

سرطان دهانه‌ی رحم

دکتر محسن جانقربانی

سرطان مهاجم دهانه‌ی رحم که به سرطان سرویکس معروف است، چهارمین سرطان شایع در بین زنان سراسر جهان و چهارمین سرطان کشنده در زنان است (۱،۲). هر سال از هر ۱۲۳ زن یک نفر به این بیماری مبتلا شده و از هر ۱۰۰,۰۰۰ زن مبتلا، ۹ نفر می‌میرند. در سال ۲۰۱۲، ۵۲۸۰۰۰ مورد جدید سرطان دهانه‌ی رحم و ۲۶۶۰۰۰ مورد مرگ از آن در جهان روی داده است. که به تقریب ۸٪ تمام سرطان‌ها و مرگ از سرطان در زنان را تشکیل می‌دهد (۳) که بیش از ۸۰٪ آن در کشورهای در حال توسعه روی می‌دهند (۱-۳). بطور متوسط میزان بقاء ۵ ساله سرطان دهانه رحم ۷۲٪ است، ولی برای سرطان‌هایی که بطور موضعی تشخیص داده می‌شوند بقاء ۵ ساله به ۱۰۰٪ می‌رسد. در کشورهای در حال توسعه کمتر از ۵۰٪ از زنان مبتلا، بیش از ۵ سال عمر می‌کنند (۴). با درمان، ۸۰ تا ۹۰ درصد مبتلایان به سرطان مرحله ۱، ۶۰ تا ۷۵ درصد با سرطان مرحله ۲، ۳۰ تا ۴۰ درصد با سرطان مرحله ۳ و ۱۵٪ یا کمتر با سرطان مرحله ۴، ۵ سال پس از تشخیص زنده می‌مانند (۵). متوسط سالهای بالقوه از دست رفته از سرطان دهانه رحم ۲۵/۳ سال است (۶).

سیر بیماری

مراحل اولیه سرطان دهانه رحم با دیسپلازی یا وجود سلول‌هایی که شکل، اندازه و نظم آنها تغییر کرده مشخص می‌شود. به تغییرهای قبل از بالینی و تهاجمی در دهانه رحم، نئوپلازی داخل اپیتلیال دهانه رحم^۱ گویند. این تغییرات زودرس سرطان دهانه رحم را می‌توان با آزمون پاپ به آسانی تشخیص داد. آزمون پاپ، گردآوری و تجزیه و تحلیل نمونه کوچکی از سلول‌های دهانه رحم و جسم رحم است. نئوپلازی داخل اپیتلیال دهانه رحم منادی بالقوه سرطان دهانه رحم است و از درجه بندی آن برای تغییرات دیسپلازی سرطان استفاده می‌شود. طبقه‌بندی سازمان جهانی بهداشت ضایعه‌های پیش سرطانی به صورت دیسپلازی خفیف، متوسط و شدید یا سرطان موضعی طبقه بندی می‌شوند. از واژه نئوپلازی داخل اپیتلیال دهانه رحم برای تاکید بر پیوسته بودن ناهنجاری‌های این ضایعه‌ها و استاندارد نمودن درمان استفاده می‌شود و بصورت دیسپلازی خفیف (CIN1)، دیسپلازی متوسط (CIN2) و دیسپلازی شدید یا سرطان موضعی (CIN3) تقسیم می‌شوند. در مراحل اولیه سرطان دهانه رحم ممکن است هیچ علائمی وجود نداشته باشد. نشانه‌های بالینی سرطان دهانه رحم، خونریزی یا ترشح‌های دیگر از مهبل است. درد در هنگام نزدیکی جنسی می‌تواند از علائم سرطان دهانه رحم باشد. در بیماری پیشرفته ممکن است متاستاز در شکم، ریه یا جاهای دیگر وجود داشته باشد. علائم سرطان پیشرفته دهانه رحم

¹ Cervical Intraepithelial Neoplasia

ممکن است شامل بی‌اشتهایی، کاهش وزن، خستگی، درد لگن، کمر درد، درد در ساق پا، ورم یک ساق پا، خونریزی شدید از واژن و شکستگی استخوان باشد. انواع سلول‌های اصلی که در سرطان مهاجم دهانه رحم دیده می‌شوند سلول سنگفرشی (حدود ۹۰٪ موارد) و آدنوکارسینوم (حدود ۱۰٪ موارد) و تعداد بسیار کمی از انواع دیگر است.

اپیدمیولوژی توصیفی

بروز سرطان دهانه رحم تا ۴۵ سالگی افزایش می‌یابد و بین ۴۵ و ۵۵ سالگی به اوج می‌رسد. در آمریکا بروز سرطان دهانه رحم در زنان سیاهپوست دو برابر سفید پوست است و میزان مرگ ناشی از آن، به تقریب ۲/۴ برابر در زنان سیاهپوست بیشتر است. زنان با سطح تحصیلات و وضع اقتصادی - اجتماعی پایین‌تر در معرض خطر بیشتر سرطان دهانه رحم هستند. چندین گروه مذهبی (راهبه‌های کاتولیک، آمی‌ش‌ها، مورمون‌ها و یهودیان) میزان بسیار کم سرطان دهانه رحم دارند که شاید ناشی از عوامل خطر ازدواجی و مقاربتی باشد (۷، ۸).

توزیع جغرافیایی

سرطان دهانه رحم در آمریکای مرکزی و جنوبی، آفریقای جنوبی و شرقی و جزایر کارائیب و هندوستان با متوسط بروز ۴۰ مورد جدید در هر ۱۰۰,۰۰۰ زن در سال بیشترین است. بروز و میرایی در آمریکای شمالی و اروپای غربی به نسبت کم است. خطر سالانه بیماری در آمریکای شمالی و اروپای غربی کمتر از ۱۰ مورد جدید در ۱۰۰,۰۰۰ زن است. مناطق با کمترین خطر عبارتند از شانگهای (چین)، فنلاند، ناوارا (اسپانیا) و اسرائیل.

روند زمانی

در ۵۰ سال گذشته در کشورهای توسعه یافته میزان بروز و مرگ از سرطان مهاجم دهانه رحم بطور پیوسته در حال کاهش بوده است که دلیل آن وجود برنامه‌های غربالگری پاپ اسمیر و کاهش میزان‌های باروری در چهار دهه گذشته است.

عوامل خطر

عوامل خطر اصلی سرطان دهانه رحم عبارتند از خصوصیات اقتصادی - اجتماعی نظیر سطح تحصیلات و درآمد کم، رفتارهای جنسی نظیر داشتن شرکای جنسی متعدد، سن کم در نخستین نزدیکی جنسی و سایر عوامل شیوه زندگی مانند استعمال دخانیات (جدول ۱). عفونت با ویروس نقص ایمنی انسانی نیز یک عامل خطر محسوب می‌شود. به نقش سبب شناختی ویروس‌هایی که از طریق نزدیکی جنسی منتقل می‌شوند، بویژه ویروس پاپیلومای انسانی (نوع ۱۶ و ۱۸) توجه زیادی شده است. رژیم‌های غذایی که ویتامین‌های خاصی نظیر بتا کاروتن و ویتامین C کم دارند ممکن است خطر سرطان دهانه رحم را افزایش دهند (۷-۱۰).

عقودت با ویروس ها

پژوهش‌های انجام شده در اواخر دهه ۱۹۶۰ و دهه ۱۹۷۰ تلاش کردند نقش اتیولوژیک ویروس تبخال را مشخص کنند. گرچه ثابت شده که ویروس تبخال سرطانزا است، مطالعات بالینی نشان دادند که تنها جزئی از سرطان دهانه رحم دارای ردپایی از DNA ویروس تبخال است و یافته‌های مطالعات اپیدمیولوژی در خصوص نقش علتی ویروس تبخال در سرطانزایی دهانه رحم نتایج یکسانی را گزارش نکرده‌اند (۱۱). در دهه‌های ۱۹۸۰ و ۱۹۹۰، پژوهش‌های علمی انواع معینی از ویروس پاپیلومای انسانی را به عنوان عامل بیماریزای منتقله از طریق آمیزش جنسی در اتیولوژی سرطان دهانه رحم نشان دادند. بطور اولیه، بیشتر شواهد از مطالعات مولکولی و آزمایشگاهی بود و نخستین مطالعات اپیدمیولوژی که در اواسط دهه ۱۹۸۰ انجام شدند یافته‌های تا حدودی غیر منسجم نشان دادند (۱۲). با پیشرفت‌هایی که در فناوری‌های واکنش زنجیره ای پلیمرز^۲ (PCR) و هیبریداسیون DNA برای کشف DNA ویروس پاپیلومای انسانی حاصل شد، شواهد قوی اپیدمیولوژی مولکولی بر نقش اصلی که ویروس پاپیلومای انسانی در سرطانزایی دهانه رحم بازی می‌کند دلالت دارد (۱۵-۱۳). سرانجام در سال ۱۹۹۵، آژانس بین المللی پژوهش بر روی سرطان سازمان جهانی بهداشت، ویروس پاپیلومای انسانی نوع ۱۶ و ۱۸ را بعنوان "سرطانزا" و نوع ۳۱ و ۳۲ را بعنوان "احتمالاً سرطانزا" و انواع دیگر بجز نوع ۶ و ۱۱ را بعنوان "شاید سرطانزا" برای انسان طبقه بندی کرد (۱۶).

جدول ۱- عوامل خطر قابل اصلاح سرطان دهانه زهدان

اهمیت	عامل خطر
قوی (خطر نسبی بیشتر از ۴)	ویروس پاپیلومای انسانی (نوع ۱۶ و ۱۸)
متوسط (خطر نسبی ۲ تا ۴)	شرکای جنسی متعدد سن کم در نخستین نزدیکی جنسی سابقه بیماری‌های آمیزشی
ضعیف (خطر نسبی کمتر از ۲)	سیگار کشیدن استفاده از روش‌های پیشگیری از بارداری با ایجاد مانع * مصرف کم ویتامین‌ها** مصرف قرص‌های پیشگیری از بارداری

* استفاده از روش‌های پیشگیری از بارداری با ایجاد مانع (دیافراگم و کاندوم) خطر را کاهش می‌دهد .
** شامل ویتامین های A، بتا کاروتن و فولات .

این طبقه‌بندی بطور محافظه‌کارانه براساس شواهد منتشر شده تا سال ۱۹۹۴ بود. پژوهش‌های بعدی طبقه‌بندی انواع بیشتری از ویروس پاپیلومای انسانی را بر طبق خاصیت سرطانزایی بالقوه آنها ممکن ساخت، که اصولاً

² Polymerase Chain reaction

براساس فراوانی ارتباط با سرطان دهانه رحم بود. بهترین شواهد برای طبقه‌بندی اپیدمیولوژیک، سرطانزایی انواع خاص ویروس پاپیلومای انسانی بوسیله تحلیل‌های افزوده مطالعه‌های مورد-شاهدی چند مرکزی آژانس بین المللی پژوهش بر روی سرطان بدست آمد که از ۲۰۰-۱۵۰ نوع ویروس پاپیلومای انسانی شناخته شده، ۱۵ نوع ویروس پاپیلومای انسانی را بعنوان سرطانزا یا در خطر بالا شناسایی کرد. سه نوع آن بعنوان احتمالاً انواع پر خطر (۲۶، ۵۳، ۶۶) و ۱۲ نوع بعنوان کم خطر (۶، ۱۱، ۴۰، ۴۲، ۴۳، ۴۴، ۵۴، ۶۱، ۷۰، ۷۲، ۸۱ و ۱۰۸ CP6) طبقه بندی شدند (۱۷). این ۱۲ نوع، ممکن است باعث ضایعه‌های خوش خیم قابل مشاهده تحت بالینی یا بالینی شود. سایر انواع ویروس پاپیلومای انسانی به عنوان خطر سرطانزای تعیین نشده در نظر گرفته شدند. ویروس پاپیلومای نوع ۱۶ و پس از آن نوع ۱۸ شایعترین نوع در سرطان مهاجم دهانه رحم می‌باشد. در سرطان نوع آدنوکارسینوم ویروس پاپیلومای انسانی، نوع ۱۸ غالب است و پس از آن نوع ۱۶ می‌باشد. این دو نوع ویروس با هم در بیش از ۷۵٪ آدنوکارسینوم‌های دهانه رحم در سراسر جهان یافت می‌شوند و نوع ۳۱ و ۴۵ علت ده درصد دیگر است (۱۸). امروزه، عفونت‌های بالینی و تحت بالینی با ویروس پاپیلومای انسانی شایعترین بیماری آمیزشی است (۱۹). عفونت با ویروس پاپیلومای انسانی بدون علامت دهانه رحم را می‌توان در ۴۰-۵ درصد زنان از نظر جنسی فعال در سن باروری تشخیص داد (۱۵). مطالعات اپیدمیولوژی آینده نگر نشان داده‌اند که متعاقب عفونت دراز مدت و مداوم با انواع پر خطر ویروس پاپیلومای انسانی، خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم بطور قابل توجهی افزایش می‌یابد (۱۴، ۲۰-۲۴). اکنون کاملاً معلوم شده که عفونت با ویروس پاپیلومای انسانی عامل علتی اصلی سرطان دهانه رحم است (۱۳، ۱۵).

خطرهای نسبی رابطه بین عفونت با ویروس پاپیلومای انسانی و سرطان دهانه رحم یکی از قوی‌ترین روابط از نظر آماری معنی‌دار است که تاکنون در اپیدمیولوژی سرطان‌ها شناسایی شده است و دامنه آن بین ۷۰-۲۰ است. این دامنه خطر نسبی از رابطه بین سیگار کشیدن و سرطان ریه نیز بزرگتر است و تنها با رابطه بین هپاتیت مزمن B و سرطان کبد، که یک رابطه غیر قابل تردید است، قابل مقایسه است (۲۵). شواهدی که با استفاده از آزمون واکنش زنجیره ای پلیمرز (PCR) در یک مطالعه بزرگ بین المللی سرطان دهانه رحم بدست آمده، نشان می‌دهد که DNA ویروس پاپیلومای انسانی در ۹۹/۷٪ موارد این سرطان وجود دارد (۲۶). این یافته‌ها حاکی از این است که عفونت با ویروس پاپیلومای انسانی می‌تواند یک علت لازم برای سرطان دهانه رحم باشد. واقعیتی که کاربردهای واضحی برای پیشگیری اولیه و ثانویه دارد (۲۷). شواهد موجود حاکی از آن است که رابطه ویروس پاپیلومای انسانی و سرطان دهانه رحم تمام معیارهای علتی برای اقدام‌های بهداشتی را دارد، هر چند هنوز چالش‌های مهم و شکاف‌هایی در دانش وجود دارد. با توجه به اینکه عفونت با ویروس پاپیلومای انسانی علت لازم برای ابتلا به سرطان دهانه رحم است، نقش سایر عوامل خطر در ضمن کسب عفونت ویروسی یا تأثیر بر سیر بیماری دهانه رحم، مثلاً پس از کسب عفونت باید درک شود که در زیر شواهد اپیدمیولوژیک در رابطه با این عوامل خطر همراه ارائه می‌شود.

ویروس پاپیلومای انسانی

ویروس پاپیلومای انسانی یک ویروس DNA متعلق به خانواده Papovaviridae است و علت یکی از شایعترین عفونت‌هایی است که از طریق آمیزش جنسی منتقل می‌شود. در ایالات متحده آمریکا حدود ۷۵٪ افراد ۱۵ تا ۵۰ ساله در طول عمر خود با ویروس پاپیلومای انسانی دستگاه تناسلی آلوده می‌شوند، ۶۰٪ آنها عفونت گذرا، ۱۰٪ عفونت دائم، ۴٪ علائم خفیف سیتولوژی و ۱٪ ضایعه‌های بالینی دارند (۲۸). در ایالات متحده آمریکا، ۲۰ میلیون نفر به ویروس پاپیلومای انسانی آلوده‌اند و هر سال ۶/۲ میلیون مورد عفونت جدید روی می‌دهد (۲۹). شیوع عفونت در سراسر جهان بسیار متفاوت است. ۴۴۰ میلیون انسان در سراسر جهان به این ویروس آلوده‌اند (۲۸)، که بیشترین شیوع آن در صحرای جنوبی آفریقا دیده می‌شود (۲۹). در بین بیش از ۱۰۰ نوع ویروس پاپیلوما که انسان را آلوده می‌کنند نوع ۱۶ از همه پراکنده‌تر است (۳۰-۳۲) و ۱۵ نوع آن بعنوان انواع پرخطر طبقه‌بندی شده‌اند. ویروس پاپیلومای انسانی از طرق مختلف بطور گسترده انتشار می‌یابد. عفونت‌های مقعد و دستگاه تناسلی که شایعترین عفونت‌ها است از طریق آمیزش جنسی منتقل می‌شوند، ولی می‌توانند بوسیله اشیاء یا ابزارهای پزشکی نیز منتقل شوند (۳۳). عفونت بطور پیش‌رس پس از نزدیکی جنسی منتقل می‌شود و در بین زنان ۲۵ تا ۳۰ سال انتشار گسترده دارد. برخی مطالعه‌ها یک اوج شیوع دوم را بین زنان بیش از ۵۵ سال گزارش کرده‌اند (۳۴). عوامل خطر شناخته شده برای عفونت با ویروس پاپیلومای انسانی مقعد و دستگاه تناسلی عبارتند از: شرکای جنسی متعدد، شریک جنسی جدید، سابقه تماس جنسی قبلی شریک جنسی و سن کم (۲۸). ویروس پاپیلومای انسانی می‌تواند باعث عفونت‌های دهانی و پوستی نیز گردد که از طریق نزدیکی جنسی دهانی - دستگاه تناسلی و تماس زخم با وسایل آلوده منتقل می‌شود (۳۵، ۳۶). سیر طبیعی عفونت‌ها با ویروس پاپیلومای انسانی به روشنی درک نشده است. به‌نظر می‌رسد بیشتر عفونت‌ها گذرا و بدون علامت باشند، ولی ویروس پاپیلومای انسانی می‌تواند باعث تکثیرهای خوش خیم (زگیل‌ها، کیست‌های اپیتلیال، هیپرکراتوز، پاپیلوم‌های مقعدی - تناسلی، دهانی - حنجره‌ای، حلقی و غیره) یا سرطان مهاجم شود.

در ۲۰ سال گذشته شواهد علمی بوضوح از این فرضیه حمایت کرده‌اند که عفونت مداوم با یکی از ۱۵ نوع ویروس پاپیلومای انسانی سرطان‌زا علت اصلی سرطان دهانه رحم است (۳۷). DNA ویروس پاپیلومای انسانی در حدود ۹۹/۷٪ موارد سرطان دهانه رحم پیدا شده است (۳۸، ۳۹). ویروس پاپیلومای انسانی نوع ۱۶ و ۱۸ به ترتیب با حدود ۶۰٪ و ۱۰٪ آنها رابطه دارند (۱۱، ۲۱). عفونت با ویروس پاپیلومای انسانی با سرطان مقعد، سر و گردن نیز رابطه دارد و در کودکان با پاپیلوماتوز عود کننده دستگاه تنفس مرتبط است (۲۹، ۴۰). ویروس پاپیلومای انسانی نوع ۶ و ۱۱ با کارسینوم سلول سنگفرشی حنجره، برخی تومورهای مهبل، آلت تناسلی مردانه و مقعد و نیز با حدود ۹۰٪ زگیل‌های دستگاه تناسلی ارتباط دارد (۴۱).

تعداد تولد زنده (پاریتی)

تعداد زیاد تولد زنده، مستقل از رفتارهای جنسی، یک عامل خطر سرطان دهانه رحم می‌باشند. بارداری‌های متعدد ممکن است اثر ضربه‌ای یا سرکوب ایمنی تجمعی بر دهانه رحم داشته باشد، در نتیجه کسب عفونت ویروس پاپیلوما‌ی انسانی را تسهیل نماید (۴۲). همچنین ممکن است اثرات هورمونی ناشی از بارداری بر دهانه رحم روی اجزاء ژنوم ویروس پاپیلوما‌ی انسانی اثر کند (۴۳). بطور کلی، یک روند خطی در رابطه بین پاریتی و خطر سرطان دهانه رحم وجود دارد (۴۴-۴۶). یک تحلیل افزوده در زنان با ویروس پاپیلوما‌ی انسانی مثبت این رابطه را هم برای آدنوکارسینوم و هم سلول‌های سنگفرشی تأیید نمود (۴۷)، هر چند روند افزایش خطر با افزایش پاریتی مختص سلول‌های سنگفرشی است. خطر نسبی ۳/۸ برای زنانی که هفت بارداری کامل یا بیشتر داشته‌اند در مقایسه با آن‌هایی که اصلاً باردار نشده‌اند، دیده شده است. به غیر از پوشش غربالگری و کیفیت زندگی، پاریتی بالا و رژیم غذایی نامناسب زنان در کشورهای در حال توسعه می‌تواند از عوامل سهیم در میزان‌های بالای سرطان دهانه رحم در این نواحی باشد.

قرص‌های پیشگیری از بارداری

خطر سرطان دهانه رحم با مصرف بلند مدت (۱۲ سال یا بیشتر) قرص‌های پیشگیری از بارداری پس از نطباق برای بیشتر عوامل مخدوش کننده، افزایش می‌یابد (۴۸). این رابطه برای سرطان‌های آدنوکارسینوم تا حدودی قوی‌تر از کارسینوم‌های سلول‌های سنگفرشی است (۷ ، ۸). ارتباط مشاهده شده با مصرف قرص‌های خوراکی پیشگیری از بارداری، می‌تواند ناشی از سوگرایی تشخیص باشد، زیرا زنانی که از قرص‌های خوراکی پیشگیری از بارداری استفاده می‌کنند بیشتر مورد معاینه‌های زنانه قرار می‌گیرند و احتمال اینکه بیماری در این زن‌ها زودتر تشخیص داده شود بیشتر است (۴۹). مشکل ارزیابی صحیح اثر مصرف قرص‌های خوراکی پیشگیری از بارداری از این حقیقت ناشی می‌شود که این متغیر با سایر عوامل خطر، نظیر فعالیت جنسی و سابقه غربالگری با آزمون پاپ اسمیر به شدت ارتباط دارد. اثر مصرف بلند مدت قرص‌های خوراکی پیشگیری از بارداری در بین زنان با ویروس پاپیلوما‌ی انسانی مثبت نیز مشاهده شده است، که افزایش سه برابری در خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم در زنانی که ۵ سال یا بیشتر، قرص مصرف کرده‌اند در مقایسه با افرادی که هرگز مصرف نکرده‌اند دیده شده است (۴۶، ۵۰). یک متآنالیز نتیجه‌گیری کرد که مصرف بلند مدت (۵ سال یا بیشتر) این قرص‌ها مستقل از سابقه فعالیت جنسی، سیگار کشیدن، استفاده از موانع برای پیشگیری از بارداری و سابقه غربالگری با افزایش خطر ارتباط دارد (۴۶، ۵۱).

استعمال دخانیات

استعمال دخانیات (هم بصورت فعال و هم به صورت غیر فعال)، یک عامل خطر شناخته شده برای سرطان دهانه رحم است (۵۲). این نقش استعمال دخانیات مستقل از رفتارهای جنسی است و برخی مطالعات یک روند مثبت با

تعداد سیگار مصرف شده و مدت زمان استعمال دخانیات و خطر کمتر برای کسانی که سیگار کشیدن را ترک کرده‌اند نشان داده‌اند (۵۳-۵۵)، در حالیکه مطالعات دیگر نتوانستند رابطه‌ای با سیگار کشیدن پیدا کنند (۱۴، ۵۶-۵۸). در یک تحلیل افزوده که محدود به زنان با ویروس پاپیلومای انسانی مثبت بود، سیگاری‌ها به تقریب دو برابر بیش از غیر سیگاری‌ها در خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم بودند (۵۹). در یک مطالعه همگروهی آینده‌نگر در زنان مبتلا به ویروس پاپیلومای انسانی، خطر سرطان دهانه رحم در زنان سیگاری و یا افرادی که سیگار کشیدن را ترک کرده بودند، حداقل سه برابر بیشتر بود (۶۰). اثر سرطان‌زایی مستقیم استعمال دخانیات بر دهانه رحم بر این اساس است که متابولیت‌های نیکوتین را می‌توان در مخاط دهانه رحم زنان سیگاری یافت (۶۱). ساز و کار (مکانیسم) قابل قبول دیگر، سرکوب پاسخ ایمنی موضعی به عفونت با ویروس پاپیلومای انسانی است (۱۹، ۶۲). از آنجا که استعمال دخانیات با رفتارهای جنسی رابطه دارد، تعیین این که آیا این رابطه ساختگی است و می‌تواند ناشی از اثر مخدوش‌کنندگی فعالیت‌های جنسی باشد، دشوار است. سیگار کشیدن غیرفعال (پاسیو) نیز به شدت کمتر، خطر سرطان دهانه رحم را افزایش می‌دهد (۴۶).

سن کم در نخستین نزدیکی جنسی

از آنجایی که ویروس پاپیلومای انسانی در هنگام فعالیت جنسی منتقل می‌شود، رابطه‌ای بین سن کم در نخستین نزدیکی جنسی و یا تعداد شرکای جنسی متعدد و سرطان دهانه رحم وجود دارد (۶۳). زنانی که شرکای جنسی متعدد دارند (یا با مردی که شرکای جنسی متعدد دارد رابطه جنسی دارند) در خطر بیشتر ابتلا می‌باشند (۶۴، ۶۵). مواجهه با دی اتیل استیل بسترویل در رحم نیز خطر ابتلا به دیسپلازی دهانه رحم را افزایش می‌دهد.

رژیم غذایی

به نقش عوامل رژیم غذایی و ریز مغذی‌های سرم در اتیولوژی سرطان دهانه رحم توجه زیادی شده است. مصرف زیاد غذاهای دارای بتاکاروتن و ویتامین C و به مقدار کمتر ویتامین A و B12 ممکن است خطر سرطان دهانه رحم را کاهش دهد (۶۶-۷۱). مطالعات اپیدمیولوژی اثر حفاظتی مصرف میوه‌ها و سبزی‌ها، بتا کاروتن، و ویتامین‌های A و C و E را نشان داده‌اند (۶۶-۷۱) ولی در برخی مطالعات ارتباط معنی‌دار آماری برای بتا کاروتن دیده نشد (۷۲ و ۵۵) یا حتی ارتباط آن با افزایش خطر دیده شد (۶۹ و ۶۸). این تفاوت‌های بین مطالعات می‌تواند ناشی از تفاوت در روش‌های گردآوری اطلاعات راجع به عوامل رژیم غذایی و اندازه‌گیری مواد غذایی پلاسما باشد. مواد غذایی دیگری که رابطه معکوس با خطر نشان داده‌اند عبارتند از لیکوپین^۳ (۶۴، ۷۵)، توکوفرول (۷۶-۷۸) و فولات (۶۸، ۷۱، ۷۷-۷۹). روابط با رتینول کمتر ثبات دارد (۶۰، ۷۷، ۸۰) هر چند، یافته‌های یک مطالعه جدیدتر حاکی از آن است که غذاهای سرشار از ویتامین A و رتینول نه تنها خطر ضایعه‌های موضعی و مهاجم را کم می‌کند، بلکه، ممکن است سرعت پیشرفت سرطان از موضعی به مهاجم را نیز کاهش دهد (۷۴). کاروتینوئیدها،

³ Lycopene

توکوفرول و اسیداسکوربیک آنتی اکسیدان های قوی هستند که می توانند رادیکال های واکنش داخل سلولی را خاموش کنند، در نتیجه از آسیب به DNA پیشگیری نمایند (۸۱). بتا کاروتن، بویژه ممکن است خاصیت مطلوب دیگری بعنوان منادی متابولیکی اسید رتینوئیک نیز داشته باشند، که باعث تنظیم رشد و افتراق سلول اپیتلیال می شود. تتراهیدروفولات، از اسید فولیک نقش مهمی را در متیلاسیون و سنتز DNA بازی می کند. عوامل رژیم غذایی ممکن است در ایمنی دهانه رحم نیز نقشی بعهدده داشته باشند (۷۰ و ۱۹) ولی ارزیابی اثر عوامل رژیم غذایی با دشواری های روش شناختی در سنجیدن ریز مغذی های در گردش، بدست آوردن اطلاعات به نسبت صحیح مصرف رژیم غذایی با مصاحبه، مخدوش شدگی با برخی عوامل خطر، نظیر سیگار کشیدن و مصرف قرص های خوراکی پیشگیری از بارداری، پیچیده می شود (۷). نظیر عوامل تولید مثل، رژیم غذایی نیز ممکن است بین کشورها با میزان های متفاوت خطر سرطان دهانه رحم، گوناگون باشد.

سرطان دهانه رحم در ایران

در ایران، اطلاعات زیادی درباره اپیدمیولوژی سرطان دهانه رحم وجود ندارد. مطالعات پراکنده ای که در این زمینه انجام گرفته است نشان می دهد که سرطان دهانه رحم در ایران رتبه بالایی در ابتلا و مرگ ندارد و از نظر میزان بروز و مرگ بین ده سرطان شایع کشور نمی باشد. بر اساس گزارش اداره ثبت سرطان کشوری در سال ۱۳۸۸ تعداد موارد جدید سرطان دهانه رحم ۵۶۳ مورد و میزان بروز تطبیق شده سنی این سرطان ۲/۱۷ در یک صد هزار زن بوده است (۸۲). در ایران نیز میزان بروز این سرطان با افزایش سن افزایش می یابد و انتشار سرطان در استان های مختلف متفاوت است. بیشترین میزان تطبیق شده سنی مربوط به استان های یزد (۵/۰۴)، سمنان (۳/۷۱)، تهران (۳/۳۷) و خوزستان و مازندران (۳/۲۸) و کمترین آن مربوط به استان های چهارمحال و بختیاری (۰/۲۶)، سیستان و بلوچستان (۰/۲۸)، و خراسان جنوبی (۰/۴۰) بوده است (۸۳). پایین بودن میزان تطبیق شده سنی گزارش شده ممکن است به علت کم شماری (عدم تشخیص برخی مبتلایان) باشد یا زیادتر بودن میزان تطبیق شده سنی در برخی استان ها نظیر تهران می تواند ناشی از پدیده ارجاع باشد. در ایران بروز سرطان دهانه رحم روند کاهشی نشان می دهد به طوری که در سال ۱۹۸۰ میزان تطبیق شده سنی ۰/۷ و در سال ۲۰۱۰ میلادی، ۰/۲ برآورد شده است که همانند سوریه، عربستان سعودی و مصر جز کشورهای با احتمال بروز و مرگ تجمعی پایین بیماری محسوب می شود (۸۴). شیوع عفونت ویروس پاپیلومای انسانی در جمعیت عمومی شهر تهران پایین و حدود ۷/۸ درصد و شیوع انواع پر خطر این ویروس ۵/۱ درصد گزارش شده است و نوع ۱۶ شایعترین نوع ویروس و یعد از آن نوع ۱۸ بوده است (۸۵).

پیشگیری و کنترل

تغییر چندین رفتار، خطر سرطان دهانه رحم را کم خواهد کرد. این رفتارها عبارتند از محدودسازی تعداد شرکای جنسی، تأخیر نخستین نزدیکی جنسی تا سن بالاتر، پرهیز از بیماری های آمیزشی و استعمال دخانیات، استفاده از روش های پیشگیری از بارداری با ایجاد مانع (نظیر دیافراگم و کاندوم) یا اسپرم کش ها.

با وجود واکسن ویروس پاپیلومای انسانی، برخی پژوهشگران معتقدند ختنه کردن نوزادان پسر یک روش قابل قبول برای کاهش خطر سرطان دهانه رحم در شرکای جنسی آینده آن‌ها نیست. برخی دیگر بر این باورند منافع و خطرها هم سنگ نیستند و برداشتن بافت سالم ناحیه تناسلی نوزادان غیر اخلاقی است، زیرا نمی‌توان بطور منطقی فرض کرد که خود نوزادان پسر، ختنه کردن را انتخاب خواهند کرد. شواهد قطعی که از این ادعا حمایت کند که ختنه کردن پسران از سرطان دهانه رحم پیشگیری می‌کند، وجود ندارد. هر چند برخی پژوهشگران می‌گویند شواهد اپیدمیولوژی وجود دارد که مردانی که ختنه شده‌اند کمتر احتمال دارد با ویروس پاپیلومای انسانی آلوده شوند (۸۶). به هر حال، در مردان با رفتارهای جنسی کم خطر و تک همسری، ختنه کردن تفاوتی در خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم ندارد (۸۷). استفاده از کاندوم نیز ممکن است در پیشگیری از تغییرات پیش سرطانی دهانه رحم سودمند باشد. بنظر می‌رسد مواجهه با منی خطر تغییرات پیش سرطانی را افزایش دهد و استفاده از کاندوم باعث می‌شود این تغییرات فروکش کند و از آلودگی با ویروس پاپیلومای انسانی جلوگیری نماید (۸۸). یک مطالعه پیشنهاد می‌کند که پروستاگلاندین‌های موجود در منی ممکن است رشد تومورهای دهانه رحم را کمتر کند و استفاده از کاندوم ممکن است برای زنان مبتلا سودمند باشد (۸۹). این وضعیت که اکنون عفونت با ویروس پاپیلومای انسانی بعنوان علت لازم سرطان دهانه رحم شناخته شده منجر به پژوهش‌های جدیدی در پیشگیری از سرطان دهانه رحم شده است. پژوهش‌های انجام شده بر روی ایمنی و کارایی واکسن‌های پروفیلاکسی داوطلب بر علیه ویروس پاپیلومای انسانی نتایج بسیار نوید بخش با کارایی به تقریب ۱۰۰٪ در پیشگیری از عفونت مداوم نشان داده‌اند (۹۰).

واکسن ویروس پاپیلومای انسانی

واکسن ویروس پاپیلومای انسانی برای کاهش بار اضافی سرطان دهانه رحم وابسته به این ویروس ایجاد شده است. دو نوع واکسن پیشگیری وجود دارد: نوع اول یک واکسن چهار ظرفیتی است که شامل ذرات شبه ویروس پاپیلومای انسانی نوع ۱۶، ۱۸، ۳۱ و ۳۳ است. نوع دوم یک واکسن دو ظرفیتی است که شامل ذرات شبه ویروس پاپیلومای انسانی نوع ۱۶ و ۱۸ می‌باشد. هر دو این واکسن‌ها پیشگیری‌کننده هستند، زیرا افراد را در برابر آلودگی با ویروس پاپیلومای انسانی ایمن می‌کنند، ولی عفونت قبلی را ریشه کن نمی‌کنند. واکسن ویروس پاپیلومای انسانی واکسنی شامل گونه‌های خاصی از ویروس است که با ایجاد سرطان دهانه رحم و زگیل‌های دستگاه تناسلی ارتباط دارد (۹۱). در حال حاضر دو نوع واکسن ویروس پاپیلومای انسانی Gardasil و Carvarix در بازار وجود دارد (۹۲). مسئولان بهداشت همگانی آمریکا، استرالیا، کانادا و اروپا واکسیناسیون گسترده بر علیه ویروس پاپیلومای انسانی را توصیه کرده‌اند که دلیل آن میزان‌های بالای عفونت در جهان، تمایل به کاهش تعداد درمان‌های دردناک و پرهزینه برای دیسپلازی دهانه رحم که ناشی از این ویروس می‌باشد و تمایل به پیشگیری از زگیل‌های دستگاه تناسلی و سرطان دهانه رحم می‌باشد (۹۳). در سراسر جهان عفونت با ویروس پاپیلومای انسانی شایعترین بیماری آمیزشی در بزرگسالان است (۹۴) برای مثال بیش از ۷۵٪ زنان آمریکایی تا

سن ۵۰ سالگی حداقل یک نوع از ویروس پاپیلومای انسانی را می‌گیرند (۹۵-۹۸). از آن جایی که واکسن‌های موجود تنها برخی از انواع ویروس پاپیلومای انسانی خطرناک را می‌پوشاند، هنوز غربالگری منظم پاپ اسمیر را حتی پس از واکسیناسیون توصیه می‌کنند (۹۹).

در سال ۲۰۰۶ اداره غذا و داروی ایالات متحده آمریکا نخستین واکسن ویروس پاپیلومای انسانی که توسط کمپانی مرک تحت نام Gardasil به بازار عرضه شد را تایید کرد. در سه ماه دوم سال ۲۰۰۷ این واکسن مورد تایید ۸۰ کشور قرار گرفت. در اوایل سال ۲۰۰۷ GlaxoSmithKline واکسن پیشگیری از ویروس پاپیلومای انسانی مشابهی را تحت نام Cervarix برای تصویب در ایالات متحده آمریکا و جاهای دیگر ارائه نمود. این واکسن در جون ۲۰۰۷ در استرالیا و در سپتامبر ۲۰۰۷ در اتحادیه اروپا تصویب شد (۱۰۰). علاوه بر واکسن‌های پیشگیری، نظیر Gardasil و Carvarix، پژوهش‌های آزمایشگاهی و چندین کار آزمایشی بالینی برای ایجاد واکسن‌های درمانی ویروس پاپیلومای انسانی در دست اجرا است. بطور کلی، این واکسن‌ها بر روی خاصیت سرطانزایی ویروس پاپیلومای انسانی E6 و E7 متمرکزند. نشانگر E6 و E7 برای ترویج رشد سلولهای سرطانی دهانه رحم ضروری است. امید است پاسخ‌های ایمنی بر علیه این دو نوع سرطانزها بتواند تومورهای ایجاد شده را ریشه کن کند (۱۰۱). واکسن‌های Gardasil و Carvarix، واکسن‌های پیشگیری هستند (بجای درمان) و برای زنان ۹ تا ۲۵ سال که تاکنون با ویروس پاپیلومای انسانی آلود نشده‌اند توصیه می‌شوند. ولی از آنجا که بعید است یک زن تمام چهار نوع ویروس را گرفته باشد و ویروس پاپیلومای انسانی اصولاً از طریق آمیزش جنسی منتقل می‌شود، مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌های ایالات متحده آمریکا واکسیناسیون را برای زنان تا سن ۲۶ سال توصیه نموده است.

هر چند ویروس‌های پاپیلومای انسانی نوع ۶ و ۱۱ باعث سرطان دهانه رحم نمی‌شوند، ولی می‌توانند باعث زگیل‌های دستگاه تناسلی شوند. از اینرو، از نظر بهداشت همگانی واکسیناسیون مردان همانند زنان می‌تواند مهم باشد و ویروس را در جمعیت کاهش دهد. ویروس پاپیلومای انسانی باعث سرطان مقعد و آلت تناسلی مردانه نیز می‌شود. در انگلستان این واکسن هم برای واکسیناسیون دختران و هم برای پسران ۹ تا ۱۵ سال و هم برای زنان ۱۶ تا ۲۶ سال تایید شده است.

وقتی Gardasil برای نخستین بار معرفی شد، بعنوان پیشگیری از سرطان دهانه رحم برای زنان ۲۵ سال یا جوانتر توصیه شد. شواهد اخیر حاکی از این است که تمام واکسن‌های ویروس پاپیلومای انسانی در پیشگیری از سرطان دهانه رحم زنان تا سن ۴۵ سال موثر است (۱۰۲). از نظر بی‌خطر بودن این واکسن، در کارآزمایی بالینی Gardasil ۱،۱۱۵ زن باردار واکسن ویروس پاپیلومای انسانی را دریافت کردند. بطوری که نسبت زنان با عوارض جانبی در مقایسه با زنانی که دارونما گرفته بودند یکسان بود (۱۰۳). ولی اندازه نمونه این کارآزمایی به نسبت کوچک است. در حال حاضر، این واکسن برای زنان باردار توصیه نمی‌شود (۸۷)، زیرا اثرات بلندمدت این واکسن بر باروری معلوم نیست، ولی انتظار نمی‌رود اثر سویی داشته باشد. بر طبق اداره دارو و غذا و مرکز کنترل بیماری‌ها، این واکسن اثرات جانبی جزئی، نظیر درد در حوالی محل تزریق دارد و آنرا بی‌خطر می‌دانند. آخرین نسل

واکسن‌های ویروس پاپیلومای انسانی پیشگیری براساس ذرات شبه ویروس توخالی است که از پروتئین‌های نوترکیبی پوشش ویروس پاپیلومای انسانی ساخته شده است.

این واکسن‌ها دارای دو نوع از شایعترین انواع ویروس پاپیلومای انسانی ۱۶ و ۱۸ است. Gardasil دارای ویروس نوع ۶ و ۱۱ نیز می‌باشد که باعث حدود ۹۰٪ موارد زگیل‌های تناسلی می‌شود (۱۰۴) و می‌تواند ۹۰-۱۰۰ درصد حفاظت در برابر ابتلا به ضایعه‌های پیش سرطانی دهانه رحم و زگیل‌های تناسلی از انواع ویروس پاپیلومای انسانی ایجاد کند. انتظار می‌رود این واکسن حداقل ۸ سال حفاظت ایجاد نماید، ولی دوره تاثیر آن و اینکه آیا به دوز یادآور نیاز است یا نه هنوز معلوم نیست (۱۰۵). نگرانی در خصوص این واکسن هزینه بالای آن است.

غربالگری و تشخیص بموقع

طی ۵۰ سال گذشته ابتلا و میرایی از سرطان دهانه رحم در کشورهای پر درآمد و با درآمد متوسط به شدت کاهش یافته است که قسمت عمده این کاهش ناشی از غربالگری‌های سازمان یافته یا فرصتی با سیتولوژی پاپ می‌باشد. غربالگری سیتولوژی پاپ هر ۳ تا ۵ سال با پیگیری مناسب می‌تواند بروز سرطان دهانه رحم را تا ۸۰٪ کاهش دهد. یافته‌های غیر طبیعی بر وجود تغییرات پیش سرطانی دلالت دارد و معاینه و درمان پیشگیری کننده را ممکن می‌سازد. در بسیاری از کشورهای کم درآمد، میزان سرطان دهانه رحم چندان کاهش نیافته و هنوز از غربالگری سیتولوژی پاپ بطور موثر استفاده نمی‌شود. با وجود موفقیت سیتولوژی پاپ، آزمون‌های سیتولوژی محدودیت‌های مهمی دارند که از همه مهمتر یافته‌های منفی کاذب آن‌ها است. نتیجه نصفی از نمونه‌ها، منفی کاذب است که حدود یک سوم این یافته‌ها ناشی از خطاهای تفسیر اسلایدها، و دو سوم آنها ناشی از گردآوری نامناسب نمونه و تهیه اسلاید است (۱۰۶). راه حل به حداقل رساندن خطاهای سیتولوژی اصلاح کیفیت گرفتن نمونه‌ها، فرایند تهیه اسلایدها و بطور کلی تشخیص سیتولوژی دهانه رحم است. یافته‌های منفی کاذب درگیری‌های مهم پزشکی، مالی و قانونی دارند.

شناخت ویروس پاپیلومای انسانی بعنوان علت لازم سرطان دهانه رحم منجر به پژوهش‌های جدیدی در پیشگیری از سرطان دهانه رحم شده است. آزمون برای DNA ویروس پاپیلومای انسانی نوید بخش یک ابزار غربالگری با حساسیت بهتر (احتمال کمتر، نتایج منفی کاذب) ولی تا حدودی ویژگی کمتر (احتمال بیشتر نتایج مثبت کاذب) از سیتولوژی پاپ است (۱۰۷). با ترکیب این آزمون با آزمون پاپ، می‌توان ارزش اخباری منفی آزمون سیتولوژی را اصلاح نمود، در نتیجه می‌توان فاصله بین آزمون‌ها را با اطمینان بیشتری افزایش داد و هزینه‌های برنامه غربالگری را با ایمنی قابل قبول کاهش داد. پیشرفت‌هایی که در فرایند و خودکار کردن سیتولوژی حاصل شده نیز منجر به روش‌های غربالگری جدید شده که در کشورهای پردرآمد و با درآمد متوسط مورد پذیرش قرار گرفته است. در کشورهای کم درآمد، بویژه در جاهایی که برنامه‌های غربالگری وجود ندارد، ثابت شده که بررسی چشمی با اسیداستیک روش موثر دیگری بجای سیتولوژی پاپ می‌باشد (۱۰۸). رهنمودهای انجام سیتولوژی پاپ در آمریکا عبارتند از (۱۰۹): آزمون پاپ باید در سن ۲۱ سالگی بدون توجه به سن شروع فعالیت جنسی یا سایر عوامل خطر آغاز شود و هر ۳ سال تا سن ۶۵ سالگی ادامه یابد. اگر در طی ۱۰ سال گذشته یافته غربالگری غیر طبیعی

دیده نشد و سابقه CIN2 یا بیشتر وجود نداشت پس از ۶۵ سالگی می توان غربالگری را متوقف کرد. در سن ۳۰ تا ۶۰ سال می توان غربالگری سیتولوژی پاپ را همراه با آزمون ویروس پاپیلومای انسانی هر ۵ سال یکبار انجام داد ولی غربالگری این گروه سنی با سیتولوژی پاپ به تنهایی هر ۳ سال یکبار نیز قابل قبول است. واکسیناسیون ویروس پاپیلومای انسانی، میزان های غربالگری را تغییر نمی دهد. غربالگری قبل از ۲۵ سالگی چنان سودی ندارد، زیرا در این سن میزان بروز بیماری خیلی پایین است و پس از ۶۵ سالگی اگر سابقه نتایج منفی وجود داشته باشد چندان مفید نیست. اگر دیسپلازی خفیف (نئوپلازی داخل اپیتلیال درجه ۱) یافت شد، نمونه ها باید به مدت دو سال هر ۶ ماه تکرار شود. اگر ضایعه پایدار بود یا به دیسپلازی متوسط یا شدید پیشرفت کرد (نئوپلازی داخل اپیتلیال درجه ۲ و ۳) بیمار باید برای کولپوسکوپی ارجاع شود. تمام موارد دیسپلازی متوسط یا ضایعه های بدتر باید فوراً برای کولپوسکوپی ارجاع شوند و شواهد سیتولوژی حاکی از عفونت با ویروس پاپیلومای انسانی در نمونه نباید راهنمای درمان باشد (۱۱۰).

آزمون ویروس پاپیلومای انسانی بعنوان روش غربالگری اضافی

اگر عفونت با ویروس پاپیلومای انسانی یک نشانگر اولیه سرطان دهانه رحم باشد آیا باید از آزمون ویروس پاپیلومای انسانی در غربالگری سرطان دهانه رحم استفاده نمود یا خیر. مخالفان غربالگری برای ویروس پاپیلومای انسانی ادعا می کنند در بسیاری از کشورها غربالگری سیتولوژی به تنهایی در کاهش مرگ و ابتلا به سرطان دهانه رحم بسیار موفق بوده است. انتقاد دیگر این است که عفونت با ویروس پاپیلومای انسانی در زنان سن باروری بسیار شایع است و پیگیری تمام موارد مثبت عملی نیست. از سوی دیگر، طرفداران آزمون ویروس پاپیلومای انسانی ادعا می کنند که برای پیشگیری در سطح دوم، روشی از نظر علمی صحیح است، بویژه در کشورهای در حال توسعه، که انجام غربالگری سیتولوژی با کیفیت بالا دشوار است. آژانس بین المللی پژوهش روی سرطان و سازمان جهانی بهداشت به این نتیجه رسیده اند که شواهد کافی برای ارزیابی ویروس پاپیلومای انسانی بعنوان آزمون غربالگری، اضافه بر آزمون پاپ در سرطان دهانه رحم وجود دارد (۱۱۱، ۱۱۲).

درمان، توانبخشی و بهبودی

برحسب اینکه بیماری در چه مرحله ای تشخیص داده شده است، معمولاً سرطان دهانه رحم با جراحی، شیمی درمانی یا پرتودرمانی یا ترکیبی از آن ها درمان می شود. سرطان های موضعی را می توان با سرمدارمانی (تخریب سلول ها با سرمای شدید) و الکتروکواکولاسیون (تخریب سلول ها با حرارت شدید) یا جراحی موضعی درمان کرد. در زنان مبتلا به سرطان پیشرفته، آزمون های بیشتر برای تعیین مرحله بیماری ضروری است و درمان علاوه بر میزان پیشرفت بیماری، به عواملی نظیر سن بیمار، تمایل بیمار برای حفظ باروری و وجود سایر شرایط پزشکی بستگی دارد (۱۱۳).

راهبردهای آینده در پژوهش و پیشگیری

پژوهش‌های بیشتر در مورد علل سرطان دهانه رحم فرصت‌های بیشتری برای پیشگیری در سطح اول فراهم می‌کند. همچنین، لازم است تعامل بین عوامل خطر متعدد آن بهتر درک شود. میزان بالاتر مرگ از سرطان دهانه رحم در بین زنان اقلیت و از نظر اقتصادی محروم‌تر، هدایت بهتر فناوری‌های کنترل سرطان دهانه رحم به سوی این گروه‌ها را بروشنی ضروری می‌سازد. بررسی‌های اپیدمیولوژی این سرطان در سطح کشور و ارزیابی خدمات سیتولوژی پاپ توصیه می‌شود. پیشگیری اولیه از سرطان دهانه رحم را می‌توان از طریق پیشگیری و کنترل عفونت با ویروس پاپیلومای انسانی دستگاه تناسلی انجام داد. راهکارهای ارتقاء بهداشت با تمرکز بر تغییر رفتارهای جنسی و پیشگیری از بیماری‌های آمیزشی، می‌تواند در پیشگیری از عفونت با ویروس پاپیلومای انسانی موثر باشد (۱۱۱). هرچند راجع به این موضوع که عفونت با ویروس پاپیلومای انسانی علامت‌دار (زگیل دستگاه تناسلی) باید درمان شود توافق وجود دارد، در حال حاضر موردیابی فعال عفونت با ویروس پاپیلومای انسانی بدون علامت به عنوان یک روش کنترل توصیه نمی‌شود. پژوهش‌های بیشتر برای تعیین کارایی چنین راهکاری ضروری است. واکسیناسیون بر علیه ویروس پاپیلومای انسانی ممکن است بیشترین ارزش را در کشورهای در حال توسعه داشته باشد، زیرا هر سال ۸۰٪ بار اضافی سرطان دهانه رحم در این کشورها روی می‌دهد و برنامه‌های غربالگری سیتولوژی پاپ خیلی موثر نیست. در حال حاضر، دو نوع واکسن تولید شده است: واکسن‌های پروفیلاکسی برای پیشگیری از عفونت با ویروس پاپیلومای انسانی و متعاقباً پیشگیری از بیماری‌های مختلف وابسته به ویروس پاپیلومای انسانی و واکسن‌های درمانی تا ضایعه‌های پیش سرطان را برگشت دهد یا سرطان دهانه رحم پیشرفته را فروکش کند.

منابع

1. World Cancer Report 2014. World Health Organization. 2014. pp. Chapter 5.12.
2. World Health Organization (February 2014). "Fact sheet No. 297: Cancer". Retrieved 2014-06-24.
3. World Cancer Report 2014. World Health Organization. 2014. pp. Chapter 1.1.
4. Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 83:18–29.
5. Cervical Cancer: Cancers of the Female Reproductive System: Merck Manual Home Edition. Retrieved on 2007-03-24. Merck Manual Home.
6. SEER Cancer Statistics Review 1975-2000, National Cancer Institute (NCI).
7. Cervical Cancer: Cancers of the Female Reproductive System: Merck Manual Home Edition. Merck Manual Home Edition. Retrieved 2007-03-24.
8. Schiffman MH, Brinton LA. The epidemiology of cervical carcinogenesis. *Cancer* 1995; 76:1888–1901.
9. Herrero R. Epidemiology of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1996:1–6.
10. Schiffman MH, Brinton LA, Devesa SS, Fraumeni JFJ. Cervical Cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JFJ, eds. *Cancer epidemiology and prevention*. New York: Oxford University Press, 1996:1090–1116.
11. Franco EL. Viral etiology of cervical cancer: a critique of the evidence. *Rev Infect Dis* 1991; 13:1195–1206.

12. Franco EL. The sexually transmitted disease model for cervical cancer: incoherent epidemiologic findings and the role of misclassification of human papillomavirus infection. *Epidemiology* 1991; 2:98–106.
13. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S et al. The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case-control study in Colombia and Spain. *Int J Cancer* 1992; 52:743–749.
14. Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med* 1992; 327:1272–8.
15. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, et al. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:958–64.
16. IARC Working Group. Human papillomaviruses. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 64, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1995.
17. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:518–27.
18. Clifford GM, Smith JS, Plummer M et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003; 88:63–73.
19. Dillman, edited by Robert K. Oldham, Robert O. (2009). *Principles of cancer biotherapy* (5th ed.). Dordrecht: Springer. p. 149.
20. Zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:690–8.
21. Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet* 1999; 354:20–25.
22. Ylitalo N, Josefsson A, Melbye M, et al. A prospective study showing long-term infection with human papillomavirus 16 before the development of cervical carcinoma in situ. *Cancer Res* 2000; 60:6027–32.
23. Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA* 2001; 286:3106–14.
24. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA* 2001; 285:2995–3002.
25. Franco EL. Cancer causes revisited: human papillomavirus and cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:779–80.
26. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189:12–19.
27. Franco EL, Rohan TE, Villa LL. Epidemiologic evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:506–511.
28. Schneider A, Hotz M, Gissmann L. Increased prevalence of human papillomaviruses in the lower genital tract of pregnant women. *Int J Cancer* 1987; 40:198–201.
29. Pater MM, Mittal R, Pater A. Role of steroid hormones in potentiating transformation of cervical cells by human papillomaviruses. *Trends Microbiol* 1994; 2:229–34.
30. Brinton LA, Hamman RF, Huggins GR, et al. Sexual and reproductive risk factors for invasive squamous cell cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79:23–30.
31. Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, et al. Parity as a risk factor for cervical cancer. *Am J Epidemiol* 1989; 130:486–496.

32. Munoz N, Franceschi S, Bosetti C, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359:1093–101.
33. Garden JM, O'Banion MK, Shelnitz LS, et al. Papillomavirus in the vapor of carbon dioxide laser-treated verrucae, *JAMA* 1988; 259:1199–1202.
34. Baseman JG, Koutsky A. The epidemiology of human papillomavirus infections, *J Clin Virol* 2005; 32:S16–S24.
35. Koutsky LA, Galloway DA, Holmes KK. Epidemiology of genital human papillomavirus infection, *Epidemiol Rev* 1988; 10:122–163.
36. Melchers W, de Mare S, Kuitert E, et al. Human papillomavirus and cutaneous warts in meat handlers, *J Clin Microbiol* 1993; 31:2547–9.
37. Schiffman M, Castle PE. Human papillomavirus: epidemiology and public health. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127:930–4.
38. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide, *J Pathol* 1999; 189:12–9.
39. IARC. Human papillomaviruses. In: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 64th ed. Lyon: IARC Press; 1995.
40. Kashima HK, Shah F, Lyles A, et al. A comparison of risk factors in juvenile-onset and adult-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 1992; 102:9–13.
41. Greer CE, Wheeler CM, Ladner MB, et al. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts, *J Clin Microbiol* 1995; 33:2058–63.
42. World Health Organization. Viral cancer. Human papillomavirus. Available from http://www.who.int/vaccine_research/diseases/viral_cancers/en/index3.html [accessed on February 9, 2007].
43. Dunne EF, Markowitz LE. Genital human papillomavirus infection. *Clin Inf Dis* 2006; 43:624–629.
44. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the international agency for research on cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis, *Lancet* 2005; 366: 991–9.
45. Ronco G, Ghisetti V, Segnan N, et al. Prevalence of human papillomavirus infection in women in Turin, Italy, *Eur J Cancer* 2005; 41:297–305.
46. What Causes Cancer of the Cervix?. American Cancer Society. 2006-11-30. Archived from the original on 2007-10-13. Retrieved 2007-12-02.
47. Centurioni MG, Puppo A, Merlo DF, et al. Prevalence of human papillomavirus cervical infection in an Italian asymptomatic population, *BMC Infect Dis* 2005; 5:77.
48. Delgado-Rodriguez M, Sillero-Arenas M, Martin-Moreno JM, Galvez-Vargas R. Oral contraceptives and cancer of the cervix uteri. A meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71:368–76.
49. Irwin KL, Rosero-Bixby L, Oberle MW, et al. Oral contraceptives and cervical cancer risk in Costa Rica. Detection bias or causal association? *JAMA* 1988; 259:59–64.
50. Moreno V, Bosch FX, Munoz N et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359:1085–92.
51. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003; 361:1159–67.
52. Winkelstein W, Jr. Smoking and cervical cancer—current status: a review. *Am J Epidemiol* 1990; 131:945–957.

53. de Vet HC, Sturmans F, Knipschild PG. The role of cigarette smoking in the etiology of cervical dysplasia. *Epidemiology* 1994; 5:631–633.
54. Brisson J, Morin C, Fortier M, et al. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia: differences between low- and high-grade lesions. *Am J Epidemiol* 1994; 140:700–10.
55. Kjellberg L, Hallmans G, Ahren AM, et al. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *Br J Cancer* 2000; 82:1332–8.
56. Olsen AO, Gjoen K, Sauer T, et al. Human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia grade II-III: a population-based case-control study. *Int J Cancer* 1995; 61:312–5.
57. Sasagawa T, Dong Y, Saijoh K, et al. Human papillomavirus infection and risk determinants for squamous intraepithelial lesion and cervical cancer in Japan. *Jpn J Cancer Res* 1997; 88:376–384.
58. Schiff M, Becker TM, Masuk M, et al. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in southwestern American Indian women. *Am J Epidemiol* 2000; 152:716–26.
59. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518–27.
60. Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, et al. A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1406–14.
61. Schiffman MH, Haley NJ, Felton JS, et al. Biochemical epidemiology of cervical neoplasia: measuring cigarette smoke constituents in the cervix. *Cancer Res* 1987; 47:3886–88.
62. Palefsky JM, Holly EA. Molecular virology and epidemiology of human papillomavirus and cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4:415–28.
63. Franco EL, Syrjänen K, De Wolf C, et al. Meeting report: new developments in cervical cancer screening and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5:853–6.
64. Meheus A. Prevention of sexually transmitted infections through health education and counselling: a general framework. In: Franco EL, Monsonogo J, editors. *New developments in cervical cancer screening and prevention*. Oxford (UK): Blackwell Science; 1997. p. 84–90.
65. Cervical cancer. NIH Consensus Statement 1996; 14:1–38.
66. Brock KE, Berry G, Mock PA, et al. Nutrients in diet and plasma and risk of in situ cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80:580–5.
67. Zhang X, Dai B, Zhang B, Wang Z. Vitamin A and risk of cervical cancer: A meta-analysis. *Gynecologic Oncology* 2011; 124: 366–73
68. Myung SK, Ju W, Kim SC, Kim H. Vitamin or antioxidant intake (or serum level) and risk of cervical neoplasm: A meta-analysis". *BJOG* 2011; 118: 1285–91.
69. Liu T, Soong SJ, Wilson NP, et al. A case control study of nutritional factors and cervical dysplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 2:525–30.
70. Potischman N, Brinton LA. Nutrition and cervical neoplasia. *Cancer Causes Control* 1996; 7:113–126.
71. Kwasniewska A, Charzewska J, Tukendorf A, Semczuk M. Dietary factors in women with dysplasia colli uteri associated with human papillomavirus infection. *Nutr Cancer* 1998; 30:39–45.
72. Ziegler RG, Jones CJ, Brinton LA, et al. Diet and the risk of in situ cervical cancer among white women in the United States. *Cancer Causes Control* 1991; 2:17–29.
73. de Vet HC, Knipschild PG, Grol ME, et al. The role of beta-carotene and other dietary factors in the aetiology of cervical dysplasia: results of a case-control study. *Int J Epidemiol* 1991; 20:603–10.
74. Shannon J, Thomas DB, Ray RM, et al. Dietary risk factors for invasive and in-situ cervical carcinomas in Bangkok, Thailand. *Cancer Causes Control* 2002; 13:691–9.

75. Palan PR, Mikhail MS, Goldberg GL, et al. Plasma levels of beta-carotene, lycopene, canthaxanthin, retinol, and alpha- and tautocopherol in cervical intraepithelial neoplasia and cancer. *Clin Cancer Res* 1996; 2:181–5.
76. Cuzick J, De Stavola BL, Russell MJ, Thomas BS. Vitamin A, vitamin E and the risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer* 1990; 62:651–2.
77. Kwasniewska A, Tukendorf A, Semczuk M. Folate deficiency and cervical intraepithelial neoplasia. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997; 18:526–30.
78. Palan PR, Mikhail MS, Basu J, Romney SL. Plasma levels of antioxidant beta-carotene and alpha-tocopherol in uterine cervix dysplasias and cancer. *Nutr Cancer* 1991; 15:13–20.
79. Goodman MT, McDuffie K, Hernandez B, et al. Association of methylene tetra hydrofolate reductase polymorphism C677T and dietary folate with the risk of cervical dysplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10:1275–80.
80. Liu T, Soong SJ, Alvarez RD, Butterworth CE, Jr. A longitudinal analysis of human papillomavirus 16 infection, nutritional status, and cervical dysplasia progression. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4:373–380.
81. Giuliano AR. The role of nutrients in the prevention of cervical dysplasia and cancer. *Nutrition* 2000; 16:570–573.
82. Cancer Office CDC Deputy for Health, 2009.
83. Cancer Office CDC Deputy for Health, MoHaMEoL. Iranian Annual of Cancer Registration Report 2007-2008, 2008.
84. Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet* 2011; 378:1461-84.
85. Khodakarami N, Clifford GM, Yavari P, et al. Human papillomavirus infection in women with and without cervical cancer in Tehran, Iran. *Int J Cancer* 2012; 131:E156-61.
86. Nader, Carol (2005-02-16). "Expert says circumcision makes sex safer", *The Age*, Fairfax Media. Retrieved on 2007-12-02.
87. Rivet C. Circumcision and cervical cancer. Is there a link?. *Can Fam Physician* 2003; 49:1096–7.
88. Cornelis JA, Hogewoning, Maaik CG, et al. Condom use promotes the Regression of Cervical Intraepithelial Neoplasia and Clearance of HPV: Randomized Clinical Trial. *International Journal of Cancer* 2003; 107: 811–816.
89. Semen can worsen cervical cancer, Medical Research Council (UK). Retrieved on 2007-12-02.
90. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; 347:1645–1651.
91. CDC (2006). "STD Facts - HPV Vaccine". Retrieved on 2007-08-22.
92. Glaxo cervical cancer shot approved in Australia Reuters (2007-05-21) Retrieved on 2007-05-25.
93. <http://www.jiwh.org/content.cfm?sectionid=167> Jacobs Institute for Women's Health] New Report Examines Laws that Would Mandate HPV Vaccine for Young Women.
94. Human Papilloma Virus – Common but with direct potential consequences.
95. Medical News Today.
96. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan PDC, Patel SS, Markowitz LE. Prevalence of HPV Infection among Females in the United States. *JAMA* 2007; 297:813-9.
97. American Social Health Association "Genital HPV is the most common STD in America; an estimated 80% of sexually active individuals will contract it at some point in their lives."
98. "Study Reveals High Infection Rate in Teens for Virus Linked to Cervical Cancer" *Sience Daily* "The research, reported by Darron R. Brown, M.D., and colleagues at the Indiana University School of Medicine, found four out of five sexually active adolescent females infected with the human papillomavirus."

99. Human Papillomavirus (HPV) Vaccines: Q & A - National Cancer Institute". Retrieved on 2008-07-18.
100. Glaxo prepares to launch Cervarix after EU okay". Retrieved on 2008-07-18.
101. Vaccination to prevent and treat cervical cancer. *Hum Pathol.* 2004; 35:971.
102. HPV Vaccine Update". *Your Cancer Today* (2007-12-11).
103. Merck Pregnancy Registries - GARDASIL.
104. Lowy and Schiller. Prophylactic human papillomavirus vaccines. *Journal of Clinical Investigation* 2006; 116 (5).
105. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367:1247-55.
106. National Institutes of Health, National Cancer Institute: PDQ® Cervical Cancer Prevention. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Date last modified 12/17/2015. Accessed 05/20/2015.
107. Franco EL. Chapter 13: primary screening of cervical cancer with human papillomavirus tests. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 2003(31):89-96.
108. Miller AB, Nazeer S, Fonn S, et al. Report on consensus conference on cervical cancer screening and management. *Int J Cancer* 2000; 86:440-447.
109. Cervical Cancer Screening Guidelines for Average-Risk Women. *cdc.gov*. Retrieved 8 November 2014.
110. Franco EL. Summary and discussion: epidemiology of HPV and anogenital neoplasms. In: Muñoz N, Bosch FX, Shah KV, Meheus A, editors. *The epidemiology of human papillomavirus and cervical cancer*. Oxford (UK): Oxford University Press; 1992. p. 283-4.5.
111. Berrington de González A, Green J; International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer: Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2007; 120: 885-91.
112. Marrazzo JM, Koutsky LA, Kiviat NB, et al . Papanicolaou test screening and prevalence of genital human papillomavirus among women who have sex with women". *Am J Public Health* 2001; 91: 947-52.
113. National Institutes of Health, National Cancer Institute: PDQ® Cervical Cancer Prevention. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Date last modified 12/17/2015.