

# HPV

## علایم تشخیص، پیشگیری، مراقبت های آن

دکتر حمید فرنقی زاد

متخصص بیماری های عفونی و گرمسیری

خرداد 1402

- ▶ ویروس HPV یک non-enveloped double-strand DNA viruses و از خانواده Papovaviridae بوده که مانند تمام اعضای این خانواده فقط می تواند کراتینوسیت های موجود در لایه بازال سلولهای پوششی مطبق پوست و مخاط را درگیر کند.
- ▶ کپسید این ویروس دارای دو پروتئین L1 و L2 می باشد.
- ▶ بیش از 40 ژنوتیپ این ویروس می تواند از طریق تماس جنسی و یا تماس با عفونت در ناحیه آنورثیتال (ناحیه مقعد و آلت تناسلی) منتقل شود.

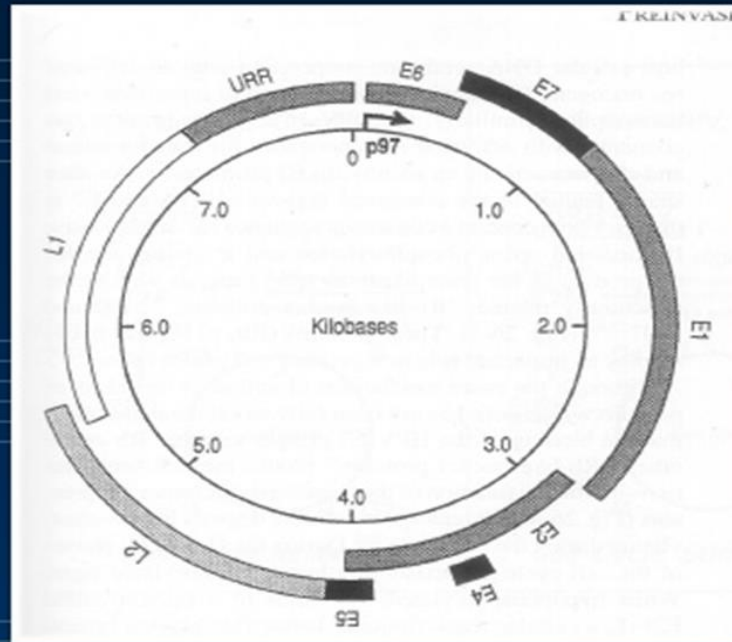
- ▶ در سراسر دنیا پراکنده است و سبب تومور های اپیتلیال پوست و مخاط می شود
- ▶ عفونت بی علامت کمتر شایع است
- ▶ سلول های سنگفرشی مخطط اپیتلیوم را را درگیر می کند
- ▶ تومور های خوش خیم: زگیل، کوندیلوما، پاپیلوما
- ▶ تومور های بدخیم: کارسینوم سلول سنگفرشی ، آدنوکارسینوم سرویکس و اوروفارنکس

▶ HPV اثر کارسینوژنیک خود را از طریق تلقیح ژنهای خود به داخل DNA سلول میزبان اعمال می کند.

ژن	هدف	عملکرد
محصول ژن E6	تخریب پروتئین P53	مهار رشد سلولی و تحریک آپوپتوزیس در حضور DNA آسیب دیده
محصول ژن E7	غیرفعال شدن پروتئین pRb	پروتئین مهارکننده رشد تومور
ژنهای E1 و E2		در تکثیر DNA ویروس در سلول میزبان کمک می کنند.
ژن E4	نقش مهمی در فاز تکثیری ویروس HPV	هدف اصلی درمان در بسیاری از مطالعات دارویی

# HPV Genome

- **URR:** binding sites of transcription activators and repressors
- **Early ORF:** Contains 6 ORFs that encode for proteins that play role in viral infection and replication
- **Late ORF:** Contains 2 ORFs which code for the major and minor capsid proteins



عامل ایجاد ضایعات پیش سرطانی زیر باشند: ▶

Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) ▶

Vulvar Intraepithelial Neoplasia (VIN) ▶

Penile Intraepithelial Neoplasia (PIN) ▶

Anal Intraepithelial Neoplasia (AIN) ▶

Oropharyngeal cancer (OSCC) ▶

▶ ژنوتیپ های 16، 18، 31، 33، 35، 39، 45، 51، 52، 56، 58، 59، 66 و 68 کارسینوژنیک بوده و بعنوان ژنوتیپ های پرخطر معرفی می شوند.

▶ 5 الی 10% آلودگی های ناشی از ژنوتیپ های پرخطر HPV می تواند به ضایعات پره کانسریک تبدیل شده ولی پیشرفت یک ضایعه تحت بالینی به عفونت بالینی سالیان سال طول می کشد.

▶ دو فاکتور مهم در ارتباط با کانسر مهاجم سرویکس (Invasive Cervical Cancer)

- عدم انجام غربالگری در تمام مدت عمر (در 50% موارد)

- عدم انجام غربالگری طی 5 سال گذشته (در 10% موارد)

▶ این احتمال مطرح است که HPV از یک دوره نهفته غیرقابل تشخیص (Non-detectable dormant state) برخوردار بوده که می تواند سالیان بعد مجدداً فعال شود.

▶ این مسئله می تواند توضیحی برای وجود HPV در زنانی باشد که سالیان طولانی فقط یک شریک جنسی داشته اند.



# روش انتقال

- ▶ روش انتقال HPV از پوست به پوست بوده و شایعترین راه انتقال آن، تماس جنسی است (شایعترین آلودگی منتقله از طریق تماس جنسی در آمریکا).
- ▶ استفاده از کاندوم ریسک انتقال HPV را (تا 70%) کاهش می دهد، ولی از آنجائیکه نمی تواند بطور کامل پوست یا مخاط منطقه آلوده را پوشش دهد امکان انتقال را به صفر نمی رساند.
- ▶ هرچه تعداد شرکای جنسی یک فرد بیشتر باشد، امکان آلوده شدن وی به HPV نیز بیشتر می شود.
- ▶ امکان انتقال ویروس از طریق تجهیزات پزشکی وجود دارد. بنابراین امروزه این ویروس جزو Nosocomial infection قرار گرفته است.
- ▶ بسیاری از مواد ضدعفونی کننده روتین قادر به خنثی سازی ویروس HPV نمی باشند.
- ▶ بطور کلی تمام ضدعفونی کننده ها با پایه الکل و گلوتارآلدئید روی این ویروس بی تاثیر بوده و باید از ترکیبات هایپوکلریت و یا پر استیک اسید استفاده نمود.

## اپیدمیولوژی

- ▶ بالاترین شیوع کانسر سرویکس در سنین 35 به بالا (14) در (100000)
- ▶ کمترین شیوع آن هم در سنین زیر 25 سال (1 در 100000)
- ▶ در سنین 25 تا 34 سالگی میزان بروز کانسر سرویکس با شیب تندی افزایش می یابد.
- ▶ در این گروه سنی تست HPV نسبت به پاپ اسمیر قدرت تشخیص بیشتری دارد.
- ▶ بسیاری از موارد پره کانسریک حتی با وجود پاپ اسمیر نرمال توسط این تست تشخیص داده شدند.

▶ انجمن سلامت اجتماعی آمریکا ( American Social Health Association ) گزارش نموده حداقل 75 الی 80% آمریکایی ها طی عمر خود، در سنین فعال از لحاظ جنسی حداقل یک بار به این ویروس آلوده می شوند.

▶ براساس تخمین در هر زمانی از مطالعات حداقل 79 میلیون آمریکایی آلوده به ویروس HPV می باشند و هر سال 14 میلیون فرد جدید مبتلا به این جمع اضافه می شود.

▶ طبق آمار سال 2012، سالیانه 528 هزار مورد جدید کانسر سرویکس در دنیا تشخیص داده می شود که 266 هزار مورد منجر به فوت می شوند.

▶ در مطالعه KAISER، در سال 2005 که بر روی 833 خانم مبتلا به کانسر سرویکس، مشخص گردید حدود 32% این بیماران پاپ اسمیر منفی داشته اند.

▶ در سال 2008 در سوئد نیز گزارش شد که در 1230 مورد خانم مبتلا به کانسر سرویکس، 24% این بیماران پاپ اسمیر منفی داشته اند

▶ که این موضوع نشان دهنده آنست که پاپ اسمیر نرمال به معنی عدم ابتلا به کانسر نیست.

▶ بالاترین درصد منفی کاذب پاپ اسمیر در سنین 25-29 سال دیده می شود

عامل Cervical Squamous cell carcinoma ►

- HPV 16 (حدود 60%)

- HPV 18 (حدود 10-15%)

- در 5-30 درصد موارد عفونت با چندین ژنوتیپ HPV مشاهده می شود.

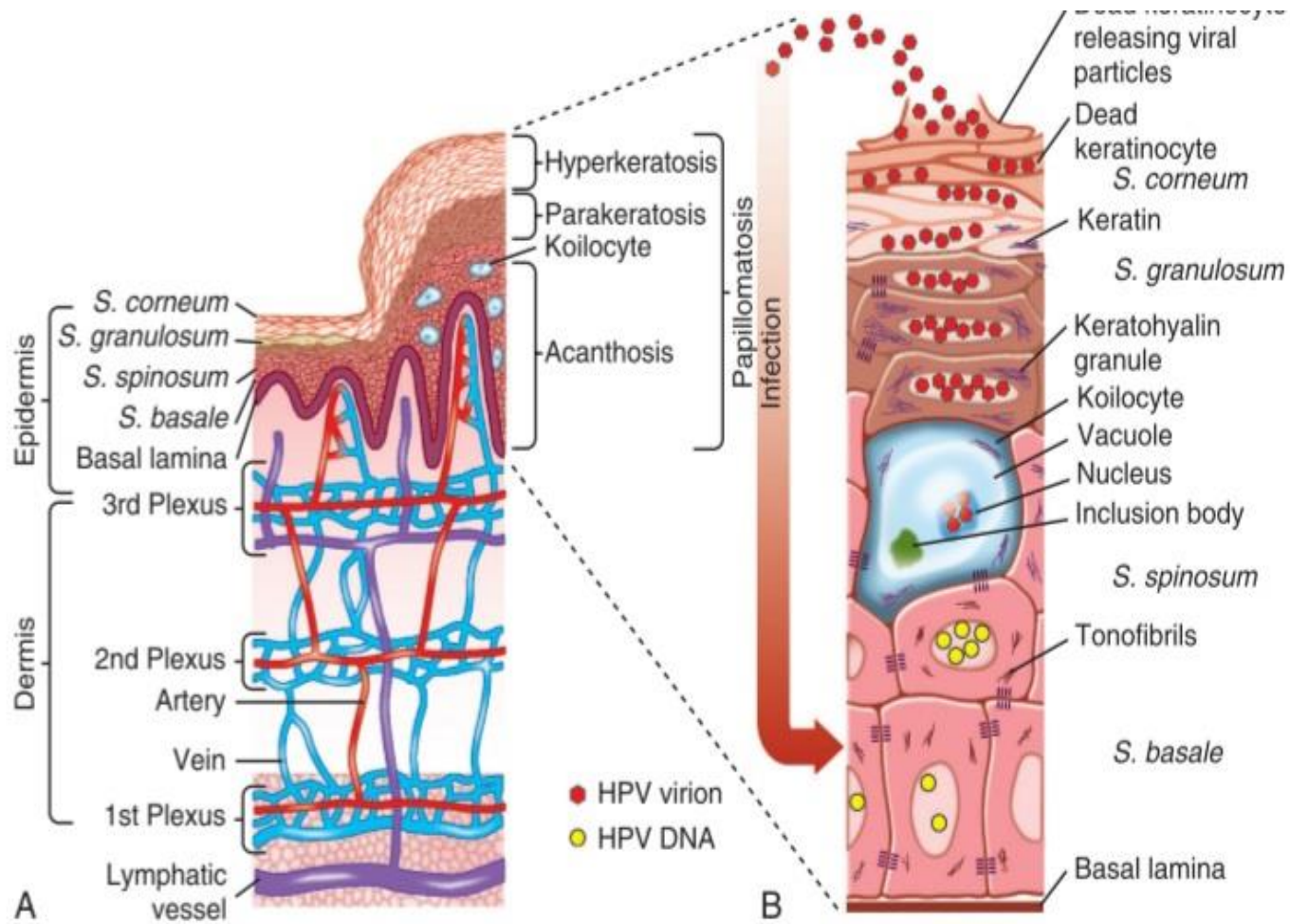
عامل Cervical Adenocarcinoma ►

- HPV 18 (حدود 55%)

- HPV 16 (حدود 32%)

- HPV 45 (حدود 10%)

- ▶ شکل درگیری:
- ▶ درگیری پوستی به شکل زگیل دست و پا و سطوح صاف
- ▶ درگیری مخاطی یا سطوح ژنیتال به شکل زگیل تناسلی، پاپیلوما لارنژیال، کانسر سرویکس، واژن، ولو، آنوس، پنیس، اوروفانکس، اینترا اپیتلیال نئوپلازی
- ▶ Common wart : بچه های سنین مدرسه، نوع 1 و 2 و 4، عامل 71 درصد زگیل های پوستی
- ▶ Plantar wart: بالغین جوان، شوع کمتر، نوع 1 و 2
- ▶ Flat wart : یا زگیل جوانان و بطور غالب در بچه ها
- ▶ گروههای پر خطر برای نوع جلدی: قصاب ها، افراد دخیل در بسته بندی گوشت یا دستکاری ماهی



**FIG. 143.1** Exophytic cutaneous wart: human papillomavirus (HPV) pathogenesis. (A) Histologic features. (B) Cytologic features (see text for details). *S.*, stratum.

- ▶ عفونت ژنیتالیا با HPV شایعترین STD در امریکا
- ▶ عفونت سرویکس با HPV شایعترین علت سلول سنگفرشی غیر نرمال در پاپ اسمیر
- ▶ مهمترین راه انتقال در نوع جلدی : تماس نزدیک و ترومای مینور در محل تلقیح
- ▶ نوع تناسلی از طریق تماس جنسی
- ▶ در بچه های کوچک نوع جنسی بیشتر ناشی از تماس تماس غیر جنسی است لکن بهتر است بررسی شود
- ▶ مانند HIV و HPV انجام ختنه در مورد زگیل تناسلی اثر محافظتی دارد
- ▶ انتقال از سرویکس به پنیس بیشتر است. پس انتقال از زنان به مردان بیشتر است.



# پاپیلوماتوز تنفسی راجعه

- ▶ بچه های کوچک به دنبال زایمان طبیعی و عبور از کانال زایمانی طبیعی آلوده
- ▶ سن متوسط شروع علائم 3 سالگی
- ▶ گاه در زمان تولد نیز گزارش شده است
- ▶ نقش سزارین نامشخص، توصیه نمی شود. ( در کودکان سزارینی هم دیده شده)
- ▶ افراد خانواده و در تماس نزدیک در خطر ابتلا نیستند
- ▶ نوع بالغین با تعداد بیشتر شرکای جنسی و تماس دهانی مرتبط است
- ▶ نوع بیمارستانی ناشی از بخارات لیزر دی اکسید کربن یا الکتروکواگولاسیون
- ▶ ویروس به گرما مقاوم است و نیاز به اتوکلاو دارد

## تشخيص

Protocol	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Conventional Pap Smear	30-87	86-100
Liquid-Based Pap Smear	61-95	78-82
Co-testing	87-100	69-95

▶ - تست های سرولوژیک در تشخیص HPV ارزشی ندارند زیرا در عفونت ناشی از HPV فقط در 50-60 درصد موارد آنتی بادی تولید می شود.

▶ - هیچ متد روتینی برای کشت HPV نیز وجود ندارد.

### Methods for Detecting HPV DNA

- Solution hybridization methods
- Polymerase chain reaction (PCR)
- In-situ hybridization methods (ISH)

# واکسیناسیون

- ▶ چهار ظرفیتی(گارداسیل) ← علیه ژنوتیپ های 6، 11، 16 و 18
- ▶ دو ظرفیتی(گارداسیل) علیه ژنوتیپ های 16 و 18
- ▶ گارداسیل 9 ← علیه ژنوتیپ های 31، 33، 45، 52 و 58 عمل می کند
- ▶ قدرت پیشگیری زگیل تناسلی ← 99%
- ▶ این واکسن به روش بازآرایی ژنتیکی تهیه شده و شامل پارتیکل های شبه ویروس فاقد DNA (در نتیجه غیرعفونی) هستند.
- ▶ این واکسن منجر به تولید آنتی بادی از کلاس IgG بر علیه پروتئین L1 شده که باعث خنثی شدن ویروس می شود.

▶ سه تزریق از این واکسن (در زمانهای صفر، 2 و 6 ماه)، تیترا بالای از آنتی بادی در سرم بیش از 90% افراد دریافت کننده واکسن ایجاد می کند

(به میزان 10 الی 104 برابر بیشتر از عفونت با HPV).

▶ شروع واکسیناسیون

- برای دختران و پسران در سن 11-12 سالگی انجام شود،

- پسران تا 21 سالگی و دختران تا 26 سالگی

▶ در مورد پسران و یا مردان هم جنس باز واکسیناسیون باید تا 26 سالگی انجام گردد.

▶ بهتر است واکسن قبل از اولین تماس جنسی تزریق شود،  
(تزریق واکسن برای زنانی که قبلاً هم تماس جنسی داشته اند مفید خواهد بود)

▶ تزریق واکسن به معنی معاف شدن فرد از غربالگری روتین کانسر سرویکس نیست،  
(زیرا امکان آلودگی با سایر ژنوتیپ های HPV همچنان وجود دارد)

▶ تاثیر واکسن در مواردیکه بصورت کامل تزریق نشده و یا بعد از آغاز تماس جنسی انجام شده است، کاهش می یابد.

▶ استراتژی های دیگر جهت عدم ابتلاء به HPV عبارتند از:  
- درمان سریع و موثر عفونت های واژینال و سرویکس  
- کاهش موثر انتقال ویروس (مثلاً استفاده از کاندوم)  
- کاهش تعداد شرکای جنسی

## TABLE 143.3 ACIP Recommendations for HPV Immunization

### HPV Vaccine Recommendations

- HPV vaccine is routinely recommended for adolescents at age 11 or 12 yr.
- Vaccination is also recommended for females ages 13–26 yr and males ages 13–21 yr who are not adequately vaccinated when they were younger.
- Vaccination is also recommended for gay, bisexual, and other men who have sex with men; transgender persons; and persons with certain immunocompromising conditions ages 22–26 yr who were not adequately vaccinated when they were young.

### HPV Vaccine Safety

- 9-valent HPV vaccine was studied in more than 15,000 males and females.
- Quadrivalent HPV vaccine was studied in more than 29,000 males and females.
- Bivalent HPV vaccine was studied in more than 30,000 females.
- Each HPV vaccine was found to be safe and effective.

ACIP, Advisory Committee on Immunization Practices; HPV, human papillomavirus. From Centers for Disease Control and Prevention (CDC). HPV vaccine information for clinicians. <https://www.cdc.gov/hpv/hcp/need-to-know.pdf>. Accessed May 22, 2018.

series. Persons are adequately vaccinated if they previously received Cervarix, Gardasil, or Gardasil 9, before age 15 years as two doses (at 0, 6–12 months) or three doses (at 0, 1–2, 6 months), or at age 15 years or older in three doses (at 0, 1–2, 6 months). Gardasil 9 is the only vaccine available in the United States at present. It is administered intramuscularly.

The contraindications include a severe allergic reaction (e.g., anaphylaxis) to a vaccine component (Gardasil 9 is produced in *Saccharomyces cerevisiae* [baker's yeast]) or after a prior dose of the HPV vaccine. Although the vaccines are contraindicated during pregnancy, both during the clinical trials and the postmarketing surveillance, many women became pregnant, and no excess of congenital malformations or miscarriages has been noted.<sup>417</sup> Gardasil 9 is safe to be administered concomitantly with the other CDC-recommended routine immunization. HPV vaccination status does not change cervical cancer screening (Pap smear) recommendations.

Cervical cancer screening guidelines are not changed if the woman is vaccinated.

The HPV vaccine is strictly prophylactic and has no impact on the evolution of existing lesions. However, there is evidence that vaccination reduces the recurrence rate of high-grade AIN in males and of HPV-related genital disease in females.<sup>418,419</sup>

# موارد منع تجویز واکسن

- ▶ هیچ منع تجویزی برای واکسن وجود ندارد (بیمار چه عفونت گرفته باشد، چه سابقه سکس داشته باشد، چه ... ) بجز:
  - بارداری
  - افراد دارای سابقه Immediate hypersensitivity به هر گونه واکسن
  - هر گونه سابقه حساسیت به مخمر نان (تهیه واکسن در قارچ ساکارومایسس سرویسیه (مخمر نان) صورت می گیرد)
  - هرگونه واکنش آنافیلاکتیک به لاتکس (سر پوشش های سرنگ های HPV ممکن است شامل لاتکس باشد)
  - تاکنون هیچگونه افزایش ریسک ایجاد سندرم Guillain-Barre در مقایسه با واکسن های دیگر و در گروه های سنی مشابه دیده نشده است.
  - واکسیناسیون در شیردهی منعی ندارد.
  - واکسیناسیون تغییری در برنامه غربالگری ایجاد نمیکند.



## راهنمای انجمن کولپوسکوپی و پاتولوژی سرویکس آمریکا

- ▶ تست دوگانه (Co-testing) شامل انجام همزمان پاپ اسمیر و تست HPV، به عنوان بهترین استراتژی غربالگری سرطان سرویکس برای سنین 30 تا 64 سال معرفی گردیده است.
- ▶ ریسک سرطان را نمی توان با استراتژیهای فعلی به صفر رساند، ولی تلاش بر آن است که به صفر نزدیک شود.

# ASCCP Guideline

- ▶ آزمایش ها باید محدود به بررسی وجود انواع پرخطر HPV و یا همان تایپ های انکوژنیک باشد.
- ▶ بنابراین منظور از تست HPV در این راهنما صرفاً بررسی وجود انواع پرخطر HPV است و گروههای کم خطر یا غیر سرطانی و ویروس HPV (nononcogenic) هیچگونه نقشی در ارزیابی نتایج غیرطبیعی سیتولوژیک سرویکس ندارند.
- ▶ فقط گزارش آنها امکان درمان بیماران به میزان بیش از حد مورد نیاز (overtreatment) را بیشتر می کند.

# غربالگری

اصطلاح برگشت به غربالگری روتین بر مبنای راهنمای سال 2011  
به این معنی است:

▶ - انجام پاپ اسمیر هر 3 سال یکبار از 21 سال

▶ بررسی HPV DNA شروع از 21 تا 29 سال

▶ - انجام تست دوگانه در سنین 21 تا 64 سال هر 5 سال یکبار

این فاصله چندین ساله بین انجام آزمایشات، تنها زمانی امن است  
که احتمال ایجاد CIN 3+، طی این سالها بسیار کم باشد.

**TABLE 143.2 Summary of Cervical Cancer Screening Guidelines****When to Begin Pap Test Screening**

USPSTF, ACS, ACOG Age 21 years

**How Often?****Cytology (21- to 65-Year-Olds)**

USPSTF, ACS, ACOG Every 3 years, regardless of the cervical cytology technique used

**HPV DNA Co-test****21- to 29-Year-Olds**

USPSTF, ACS, ACOG No

**30- to 65-Year-Olds**

USPSTF Every 5 years is optional

ACS, ACOG Every 5 years is recommended

**When to Discontinue Screening**

USPSTF, ACS, ACOG At age 65 years

**INCLUDE:**

USPSTF, ACS, ACOG Women with adequate screening history defined as three consecutive negative cytology results or two consecutive negative HPV DNA co-tests within 10 years of cessation of screening, with the most recent test performed within 5 years

**EXCLUDE:**

ACS Women age 65 years or older with a history of CIN 2, CIN 3, or adenocarcinoma in situ should continue screening for at least 20 years after spontaneous regression or proper management

ACOG Women with a history of: (a) HIV infection, (b) CIN 2 or higher, (c) immunocompromised, (d) in utero exposure to diethylstilbestrol

**Screening After Hysterectomy**

USPSTF, ACS, ACOG Not necessary if it was a total (uterus + cervix) hysterectomy

**Screening Among Those Immunized Against HPV16/18**

USPSTF, ACS, ACOG No change in the screening guidelines at present

**Screening of HIV Seropositive Women CDC/NIH/IDSA****Women Younger Than 30 Years**

- Start within 1 year of onset of sexual activity or at the time of HIV diagnosis, but not later than age 21 years
- Screening is done by cytology alone, not by co-testing
- If initial testing is negative, repeat 12 (possibly 6) months later
- If the results of three consecutive tests are normal, then screen every 3 years

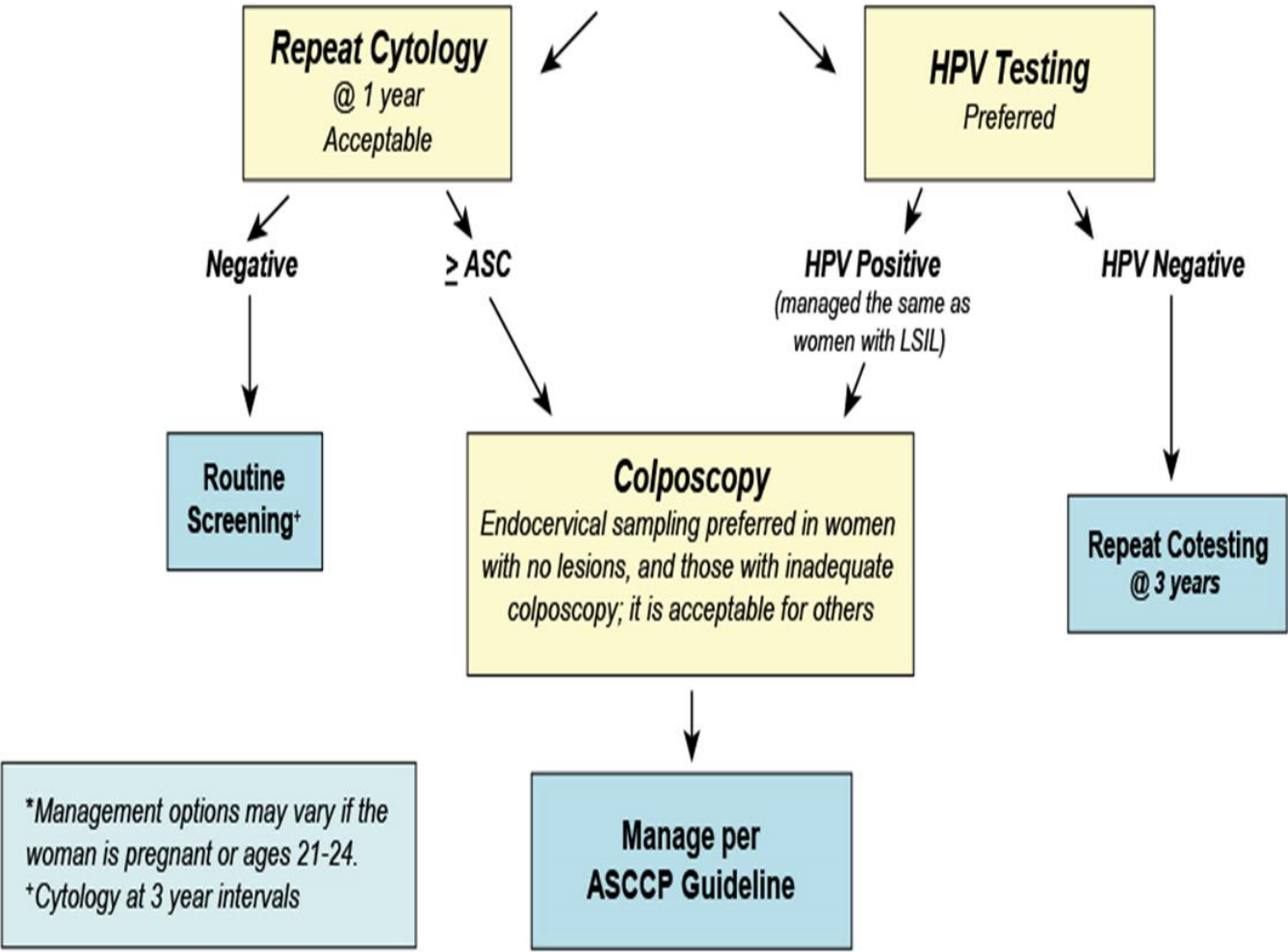
**Women Aged 30 Years or More**

- Start at the age of HIV diagnosis if not started earlier
- Screening is done either by cytology or co-testing
- If screening is done by **cytology**, the testing frequency guidelines as the same as for younger women. If cytology shows more than ASC-US, refer for colposcopy. If cytology shows ASC-US, repeat it in 6–12 months. If the result is ASC-US or worse, refer for colposcopy
- If screening is done by **co-testing**:
  - Both tests (cytology + HPV) are entirely negative, then repeat in 3 years
  - Cytology is negative but HPV is positive (but not for HPV-16/18), then repeat screening in 1 year. If at that time either test is abnormal, refer patient to colposcopy
  - Cytology is negative and HPV is positive for types 16 or 18, refer the patient to colposcopy
  - Cytology is abnormal for ASC-US and HPV is positive or cytology is abnormal for worse than ASC-US, refer the patient to colposcopy. If the cytology is positive for ASC-US and HPV is negative, repeat cytology in 6–12 months. If the result is ASC-US or worse, refer the patient to colposcopy

ACOG, American College of Obstetrics and Gynecology; ACS, American Cancer Society; ASC-US, atypical squamous cells of unknown significance; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; CIN, cervical intraepithelial neoplasia; HIV, human immunodeficiency virus; HPV, human papilloma virus; IDSA, Infectious Diseases Society of America; NIH, National Institutes of Health; USPSTF, US Preventive Services Task Force.

From American Cancer Society (ACS)<sup>368</sup>: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21139/pdf>; US Preventive Services Task Force (USPSTF)<sup>369</sup>: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/cervical-cancer-screening>; and American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG)<sup>370</sup>; Centers for Disease Control and Prevention/National Institutes of Health/Infectious Diseases Society of America (CDC/NIH/IDSA): [https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf).

# Management of Women with Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASC-US) on Cytology\*



\*Management options may vary if the woman is pregnant or ages 21-24.  
\*Cytology at 3 year intervals

Manage per ASCCP Guideline

# اندیکاسیون قطع غربالگری

- ▶ در سن 65 سالگی
- ▶ 1- در زنانی که سابقه غربالگری کافی و سه سیتولوژی متوالی منفی دارند
- ▶ 2- دوبار تست HPV DND Cotest منفی در ظرف 10 سال دارند.
- ▶ 3- زنانی که توتال هیسترکتومی انجام داده اند(رحم+سرویکس)

