

# بررسی میزان سرمی پادتن ویروس پاپیلوما‌ی انسانی پرخطر در مبتلایان سرطان

## سرویکس و نتایج پاپ اسمیر CIN I,II,III

دکتر فرشته فکور (MD)<sup>۱</sup> - دکتر ندا بداقی (MD)<sup>۱</sup> - دکتر هادی حاجی‌زاده فلاح (MD)<sup>۱</sup> - دکتر آتوسا اعتضادی (MD)<sup>۱</sup>

\* نویسنده مسئول: گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، ایران

پست الکترونیک: dr.bodaghi@yahoo.com

تاریخ دریافت مقاله: ۹۴/۰۲/۲۲ تاریخ ارسال: ۹۴/۰۴/۲۲ تاریخ پذیرش: ۹۴/۰۵/۰۳

### چکیده

مقدمه: ویروس پاپیلوما‌ی انسانی نوع ۱۶ و ۱۸ علت ۷۰٪ سرطان‌های مهاجم سرویکس در سراسر دنیا است. کم و بیش در ۷۰-۵۰٪ زنان پس از عفونت اکتسابی HPV 16 و 18 پادتن تولید می‌شود. این پادتن‌ها دست‌کم به مدت ۴-۵ سال باقی می‌مانند.

هدف: تعیین سطوح پادتن HPV 16 و 18 در سرم بیماران دچار سرطان سرویکس و نتایج پاپ اسمیر CIN I,II,III و ارتباط آن با ناهنجاری سرویکس در خانم‌های فعال جنسی که پیشینه ناهنجاری سرویکس نداشته‌اند.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مورد-شاهدی، ۷۰ بیمار مراجعه‌کننده به درمانگاه فوق تخصصی اتکولوژی زنان مرکز آموزشی درمانی الزهرا (س) رشت در سال‌های ۸۵ تا ۹۰ بر پایه نتیجه آزمایش پاپ اسمیر و آسیب‌شناسی به ۳ دسته تقسیم شدند. گروه نخست افراد دچار سرطان، با بیوپسی سرویکس، گروه دوم افرادی که نمونه پاپ اسمیر آنان CIN I, II, III بود و در واقع آسیب پیش بدخیم داشتند و گروه سوم افرادی بودند که نتیجه پاپ اسمیر آنان از دید بدخیمی یا ضایعات پیش بدخیم، طبیعی گزارش شده بود. از همه افراد گروه‌های بالا، ۵ نمونه خون از دست گرفته شد و با کیت الایزای HPV-16 و HPV-18، برای اندازه‌گیری میزان آنتی‌بادی ضد ویروس پاپیلوما‌ی انسانی پرخطر، ارزیابی شد. داده‌های دموگرافی دربردارنده سن، تاهل، مصرف سیگار، سابقه فامیلی بدخیمی، سن منارک، وضعیت و سن یائسگی، تعداد فرزندان، روش‌های پیشگیری از بارداری، تعداد زایمان‌ها، سابقه عفونت‌های آمیزشی و سابقه مصرف قرص‌های ضدبارداری به مدت بیش از یک سال بیماران ثبت شد.

نتایج: بیماران که دربردارنده گروه دچار بدخیمی سرویکس و پاتولوژی پیش بدخیم بودند میانگین سنی  $45/6 \pm 8/30$  سال داشتند. میانگین سن در گروه سالم  $37/51 \pm 10/23$  بود. تفاوت میانگین میزان پادتن HPV18 بین سه گروه افراد سالم، دارای نتایج بیوپسی CIN I, II, III و بیماران دچار سرطان سرویکس از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P=0/047$ ). بین میانگین میزان پادتن HPV18 در دو گروه بیماران دچار سرطان سرویکس و با بیماران دارای نتایج بیوپسی CIN I, II, III تفاوت معنی‌دار وجود نداشت اما تفاوت بین دو گروه افراد سالم و بیماران دچار سرطان سرویکس از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P=0/034$ ). میانگین میزان پادتن HPV16 در بیماران دارای نتایج بیوپسی CIN I, II, III و بیماران دچار سرطان سرویکس از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P=0/046$ ). تفاوت بین دو گروه افراد سالم با بیماران دارای نتایج بیوپسی CIN I, II, III در حد مرزی قرار داشت ( $P=0/043$ ). همچنین، بین میانگین میزان پادتن HPV16 در دو گروه بیماران دچار سرطان سرویکس و با بیماران دارای نتایج بیوپسی CIN I, II, III تفاوت معنی‌دار آماری وجود نداشت ( $P=0/67$ ).

نتیجه‌گیری: پادتن ضد HPV16 و کمتر HPV18 که بدن‌بال عفونت اکتسابی ایجاد شده‌اند باعث کاهش خطر سرطان و ناهنجاری‌های سرویکس می‌شوند.

کلید واژه‌ها: آنتی‌بادی‌ها/پاپیلوما ویروس انسانی/سرطان‌های دهانه رحم

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دوره بیست و پنجم شماره ۹۷، صفحات: ۱۹-۱۲

### مقدمه

فراوان، مبتلایان به سایر STDها و زایمان در سن پایین، افزایش یافته است. سایر عواملی که چه‌بسا با سرطان سرویکس مرتبط هستند شامل استعمال سیگار، کاستی در دستگاه ایمنی، کمبود ویتامین A و C و مصرف قرص‌های ضدحاملگی خوراکی (OCP) می‌شود. (۳) سرطان سرویکس ناشی از ضایعات پیش‌بدخیم غیرمهاجم از پیش موجود است. این ضایعات به‌عنوان نئوپلاسم‌های داخل اپی‌تلیالی سرویکس (Cervical Intraepithelial Neoplasia=CINs) یا ضایعات سنگفرشی داخل اپی‌تلیالی (Squamous

سرطان سرویکس، دومین سرطان شایع در زنان سراسر جهان است. ۸۰ درصد موارد آن در کشورهای درحال توسعه رخ می‌دهد (۱). بروز آن با رسیدن سن به ۲۰ تا ۲۹ سالگی، افزایش می‌یابد. سپس، در ۴۹-۴۵ سالگی در کشورهای اروپایی به اوج خود می‌رسد، ولی بیشتر در کشورهای در حال توسعه کم و بیش دیرتر رخ می‌دهد. (۲) کارسینوم سلول سنگفرشی سرویکس و پیش‌سازهای داخل اپی‌تلیالی آن از الگوی مشخص بیماری‌های آمیزشی (STD) پیروی می‌کنند. خطر این سرطان در ازدواج‌های سن پایین، شریک جنسی

بومی منطقه بر آن شدید که میزان پادتن‌های HPV در ضایعات مشخصه CIN I, II, III و سرطان سرویکس را بررسی کرده و به عنوان گروه کنترل از افراد بدون این پاتولوژی، استفاده کردیم.

### مواد و روش‌ها

این مطالعه، بصورت مورد-شاهدی بر بیماران مراجعه‌کننده به درمانگاه فوق تخصصی انکولوژی زنان مرکز آموزشی درمانی الزهرا(س) رشت در سال‌های ۸۵ تا ۹۰ انجام گرفته است. بطور کلی روی هم‌رفته ۷۰ مورد وارد مطالعه شدند، بیماران بر پایه نتیجه آزمایش پاپ اسمیر و پاتولوژی به ۳ دسته تقسیم شدند. گروه اول افرادی بودند که طی بیوپسی تهیه شده از دهانه رحم تشخیص سرطان آنان به اثبات رسیده بود. گروه دوم با شک بالینی یا پرخطر بودن از دید عوامل خطر، اندیکاسیون پاپ اسمیر و نمونه‌گیری در آنان انجام شده بود با نتیجه آزمایش CIN I, II, III و در واقع با ضایعات پیش بدخیم بودند. در دسته سوم نتیجه پاپ اسمیر از دید بدخیمی یا ضایعات پیش بدخیم، نرمال گزارش شده بود و از نظر بالینی تردیدی وجود نداشت و کولپوسکوپی در آنان نرمال بود. افراد نرمال در کولپوسکوپی، اندیکاسیون کولپوسکوپی داشتند اما دچار ضایعات پیش بدخیم نبودند. در نتیجه از دیدگاه کولپوسکوپی نرمال گزارش شدند. از همه افراد گروه‌های بالا، ۵<sup>cc</sup> نمونه‌ی خون از دست گرفته شد. سپس، سرم آن جدا شده و با کیت الایزای (TVG 261) ساخت کشور آلمان HPV-16 و HPV-18، برای اندازه‌گیری میزان آنتی‌بادی ضد ویروس پاپیلوما‌ی انسانی پرخطر، ارزیابی شدند. داده‌های دموگرافی شامل نام بیمار، سن، تاهل، محل سکونت، وضعیت مصرف سیگار، سابقه فامیلی بدخیمی، سن منارک، وضعیت یائسگی، سن یائسگی، تعداد فرزندان، روش‌های پیشگیری از بارداری، تعداد زایمان‌ها، سابقه عفونت‌های منتقله جنسی و سابقه مصرف قرص‌های ضدبارداری به مدت بیش از یک سال بیماران ثبت شد. در ضمن یافته‌های پاپ اسمیر و نتیجه بیوپسی بافت دهانه رحم نیز ثبت شد. داده‌های بیماران در چک لیست‌هایی گردآوری شد و همه داده‌ها با نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۷ بررسی شد.

Intraepithelial Lesion=SIL) شناخته می‌شوند. و از دید بافت‌شناسی برپایه غیرطبیعی بودن پیشرونده سلول‌های اپی‌تلیال، رده‌بندی می‌شوند. CIN I با دیسپلازی خفیف، CIN II با دیسپلازی متوسط و CIN III با دیسپلازی شدید و کارسینوم درجا مرتبط است(۴). برنامه‌های غربالگری سیتولوژی سرویکس، به‌طور چشمگیر بروز کارسینوم‌های مهاجم و مرگ‌ومیر ناشی از سرطان را در کشورهای توسعه‌یافته کاهش داده است؛ در برابر آن در کشورهای در حال توسعه که برنامه‌های غربالگری انجام نشده‌است، سرطان سرویکس مشکل سلامتی اساسی محسوب می‌شود که مسئول ۲۰ تا ۳۰ درصد همه نئوپلاسم‌های بدخیم در زنان است و یک سبب مهم مرگ‌ومیر ناشی از سرطان محسوب می‌شود (۱). مطالعات اپیدمیولوژی زیادی، ارتباط پایدار عفونت HPV (Human Papilloma Virus) انسانی با گسترش سرطان سرویکس را نشان داده‌است(۵و۶). عفونت HPV شایع‌ترین بیماری است. HPV نوع ۱۶ و ۱۸، شایع‌ترین انواعی هستند که به گسترش سرطان سرویکس منجر می‌شوند(۶و۷) در مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۲ در تهران، شیوع HPV در سرطان سرویکس ۸۵/۵٪ و شایع‌ترین نوع آن type 16 بود (۸). هر چند عفونت با HPV نوع سرطان‌زا یک گام لازم برای گسترش نئوپلاسم‌های سرویکال است، عوامل دیگری مانند عفونت پایدار و بار ویروسی بالا نیز به‌طور قوی با افزایش خطر پیشرفت ضایعات سرویکال و سرطان سرویکس مرتبط هستند(۱۱-۸). در بهترین شرایط حساسیت پاپ‌اسمیر برای پیدا کردن ضایعات با درجه بالای دیسپلازی بیشتر از ۸۰ تا ۸۵ درصد نیست(۱۲). گزارش شده که کشف آنتی‌بادی‌های ضد HPV، با استفاده از اجزای شبه ویروسی HPV-16 (VLPs) به‌عنوان آنتی‌ژن‌های الایزا، با بار ویروسی بالا و عفونت پایدار، مرتبط هستند. افزون بر آن میزان بالای این آنتی‌بادی‌ها در ۷۰ تا ۹۰ درصد بیماران ضایعات با پیش آگهی بد (HSIL یا سرطان) گزارش شده‌است. (۱۳) چون در کشور ما بر پایه باورهای مذهبی بر این پندارند که بیماری‌های منتقله جنسی کم هستند نقش احتمالی HPV در ضایعات پیش بدخیم و پیشرفت آن‌ها به بدخیمی نامشخص است. با توجه به وضع اقلیمی و مذهبی

### نتایج

۳۵ نفر از زنان در گروه شاهد و ۳۵ نفر در گروه بیمار قرار داده شدند ۸ نفر یعنی ۲۲/۸۷ درصد دچار بدخیمی و ۲۷ نفر یعنی ۷۷/۱۳ درصد دچار ضایعات پیش بدخیمی بودند. مقایسه‌ها بین دو گروه افراد سالم و افراد دچار بدخیمی یا ضایعات پیش بدخیمی انجام گرفت. اطلاعات دموگرافیک بیماران در جدول ۱ آورده شده‌است.

کلیه اطلاعاتی که از بیمار گرفته شد و نیز نام بیمار محرمانه باقی ماند و نتایج پژوهش به صورت کلی و در چارچوب اطلاعات گروه مورد مطالعه منتشر شد. افزون بر آن رضایت بیمار فارغ از هرگونه اجبار، تهدید، تطمیع و اغوا جلب شد. محقق اطلاعات مربوط به روش اجرا و هدف از انجام تحقیق، سودمندی، سرشت و مدت تحقیق را به میزانی که با آزمودنی ارتباط دارد به وی تفهیم کرد و به پرسش‌های او پاسخ قانع‌کننده داد و در صورت بروز خسارت غیرمعارف آمادگی لازم برای جبران را از پیش فراهم کرد.

جدول ۱. متغیرهای تحقیق در گروه مورد (کنسر سرویکس و ضایعات پیش بدخیم) و گروه شاهد سال

P-value	گروه بیمار	گروه سالم	
۰/۰۰۱	۴۵/۶۰±۸/۳۰	۳۷/۵۱±۱۰/۲۳	سن (میانگین و انحراف معیار)
۰/۰۱	۱۱/۹۷±۱/۱۸	۱۲/۸۶±۱/۵۷	سن منارک (سال) (میانگین و انحراف معیار)
۰/۰۰۰۱	۳/۲۳±۱/۳۳	۱/۹۷±۱/۴۸	تعداد فرزندان (میانگین و انحراف معیار)
۰/۴۶۹	۱۳ (۳۷/۱)	۱۷ (۴۸/۶)	مصرف‌کنندگان سیگار تعداد (درصد)
۰/۱۱۷	۷ (۲۰)	۱۴ (۴۰)	سابقه خانوادگی بدخیمی تعداد (درصد)
۰/۷۳۴	۶ (۱۷/۱)	۴ (۱۱/۴)	موارد یائسه تعداد (درصد)
۰/۹۴۴	۵۱/۱۷±۰/۹۸	۵۱/۲۵±۲/۶۳	سن منوپوز (سال) (میانگین و انحراف معیار)
۰/۱۴۰	۲۵ (۷۱/۴)	۱۸ (۵۱/۴)	موارد دارای سابقه عفونت‌های منتقله از راه جنسی

سالم، بیماران دارای نتایج بیوپسی CIN I, II, III و بیماران دچار سرطان سرویکس از نظر آماری معنی‌دار بود (P=۰/۰۴۶). همچنین، آزمون تعقیبی LSD نشان داد که تفاوت دو گروه افراد سالم با بیماران دارای نتایج بیوپسی CIN I, II, III (P=۰/۰۴۹) و بیماران دچار سرطان سرویکس (P=۰/۰۴۳) است. البته، تفاوت دو گروه سالم و بیوپسی CIN I, II, III در حد مرزی قرار داشت. همچنین، بین میانگین میزان پادتن HPV16 در دو گروه بیماران دچار سرطان سرویکس و دارای نتایج بیوپسی CIN I, II, III تفاوت معنی‌دار آماری وجود نداشت (P=۰/۰۶۷).

میانگین میزان پادتن HPV18 در هر یک از سه گروه افراد سالم، بیماران دارای نتایج بیوپسی CIN I, II, III و بیماران دچار سرطان سرویکس محاسبه و مقایسه بین سه گروه با آزمون آماری تحلیل واریانس یک طرفه انجام شد. همچنین، از آزمون آماری LSD به عنوان آزمون آماری تعقیبی استفاده شد. تفاوت میانگین میزان پادتن HPV18 بین سه گروه افراد سالم، بیماران دارای نتایج بیوپسی CIN I, II, III

میانگین و انحراف معیار میزان پادتن ویروس پاپیلوما‌ی انسانی ۱۶ در بیماران دارای سرطان سرویکس، ۱۳۷/۳۸±۲۹/۲۴ بود. میانگین و انحراف معیار میزان پادتن ویروس پاپیلوما‌ی انسانی ۱۸ در بیماران دارای سرطان سرویکس، ۱۲۶/۳۸±۲۰/۸۳ بود. میانگین و انحراف معیار میزان پادتن ویروس پاپیلوما‌ی انسانی ۱۸ در بیماران دارای نتایج بیوپسی CIN I, II, III، ۱۵۱/۹۶±۵۵/۴۱ بود. میانگین و انحراف معیار میزان پادتن ویروس پاپیلوما‌ی انسانی ۱۶ در سرم افراد سالم، ۲۰۳/۱۱±۹۰/۲۳ بود. میانگین و انحراف معیار میزان پادتن ویروس پاپیلوما‌ی انسانی ۱۸ در سرم افراد سالم، ۱۸۴/۹۱±۸۳/۳۱ بود.

میانگین میزان پادتن HPV16 در هر یک از سه گروه افراد سالم، بیماران دارای نتایج بیوپسی CIN I, II, III و بیماران دچار سرطان سرویکس محاسبه شد و سنتجش سه گروه با آزمون آماری تحلیل واریانس یک طرفه انجام شد. همچنین، از آزمون آماری LSD به عنوان آزمون آماری تعقیبی استفاده شد. تفاوت میانگین میزان پادتن HPV16 بین سه گروه افراد

وارد شده به مدل شامل سن، مصرف سیگار، سابقه ابتلا به عفونت‌های منتقله از راه جنسی، مصرف قرص‌های پیشگیری از بارداری حداقل یک سال قبل و میزان پادتن HPV16 تاثیری بر افزایش یا کاهش ابتلا به بدخیمی نداشتند.

### بحث و نتیجه‌گیری

تقریباً در ۷۰٪-۵۰ خانم‌ها بعد از عفونت اکتسابی HPV 16 و 18 پادتن تولید می‌شود و این پادتن‌ها دست کم به مدت ۵-۴ سال باقی می‌مانند (۱۷-۱۴). در این مطالعه متوسط سن بیماران  $45/6 \pm 8/3$  سال بود. سرولوژی HPV 16 و 18 که کارسینوژن‌های اصلی و هدف عمده واکسیناسیون است در این بیماران و افراد سالم برای مقایسه بررسی شد. میانگین سنی بیماران دچار عفونت HPV در مطالعه Coseo و همکاران ۲۱ سال بود (۱۸). اطلاعات بدست آمده از مطالعات گسترده که در زمینه HPV انجام شده نشان داده که زنان جوان بالغ که از نظر جنسی فعال هستند در بیشترین خطر ابتلای به عفونت HPV هستند. گرچه سودمندی و کارایی روش‌های سرولوژی گوناگون برای تشخیص تماس با HPV نامشخص است ولی در بیشتر مطالعات از ELISA به عنوان روش تشخیص پادتن‌های ضد HPV استفاده شده است (۱۹). همان‌طور که در مطالعات گذشته نشان داده شده، اشکال در بررسی سرولوژی HPV بدون تعیین نوع آن به دلیل وجود عفونت‌های گذراست، اما بیمارانی که همچون مطالعه ما گونه مشخصی از HPV در آنها بررسی شده سرولوژی جداسازی بهتری بررسی شده است (۱۹). اکثر مطالعات بر HPV بیشتر به بررسی عفونت فعال HPV یا سابقه عفونت و شیوع آن در سن فعالیت جنسی پرداخته و مطالعه ما جز معدود مطالعاتی بوده که به بررسی پادتن HPV در پاتولوژی سرویکس پرداخته است. میانگین میزان پادتن ضد HPV16 در سرم بیماران در مطالعه ما  $137/38 \pm 29/24$  و در گروه سالم  $203/11 \pm 90/23$  IU/ml بود. این میانگین در مورد پادتن ضد HPV18 در بیماران  $126/38 \pm 20/83$  و در گروه سالم  $184/91 \pm 83/31$  IU/ml بود و میانگین پادتن ضد HPV16 در گروه سالم از لحاظ آماری به‌طور معنی‌دار بیش از گروه دارای بدخیمی سرویکس و همچنین پاتولوژی‌های CIN

و بیماران دچار سرطان سرویکس از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P=0/047$ ). همچنین، آزمون تعقیبی LSD نشان داد که تفاوت دو گروه افراد سالم و دچار سرطان سرویکس از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P=0/034$ ). ولی تفاوت گروه افراد سالم با بیماران دارای نتایج بیوپسی CIN I, II, III معنی‌دار نبود ( $P=0/067$ ) همچنین، بین میانگین میزان پادتن HPV18 در دو گروه بیماران دچار سرطان سرویکس و دارای نتایج بیوپسی CIN I, II, III تفاوت معنی‌دار آماری وجود نداشت ( $P=0/360$ ). میانگین میزان پادتن HPV16 در گروه افراد سالم نسبت به افراد بیمار به‌طور معنی‌داری بالاتر بود ( $P=0/017$ ).

میانگین میزان پادتن HPV18 در هر یک از گروه‌ها محاسبه و مقایسه بین دو گروه با آزمون آماری تی مستقل انجام شد. بر پایه نتایج جدول میزان پادتن HPV18 در گروه سالم نسبت به بیمار به‌طور معنی‌داری بالا تر بود ( $P=0/022$ ).

برای بررسی اثر خالص میزان پادتن HPV16 و میزان پادتن HPV18 بر بروز بدخیمی از تحلیل رگرسیون لجستیک به روش Forward:LR استفاده شد. در این روش متغیرهای بررسی شده دربردارنده سن، سن منارک، تعداد زایمان، مصرف سیگار، سابقه خانوادگی ابتلا به بدخیمی، سابقه ابتلا به عفونت‌های منتقله از راه جنسی، مصرف قرص‌های پیشگیری از بارداری دست کم یک سال پیش از آن، میزان پادتن HPV18 و میزان پادتن HPV16 وارد مدل شدند. متغیر تعداد فرزندان به دلیل همانندی با تعداد زایمان وارد مدل نشد. متغیر بروز منوپوز به دلیل همانندی با سن وارد مدل نشد. همچنین، متغیر نوع روش پیشگیری از بارداری به دلیل همانندی با متغیر مصرف قرص‌های پیشگیری از بارداری در حداقل یک سال گذشته وارد مدل نشد. براساس نتایج رگرسیون لجستیک که در جدول آمده با بالا رفتن میزان پادتن HPV18 به میزان یک واحد شانس ابتلا به بدخیمی ۱/۱ درصد کاهش پیدا می‌کرد. وجود سابقه خانوادگی بدخیمی شانس ابتلای به بدخیمی را ۷۸/۵ درصد کاهش می‌داد. افزایش یک سال به سن منارک باعث کاهش شانس ابتلا به بدخیمی ۳۸ درصد می‌شد. افزایش یک زایمان باعث افزایش شانس ابتلا به بدخیمی ۲/۱۱ برابر می‌شد. سایر متغیرهای

ناهنجاری‌ها داشته باشد. مطالعات مختلف توان بیان نقش دقیق پادتن‌های حاصل از عفونت‌های اکتسابی در جلوگیری از پاتولوژی‌های سرویکس را ندارند (۲۴-۲۱). اما اطلاعات مطالعه شرکت واکسن CostoRica نشان داد که خانم‌هایی که تیتراژ پادتن ضد HPV16 بالای ۶۰ و بالای ۲۸ برای HPV18 دارند به‌طور معنی‌دار خطر وقوع کمتری برای پاتولوژی‌های سرویکس دارند (۲۵) که البته موارد پژوهش در این مطالعه از نظر سن و نژاد بیماران و گسترش جغرافیایی مورد بررسی با مطالعه ما تفاوت داشتند.

نمونه‌های بررسی شده در مطالعه ما در گذشته واکسیناسیون HPV دریافت نکرده بودند. در مطالعه Paavonen و همکاران (۲۶) نشان داده شد که تیتراژ پادتن‌هایی که در مطالعات محدود انجام شده در بیماران واکسینه نشده نقش محافظتی داشته، در بیماران واکسینه شده به هیچ عنوان اثر حفاظتی نداشته‌است. با این حال که یکی از کاستی‌های مطالعه به سبب روتین نبودن واکسیناسیون HPV در گذشته، بررسی نشدن نمونه‌های واکسینه شده‌است، در مطالعه Paavon و همکاران (۲۶) نشان داده شد که علت تفاوت‌های بسیاری که در مورد نقش محافظتی پادتن‌های اکتسابی و همان میزان پادتن‌های حاصل از واکسیناسیون در پیشگیری از پاتولوژی‌های سرویکس وجود دارد را می‌توان به تفاوت‌های بسیار در نوع پادتن اکتسابی و همچنین پادتن تولید شده بدنبال واکسن دانست و به همین علت سطوح بالاتری از پادتن در واکسیناسیون نیاز است تا اثر محافظتی مطالعه شده در مطالعه ما و معدود مطالعات انجام شده در این زمینه را ایجاد کند. به همین دلیل مکانیسم تماس سیستم ایمنی با آنتی ژن HPV از طریق واکسن اجازه القای میزان بالاتری از پادتن را می‌دهد. با توجه به موارد فوق شاید بتوان گفت میزان پادتن اکتسابی در مقایسه با همان میزان پادتن حاصل از واکسیناسیون کارایی بالاتری داشته که اثبات آن نیاز به مطالعات بیشتر در مورد نمونه‌های واکسینه شده را می‌طلبد. در مطالعه ما نشان داده شد که با بالا رفتن سن منارک به مدت یک سال خطر بدخیمی به میزان ۳۸٪ کاهش می‌یابد و همچنین افزایش تعداد زایمان‌ها به میزان یک زایمان باعث افزایش ۲/۱۱ برابری خطر ابتلا به سرطان سرویکس می‌شود که این

I,II,III بود. این معنی‌داری در HPV18 در زمینه اختلاف چشم‌گیر میانگین پادتن در افراد سالم نسبت به بیماران سرطانی بود. در مطالعه ما نشان داده شد که با بالا رفتن یک IU/ml پادتن ضد HPV18، شانس بدخیمی ۰/۸٪ کاهش می‌یابد. در مطالعه Castellsague و همکاران (۱۹) مشابه مطالعه ما نشان داده شد که تیتراژ بالای پادتن ضد HPV16 و یا افزایش خطی این پادتن به‌طور معنی‌دار مرتبط با کاهش خطر CIN I,II و همچنین کاهش موارد پاتولوژی ASCUS - (که در مطالعه ما بررسی نشده بود-) می‌باشد. همچنین، در این مطالعه هیچ‌گونه ارتباطی بین پادتن ضد HPV18 که به‌طور طبیعی بدنبال ابتلای به عفونت در بدن ایجاد می‌شوند و کاهش خطر CIN I,II دیده نشد. البته در این مطالعه CIN III که در مطالعه ما به آن پرداخته شده بررسی نشده بود. در این مطالعه همچنین پادتن ضد HPV16 به میزان ۳۷۱ IU/ml بالاتر مرتبط با کاهش ۹۰٪ عفونت بود. نتایج مطالعه ما نشان می‌دهد که خانم‌هایی که میزان بالاتر پادتن ضد HPV18 دارند، خطر کمتری برای این بدخیمی دارند. تاثیر مشابهی در مورد HPV16 در مطالعه Castellsague و همکاران (۱۹) نیز مشاهده شده‌است. اگرچه این همراهی در مطالعه ما ضعیف‌تر بوده و ارتباطی بین میزان پادتن ضد HPV16 و بدخیمی سرویکس دیده نشد.

در مطالعه ما یک الگوی کاهش خطر آشکار سرطان سرویکس و پاتولوژی‌های CIN I,II,III با افزایش میزان پادتن ضد HPV18 وجود داشت. در مطالعه Ermel و همکاران (۲۰) نشان داده شده بود که اگر میزان پادتن ضد HPV16 بالای ۲۱ باشد وقوع CIN I,II کاهش می‌یابد. حال آن‌که در مطالعه ما با توجه به تیتراژ ۱۳۷ IU/ml از پادتن ضد HPV هیچ ارتباطی بین تیتراژ بالای پادتن ضد HPV16 و کاهش خطر CIN I,II,III دیده نشد. در مطالعه ما نتایج نشان داد که رابطه کاهش خطر پاتولوژی‌های سرویکس با میزان بالاتر پادتن ضد HPV16 وجود نداشت ولی بررسی سرولوژی HPV18 شواهدی در کاهش سرطان سرویکس و CIN I,II,III در بیماران دارای سرولوژی مثبت نشان داد که نشانگر این نکته بود که ممکن است پادتن پیامد عفونت اکتسابی HPV18 نقش محافظتی در پیشگیری از این

یا میزان بسیار کمی را نشان می‌دهند و همه زنان ممکن است پاسخ پادتن به صورت IgG را نشان ندهند، بنابراین، آزمایش‌های سرولوژی، HPV را به علت پاسخگو نبودن پادتن در برخی بیماران کمتر تخمین بزنند که البته این محدودیت در همه مطالعاتی که در این زمینه انجام شده است کم و بیش به چشم می‌خورد. از دیگر محدودیت‌های این مطالعه بررسی نشدن موارد واکسینه شده به علت وضعیت بهداشتی جاری در کشور بوده است که این نکته با توجه به تبلیغ گسترده در زمینه واکسیناسیون علیه HPV زمینه‌ساز مطالعات کوهورت می‌باشد که پیشنهاد محقق برای مطالعات بعدی است. در پایان این مطالعه نشان داد که پادتن ضد HPV16 و کمتر HPV18 بدنال عفونت اکتسابی باعث کاهش خطر سرطان و ناهنجاری‌های سرویکس می‌شوند. نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافی ندارند.

موارد در مطالعات مشابه بررسی نشده بود و از نقاط قوت مطالعه ماست.

از دیگر نقاط قوت بسیار پررنگ این مطالعه تعداد بسیار محدود مطالعه در این زمینه و با متدولوژی مشابه این مطالعه است زیرا اغلب مطالعات به بررسی میزان پادتن در پیشگیری از عفونت دوباره یا پایداری عفونت فعلی یا بررسی سروپوزیتو یا سرونگاتیو بودن نمونه‌های پاتولوژی سرویکس پرداخته است و شاید تعداد انگشت شماری مطالعه در مورد بررسی میزان و سطح پادتن‌های ضدگونه‌های کارسینوژن و توانایی پیشگیری از پاتولوژی‌های سرویکس موجود باشد و همچنین در مطالعه ما کاهش خطر بدخیمی سرویکس پیامد پادتن‌های حاصل از عفونت‌های اکتسابی بود.

یکی از محدودیت‌های مطالعه ما این بود که همه زنان دچار عفونت HPV پاسخ پادتن پایدار به عفونت نشان نمی‌دهند و

## منابع

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63:11.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69.
3. Centers for Disease Control and Prevention, Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55:1.
4. Braunwald BF, Fauci, Kasper. *Harrison principles of internal medicine*. 15<sup>th</sup> Ed. New York; Mc Graw-Hill, 2012: 1679.
5. Steenbergen RDM, De Wilde J, Wilting SM, Brink AA, Snijders PJ, Meijer CJ. HPV-mediated transformation of the anogenital tract. *Journal of Clinical Virology* 2005 Supplement:25-33.
6. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Munoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;88:63-73.
7. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:518-527.
8. SH Mortazavi, MR Zali, M Raoufi, M Nadji, P Kowsarian, A Nowroozi. The Prevalence of Human Papillomavirus in Cervical Cancer in Iran. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2002; 3(1):69-72.
9. Rajeevan MS, Swan DC, Nisenbaum R, et al. Epidemiologic and viral factors associated with cervical neoplasia in HPV-16-positive women. *Int J Cancer* 2005; 115:114-120.
10. Bosch FX, de Sanjose S. The Epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Dis Markers* 2007; 23:213-227.
11. Ho CM, Chien TY, Huang SH, et al. Integrated human papillomavirus types 52 and 58 are infrequently found in cervical cancer, and high viral loads predict risk of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 102:54-60.
12. Sun CA, Liu JF, Wu DM, et al. Viral load of high-risk human papillomavirus in cervical squamous intraepithelial lesions. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 76:41-47.
13. Simona Venturoli a, Monica Cricca a, Francesca Bonvicini a, Francesco Giosa b, Francesco Renato Pulvirenti c, Claudio Galli c, Monica Musiani a, Marialuisa Zerbini a. Human papillomavirus DNA testing by PCR-ELISA and hybrid capture II from a single cytological specimen: concordance and correlation with cytological results. *Journal of Clinical Virology* 2002;25: 177-185.
14. Sandra Leon, Ricardo Sa' nchez, Manuel A. Patarroyo, Milena Camargo, Adriano Mejia, Mauricio Urquiza, and Manuel E. Patarroyo. Prevalence of HPV-DNA and Anti-HPV Antibodies in Women From Girardot, Colombia. *American Sexually Transmitted Diseases*. May 2009; 36( 5): 290-296.
15. Faust H, Jelen MM, Poljak M, Klavs I, Učakar V, Dillner J. Serum antibodies to human papillomavirus (HPV) pseudovirions correlate with natural infection for 13 genital HPV types. *J Clin Virol* 2013;4:336-41.
16. Porras C, Bennett C, Safaeian M, et al. Determinants of seropositivity among HPV-16/18 DNA positive young women. *BMC Infect Dis* 2010;10:238.
17. Tong Y, Ermel A, Tu W, Shew M, Brown DR. Association of HPV types 6, 11, 16, and 18 DNA

- detection and serological response in unvaccinated adolescent women. *J Med Virol* 2013;85:1786-93.
18. Coseo SE, Porras C, Dodd LE, Hildesheim A, Rodriguez AC, Schiffman M, et al. Evaluation of the polyclonal ELISA HPV serology assay as a biomarker for HPV exposure. *Sex Transm Dis* 2011;38(10):976-82.
19. Castellsagué X, Naud P, Chow SN, Wheeler CM, Gernar MJ, Lehtinen M, et al. Risk of newly detected infections and cervical abnormalities in women seropositive for naturally acquired human papillomavirus type 16/18 antibodies: analysis of the control arm of PATRICIA. *J Infect Dis* 2014;210(4):517-34.
20. Ermel MC, Shew ML, Weaver BA, Qadadri B, Denski C, Wanzhu T, et al. DNA Detection and Seroprevalence of Human Papillomavirus in a Cohort of Adolescent Women. *Sex Transm Infect* 2014;90(1):64-9.
21. Ho GYF, Studentsov Y, Hall CB, et al. Risk factors for subsequent cervicovaginal human papillomavirus (HPV) infection and the protective role of antibodies to HPV-16 virus-like particles. *J Infect Dis* 2002;186:737-42.
22. Viscidi RP, Schiffman M, Hildesheim A, et al. Seroreactivity to human papillomavirus (HPV) types 16, 18, or 31 and risk of subsequent HPV infection: results from a population-based study in Costa Rica. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:324-7.
23. Olsson SE, Kjaer S, Sigurdsson K, et al. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. *Hum Vaccin* 2009;5:696-704.
24. Merikukka M, Kaasila M, Namujju PB, et al. Differences in incidence and co-occurrence of vaccine and nonvaccine human papillomavirus types in Finnish population before human papillomavirus mass vaccination suggest competitive advantage for HPV33. *Int J Cancer* 2011;128:1114-9.
25. Safaeian M, Porras C, Schiffman M, et al. Epidemiological study of anti-HPV16/18 seropositivity and subsequent risk of HPV16 and -18 infections. *J Natl Cancer Inst* 2010 ;102:1653-62.
26. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:2161-70.

# Survey of Serum Level of High Risk Human Papilloma Virus Antibodies in Patients with Cervical Cancer and CIN I,II,III in Pap Smears

Fakour F (MD)<sup>1</sup>- Bodaghi N (MD)<sup>1</sup>- Hajizadeh Fallah H (MD)<sup>1</sup>- Etezadi A (MD)<sup>1</sup>

\*Corresponding Address: Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran  
Email: dr.bodaghi@yahoo.com

Received: 12/May/2015 Revised: 13/Jul/2015 Accepted: 25/Jul/2015

## Abstract

**Introduction:** HPV types 16 and 18 cause 70% of cervical cancer around the world. Approximately, in 70-50% of women HPV 16 and 18 antibodies are produced after-acquired infection. These antibodies remain for at least 4-5 years.

**Objective:** This study aimed to determine antibody levels in the serum of patients with cervical cancer, CIN I,II,III in pap smears and its association with cervical abnormalities in sexually active women with no history of cervical abnormalities, respectively.

**Materials and Methods:** In this case-control study, 70 patients referred to the clinic of gynecological oncology in Al-Zahra hospital from 2007 to 2014 were enrolled. They were divided into 3 groups. The first group of patients have biopsy of cervical cancer, the second group who have Pap smear with CIN I, II, III results and in fact with premalignant lesions. The third group had normal Pap smear for malignant or premalignant lesions. From all of the groups, 5 cc blood samples were taken. Using ELISA kit for HPV-16 and HPV-18, the level of antibodies against HPV high-risk was measured. Demographic data including age, marital status, smoking, family history of cancer, age at menarche, menopausal status, parity, contraceptive method, Parity, history of sexually transmitted infections and history of contraceptive pills consumption for more than a year were recorded.

**Results:** Patients with cervical cancer and pre-malignant disease had a mean age of  $30/8 \pm 6/45$  years. The mean age of healthy patients was  $45.6 \pm 8.30$  y/o. The difference between the three groups' HPV18 antibody levels in healthy individuals, patients with biopsy results CIN I, II, III and cervical cancer patients was statistically significant ( $P=0.047$ ). HPV18 antibody levels between the two groups of patients with cervical cancer, and biopsy results in patients with CIN I, II, III, was not statistically significant. But the difference between healthy subjects and patients with cervical cancer was statistically significant ( $0.34/0 = P$ ). The mean level of HPV16 antibodies in patients with biopsy results CIN I, II, III and cervical cancer patients was statistically significant ( $P=0.046$ ). The difference between two groups of healthy individuals and patients with biopsy results CIN I, II, III was on the borderline ( $p=0.043$ ). Also, there was no statistically significant difference between the mean level of HPV 16 antibodies in patients with cervical cancer and patients with biopsy results CIN I, II, III ( $P=0.476$ )

**Conclusion:** The study showed that antibodies against HPV 16 and less HPV18 produced following the acquisition of infection, reduces the risk of cervical cancer and abnormalities.

**Conflict of interest: none declared**

**Keywords:** Antibodies\ Cervix Neoplasms\ Papillomavirus, Humen

Journal of Guilan University of Medical Sciences, No: 97, Pages: 12-19

**Please cite this article as:** Fakour F, Bodaghi Hadi Hajizadeh Fallah N, Etezadi A. Survey of Serum Level of High Risk Human Papilloma Virus Antibodies in Patients with Cervical Cancer and CIN I,II,III in Pap Smears. J of Guilan Univ of Med Sci 2016; 25(97):12-19. [Text in Persian]