانی به دست می‌دهد.

**واژگان کلیدی:** پاپ اسمیر؛ سلول سنگفرشی آتیپیک با اهمیت ناشناخته؛ آزمون Human papillomavirus

**ارجاع:** بهنام‌فر فریبا، معظم ندا، معظم الهام. سنجش اعتبار روش تشخیصی ویروس پاپیلوما ی انسانی در تریاز بانوان با گزارش ASCUS در سیتولوژی سرویکس. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۹؛ ۳۸ (۵۸۵): ۵۵۶-۵۵۱.

به طور معمول، ۱۰۰-۵ درصد گزارش‌های پاپ اسمیر را مواردی با سلول سنگفرشی آتیپیک با اهمیت ناشناخته (ASCUS یا Atypical squamous cells of undetermined significance) تشکیل می‌دهد (۴). اهمیت واقعی این موارد، تاکنون به طور واضح مشخص نشده است. بین ۱۷-۵ درصد از موارد با این گزارش در بیوپسی‌های بعدی تشخیص Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) درجه ی ۲ یا CIN درجه ی ۳ می‌گیرند (۵). برخورد با بیماران تظاهر یافته با پاتولوژی ASCUS همواره با چالش همراه بوده است (۵). در سال‌های اخیر، با توجه به اثبات نقش

### مقدمه

سرطان دهانه ی رحم، چهارمین علت مرگ ناشی از سرطان را در زنان در سطح دنیا به خود اختصاص می‌دهد (۱). هر چند موارد ابتلا به این سرطان در کشور و استان اصفهان قابل توجه نیست (۲)، اما سهولت دست‌یابی به روش‌های تشخیص زودرس و اقدامات پیش‌گیرانه، این سرطان را در کانون توجه سیاست‌گذاران قرار داده است. شواهد پایدار و مستدل به نقش کلیدی گونه‌های خاص ویروس پاپیلوما ی انسانی در بروز ۱۰۰-۹۵ درصد موارد سرطان دهانه ی رحم صحه می‌گذارد (۳).

- ۱- دانشیار، گروه زنان و زایمان، دانشکده ی پزشکی و مرکز تحقیقات پیش‌گیری سرطان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
  - ۲- دستیار تخصصی، گروه زنان و زایمان، دانشکده ی پزشکی و مرکز تحقیقات پیش‌گیری سرطان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
  - ۳- متخصص پزشکی اجتماعی، مرکز تحقیقات پیش‌گیری سرطان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- نویسنده ی مسؤل: الهام معظم؛ متخصص پزشکی اجتماعی، مرکز تحقیقات پیش‌گیری سرطان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

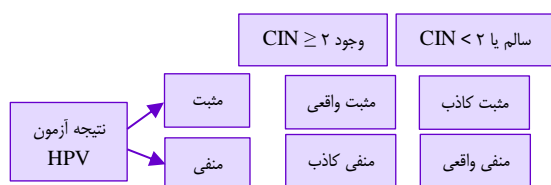
Email: el\_moazam@yahoo.com

بیوپسی انجام شد. الگوی طبقه‌بندی بارسلونا (۲۰۰۲) برای توصیف یافته‌ها استفاده شد (۲۱).

در تمام بیماران، نمونه‌گیری جهت HPV در محیط آماده با لایه‌ی نازک جهت Cobas® HPV Test (cobas4800) (Roche Molecular Diagnostics, Pleasanton, CA) قرار گرفت. آستانه‌ی ۱/۰ پیکوگرم/میلی‌لیتر به عنوان مرز مثبت قرار گرفتن آزمون مد نظر قرار گرفت.

آزمایش‌ها در آزمایشگاه اریترون اصفهان انجام شد.

از آن جایی که فرایند تبدیل نئوپلازی به سرطان، طولانی است و بروز سرطان سرویکس نیز در جامعه‌ی اصفهان پایین است، پیامد اصلی در این مطالعه، وجود  $CIN \geq 2$  بود. نتایج کولپوسکوپی بیوپسی به عنوان معیار استاندارد و گزارش پاتولوژی  $CIN \geq 2$  به عنوان بیمار یا نتیجه‌ی مثبت بر اساس شکل ۱ در نظر گرفته شد.



شکل ۱. ارزیابی توان آزمون تشخیصی Human papillomavirus (HPV)

HPV: Human papillomavirus; CIN: Cervical intraepithelial neoplasia

حساسیت آزمون از تقسیم موارد مثبت واقعی HPV به کل موارد  $CIN \geq 2$  (A/A+C)، ویژگی از تقسیم موارد منفی واقعی HPV به کل موارد سالم یا  $CIN \geq 2$  (D/D+B)، ارزش پیش‌گویی کننده‌ی مثبت از تقسیم موارد مثبت واقعی به کل موارد HPV<sup>+</sup> (A/A+B)، ارزش پیش‌گویی کننده‌ی منفی از تقسیم موارد منفی واقعی به کل موارد HPV<sup>-</sup> (D/D+C) و دقت آزمون از تقسیم موارد HPV<sup>-</sup> به کل بیماران (D/A+B+C+D) محاسبه شد.

### یافته‌ها

تعداد ۲۴۵ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند که به طور میانگین ۴۷ سال (دامنه‌ی سنی ۷۰-۲۳ سال) داشتند. میانگین سنی بیماران مبتلا به ASCUS، برابر با  $10/5 \pm 42/3$  سال بود. بر اساس نتایج کولپوسکوپی، تعداد ۱۰ بیمار (۴ درصد) پیامد واسطه‌ای مد نظر یعنی  $CIN \geq 2$  داشتند. ۲۴ بیمار (۹/۸ درصد) CINI و ۴ بیمار (۱/۶ درصد)  $CIN \geq 3$  داشتند. توزیع فراوانی سایر ضایعات در جدول ۱ آمده است. میانگین سنی افراد پرخطر ( $CIN \geq 2$ ) برابر  $10/5 \pm 43/2$  بود که با سایر افراد  $10/5 \pm 42/2$  تفاوت نداشت ( $P = 0/800$ ).

Human papillomavirus (HPV) در پاتوژن سرطان دهانه‌ی رحم، برخورد با بیماران ASCUS نیز دستخوش تغییراتی شده است. هر چند در بیشتر منابع، تریاژ اولیه با HPV، به عنوان روش ارجح مراقبت توصیه شده است، اما با این حال، تکرار سیتولوژی در فواصل کوتاه یا ارجاع اولیه‌ی بیمار جهت کولپوسکوپی بیوپسی نیز در پی‌گیری این بیماران کاربرد دارد (۱۳-۶). در آمریکا، Oncogenic HPV DNA testing در تریاژ بیماران ASCUS به طور معمول جایگزین کولپوسکوپی اولیه شده است (۱۴).

با این حال، گزارش‌های متفاوتی از توان تشخیصی آزمون HPV در تریاژ بیماران ASCUS در دست است (۱۵-۱۸). این تفاوت، می‌تواند ناشی از ترکیب متفاوت نمونه‌های شرکت کننده در مطالعه، نوع آزمون HPV، شیوه‌های گردآوری داده‌ها و تفسیر آسیب‌شناسی باشد. علاوه بر این، حساسیت آزمون، هزینه‌های کولپوسکوپی و ماهیت تهاجمی تشخیص بافتی نیز در انتخاب روش مراقبت مؤثر است (۱۹).

جهت انتخاب بهترین مسیر بالینی تریاژ بیماران ASCUS، با توجه به اختصاصات نظام ارایه‌ی خدمت و جمعیت تحت پوشش به انجام مطالعات منطقه‌ای توصیه شده است (۲۰). با توجه به شیوع پایین سرطان دهانه‌ی رحم و ضایعات پیش سرطانی در کشور، جهت پذیرش آزمون HPV در تریاژ بیماران ASCUS به شواهدی از قدرت کافی آزمون در افتراق موارد پرخطر نیاز است. این مطالعه، با بررسی توان آزمون تشخیصی HPV شواهدی را برای کمک به متخصصین و پزشکان برای انتخاب روش ارجح برخورد با ASCUS به دست می‌دهد.

### روش‌ها

در یک مطالعه‌ی مقطعی در زمره‌ی مطالعات درستی تشخیص (Diagnostic accuracy)، که در کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با کد IR.MUI.REC.1396.3.357 به تصویب رسیده بود، تمام بیمارانی که در فاصله‌ی سال‌های ۹۸-۱۳۹۵ به بیمارستان شهید بهشتی اصفهان مراجعه کرده و در گزارش سیتولوژی بر اساس معیارهای سیستم Bethesda 2001 تشخیص ASCUS برای ایشان مطرح شده بود؛ به شرطی که باردار نبودند و سابقه‌ی قبلی ضایعات یا مداخله روی سرویکس نداشتند، به تعداد ۳۰۶ نفر وارد مطالعه شدند.

نتایج HPV در ۴۴ بیمار با وجود پی‌گیری، قابل تفسیر یا در دسترس نبود. در نهایت، تعداد ۲۴۵ بیمار به مرحله‌ی واکاوی وارد شدند.

تمام بیماران توسط یک نفر فوق تخصص (انکولوژی زنان) کولپوسکوپی شدند. در صورت وجود تغییرات بافتی در سرویکس،

جدول ۳. جدول تقاطعی نتایج آزمون Human papillomavirus virus (HPV) در مقایسه با نتایج کولپوسکوپی بیوپسی (آزمون استاندارد) در افراد (ASCUS) Atypical squamous cells of undetermined significance

| کل  | منفی           | مثبت         | وجود $CIN > 2$ | نتیجه‌ی آزمایش HPV |
|-----|----------------|--------------|----------------|--------------------|
| ۶۲  | مثبت کاذب ۵۴   | مثبت واقعی ۸ | مثبت           | مثبت               |
| ۱۸۳ | منفی واقعی ۱۸۱ | منفی کاذب ۲  | منفی           | منفی               |
| ۲۴۵ | ۲۳۵            | ۱۰           | کل             |                    |

HPV: Human papillomavirus virus; CIN: Cervical intraepithelial neoplasia Abstract

نتایج به دست آمده روی جمعیت مورد مطالعه، نمایانگر حساسیت و ویژگی متوسط، ارزش پیش‌گویی کننده‌ی مثبت کم و ارزش پیش‌گویی کننده‌ی منفی بالای آزمون بود. نتایج بررسی ارزش پیش‌گویی کننده‌ی آزمون HPV در مطالعه‌ی Stoler و همکاران نیز مشابهت زیادی با مطالعه‌ی حاضر دارد. در این مطالعه، با بررسی بیش از ۱۵۰۰ بیمار با گزارش ASCUS، توان تشخیصی آزمون Cobas 4800 HPV در تشخیص ضایعات پرخطر دهانه‌ی رحم ارزیابی شد. حساسیت و ویژگی به ترتیب برابر ۹۰ و ۷۰/۵ درصد و ارزش اخباری مثبت و منفی به ترتیب برابر ۱۴ و ۹۹/۲ درصد بود (۲۲).

در مطالعات مشابه، تریاژ اولیه‌ی بیماران با آزمون HPV دقت تشخیصی خوبی را نسبت به روش‌های جایگزین نشان داده است. برای مثال، Dalla Palma و همکاران، قدرت آزمون HPV را در بیماران ASCUS برای تشخیص ضایعات CIN2 و بالاتر، مطلوب ارزیابی کردند. در این مطالعه، حساسیت ۳۲/۸ درصد، ویژگی ۹۵/۶ درصد، ارزش پیش‌گویی کننده‌ی مثبت ۳۳/۸ درصد و، ارزش پیش‌گویی کننده‌ی منفی ۹۵/۸ درصد برآورد شد (۸).

Kuperman و Krumholz نیز ۳۱۵ خانم با پاتولوژی ASCUS را در طی دو سال پی‌گیری نمودند. در ارزیابی توان تشخیصی HPV در مقایسه با کولپوسکوپی بیوپسی، اعداد به طور تقریبی مشابه مطالعه‌ی حاضر در اصفهان به دست آمد. حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی آزمون برای تشخیص ضایعات CIN2 و بالاتر، به ترتیب برابر ۸۵ درصد، ۷۷ درصد، ۱۲ درصد و ۹۹ درصد بود. در مطالعه‌ی Kuperman و Krumholz، شیوع HPV در بیماران جوان بیشتر بود. در مطالعه‌ی حاضر، تفاوتی در گروه‌های سنی مختلف یافت نشد (۱۲). Arbyn و همکاران، در فرا تحلیل مطالعات انجام گرفته در خصوص تریاژ بیماران ASCUS، دو روش مبتنی بر ویروس‌شناسی (HPV) یا سلول‌شناسی (تکرار پاپ اسمیر) را با یکدیگر مقایسه نمودند. حساسیت و ویژگی ادغام شده به ترتیب برابر ۸۴ درصد (۸۳-۶۳)؛ با فاصله اطمینان ۹۵ درصد) و ۶۷ درصد (۹۷-۹۳) فاصله

جدول ۱. توزیع فراوانی یافته‌های غیر طبیعی کولپوسکوپی در بیماران (ASCUS) Atypical squamous cells of undetermined significance

| نتیجه‌ی غیر طبیعی کولپوسکوپی                | تعداد (درصد) |
|---------------------------------------------|--------------|
| Acetowhite Area                             | ۳۰ (۲۶/۸)    |
| Atypical Vascularization                    | ۱۲ (۹/۹)     |
| Acetowhite Area & Mosaicism                 | ۱۱ (۹/۹)     |
| Acetowhite Area & Punctuation and Mosaicism | ۶ (۵/۶)      |
| Acetowhite Area & Punctuation               | ۳ (۲/۸)      |
| Metaplasia                                  | ۱۳ (۱۱/۳)    |
| Others                                      | ۳۸ (۳۳/۸)    |
| Total                                       | ۱۱۳ (۱۰۰)    |

جدول ۲. توزیع فراوانی گروه‌های سنی بیماران را بر اساس نتایج HPV نشان می‌دهد.

جدول ۲. توزیع فراوانی گروه‌های سنی بیماران (ASCUS) Atypical squamous cells of undetermined significance بر اساس نتایج آزمون (HPV) Human papillomavirus virus

| سن (سال) | HPV <sup>+</sup> تعداد (درصد) | HPV <sup>-</sup> تعداد (درصد) | HPV |
|----------|-------------------------------|-------------------------------|-----|
| < ۳۵     | ۱۸ (۲۹/۰)                     | ۴۸ (۲۶/۴)                     |     |
| ۳۵-۴۹    | ۲۵ (۴۰/۳)                     | ۸۲ (۴۵/۱)                     |     |
| ۵۰ ≤     | ۱۹ (۳۰/۶)                     | ۵۳ (۲۹/۱)                     |     |

P = ۰/۸۰۰

HPV: Human papillomavirus virus

میانگین سنی افراد HPV<sup>+</sup> ( $41/9 \pm 11/1$ ) نیز با سایرین ( $42/4 \pm 10/4$ ) تفاوت نداشت ( $P = 0/800$ ). ۱۲/۹ درصد از افراد HPV<sup>+</sup>،  $CIN \geq 2$  داشتند که در گروه HPV<sup>-</sup>، این رقم ۱/۰۹ درصد بود ( $P = 0/011$ ).

جدول ۳. اطلاعات مرتبط با نتیجه‌ی آزمون HPV را در مقایسه با نتایج کولپوسکوپی بیوپسی به عنوان استاندارد نشان می‌دهد. بر اساس اطلاعات جدول ۳، محاسبه‌ی درستی آزمون HPV برای تشخیص ضایعات  $CIN \geq 2$  انجام و مقادیر حساسیت آزمون ۸۰ درصد، ویژگی آزمون ۷۷ درصد، ارزش پیش‌گویی کننده‌ی مثبت ۱۲/۹ درصد، ارزش پیش‌گویی کننده‌ی منفی، ۹۸/۹ درصد و دقت آزمون ۷۳/۸ درصد به دست آمد.

## بحث

در مطالعه‌ی حاضر، توان تشخیصی HPV با روش Cobas 4800 جهت تشخیص ضایعات پیش سرطانی دهانه‌ی رحم در مقایسه با کولپوسکوپی بیوپسی ارزیابی شد.

اطمینان ۹۵ درصد) بود (۱۳).

فراهم است. از این رو، در تریاژ معمول بیماران ASCUS، انتخاب این گزینه، کم هزینه‌تر به نظر می‌رسد. این در حالی است که بر اساس شواهد به دست آمده در این مطالعه و با توجه به پایین بودن شیوع پیامدهای پرخطر در بیماران ASCUS در مقایسه با سایر مطالعات و ارزش اخباری منفی بالای آزمون HPV، به نظر می‌رسد انتخاب این آزمون در تریاژ اولیه‌ی بیماران مناسب‌تر باشد. آزمون HPV در جوامعی مانند جامعه‌ی ما که شیوع کمتر ضایعات پرخطر دارند، مفیدتر ارزیابی شده است (۱۹، ۱۵، ۱۳).

با توجه به نتایج این مطالعه، به نظر می‌رسد در تدوین راهنماهای بالینی بومی در تریاژ ASCUS، می‌توان آزمون HPV را با وجود هزینه‌ی بالاتر به عنوان خط اول مراقبت لحاظ کرد. البته انجام مطالعات تکمیلی ارزیابی فن‌آوری سلامت با هدف بررسی هزینه-اثربخشی آزمون و گنجاندن آن در خدمات تحت پوشش بیمه برای این گروه از بیماران، توصیه می‌شود.

از محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر، تعداد به نسبت کم نمونه‌های مورد بررسی و عدم پی‌گیری بیماران بود که توصیه می‌شود با مطالعات با حجم نمونه‌ی بیشتر، تکمیل شود. از محدودیت‌های دیگر این مطالعه، پذیرش گزارش‌های ASCUS از مراکز مختلف بود؛ با این حال، کلیه‌ی کولپوسکوپی و بیوپسی‌های مورد نیاز تنها توسط یک نفر انجام گرفت که پایایی بیشتر نتایج را به دنبال دارد و تورش توافق بین مشاهده‌گران را خنثی می‌کند. انتخاب پیامد ۳ CIN در برخی مطالعات ارجح دانسته شده است، اما در جامعه‌ی ما، به علت کم بودن پیامدهای پرخطر سرویکس، استفاده از آن، نیاز به طراحی مطالعات با حجم نمونه‌ی بیشتر و زمان پی‌گیری طولانی‌تر دارد.

### نتیجه‌گیری

با توجه به شیوع کم ضایعات پرخطر در ASCUS و ارزش اخباری منفی بالای آزمون، به کارگیری HPV می‌تواند در تریاژ اولیه‌ی بانوان با گزارش ASCUS در پاپ اسمیر کمک کند. به عبارتی، پاسخ منفی این آزمون، اطمینان کافی از عدم وجود ضایعات پیش سرطانی یا سرطانی به دست می‌دهد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی تحقیقاتی به شماره‌ی ۳۹۶۳۵۷ مصوب دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد.

Jin و همکاران در بررسی بیش از ۱۰۰ هزار خانمی که در آمریکا غربالگری سرطان دهانه‌ی رحم انجام داده بودند، حساسیت سیتولوژی اولیه ۹۱/۹ درصد، آزمون هم‌زمان ۹۹/۴ درصد و HPV اولیه را ۹۴/۸ درصد گزارش نمودند. ویژگی آزمون هم‌زمان و سیتولوژی اولیه ۹۷/۳ درصد و HPV اولیه ۹۷/۹ درصد بود. در این مطالعه، HPV اولیه، هزینه-اثربخش‌تر معرفی شد (۱۷). Elmasry و Fakhredin، در بررسی آزمون بازتابی HPV در ۲۹۷ بیمار ASCUS در امارات متحده‌ی عربی، حساسیت ۴۱/۱ درصد، ویژگی ۸۸/۲ درصد، ارزش پیش‌گویی مثبت ۶۲/۱ درصد و ارزش پیش‌گویی منفی برابر ۷۵/۹ درصد آن در تشخیص ضایعات سرویکس را گزارش نمود. ویژگی آزمون در تشخیص CIN<sup>3+</sup> در مقایسه با سیتولوژی کمتر بود (۹). در مطالعه‌ی ALTS حدود ۷ درصد از بیماران ASCUS، ضایعات CIN ۲ و بالاتر داشتند (۷). در مطالعه‌ی حاضر، پیامدهای پرخطر در ۴/۰۸ درصد از بیماران دیده شد که پایین‌تر است.

کولپوسکوپی در تمایز اختلالات با درجه‌ی بالا نسبت به درجه‌ی پایین قوی‌تر عمل می‌کند. در بررسی زیرگروهی از بیماران مطالعه‌ی Castle و همکاران، انتخاب کولپوسکوپی در تریاژ بیماران ASCUS نسبت به آزمون Cobas HPV ارجح شناخته نشد (۲۳). در مطالعه‌ی ALTS، کولپوسکوپی فوری بیماران، تنها ۵۳ درصد از بیماران CIN3 را پس از دو سال پی‌گیری تشخیص داده بود (۷).

ارزش پیش‌گویی کننده‌ی منفی HPV به دست آمده در مطالعه‌ی حاضر (۹۸/۹ درصد)، بیانگر این است که ضایعات پرخطر در جمعیت کلی بیماران ASCUS کم است. کولپوسکوپی، نیازمند به کارگیری نیروی متخصص است و بار مراجعات را به نظام سلامت تحمیل می‌کند؛ نتایج آن وابسته به مهارت کاربر است؛ انجام آن برای مراجعین اضطراب‌آور است. علاوه بر این، امکان دارد، در بیوپسی دهانه‌ی رحم، مناطقی از اپی‌تلیوم اسکواموس در حال ترمیم یا متاپلازی اسکواموس به عنوان CIN تشخیص داده شود و در نتیجه، تشخیص بیش از حد و درمان بیش از نیاز را به دنبال داشته باشد.

در کشور آمریکا، کولپوسکوپی حداقل ۳-۴ برابر HPV هزینه دارد. پس کاستن موارد غیر ضروری آن در تدوین راهنماهای بالینی مد نظر قرار گرفته است. در کشور ما، با توجه به نظام تعرفه‌گذاری و پوشش بیمه‌ی خدمات، هزینه‌ی انجام کولپوسکوپی پایین‌تر از HPV است. دسترسی به این خدمت نیز با صف انتظار به نسبتاً قابل قبول

## References

- 1- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(6): 394-424.
- 2- Riahi S, Mokhtari AM, Vali M, Abdzadeh E, Mohseni S, Salehiniya H, et al. The incidence and mortality rate of cervix cancer in Iran from 1990 to 2016: A systematic review and meta-analysis. *J Contemp Med Sci* 2019; 5(1): 1-7.
- 3- Bedell SL, Goldstein LS, Goldstein AR, Goldstein AT. Cervical Cancer Screening: Past, Present, and Future. *Sex Med Rev* 2020; 8(1): 28-37.
- 4- Lees BF, Erickson BK, Huh WK. Cervical cancer screening: evidence behind the guidelines. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214(4): 438-43.
- 5- Wong AK, Chan RC, Nichols WS, Bose S. Human papillomavirus (HPV) in atypical squamous cervical cytology: The Invader HPV test as a new screening assay. *J Clin Microbiol* 2008; 46(3): 869-75.
- 6- Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(6): 1383-92.
- 7- Lorincz A, Wheeler CM, Arbyn M. Triage of Women with ASCUS and LSIL Abnormal Cytology: The ALTS Experience and Beyond. In: Jenkins D, Bosch FX, editors. *Human Papillomavirus*. Cambridge, MA: Academic Press; 2020. p. 235-43.
- 8- Dalla Palma P, Pojer A, Girlando S. HPV triage of women with atypical squamous cells of undetermined significance: a 3-year experience in an Italian organized programme. *Cytopathology* 2005; 16(1): 22-6.
- 9- Fakhreldin M, Elmasry K. Improving the performance of reflex Human Papilloma Virus (HPV) testing in triaging women with atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS): A retrospective study in a tertiary hospital in United Arab Emirates (UAE). *Vaccine* 2016; 34(6): 823-30.
- 10- Silverloo I, Andrae B, Wilander E. Value of high-risk HPV-DNA testing in the triage of ASCUS. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88(9): 1006-10.
- 11- Wentzensen N, Bergeron C, Cas F, Vinokurova S, von Knebel DM. Triage of women with ASCUS and LSIL cytology: use of qualitative assessment of p16INK4a positive cells to identify patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer* 2007; 111(1): 58-66.
- 12- Kuperman L, Krumholz BA. The Triage of Women with ASCUS Cytology Using Human Papillomavirus DNA Testing. *J Low Genit Tract Dis* 2000; 4(1): 1-6.
- 13- Arbyn M, Buntinx F, Van RM, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Dillner J. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: A meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(4): 280-93.
- 14- Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2020; 24(2): 102-31.
- 15- Cox JT, Lorincz AT, Schiffman MH, Sherman ME, Cullen A, Kurman RJ. Human papillomavirus testing by hybrid capture appears to be useful in triaging women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172(3): 946-54.
- 16- Evans MF, Adamson CS, Papillo JL, St John TL, Leiman G, Cooper K. Distribution of human papillomavirus types in ThinPrep Papanicolaou tests classified according to the Bethesda 2001 terminology and correlations with patient age and biopsy outcomes. *Cancer* 2006; 106(5): 1054-64.
- 17- Jin XW, Lipold L, Foucher J, Sikon A, Brainard J, Belinson J, et al. Cost-Effectiveness of Primary HPV Testing, Cytology and Co-testing as Cervical Cancer Screening for Women Above Age 30 Years. *J Gen Intern Med* 2016; 31(11): 1338-44.
- 18- Budal EB, Haugland HK, Skar R, Maehle BO, Bjorge T, Vintermyr OK. HPV DNA testing improves CIN2+ risk stratification and detection of CIN2+ in delayed triage of ASCUS and LSIL. A population-based follow-up study from Western Norway. *Cancer Med* 2014; 3(1): 182-9.
- 19- Tai YJ, Chen YY, Hsu HC, Chiang CJ, You SL, Chen CA, et al. Risks of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or invasive cancers in ASCUS women with different management: A population-based cohort study. *J Gynecol Oncol* 2018; 29(4): e55.
- 20- Wright TC, Sun XW, Koulos J. Comparison of management algorithms for the evaluation of women with low-grade cytologic abnormalities. *Obstet Gynecol* 1995; 85(2): 202-10.
- 21- Staff A, Wilbanks GD. An international terminology of colposcopy: report of the Nomenclature Committee of the International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* 1991; 77(2): 313-4.
- 22- Stoler MH, Wright TC, Jr., Sharma A, Apple R, Gutekunst K, Wright TL. High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology: Results from the ATHENA HPV study. *Am J Clin Pathol* 2011; 135(3): 468-75.
- 23- Castle PE, Stoler MH, Wright TC, Jr., Sharma A, Wright TL, Behrens CM. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: A subanalysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol* 2011; 12(9): 880-90.

## Accuracy of Human Papillomavirus (HPV) Test for Triage of Women with Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASCUS)

Fariba Behnamfar<sup>1</sup>, Neda Moazam<sup>2</sup>, Elham Moazam<sup>3</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** In recent years, human papillomavirus (HPV) test has been approved in triage of women with Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASCUS). However, due to the low prevalence of cervical cancer, high costs and limited access to test, the effectiveness of this test in our country is ambiguous.

**Methods:** In a diagnostic accuracy study, 245 women who were diagnosed as ASCUS in cervical cytology based on Bethesda 2001 criteria, were then assessed with colposcopy. Cervical biopsy was taken when needed. They were classified according to the results to high risk [Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) > 2] or normal. Cobas® HPV Test was conducted for participants. Considering the colposcopy-biopsy as the golden standard, the performance of the HPV test was determined for detecting precancerous lesions.

**Findings:** 24 patients had CIN1, 10 patients CIN ≥ 2, and 4 patients had CIN ≥ 3. The sensitivity and specificity of the HPV test was 80% and 77%, respectively. Positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) was 12.9% and 98.9%, respectively.

**Conclusion:** Considering the low prevalence of high-risk lesions in this series of women with ASCUS cytology, and the high NPV of the HPV test, it seems that its application can be helpful in the initial triage of patients with this pathology. In other words, the negative result of this test provides sufficient assurance that there are no precancerous or cancerous lesions.

**Keywords:** Papanicolaou test; Atypical squamous cells of the cervix; Human papillomavirus DNA tests

**Citation:** Behnamfar F, Moazam N, Moazam E. Accuracy of Human Papillomavirus (HPV) Test for Triage of Women with Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASCUS). J Isfahan Med Sch 2020; 38(585): 551-6.

1- Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine AND Cancer Prevention Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine AND Cancer Prevention Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Community Medicine Specialist, Cancer Prevention Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Elham Moazam, Community Medicine Specialist, Cancer Prevention Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: el\_moazam@yahoo.com