

دستورالعمل‌های WHO

دستورالعمل‌های WHO برای غربالگری و درمان ضایعات پیش سرطانی جهت پیشگیری از سرطان

سرویکس

زنان بدون علامت

آزمایش

آزمایش مثبت

آزمایش منفی

درمان

پیگیری

مترجمین:

خدیجه حاجی زاده

عزیزه فرشاف خلیلی

معصومه حاجی زاده

هانیه صالحی پورمهر

اعضا گروه مامایی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دانشکده پرستاری و مامایی

دستورالعمل‌های WHO

دستورالعمل‌های WHO برای غربالگری و درمان ضایعات پیش سرطانی جهت پیشگیری از سرطان سرویکس

دانشکده پرستاری و مامایی تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

انتشار توسط سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۱۳

تحت عنوان:

WHO guideline for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention

دستورالعمل‌های WHO برای غربالگری و درمان ضایعات پیش سرطانی جهت پیشگیری از سرطان سرویکس

سازمان جهانی بهداشت ۲۰۱۳

انتشارات سازمان جهانی بهداشت حقوق ترجمه و انتشار به زبان فارسی را به دانشگاه علوم پزشکی تبریز، دانشکده پرستاری و مامایی اعطا نموده است که تنها مسئول برای انتشار فارسی می‌باشد.

اصول آموزشی برای ماماها

دستورالعمل‌های WHO

مترجمین: خدیجه حاجی زاده*، عزیزه فرشباف خلیلی*، معصومه حاجی زاده***، هانیه صالحی پور مهر****

ویراستاران: خدیجه حاجی زاده، عزیزه فرشباف خلیلی، معصومه حاجی زاده، هانیه صالحی پور مهر

با نظارت: عزیزه فرشباف خلیلی

ناشر آنلاین: دانشکده پرستاری و مامایی تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

سال ترجمه و انتشار: ۲۰۱۴

*کارشناس ارشد مامایی

**عضو گروه مامایی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، دانشجوی دکترای PhD by Research تغذیه در جامعه

***دانشجوی کارشناسی ارشد زبان و ادبیات انگلیسی

****عضو گروه مامایی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، دانشجوی دکترای PhD by Research نوروارولوژی

به نام خدا

قابل توجه خوانندگان گرامی

سرطان دهانه ی رحم، چهارمین شایع در زنان در جهان میباشد و رتبه ی هفتم سرطان در کل سرطانهای زنان را شامل میشود. این سرطان در سال ۲۰۱۲ با ۲۶۶۰۰۰ مرگ، ۷.۵ درصد از مرگهای ناشی از سرطان در بین زنان جهان را شامل میشود.

شیوع سرطان دهانه رحم در ایران نسبت به برخی کشورهای جهان کمتر گزارش شده است. ولی با این حال میزان خطر مرگ و میر در مبتلایان به این بیماری بیشتر است. به طوری که بر اساس گزارش مرکز ملی ثبت سرطان وزارت بهداشت ایران، در سال ۲۰۰۹ میزان شیوع آن ۲.۱۷ مورد در هر صد هزار نفر بوده و رتبه ۱۱ در بین کل سرطانهای زنان ایرانی را تشکیل میدهد.

بنابراین، به دلیل اینکه سرطان دهانه ی رحم از معدود سرطانهایی است که قابل پیشگیری و تشخیص زودرس میباشد، اجرا و آموزش و تدوین برنامه ی سازمان یافته ی غربالگری برای زنان به عنوان یک ضرورت مطرح است.

اهمیت استفاده از روشهای غربالگری جهت کاهش شیوع سرطانها، گروه مترجمین را برآن داشت تا پس از انتشار online اصل این کتاب پیشنهاد ترجمه گروهی و فراهم سازی امکان دسترسی آسان به ترجمه کتاب برای کلیه علاقه مندان به ویژه پژوهشگران، مدرسان، دانشجویان و کارکنان نظام آرایه خدمات سلامتی از طریق انتشار online مطرح شود که مورد استقبال همکاران قرار گرفت. پس از اخذ مجوز رسمی از سازمان بهداشت جهانی و انجام هماهنگی های لازم با گروه ترجمه و معاونت پژوهشی دانشکده پرستاری مامایی تبریز و معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز و وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی کار ترجمه کتاب منتشر شده در سال ۲۰۱۳ میلادی شروع و پس از ۴ ماه اتمام یافت. ابتدا هر قسمت از کتاب توسط دو نفر از اعضا ترجمه شد. متون ترجمه شده توسط گروه مترجمین کلمه به کلمه با متن اصلی کتاب مطابقت داده شد. در نهایت هر قسمت از کتاب توسط یکی از مترجمین بازبینی مجدد گردید. از آنجاییکه تنها متن بی غلط نامه نانوشته است، با وجود نهایت توجهی که در ترجمه و ویرایش این کتاب به کار رفته است بی شک اشتباهاتی در متن وجود دارد. خواهشمندیم نظرات خود را از طریق ایمیل با ما درمیان گذارده و در جهت اصلاح اشتباهات ما را یاری فرمایید.

گروه مترجمین

فهرست

ا	لیست مشارکت کنندگان
ه	فرآیند مدیریت اظهارات و تضاد منافع
و	تقدیر و تشکر
ز	اصطلاحات مخفف و اختصار
ح	خلاصه سردبیر
ي	توصیه‌های خلاصه اسناتژی غربالگری و درمان
۱	۱. مقدمه
۳	مخاطب مورد نظر
۳	هدف
۴	۲. روش‌ها
۴	گروه‌های توسعه دهنده دستورالعمل
۴	تدوین سوالات و تعیین پیامدها
۶	تلفیق شواهد و آماده سازی پروفایل‌های شواهد
۸	مدل سازی پیامدهای سلامتی
۸	ایجاد توصیه‌ها
۹	بررسی دستورالعمل و فرآیند تصویب
۱۱	۳. توصیه‌ها
۱۱	ملاحظات مهم که برای همه توصیه‌های غربالگری - و - درمان به کار می‌رود
۱۳	توصیه‌های غربالگری - و - درمان
۲۰	شکاف‌های موجود در تحقیق و ملاحظات بیشتر
۲۳	۴. استفاده از دستورالعمل
۲۳	انتشار دستورالعمل
۲۴	ارزشیابی دستورالعمل
۲۴	به روز کردن دستورالعمل
۲۵	منابع

ضمایم

۲۷	ضمیمه ۱: اظهار منافع
۲۹	ضمیمه ۲. فلوجارت تصمیم‌گیری برای استراتژی‌های غربالگری - و- درمان
۳۱	ضمیمه ۳. فلوجارت‌ها برای استراتژی‌های غربالگری و درمان (وضعیت HIV منفی یا ناشناخته)
۳۲	غربالگری با تست HPV و درمان با کرایوتراپی یا LEEP
۳۴	غربالگری با تست HPV با VIA و درمان با کرایوتراپی یا LEEP
۳۶	غربالگری با VIA و درمان با کرایوتراپی یا LEEP
۳۷	غربالگری با تست HPV با کولپوسکوپی (با یا بدون بیوپسی) و درمان با کرایوتراپی یا LEEP
۳۹	غربالگری با سیتولوژی با کولپوسکوپی (با یا بدون بیوپسی) و درمان با کرایوتراپی یا LEEP
۴۰	ضمیمه ۴: فلوجارت‌ها برای استراتژی‌های غربالگری - و- درمان (وضعیت‌های HIV مثبت یا ناشناخته در مناطقی با عفونت با همه‌گیری بالا)
۴۰	غربالگری با تست HPV و درمان با کرایوتراپی یا LEEP
۴۲	غربالگری با تست HPV پیگیری با VIA و درمان با کرایوتراپی یا LEEP
۴۳	غربالگری با VIA و درمان با کرایوتراپی یا LEEP
۴۴	غربالگری با تست HPV پیگیری با کولپوسکوپی (با یا بدون بیوپسی) و درمان با کرایوتراپی یا LEEP
۴۵	غربالگری با سیتولوژی پیگیری با کولپوسکوپی (با یا بدون بیوپسی) و درمان با کرایوتراپی یا LEEP
۴۶	ضمیمه ۵: استراتژی‌های جستجو برای مرور شواهد
۴۸	ضمیمه ۶: دیاگرام PRISMA برای معیارهای ورود و خروج از مطالعه برای مرور شواهد
۴۹	ضمیمه ۷: لیست منابع از همه‌ی مطالعات وارد شده در مرور شواهد

محتوای تکمیلی*: جداول شواهد- برای- توصیه‌های GRADE و پروفایل‌های شواهد برای هر توصیه

بخش A: وضعیت HIV منفی یا ناشناخته

بخش B: وضعیت HIV مثبت یا وضعیت HIV ناشناخته در مناطقی با آندمی بالای عفونت HIV

*Available online:

www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/screening_and_treatment_of_precancerous_lesions/en/index.html

فهرست مشارکت کنندگان

گروه راهبرد WHO

Nathalie Broutet (Lead)
Reproductive Health and Research
WHO Headquarters

Jean-Marie Dangou

Disease Prevention and Control
WHO Regional Office for Africa

Ibtihal Fadhil

Noncommunicable Diseases
WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean

Gunta Lazdane

Sexual and Reproductive Health
WHO Regional Office for Europe

Silvana Luciani

Cancer Prevention and Control
WHO Regional Office for the Americas /
Pan American Health Organization (PAHO)

Arvind Mathur

Making Pregnancy Safer and Reproductive Health
WHO Regional Office for South-East Asia

Amolo Okero

Counselling and Testing, HIV/AIDS
WHO Headquarters

Somchai Peerapakorn

Reproductive Health
WHO Country Office – Thailand

Andreas Ullrich

Chronic Diseases Prevention and Management
WHO Headquarters

Cherian Varghese

Noncommunicable Diseases and Health Promotion
WHO Regional Office for the Western Pacific

Adriana Velazquez

Essential Medicines and Pharmaceutical policies
WHO Headquarters

Marco Vitoria

HIV Treatment and Care
WHO Headquarters

Lawrence Von Karsa

Quality Assurance and Screening
International Agency for Research on Cancer

گروه توسعه دستورالعمل

Marc Arbyn

Unit of Cancer Epidemiology
Scientific Institute of Public Health – Louis Pasteur
Brussels, Belgium

Paul D. Blumenthal

Population Services International (PSI)
Stanford University School of Medicine
Department of Obstetrics and Gynecology
Stanford, USA

Joanna Cain (Chair)

International Federation of Gynecology and
Obstetrics (FIGO)
London, United Kingdom

Michael Chirenje

Department Obstetrics and Gynaecology
University of Zimbabwe Medical School
Harare, Zimbabwe

Lynette Denny

Department Obstetrics and Gynaecology
Groote Schuur Hospital
Cape Town, South Africa

Hugo De Vuyst

Infections and Cancer Epidemiology
International Agency for Research on Cancer
Lyon, France

Linda O'Neal Eckert

Department of Global Health
Gynecology Director
Harborview Center for Sexual Assault and
Traumatic Stress
Seattle, USA

Sara Forhan

HIV Care and Treatment Branch
Global AIDS Program
Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
Atlanta, USA

Eduardo Franco

Division of Cancer Epidemiology
McGill University
Montreal QC, Canada

Julia C. Gage

Division of Cancer Epidemiology and Genetics
National Cancer Institute
Rockville, USA

Francisco Garcia

American Cancer Society
Tucson, USA

Rolando Herrero

Prevention and Implementation Group
International Agency for Research on Cancer
Lyon, France

José Jeronimo

PATH
Seattle, USA

Enrique R. Lu

Jhpiego
Baltimore, USA

Silvana Luciani

Cancer Prevention and Control
PAHO
Washington DC, USA

Swee Chong Quek

Women's and Children's Hospital
Singapore

Rengaswamy Sankaranarayanan

Prevention and Implementation Group
International Agency for Research on Cancer
Lyon, France

Vivien Tsu

PATH
Seattle, USA

گروه متد

Based at MacGRADE Collaborating Centre,
McMaster University, Hamilton, Canada:
systematic review team and GRADE
methodologists

Holger Schünemann (Lead Investigator)

Department of Clinical Epidemiology and
Biostatistics

Reem A. Mustafa (Coordinator)

Department of Clinical Epidemiology and
Biostatistics

Nancy Santesso (Coordinator)

Department of Clinical Epidemiology and
Biostatistics

گروه بررسی خارجی

Irene Agurto

Santiago, Chile

Ahti Anttila

Mass Screening Registry
Finnish Cancer Registry
Helsinki, Finland

Partha Sarathi Basu

Department of Gynecologic Oncology
Chittaranjan National Cancer Institute
Kolkata, India

John-Paul Bogers

Laboratorium voor Cel – en Weefselleer
Faculteit Geneeskunde
Campus Groenenborger
Antwerp, Belgium

August Burns

Grounds for Health
Waterbury, USA

Rolando Camacho-Rodriguez

Cancer Control Coordinator
Programme of Action for Cancer Therapy
International Atomic Energy Agency
Vienna, Austria

Silvia de Sanjosé

Institut Catala d'Oncologia
L'Hospitalet de Llobregat
Barcelona, Spain

Anne Garnier

Department of Cancer Screening
Institut National du Cancer (INCa)
Boulogne-Billancourt, France

Martha Jacob

Kochi
Kerala State, India

Namory Keita

Department of Gynecology and Obstetrics
Donka Teaching Hospital
Conakry, Republic of Guinea

Nancy Kidula

ACCESS Uzima, Jhpiego
Nairobi, Kenya

Rajshree Jha Kumar

Mumbai, India

Anne Levin

Bethesda, USA

Khunying Kobchitt Limpaphayom

Department of Obstetrics and Gynecology
Faculty of Medicine
Chulalongkorn University
Bangkok, Thailand

Ian Magrath

International Network for Cancer Treatment and
Research
Brussels, Belgium

Raul Murillo

Subdireccion Investigaciones y Salud Publica
Instituto Nacional de Cancerologia de Colombia
Bogota, Colombia

Daniel Murokora

Uganda Women's Health Initiative
Kampala, Uganda

Oneko Olola

Kilimanjaro Christian Medical Centre
Moshi, Tanzania

Groesbeck Parham

Centre for Infectious Disease Research in
Zambia
Lusaka, Zambia

Patrick Petignat

Surgical Gynecologic Oncology Unit
Hopital Cantonal
Geneva, Switzerland

Ilka Rondinelli

International Planned Parenthood Federation
London, United Kingdom

Carlos Santos

Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplasias
Lima, Peru

Mona Saraiya

Division of Cancer Prevention and Control
National Center for Chronic Disease Prevention
and Health
CDC
Atlanta, USA

Achim Schneider

Klinik für Gynäkologie und Gynäkologische
Onkologie
CharitéCentrum
Berlin, Germany

Nereo Segnan

Department of Cancer Screening
and Unit of Cancer Epidemiology
Piemonte and San Giovanni University
Hospital
Turin, Italy

Tshewang Tamang

Vaccine Preventable Disease Program
Ministry of Health
Thimphu, Bhutan

Nguyen-Toan Tran

Geneva, Switzerland

Jérôme Viguié

Santé Publique
INCa
Boulogne-Billancourt, France

Steven Weyers

Department of Obstetrics and Gynecology
Ghent University Hospital
Gent, Belgium

Katherine Worsley

Marie Stopes International
London, United Kingdom

Eduardo Zubizarreta

International Atomic Energy Agency
Vienna, Austria

فرآیند برای مدیریت اظهارات و تضاد منافع

نقش گروه‌های تکنیکی و کاری

در سپتامبر سال ۲۰۱۰، گروه بررسی خارجی (ERG) برای تصمیم‌گیری در به روزرسانی کنترل جامع سرطان سرویکس: یک راهنما برای عمل ضروری (GEP-C4)، که بصورت اورجینال در سال ۲۰۰۶ منتشر شد، نشست داشت. یکی از نتایج عمده این بود که فصل مربوط به غربالگری و درمان ضایعات پیش سرطانی برای پیشگیری از سرطان سرویکس نیاز به روزرسانی دارد. این گروه همچنین توصیه‌هایی برای سازمان بهداشت جهانی (WHO) در ترکیب دستورالعمل گروه توسعه (GDG) ایجاد کرد.

در سال ۲۰۱۱، GDG و گروه متدها (MG) چندین بار در جلسات مشترک به منظور گسترش سوالات PICO (جمعیت، مداخله، مقایسه، نتیجه)، برای انتخاب و رای‌گیری در مورد اهمیت نتایج درمان ضایعات پیش سرطانی سرویکس و برای رویکرد غربالگری - و- درمان برای جلوگیری از سرطان سرویکس و بحث و توافق در روش‌شناسی و پارامترهای کلیدی که بایستی برای فعالیت‌های مدل‌سازی به منظور ارزیابی نتایج الگوریتم غربالگری - و- درمان در نظر گرفته شوند، ملاقات داشتند.

در آوریل ۲۰۱۲، GDG، MG و ERG در یک جلسه مشترک برای بحث در مورد نتایج حاصل از مقالات مروری و بررسی نتایج فعالیت مدل‌سازی، و آماده‌سازی پیش‌نویس توصیه‌ها ملاقاتی داشتند.

در سال ۲۰۱۲ و ۲۰۱۳، GDG و MG چند بار در جلسات مشترک طی فراخوان کنفرانس یا بصورت شخصی برای بحث بیشتر و نهایی کردن پیش‌نویس توصیه‌ها ملاقات داشتند. سپس این پیش‌نویس توصیه‌ها برای تایید به ERG فرستاده شدند.

مدیریت تضاد منافع

تضاد منافع بصورت زیر مدیریت شدند:

۱. همه کارشناسانی که در این پروسه شرکت داشتند، لازم بود که فرم اعلامیه منافع WHO (DOI) را قبل از اینکه کار خود را برای WHO شروع کنند تکمیل کرده و هر گونه تغییری در اطلاعات منتشر شده در طول این دوره از کار به سرعت توسط WHO مورد توجه قرار می‌گرفت. فرم‌های DOI تکمیل شده، توسط دبیرخانه WHO با توجه به مدیریت منافع منتشر شده در زمینه غربالگری و درمان سرطان گردن رحم بررسی شد.
 ۲. در نشست ERG در سپتامبر ۲۰۱۰ و در اولین جلسه مشترک ERG، MG و GDG در سال ۲۰۱۳، هر متخصص منافع خود را به کارشناسان دیگر به عنوان بخشی از راند مقدمات در ابتدای این نشست اعلام کردند؛ به طوری که گروه از هر گونه منافع موجود در بین اعضای دیگر آگاه بود.
 ۳. همه منافع اعلام شده توسط مشاور حقوقی دفتر WHO مورد بررسی قرار گرفت. تصمیم بر این بود که همه کارشناسان می‌توانند در این روند مشارکت داشته باشند، اما منافع باید در دستورالعمل ذکر شود.
 ۴. همه اعلامیه منافع مرتبط (۱۵ از ۵۴ کارشناس) در این گزارش خلاصه شده است (ضمیمه ۱ را ببینید).
- لازم به ذکر است که این دستورالعمل‌ها بر غربالگری دهانه رحم برای تشخیص ضایعات پیش سرطانی به منظور اجازه به درمان زودهنگام و در نتیجه جلوگیری از رشد این‌ها به سمت ضایعات سرطانی تمرکز می‌کند. این دستورالعمل‌ها به پیشگیری اولیه از سرطان دهانه رحم از طریق واکسیناسیون بر علیه ویروس پاپیلوما‌ی انسان (HPV) اشاره نمی‌کنند.

تقدیر و تشکر

WHO از گروه توسعه دستورالعمل ها و همچنین گروه متدولوژی جهت سخت کوشی و دسترسی مستمرشان تشکر می نماید.

WHO همچنین از گروه‌های مرورکننده خارجی برای امکان توسعه این توصیه‌های ضروری جهت غربالگری و درمان ضایعات پیش سرطانی برای جلوگیری از سرطان سرویکس سپاسگ زاری می نماید. اسامی شرکت کنندگان در هر گروه از صفحه v-viii آورده شده است.

همچنین از کارکنان و اعضا و دانشجویان دانشگاه Hamilton, McMaster و کانادا که در مرور سیستماتیک مطالعات نه در بحث و پیشنهادات کمک نمودند تقدیر به عمل می آید: Adrienne Cheung, Charmaine Fraser, Shreyas, Gandhi, Jessica Hopkins, Rohan Kehar, Rasha Khatib, Nancy Lloyd, Ahmad Mustafa, Marco Perez, and Wojtek Wiercioch.

در نهایت WHO از آژانس همکاری بین الملل (FICA) Flanders، انستیتوی ملی کانسر (INCA)، فرانسه و اتحادیه GAVI (اتحادیه جهانی واکسیناسیون و ایمن سازی قبلی) جهت تامین کمکهای مالی این تحقیق تشکر می کند.

اصطلاحات مخفف و اختصار

ASCUS	atypical squamous cells of undetermined significance
CIN	cervical intraepithelial neoplasia
CKC	cold knife conization
ERG	External Review Group
FICA	Flanders International Cooperation Agency
GAVI Alliance	formerly the Global Alliance for Vaccines and Immunisation
GDG	Guideline Development Group
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HPV	human papillomavirus
IARC	International Agency for Research on Cancer
INCa	Institut National du Cancer (France)
LEEP	loop electrosurgical excision procedure (also LLETZ)
LLETZ	large loop excision of the transformation zone (also LEEP)
MG	Methods Group
NCI	National Cancer Institute (USA)
NIH	National Institutes of Health (USA)
PAHO	Pan American Health Organization
Pap test	Papanicolaou test (cytology-based method for cervical cancer screening)
PICO	population, intervention, comparison, outcome
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
QUADAS	QUality Assessment for Diagnostic Accuracy Studies
VIA	visual inspection with acetic acid
WHO	World Health Organization

خلاصه‌ی سردبیر:

نئوپلازی داخل اپی تلیال سرویکس یک ضایعه‌ی پیش سرطانی است که ممکن است در یکی از این ۳ مرحله باشد: CIN1, CIN2, CIN3. اگر درمان صورت نگیرد CIN2 یا CIN3 (که مجموعاً به صورت CIN2+ می‌باشد) میتواند به سمت سرطان سرویکس پیشرفت نماید.

به جای غربالگری و تشخیص توسط توالی استاندارد سیتولوژی، کولپوسکوپی، بیوپسی، و تایید بافتی CIN، روش دیگر استفاده از عملکرد غربالگری- و - درمان می‌باشد که در آن تصمیم‌گیری درمان بر اساس تست غربالگری و درمانی که بعد از یک تست غربالگری مثبت به صورت فوری و ایده‌آل فراهم می‌شود، می‌باشد.

تست‌های غربالگری موجود عبارتند از: تست ویروس پاپیلومای انسانی (HPV)، معاینه چشمی با اسید استیک (VIA) و سیتولوژی (آزمون پاپ اسمیر). درمان‌های موجود عبارتند از: کرایوتراپی، برداشتن لوپ بزرگی از ناحیه تغییر شکل یافته (LEEP/ LLETZ) و مخروط برداری لچاقوی سرد (CKC).

این دستورالعمل توصیه‌هایی را جهت استراتژی‌های برنامه غربالگری- و - درمان فراهم می‌کند. در ماورای دستورالعمل‌های موجود WHO چنین می‌باشد: استفاده از کرایوتراپی برای نئوپلازی داخل اپیتلیالی سرویکس (منتشر شده در سال ۲۰۱۱) و در دستورالعمل‌های جدید WHO برای درمان نئوپلازی مخاطی سرویکال ۲-۳ و آدنوکارسینوم غده‌ای درجا (همزمان با راهنمای منتشر شده موجود) این دستورالعمل فراهم شد. این دستورالعمل ابتدا برای سیاستگذاران، مدیران، مجریان برنامه و متخصصین دیگر در بخش بهداشت و درمان در نظر گرفته شد که مسئولیت انتخاب استراتژی برای پیشگیری از سرطان دهانه رحم (سرویکس) در کشور، ناحیه و سطح منطقه می‌باشند.

برای کشورهایی که در حال حاضر برنامه کنترل و پیشگیری از سرطان دهانه رحم وجود دارد، این پیشنهادات برای کمک به تصمیم‌گیری جهت تعیین اینکه آیا تست غربالگری متفاوت و پیگیری با درمان متفاوت و یا برای فراهم نمودن یک سری از تست‌ها و پیگیری با درمان کافی فراهم شده است یا نه، قابل استفاده است. برای کشورهایی که چنین برنامه‌ای در حال حاضر ندارند، این توصیه‌ها برای تعیین اینکه کدام تست غربالگری و درمان باید فراهم شود، میتواند مورد استفاده قرار بگیرد. علاوه بر توصیه‌ها، فلوجارت تصمیم‌گیری نیز در ضمیمه ۲ برای کمک به انتخاب استراتژی درست برای کشور یا ناحیه‌ی خاص برای مدیران برنامه طراحی شده است. هنگامی که استراتژی انتخاب شد، فلوجارت غربالگری- و - درمان مناسب برای آن استراتژی می‌تواند پیگیری شود. فلوجارت‌ها برای تمام استراتژی‌های ارائه شده در ضمیمه ۳ (مخصوصاً برای زنان با وضعیت HIV منفی یا ناشناخته)، و ضمیمه ۴ (برای زنان HIV مثبت و یا ناشناخته در مناطق با آندمی بالای عفونت HIV) فراهم شده است.

روشهایی جهت توسعه ی این دستورالعمل به دنبال کتاب راهنمای WHO برای توسعه ی دستورالعمل‌ها مورد استفاده قرار میگیرد، که در فصل ۲ این دستورالعمل توصیف شده است. گروه توسعه ی دستورالعمل (GDG) که شامل کارشناسان، پزشکان، محققان در جلوگیری از سرطان سرویکس و درمان، مدیران، برنامه ریزان سلامتی و متولوژیستها میباشد راهاندازی شد. اظهار منافع مطابق با قوانین سازمان بهداشت جهانی (WHO) مدیریت شده بودند. یک گروه مستقل از دانشمندان در سازمان مرکز همکاری WHO مرور سیستماتیک صحت تشخیصی آزمون های غربالگری موجود و اثرات درمان های مختلف برای CIN (به ضمائم ۵-۷ مراجعه کنید) را اداره میکند. شواهد برای مدل و مقایسه استراتژی های مختلف روی غربالگری - و- درمان در زنان با وضعیت HIV ناشنلخته و زنان HIV مثبت و وضعیت HIV منفی مورد استفاده قرار گرفته بودند و نتایج به GDG در جدول های شواهد بر اساس رویکرد GRADE (رتبه بندی توصیه ها، ارزیابی، توسعه و ارزشیابی) ارائه شده بودند. پروفایلهای درجه شواهد و جدول های شواهد به توصیه برای هر توصیه به صورت آنلاین موجود هستند (محتوای تکمیلی، بخش های A, B).

این راهنما ۹ توصیه برای استراتژی های غربالگری - و - درمان برای جلوگیری از سرطان سرویکس ارائه می کند. اگرچه خلاصه ی کوتاهی از توصیه ها در صفحه بعد گنجانده شده است، توصیه های کامل با اظهارات و خلاصه ای از شواهد برای هر یک در فصل ۳ این دستورالعمل یافت شده است.

اگر چه بهترین مدرک برای ارزیابی اثرات استراتژی غربالگری - و - درمان آزمایش های تصادفی کنترل شده است، ما چند آزمایش تصادفی کنترل شده را تشخیص دادیم که این استراتژی ها را سنجیده است و در پیامدهای مهم بیماری گزارش شده است. مناطق برای تحقیقات آتی عبارتند از استراتژیهای غربالگری - و - درمان با استفاده از توالی تستها (به عنوان مللی تست HPV به دنبال VIA)؛ استراتژی های غربالگری - و - درمان در زنان با وضعیت HIV مثبت و سنجش پیامدهای مهم بهداشتی به دنبال استراتژی غربالگری - و - درمان.

توصیه‌های خلاصه‌ی استراتژی غربالگری - و - درمان

این توصیه‌ها برای تمام زنان بدون توجه به وضعیت HIV، ولی با توصیه‌های خاص برای زنانی که با HIV زندگی میکنند توسعه یافته است.

توصیه‌های پانل کارشناسان^۱ مخالف استفاده از مخروط برداری با چاقوی سرد (CKC) به عنوان درمان در استراتژی غربالگری - و - درمان میباشد. بنابراین همه‌ی استراتژیهای غربالگری - و - درمان زمانی که بیمار برای کرایوتراپی واجد شرایط نمی‌باشد تحت درمان با کرایوتراپی، یا LEEP قرار میگیرند.

پانل خبرگان پیشنهاد می‌کنند:

* استفاده از استراتژی غربالگری با تست HPV و درمان، علاوه بر استراتژی غربالگری با VIA و درمان. در وضعیت محدودیت منابع، در جایی که غربالگری با تست HPV دست نیافتنی می‌باشد، پانل، استراتژی غربالگری با VIA و درمان را پیشنهاد می‌نماید.

* استفاده از استراتژی غربالگری با تست HPV و درمان، علاوه بر استراتژی غربالگری با سیتولوژی و پیگیری با کولپوسکوپی (با یا بدون بیوپسی) و درمان. هر چند، در کشورهایی که استراتژی غربالگری با کیفیت بالا / مناسب با سیتولوژی به دنبال کولپوسکوپی واقعا وجود دارد، هر دو تست HPV و یا سیتولوژی و پیگیری با کولپوسکوپی می‌تواند مورد استفاده قرار بگیرد.

* استفاده از استراتژی غربالگری با تست VIA و درمان، علاوه بر استراتژی غربالگری با سیتولوژی و پیگیری با کولپوسکوپی (با یا بدون بیوپسی) و درمان. توصیه‌ها برای VIA علاوه بر سیتولوژی و پیگیری با کولپوسکوپی می‌تواند در کشورهایی که در حال حاضر هر دو برنامه را اجرا میکنند و یا در کشورهایی که در حال حاضر هر دو برنامه موجود است به کار برده شود.

* استفاده از استراتژی غربالگری با یک تست HPV و درمان، علاوه بر استراتژی غربالگری با یک تست HPV و پیگیری با کولپوسکوپی (با یا بدون بیوپسی) و درمان.

* استفاده از هر دو استراتژی غربالگری با تست HPV و پیگیری با VIA و درمان و یا استراتژی غربالگری با تست HPV و درمان.

* استفاده از استراتژی غربالگری با تست HPV و پیگیری با VIA و درمان، علاوه بر استراتژی غربالگری با VIA و درمان.

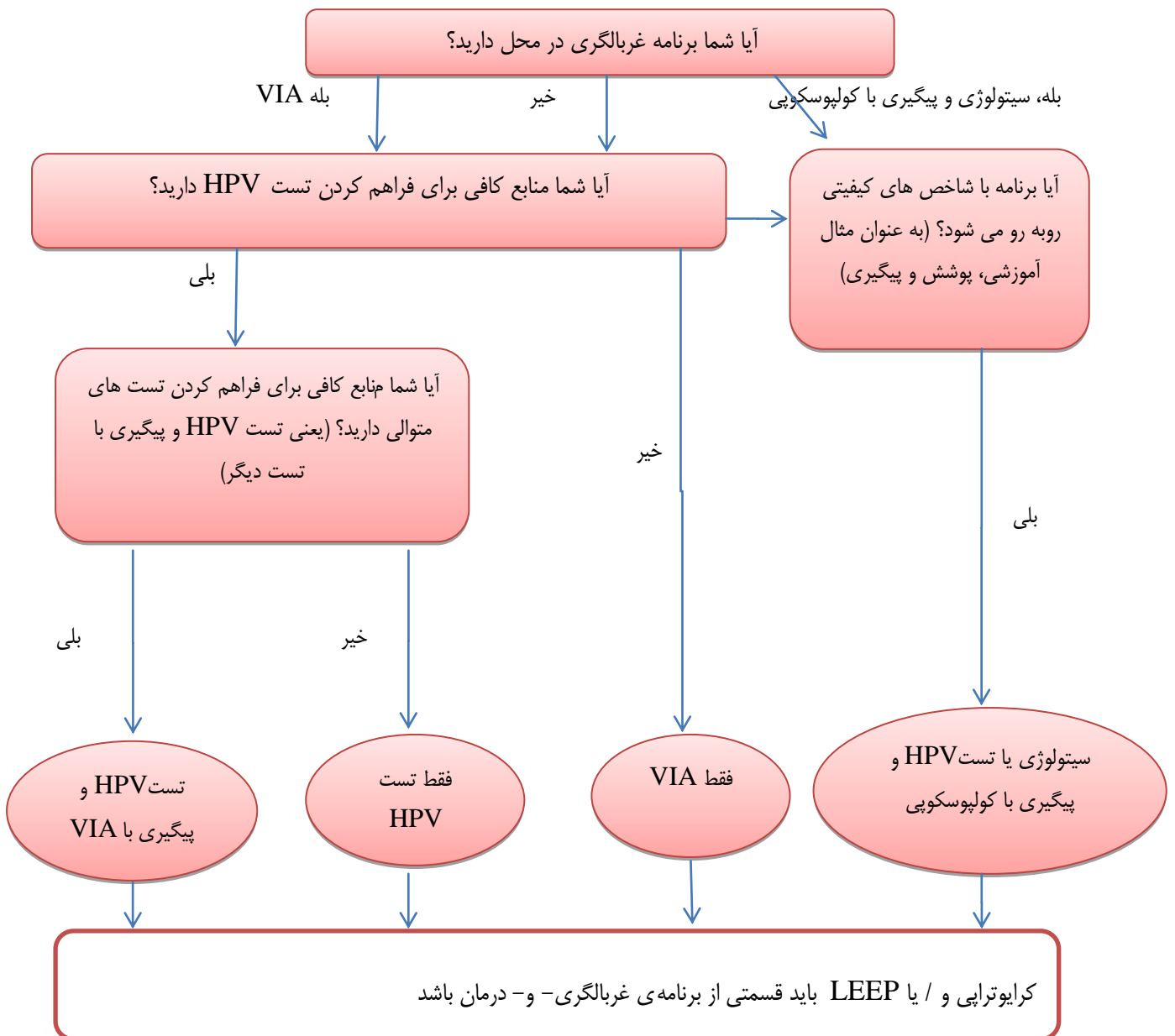
* استفاده از استراتژی غربالگری با تست HPV و پیگیری با VIA و درمان، علاوه بر استراتژی غربالگری با سیتولوژی و پیگیری با کولپوسکوپی (با یا بدون بیوپسی) و درمان.

* استفاده از غربالگری با تست HPV و پیگیری با VIA و درمان، علاوه بر استراتژی غربالگری با تست HPV و پیگیری با کولپوسکوپی (با یا بدون بیوپسی) و درمان.

۱ - پانل خبرگان شامل همه‌ی اعضای گروه راهبرد WHO، گروه توسعه‌ی دستورالعمل (GDG) و گروه بررسی خارجی (ERG).

همانطور که در زیر نشان داده شده است، یک فلوجارت تصمیم‌گیری توسعه داده شده است که به برنامه‌مدیران کمک می‌کند تا یکی از راهکارهای پیشنهادی را بر اساس محتوایی انتخاب کنند که اجرا خواهد شد (همچنین در ضمیمه ۲ آورده شده است). جزئیات راجع به جریان هر استراتژی متفاوت در فلوجارت‌های ضمیمه ۳ فراهم شده‌اند (برای زنان با وضعیت منفی یا ناشناخته) و ضمیمه ۴ (برای زنان با وضعیت HIV مثبت یا ناشناخته در مناطق با عفونت بومی بالای HIV).

فلوجارت تصمیم‌گیری برای مدیران برنامه



توجه داشته باشید: هر خانه‌ی صورتی روشن به یک استراتژی در ضمیمه ۳ (برای زنان با وضعیت منفی و یا ناشناخته HIV) یا ضمیمه ۴ (برای زنان با وضعیت HIV مثبت یا وضعیت HIV ناشناخته در مناطق با عفونت بومی بالای HIV) اشاره می‌کند.

۱. مقدمه

نئوپلازی داخل اپی تلیالی سرویکس^۱ (CIN) یک ضایعه پیش بدخیم است که امکان دارد در هر یک از سه مرحله زیر وجود داشته باشد: CIN1، CIN2، و یا CIN3^۲. در صورت عدم درمان، CIN2 یا CIN3 (که با هم به CIN2+ اطلاق می‌شود) می‌تواند به کانسر سرویکس پیشروی کند. تخمین زده می‌شود که هر سال تقریباً ۱-۲٪ از زنان مبتلا به CIN2+ هستند. این میزان در زنان HIV مثبت بالاتر یعنی ۱۰٪ گزارش می‌شود (۱-۵). عملکرد استاندارد عبارت از غربالگری زنان با استفاده از سیتولوژی (پاپ اسمیر) است و زمانی که نتایج سیتولوژی مثبت باشند، تشخیص CIN بر اساس کولپوسکوپی بعدی، بیوپسی ضایعات مشکوک و سپس درمان تنها در صورت تایید CIN2+ از نظر بافت شناسی صورت می‌گیرد. این روش متداول غربالگری نیاز به منابع انسانی به خوبی آموزش دیده و مقدار قابل توجهی از تجهیزات آزمایشگاهی دارد. در کشورهای با درآمد پایین و متوسط به خاطر هزینه بالای اجرای برنامه های غربالگری بر اساس سیتولوژی، پوشش غربالگری خیلی کم بوده و روش های غربالگری جایگزین مورد نیاز است. به علاوه، پیگیری یک تست سیتولوژی مثبت با کولپوسکوپی و بیوپسی نیاز به منابع و پرسنل ماهر دارد که اکثراً در بس یاری از کشورها وجود ندارد. تنگناهای دیگر در برنامه های غربالگری بر اساس سیتولوژی شامل نیاز برای ارجاع به تسهیلات سلامتی دوردست جهت خدمات تشخیص و درمان، و زمان های انتظار طولانی قبل از دسترسی به نتایج سیتولوژی می‌باشد. یک رویکرد جایگزین جهت تشخیص و درمان CIN استفاده از رویکرد "غربالگری-و-درمان" است که در آن تصمیم درمانی بر اساس یک تست غربالگری است نه بر پایه تشخیص تایید شده توسط هیستولوژی از CIN2+، و درمان به طور سریع، و یا به صورت ایده آل بلافاصله پس از یک تست غربالگری مثبت ارائه می‌شود.

هدف از یک برنامه غربالگری-و-درمان برای کانسر سرویکس، کاهش کانسر سرویکس و مرگ و میر ناشی از آن با حوادث مغایر نسبتاً کم می‌باشد. برنامه باید شامل یک آزمون غربالگری یا استراتژی (توالی آزمون‌ها) باشد و متصل به درمان‌های مناسب برای CIN بوده، و همچنین ارجاع برای درمان زنان با کانسر غیرمهاجم سرویکس فراهم نماید. آزمون‌های غربالگری رایج که به طور وسیعی استفاده می‌شوند شامل تست هایی برای ویروس پاپیلوما انسانی^۳ (HPV)، سیتولوژی (پاپ اسمیر) و مشاهده غیر مسلح با اسید استیک^۴ (VIA) است. این آزمون‌ها را می‌توان به عنوان یک تست واحد یا آزمون‌های متوالی به کار گرفت. به هنگام استفاده از یک آزمون واحد، یک نتیجه مثبت نیاز به درمان را نشان می‌دهد. هنگام استفاده از آزمون های متوالی، زانی که نتیجه مثبت در آزمون اولیه دارند، تست بعدی را دریافت می‌کنند و تنها افرادی که نتیجه مثبت در تست دوم دارند تحت درمان قرار می‌گیرند. زنان با آزمون غربالگری اولیه مثبت و به دنبال آن یک آزمون غربالگری دوم منفی، تحت پیگیری قرار می‌گیرند. درمان‌های در

¹ Cervical intraepithelial neoplasia

^۲ تشخیص CIN توسط بررسی هیستوپاتولوژی از بیوپسی پانچ سرویکس و یا برداشتن نمونه انجام می‌شود. قضاوت در مورد این که آیا نمونه بافت سرویکس CIN را نشان می‌دهد یا نه، و تا چه حد، بستگی به ویژگی‌های بافتی در رابطه با تمایز، بلوغ و طبقه‌بندی سلول‌ها و ناهنجاری‌های هسته‌ای دارد. نسبت ضخامت اپیتلیوم که نشان دهنده سلول‌های بالغ و تمایز یافته است نوای درجه بندی CIN استفاده می‌شود. درجات شدیدتر CIN احتمالاً نسبت بیشتری از ضخامت اپی تلیوم متشکل از سلول‌های تمایز نیافته، با تنها یک لایه نازک از سلول‌های تمایز یافته بالغ در سطح دارد (۹)

³ Human papilloma virus

⁴ Visual inspection with acetic acid

دسترس شامل کرایوتراپی، برداشتن لوپ بزرگی از ناحیه تغییر شکل یافته^۱ - (LEEP/LLETZ)^۲، و مخروط برداری با چاقوی سرد^۳ (CKC) می‌باشد.

این دستورالعمل توصیه‌هایی برای استراتژی‌هایی جهت برنامه غربالگری - و- درمان ارائه می‌کند. این دستورالعمل بر اساس توصیه‌های موجود برای استفاده از کرایوتراپی جهت درمان CIN (۶، ۷) و دستورالعمل‌های جدید WHO جهت درمان نئوپلازی داخل اپیتلیالی سرویکس^{۳-۲} و آدنوکارسینوما غددی در جا^۸ (۸) می‌باشد که هم‌زمان با این دستورالعمل‌های موجود چاپ می‌شوند. گروه توسعه دستورالعمل^۴ (GDG)، به هنگام ایجاد دستورالعمل، در نظر گرفتند ممالکی که در حال حاضر برنامه‌های غربالگری - و- درمان را ارائه می‌کنند ممکن است که درباره نوع استراتژی جهت استفاده مردد باشند. بنابراین، این توصیه‌ها با مقایسه فواید و مضرات استراتژی‌های مختلف غربالگری - و- درمان توسعه یافتند. برای کشورهای قبلاً یک برنامه پیشگیری و کنترل کانسر سرویکس داشتند، این توصیه‌ها برای کمک به تصمیم‌گیران جهت تعیین نیاز به فراهم نمودن یک آزمون غربالگری متفاوت و به دنبال آن یک درمان متفاوت یا ارائه یک سری از آزمون‌ها و به دنبال آن درمان کافی به وجود آمد. برای کشورهایی که فعلاً یک چنین برنامه‌ای موجود نیست، این توصیه‌ها می‌توانند جهت تعیین نوع آزمون غربالگری و درمان مورد استفاده قرار گیرند. به علاوه، یک چارچوب تصمیم‌گیری در ضمیمه ۲ جهت کمک به مدیران برنامه جهت انتخاب استراتژی صحیح بر اساس کشور خاص یا بافت منطقه‌ای پیشنهاد می‌شود.

توصیه‌ها و اطلاعات زمینه‌ای درباره آزمون‌های مختلف غربالگری و درمان‌ها همچنین در نسخه به روز شده کنترل جامع کانسر سرویکس: یک راهنما جهت عملکرد اساسی^۵ (C4-GEP) در دسترس است (۱۰). C4-GEP در ابتدا در سال ۲۰۰۶ توسط سازمان جهانی بهداشت^۶ (WHO) برای کمک به پزشکان و مدیران برنامه جهت تشخیص و درمان CIN به منظور پیشگیری و کنترل سرطان گردن رحم منتشر شد. در سال ۲۰۰۹، WHO متعهد به روز رسانی C4-GEP به عنوان جنبه‌های خاص سزاوار ایجاد توصیه‌های جدید شد. مخصوصاً، شواهد جدید در رابطه با استفاده از کرایوتراپی برای CIN (یک دستورالعمل جدید تکمیل شده در سال ۲۰۱۱ [۷])، درمان CIN^{۲+} تایید شده از نظر بافت شناسی (دستورالعمل جدید که هم‌زمان با این منتشر شده است [۸])، و استراتژی‌هایی برای غربالگری و درمان ضایعات پیش سرطانی دهانه‌ی رحم (موضوع این دستورالعمل موجود) در دسترس قرار گرفته شده است. علاوه بر این، دانش جدید وجود دارد که هنگام تدوین توصیه‌ها برای استراتژی‌های غربالگری - و- درمان، عواقب ناشی از درمان یا عدم درمان زنان پس از نتایج مثبت یا منفی غربالگری نیز باید در نظر گرفته شود. به طور معمول، انتخاب یک آزمون غربالگری بر اساس دقت آن است، که با محاسبه حساسیت و ویژگی آزمون تعیین می‌شود و توصیه‌ها بر اساس شواهد هستند. با این حال، این داده‌ها، عواقب غربالگری و درمان زنان را نشان نمی‌دهند. هنگام تصمیم‌گیری در مورد یک استراتژی غربالگری - و- درمان، در نظر گرفتن عواقب نزولی پس از درمان (برای یک آزمون مثبت) و یا بدون درمان (برای یک تست منفی)، مانند سرطان دهانه رحم و مرگ و میر مرتبط با آن، عود

¹ Loop Electrosurgical Excision Procedure

² Large loop excision of the transformation zone

³ Cold knife conization

⁴ Guideline Development Group

⁵ An updated version of Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice

⁶ World Health Organization

CIN2+، عوارض جانبی درمان (و درمان بیش از حد)، و استفاده از منابع بسیار مهم است. این توصیه‌ها بر اساس شواهد در مورد دقت تشخیصی هر یک از آزمون‌های غربالگری، همراه با شواهد در مورد فواید و مضرات درمان است.

مخاطب مورد نظر:

این دستورالعمل در درجه اول بر ای سیاست‌گذاران، مدیران، کارکنان برنامه، و سایر حرف در بخش سلامت که مسئولیت انتخاب استراتژی برای پیشگیری از سرطان گردن رحم، در سطوح کشوری، منطقه ای و ناحیه‌ای دارند، در نظر گرفته شده است. افراد مشغول به کار در برنامه‌های مراقبت بهداشت باروری، به ویژه برنامه‌هایی برای پیشگیری از عفونت‌های آمیزشی^۱ (STIs) از جمله HIV/AIDS و تنظیم خانواده، در سطوح مراقبت بهداشتی اولیه و ناحیه - ای، نیز باید در مورد این دستورالعمل‌ها برای درک نحوه به وجود آمدن توصیه‌ها و دلیل اهمیت فراوان انتخاب و پیاده سازی استراتژی‌های مبتنی بر شواهد برای پیشگیری از سرطان گردن رحم مشورت کنند.

هدف

این دستورالعمل توصیه‌هایی جهت استراتژی‌های غربالگری - و- درمان جهت پیشگیری از کانسر سرویکس ارائه می‌کند (فصل ۳). علاوه بر توصیه‌ها، این متن یک فلوجارت تصمیم‌گیری جهت انتخاب بهترین استراتژی غربالگری - و- درمان برای یک محیط خاص در یک سطح از برنامه توصیه می‌کند (ضمیمه ۲)؛ و - برای استفاده زمانی که استراتژی انتخاب می‌شود - فلوجارت‌های غربالگری - و- درمان برای همه استراتژی‌ها ارائه می‌شود، شامل فلوجارت - های مخصوص برای زنانی با وضعیت HIV منفی یا ناشناخته (ضمیمه ۳)، و فلوجارت‌هایی برای زنانی با وضعیت HIV مثبت یا وضعیت HIV ناشناخته در مناطقی با عفونت بسیار آندمیک HIV (ضمیمه ۴). این متن همچنین متدولوژی WHO را توصیف می‌کند که برای تدوین این توصیه‌ها استفاده می‌شود (فصل ۲، و ضمایم ۷-۵)، و پروفایل‌های شواهد^۲ GRADE (درجه‌بندی توصیه‌ها، ارزیابی، توسعه و ارزشیابی)^۳ و جداول شواهد - جهت - توصیه^۴ را برای هر توصیه ارائه می‌کند (دسترسی آنلاین: Supplemental material, Sections A and B). این متن زمینه علمی و توجیهی برای اطلاعات عملی موجود در C4-GEP ارائه می‌کند (۱۰).

¹ Sexually transmitted infections

² Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation

^۳ پروفایل‌های شواهد GRADE، شواهدی از مرورهای سیستماتیک و مدل، هم‌بند کیفیت شواهد را خلاصه می‌کند.

^۴ - "جداول شواهد - جهت - توصیه" فرآیند حرکت از شواهد به سمت ایجاد توصیه‌ها را توصیف نموده و قضاوت‌ها و دلایل منطقی برای عواملی که بخشی از پروفایل‌های شواهد GRADE نیستند را توضیح می‌دهد.

۲. متد یا روش‌ها

روش‌های مورد استفاده جهت تدوین این دستورالعمل ها بر طبق کتاب WHO برای توسعه دستورالعمل می باشد (۱۱، ۱۲).

گروه‌های دستورالعمل

سازمان بهداشت جهانی یک گروه توسعه دستورالعمل (GDG) برای استراتژی‌های غربالگری و-درمان جهت پیشگیری از کانسر سرویکس به ریاست جوآنا کین^۱ تشکیل داد. ۱۷ عضو انتخاب شده، راهنمای بالینی تخصصی را آماده کردند و کل فرآیند توسعه دستورالعمل را مورد حمایت قرار دادند. WHO همچنین یک گروه مرور خارجی (ERG) شامل ۳۳ فرد حرفه‌ای اعم از ارایه دهندگان مراقبت سلامتی با تجربه در غربالگری و درمان CIN را تشکیل داد که شامل: پاتولوژیست، پژوهشگر در زمینه پیشگیری و درمان کانسر سرویکس، مدیران برنامه، آموزش دهندگان سلامت، اپیدمیولوژیست‌ها، کارکنان بهداشت عمومی، پرستاران و متدولوژیست‌ها بودند. یک گروه متدها (MG) از مرکز MacGRADE در دانشگاه مک مستر، مرکز همکار WHO، تخصص در سنتز شواهد و فرآیندهای توسعه دستورالعمل را ارائه نمود.

تدوین پرسش‌ها و تعیین نتایج

در فوریه ۲۰۱۱، GDG برای بحث در مورد سوالات و نتایج به آدرس فصل مربوط به استراتژی‌های غربالگری و-درمان موجود در C4-GEP به روز شده، به منظور ترکیب شواهد جدید قرار ملاقات گذاشت. GDG ۱۵ سوال بالقوه برای هدایت بررسی شواهد برای گزینه‌های غربالگری و استراتژی‌های درمان برای پیش سرطان سرویکس شناسایی کرد. MG یک بررسی از GDG بدون نام و آنلاین با استفاده از Monkey5 جهت اولویت بندی پرسش‌ها و تعیین این‌که کدام یک از نظر بالینی مرتبط بوده و یا در عمل استفاده می‌شود، به عمل آورد؛ ۱۴ نفر از ۱۷ عضو پاسخ دادند. از میان ۱۵ سوال، GDG ۷ سوال را شناسایی کرد که مربوط به مقایسه بین استراتژی‌های غربالگری و-درمان استاندارد و آن‌هایی بود که به طور معمول در عمل استفاده نمی‌شوند (به عنوان مثال یک آزمون HPV پس از سیتولوژی)، و در نتیجه این هفت پرسش از مطالعه حذف شدند. هشت سوال باقی مانده به عنوان پایه ای برای توصیه‌های غربالگری حفظ شد (جدول ۱ را ببینید).

طی همان جلسه، GDG یک لیست از پیامدهایی را توسعه داد که هنگام تصمیم‌گیری و توصیه‌ها برای استراتژی‌های غربالگری و-درمان باید در نظر گرفته شوند. این پیامدها توسط کاری اطلاع داده شد که برای آماده سازی دستورالعمل WHO تحت عنوان استفاده از کرایوتراپی برای نئوپلازی داخل اپی‌تلیالی سرویکس قبلاً انجام شده بود (۷). پس از این جلسه، MG از همه اعضای GDG و ERG آنلاین با استفاده از نظر سنجی Monkey برای

^۱ Joanna Cain

شناسایی و رتبه بندی پیامدهای مهم برای ایجاد توصیه ها بررسی به عمل آورد. شرکت کنندگان، پیامدها را در یک مقیاس از ۱ (اصلا مهم نیست) تا ۷ (خیلی مهم) از نظر اهمیت برای تصمیم گیری رتبه بندی کردند.

سی نفر از ۵۰ عضو پاسخ های ارائه شده را بررسی کردند و یک امتیاز متوسط برای هر پیامد محاسبه شد. پیامدها با امتیاز متوسط ۴ (مهم) و یا بالاتر در بررسی شواهد وارد شده و در هنگام ایجاد توصیه ها در نظر گرفته شدند (جدول ۲ را ببینید).

جدول ۱: سوالات اولویت بندی شده برای انتخاب غربالگری جهت پیش سرطان سرویکس

۱. آیا باید یک آزمایش HPV و یا VIA جهت غربالگری استفاده شود؟
۲. آیا باید یک آزمایش HPV و یا سیتولوژی و به دنبال آن کولپوسکوپی (با یا بدون بیوپسی) جهت غربالگری مورد استفاده قرار گیرد؟
۳. آیا باید VIA یا سیتولوژی و پس از آن کولپوسکوپی (با یا بدون بیوپسی) جهت غربالگری استفاده شود؟
۴. آیا باید یک آزمایش HPV و یا آزمایش HPV و پس از آن کولپوسکوپی (با یا بدون بیوپسی) جهت غربالگری استفاده شود؟
۵. آیا باید یک آزمایش HPV و پس از آن VIA و یا آزمایش HPV به عنوان یک آزمون تنها جهت غربالگری استفاده شود؟
۶. آیا باید یک آزمایش HPV و به دنبال آن VIA و یا VIA به عنوان یک آزمون واحد برای غربالگری مورد استفاده قرار گیرد؟
۷. آیا باید یک آزمایش HPV و پس از آن VIA و یا سیتولوژی و پس از آن کولپوسکوپی (با یا بدون بیوپسی) جهت غربالگری استفاده شود؟
۸. آیا باید یک آزمایش HPV و به دنبال آن VIA و یا آزمایش HPV و پس از آن کولپوسکوپی (با یا بدون بیوپسی) جهت غربالگری استفاده شود؟

تلفیق شواهد و آماده سازی پروفایل شواهد

استراتژی غربالگری - و- درمان از دو بخش مرتبط ساخته شده است: آزمون (های) غربالگری که با درمان CIN دنبال می‌شوند. بهترین مطالعات جهت ایجاد اطلاعات برای توصیه های غربالگری - و- درمان کارآزمایی‌های تصادفی شاهددار است که در آن زنان به صورت تصادفی " استراتژی غربالگری و درمان A" یا " استراتژی غربالگری و درمان B" را دریافت می‌کنند، و پیامدهای سلامت همه زنان اندازه گیری و ارائه می‌شود (حتی کسانی که نتایج غربالگری منفی کاذب داشتند و هرگز درمان شدند). با این حال، تعداد کمی از مطالعات از انجام شده است؛ اکثر مطالعات استراتژی غربالگری را با درمان و پیامدها ارتباط نمی‌دهند. در عوض، مطالعاتی وجود دارند که دقت یک آزمون را برای تشخیص CIN (بدون گزارش در مورد درمان) اندازه گیری می‌کنند. و مطالعات دیگری وجود دارد که فقط پیامدهای سلامت زنان با غربالگری مثبت بعد از درمان را سنجش می‌کنند. از این رو، پیامدها برای زنان با نتایج غربالگری منفی واقعی یا منفی کاذب سنجش نمی‌شوند. این برای متون غربالگری پیش سرطان واقعیت دارد؛ برخی از مطالعات پیامدهای سلامتی همه زنان غربالگری شده را گزارش می‌کنند، اعم از افرادی که درمان می‌شوند و کسانی که درمان نمی‌شوند. به این دلیل، شواهد اولیه استفاده شده جهت توسعه این توصیه‌های غربالگری و درمان نمی‌توانند بر اساس شواهدی از مطالعات کنترل شده تصادفی باشند. در عوض، این توصیه‌ها بر اساس مدل سازی پیامدهای سلامتی از یک سری از مرورهای دقت تشخیصی آزمون های غربالگری در دسترس و یک سری از مرورها در مورد اثرات درمان‌های مختلف برای CIN می‌باشد.

MG، پایگاه داده‌ای آنلاین MEDLINE و EMBASE را تا فوریه ۲۰۱۲ برای استراتژی‌های غربالگری مرتبط با یک آزمون HPV در مقایسه با VIA، و VIA در مقایسه با سیتولوژی جستجو نمود. یک جستجوی مجزا، جهت به روز کردن یک مرور کوکران انجام شد که جهت مقایسه یک تست HPV با سیتولوژی تا نوامبر ۲۰۱۲ در جریان بود. جستجوی دیگری برای کولپوسکوپی تا سپتامبر ۲۰۱۲ انجام شد (ضمیمه ۵ را برای استراتژیهای جستجو ببینید). MG از شواهدی در مورد درمان CIN استفاده کرد که همزمان جهت توسعه دستورالعمل‌های WHO برای درمان نئوپلازی داخل اپی تیلیالی سرویکس ۳-۲ و آدنوکارسینومای غددی در جا گردآوری شد (۸). به منظور عدم خروج مطالعات اولیه یا مرورهای سیستماتیک قبلا چاپ شده در این زمینه جستجوها به زبان یا طرح مطالعه محدود نشدند. لیست منابع مطالعات مرتبط مرور شد و با WHO GDG جهت منابع بیشتر تماس گرفته شد^۱.

حداقل دو عضو از MG به طور مستقل عناوین، خلاصه‌ها و متن‌های کامل مقالات مرتبط را غربالگری کردند، و یک پژوهشگر سوم موارد عدم توافق را برطرف نمود. MG آن دسته از مطالعات مشاهده‌ای را در زمینه مطالعات دقت آزمون تشخیصی وارد کردند که در ریسک پایین سوگ‌بری در نظر گرفته شدند. برای مثال، همه زنان در مطالعات مجبور بودند هر دو آزمون غربالگری را دریافت کنند که مقایسه انجام شود، و همه زنانی که آزمون آن‌ها مثبت یا منفی بود (یا یک نمونه تصادفی از حداقل ۱۰٪ زنانی که غربالگری آن‌ها منفی بود) باید تست تشخیصی "استاندارد طلایی" را دریافت می‌کردند. مطالعات بایستی زنان غیرباردار ۱۸ سال یا بالاتر را وارد می‌کردند که قبلا جهت CIN درمان نشده بودند. زنان می‌توانستند وضعیت HIV مثبت یا HIV منفی یا وضعیت ناشناخته HIV داشته باشند. از آیت‌های گزارش ترجیحی برای چک لیست مرورهای سیستماتیک و متاآنالیز (PRISMA) جهت توسعه

^۱ جزئیات روش‌ها برای مرورهای سیستماتیک در وب سایت WHO در دسترس هستند

فلویدیاگرام برای ورود و خروج مطالعات (ضمیمه ۶) استفاده شد. یک لیست از همه مطالعات وارد شده در مرورهای دقت تست تشخیصی در ضمیمه ۷ ارائه شده است. دو عضو از MG به طور مستقل داده‌ها درباره مشخصات بیماران، محیط، و دقت تست تشخیصی را با استفاده از فرم پیش‌آزمون شده خلاصه سازی داده‌ها، خلاصه کردند. داده‌ها جهت ارزیابی کیفیت مطالعات همچنین با استفاده از ابزار QUADAS (ارزیابی کیفیت برای مطالعات دقت تشخیصی) جمع‌آوری شدند (۱۳). ما داده‌های دقت تست تشخیصی را با استفاده از آنالیز داده‌ای و نرم‌افزار آماری Stata12 روی هم ریختیم.

جدول ۲: پیامدهایی برای استراتژی‌های غربالگری-و-درمان که برای ایجاد توصیه‌ها مهم شناخته شده‌اند (از نظر اهمیت)

۱. مرگ و میر ناشی از کانسر سرویکس
۲. بروز کانسر سرویکس
۳. CIN2، CIN3 تشخیص داده شده
۴. عفونت‌های شدید (نیازمند به پذیرش بیمارستانی و آنتی‌بیوتیک، مانند بیماری التهابی لگن)
۵. خونریزی مادری
۶. زایمان پیش از موعد
۷. باروری
۸. شناسایی STIS (فایده)
۹. عفونت‌های خفیف (تنها نیازمند به درمان سرپایی)

MG یک مدل ریاضی جهت محاسبه فواید و مضرات هر استراتژی غربالگری-و-درمان در مقایسه با سایر استراتژی‌های غربالگری-و-درمان برای زنان با وضعیت HIV ناشناخته و برای زنان با وضعیت HIV مثبت توسعه داد. شیوع CIN2+، اطلاعات پیشرفت طبیعی، نتایج دقت تست تشخیصی روی هم ریخته شده، و اطلاعات روی هم ریخته شده در مورد اثرات درمان و عوارض همگی در مدل در نظر گرفته شدند (ضمیمه ۷ را برای منابع استفاده شده در مدل ببینید). تخمین اثرات مطلق مورد انتظار روی پیامدهای مراقبت سلامتی و یک خلاصه از فرضیات مدل به طور شفاف در پروفایل شواهد برای زنان با وضعیت HIV منفی یا ناشناخته و برای زنان با وضعیت HIV مثبت (محتوای تکمیلی، بخش A و B، در دسترس به صورت آنلاین را ببینید) و برای زنان سنین مختلف ارائه می‌شود. دو عضو از MG کیفیت شواهد را با استفاده از رویکرد درجه بندی ارزیابی توصیه‌ها، توسعه و ارزشیابی (GRADE) ارزشیابی کردند (۱۴، ۱۵) و شواهد و کیفیت آن را در پروفایل‌های شواهد GRADE ارائه نمودند. شواهد برای دقت تشخیصی تست‌های غربالگری در پروفایل‌های شواهد جهت دقت آزمون تشخیصی برای هر توصیه ارائه می‌شود (محتوای تکمیلی، بخش A و B، به طور کلی در قسمت ۲.۱ برای هر توصیه را ببینید). شواهد از مدل (یعنی

پیامدهای بعد از یک استراتژی غربالگری-و-درمان) نیز در پروفایل‌های شواهد ارایه می‌شود (محتوای تکمیلی، بخش A و B، به طور کلی در قسمت‌های ۲.۲ و ۲.۳ را برای هر توصیه، مطابق با سن را ببینید). کیفیت شواهد یا اطمینان در تخمین‌های اثر به صورت بالا، متوسط، پایین، یا خیلی پایین، مطابق با معیار GRADE ارزیابی می‌شود. جداول جهت سهولت تصمیم‌گیری برای توصیه‌ها (شواهد- تا- جداول توصیه‌ها) برای هر توصیه ارایه شده است. این جداول شامل خلاصه‌ای از شواهد (فواید و مضرات)، ارزیابی از کیفیت شواهد، ارزش‌ها و ترجیحات مربوطه بیمار، و هرگونه دلالت برای استفاده از منابع و امکانات (محتوای تکمیلی، بخش A و B) است.

مدل سازی پیامدهای سلامتی

یک آزمون غربالگری با بالاترین دقت تشخیصی الزاماً آزمون انتخابی در عملکرد بالینی نیست. تصمیم جهت توصیه یک آزمون غربالگری لازم است به وسیله تاثیر آن بر پیامدهای سلامتی نزول‌ی مهم- بیمار تایید شود. آنالیز تصمیم یک ابزار قدرتمندی برای ارزشیابی یک آزمون تشخیصی یا غربالگری بر اساس پیامدهای طولانی مدت مهم- بیمار هنگامی است که تنها پیامدهای واسطه‌ای- از قبیل حساسیت و ویژگی تست- شناخته می‌شوند. هنگام تصمیم‌گیری جهت توصیه به یک آزمون تشخیصی یا غربالگری، یک پانل باید پیامدهای سلامتی نزولی آزمون را در نظر بگیرند. برای مثال، خطرات سلامتی مداخلات ناشی از یافته‌های مثبت کاذب^۱ (FP) و منفی کاذب^۲ (FN) باید با فواید سلامتی همراه با یافته‌های منفی واقعی^۳ (TN) و مثبت واقعی^۴ (TP) مقایسه شود.

بهای اطلاع‌رسانی این توصیه‌ها، ما یک مدل ریاضی با استفاده از نرم‌افزار TreeAge Pro 2012 ساختیم. در این مدل ما نسبت یافته‌های TP، TN، FP و FN را برای هر یک از آزمون‌های غربالگری (HPV، VIA، و سیتولوژی) با توجه به برآورد دقت آزمون روی هم ریخته شده و احتمال پیش‌آزمون داشتن CIN در آن جمعیت محاسبه کردیم. ما سپس احتمال ایجاد هر یک از پیامدهای مهم برای تصمیم‌گیری (جدول ۲ را ببینید) را بر اساس درمانی که آن‌ها ممکن است دریافت کنند و برآوردهای کلی کارآیی و عوارض بالقوه ناشی از درمان‌های مختلف (کرایوتراپی، CKC و LEEP) را محاسبه کردیم. برای محاسبه یک برآورد کلی از پیامد، ما احتمال ایجاد یک پیامد برای هر یک از گروه‌ها (TP، TN، FP، FN) را برای همان تست غربالگری و انتخاب درمان اضافه کردیم. ما پیش‌فرض‌هایمان را برای مدل‌های قیاسی شناسایی کردیم. این پیش‌فرض‌ها در محتوای تکمیلی آنلین در دسترس، بخش A و B (در زیر هر جدول شواهد GRADE برای پیامدهای مهم - بیمار به دنبال استراتژی‌های غربالگری- و - درمان مختلف) خلاصه می‌شوند. ما همچنین یک آنالیز حساسیت قیاسی را مشخص کردیم که بر اساس وضعیت HIV (HIV مثبت در مقایسه با وضعیت نامعلوم) و رده‌های سنی مختلف اجرا کردیم.

ایجاد توصیه‌ها

در اوایل سال ۲۰۱۲ (۲۶-۲۸ آوریل)، ERG، GDG و MG برای بحث در مورد توصیه‌ها جلسه گذاشتند. یک عضو

¹ False positive

² false-negative

³ true-negative

⁴ truepositive

از اعضای GDG و MG ریاست جلسه را بر عهده داشتند، که توسط متخصصین از سراسر جهان به نمایندگی از رشته‌های مختلف بهداشت عمومی و پزشکی برگزار شد. جهت گسترش نمایندگی جغرافیایی GDG، تصمیم گرفته شد که ERG - یک گروه بزرگ با اعضا نماینده بسیاری از کشورها - در ایجاد توصیه‌ها در آن جلسه شرکت کند. اعضا MG پروفایل‌های شواهد و جداول شواهد-جهت-توصیه را ارائه کردند، که شامل شواهد در مورد فواید و مضرات، ارزش‌ها و ترجیحات، منابع و امکانات بودند.

با توجه به ارزش‌ها و ترجیحات بیمار، GDG توافق کرد که شواهد یافت شده می‌تواند در همه توصیه‌ها به کارگرفته شود (۱۶-۱۸). شواهد از مطالعات کمی دلالت می‌کنند که زنان ممکن است از غربالگری بترسند و ممکن است سطح بالایی از اضطراب مرتبط با کولپوسکوپی یا درمان داشته باشند، و ممکن است احساس کنند که متحمل نیاز برای یک ویزیت دوم جهت درمان می‌باشند. با این حال، زمانی که زنان تصمیم دارند که غربالگری شوند آن‌ها تست-های غربالگری و درمان فوری را قابل پذیرش می‌یابند. شواهد از مرورهای سیستماتیک نشان داد که ترجیح برای غربالگری با تکرار بیشتر و اداره فعال در میان زنانی وجود دارد که غربالگری مثبت از نظر CIN1 داشته‌اند. به علاوه، شواهد از کآزمایی‌های کنترل شده نشان داد که زنان، درمان توسط کرایوتراپی و LEEP را قابل قبول یافتند و از رویکرد غربالگری و درمان راضی بودند (۱۹).

WHO اخیراً ابزار باارزش پیشگیری و کنترل کانسر سرویکس WHO را توسعه داده است (۲۰). این ابزار شامل دو مدل است: یکی در مورد هزینه واکسیناسیون HPV و دیگری راجع به هزینه یک برنامه غربالگری-و-درمان است. هدف ابزار کمک به مدیران برنامه جهت توسعه بودجه برای برنامه است. به منظور توسعه ابزار، هزینه هر مداخله برای تعدادی از کشورها جمع‌آوری شده و جداول برآورد محاسبه توسعه داده شد. این، علاوه بر تجربه اعضاء ERG، جهت بحث در مورد منابع مورد نیاز برای هر استراتژی ضروری است.

توصیه‌ها توسط GDG و ERG با متعادل کردن پیامدهای کلی مطلوب و نامطلوب استراتژی‌های غربالگری-و-درمان به وجود آمده است، که مشتمل بر ملاحظه پیامدهای مهم، ارزش‌ها و ترجیحات، منابع و امکانات همراه با سطح مشخصی از آن اطلاعات می‌باشد. اعضاء پانل بر اساس رای‌گیری با ذکر نام با توافق عمومی و به طور متفق - القول تصمیماتی اتخاذ کردند. نتایج آن بحث‌ها در جداول شواهد-جهت-توصیه برای هر یک از توصیه‌ها مستند شده، و به صورت آنلاین در محتوای تکمیلی، بخش A و B در دسترس است. GDG و ERG همچنین شکاف‌های کلیدی تحقیق را شناسایی کردند. تمام بحث‌ها و تصمیم‌ها در طول جلسه آوریل ۲۰۱۲ اتخاذ شد و هیچ اختلاف عمده‌ای وجود نداشت.

توصیه به صورت "موکد" یا "مشروط"، مطابق با کتاب WHO برای توسعه دستورالعمل مورد ارزیابی قرار گرفت (۱۱، ۱۲). توصیه‌های قوی به صورت "توصیه می‌کنیم" و توصیه‌های مشروط به صورت "پیشنهاد می‌کنیم" بیان شده است. یک توصیه قوی بدان معنی است که برای پانل واضح بود که پیامدهای اساسی مطلوب از استراتژی مشخص نسبت به استراتژی‌های جایگزین وزین‌تر بودند. اما یک توصیه مشروط زمانی ایجاد شد که زیاد واضح نبود آیا پیامدهای اساسی مطلوب حاصل از یک استراتژی مشخص نسبت به استراتژی‌های جایگزین وزین‌تر بودند یا نه. در این دستورالعمل، بسیاری از توصیه‌ها مشروط می‌باشند. جدول ۱ یک راهنما جهت تفسیر قدرت توصیه‌ها ارائه می‌کند.

بررسی دستورالعمل و فرآیند تصویب

استراتژی‌های غربالگری - و- درمان WHO برای جلوگیری از سرطان گردن رحم تحت فرآیند داوری هم‌تا قبل و در طول توسعه به صورت زیر قرار گرفت:

- پرسش‌های تنظیم شده برای توسعه دستورالعمل‌ها در میان گروه هدایت کننده WHO توزیع شد که همچنین آن‌ها را با GDG مورد بحث قرار دادند. هنگامی که GDG و گروه هدایت کننده WHO در مورد پرسش‌ها به توافق رسیدند، این‌ها به ERG ارسال شدند.
- پروتکل برای مرورهای سیستماتیک در بین GDG توزیع شد. این پروتکل همچنین طی جلسه ERG بحث شد که توسط گروه توسعه دستورالعمل‌های اروپا نیز علاوه بر گروه هدایت کننده WHO، GDG و MG برگزار گردید. در طول آن دیدار شواهدی که شناسایی شده بودند و پروفایل‌های پیش نویس شواهد مورد بحث قرار گرفتند.
- بحث‌ها و فراخوان‌های کنفرانس به طور مرتب توسط GDG جهت بحث اطلاعات از مرور متون، مدل‌ها، پارامترهای برآورد شده جهت ورود در مدل‌ها، و پیامدها برگذار می‌شود.
- پیش‌نویس دستورالعمل نهایی با توصیه‌ها در بین اعضاء GDG برای مرور قبل از اجازه WHO توزیع شد.

جدول ۱. تفسیر توصیه‌های موکد و مشروط

کاربردها	توصیه موکد "توصیه می‌کنم..."	توصیه مشروط "پیشنهاد می‌کنم..."
برای بیماران	اغلب افراد در این شرایط روش توصیه شده عملی را می‌خواهند، و تنها یک نسبت کوچکی نمی‌خواهند. احتمالاً به کمک‌های رسمی تصمیم‌گیری جهت کمک به افراد جهت تصمیم‌گیری که سازگار با ارزش‌ها و ترجیحات آن‌ها باشد نیاز نیست.	اکثریت افراد در این وضعیت روش پیشنهادی عملی را می‌خواهند، اما افراد زیادی نمی‌خواهند.
برای بالین‌کاران	اغلب افراد باید مداخله دریافت کنند. تبعیت از این توصیه مطابق با دستورالعمل می‌تواند به عنوان یک معیار کیفی یا نشانگر عملکرد استفاده شود.	بالین‌کاران باید درک کنند که انتخاب‌های مختلفی برای هر فرد مناسب خواهد بود و اینکه بالین‌کاران باید به هر یک از افراد کمک کنند تا به یک تصمیم مدیریتی سازگار با ارزش‌ها و ترجیحات خود برسند.
برای سیاست‌گذاران	توصیه می‌تواند به عنوان سیاست در اغلب شرایط اتخاذ شود	سیاست‌گذاری نیاز به مناظره اساسی و درگیری شرایط مختلف دارد.

۳. توصیه‌ها

برای کمک به تصمیم‌گیری توسط مدیران برنامه، فلوجارت تصمیم‌گیری یا الگوریتم برای انتخاب بهترین استراتژی غربالگر-و-درمان برای یک محیط خاص در یک سطح برنامه‌ارایه می‌شود (به ضمیمه ۲ مراجعه کنید). هنگامی که استراتژی انتخاب شده است، فلوجارت‌ها برای هر استراتژی می‌تواند دنبال شود. این‌ها در ضمیمه ۳ (وضعیت HIV منفی یا ناشناخته) و ضمیمه ۴ (وضعیت HIV مثبت یا وضعیت HIV ناشناخته در مناطقی با عفونت HIV به صورت آندمیک یا بومی) ارائه می‌شوند. الگوریتم و فلوجارت‌ها بر اساس توصیه‌های جزء به جزء در این فصل است.

ملاحظات مهم که برای همه توصیه‌های غربالگری-و-درمان به کار گرفته می‌شوند

جمعیت هدف برای توصیه‌ها

توصیه‌ها در این دستورالعمل برای زنان با سن ۳۰ سال (سن توصیه شده برای شروع غربالگری) و بیشتر به دلیل در معرض خطر بالاتر بودن برای سرطان دهانه رحم به کار می‌رود. با این حال، میزان فایده قطعی در میان گروه‌های سنی متفاوت خواهد بود و ممکن است به زنان جوان‌تر و مسن‌تر بسته به خطر پایه CIN2+ در آن‌ها گسترش یابد. به جای به حداکثر رساندن تعداد آزمون‌های غربالگری در دوره زندگی یک زن، اولویت باید به غربالگری زنان با سن ۳۰-۴۹ سال داده شود. غربالگری حتی یک بار در طول عمر می‌تواند سودمند باشد. فواصل غربالگری ممکن است به منابع مالی، زیربنایی و منابع دیگر بستگی دارد.

برای زنان با وضعیت HIV مثبت، یا وضعیت HIV ناشناخته در مناطقی با عفونت HIV آندمیک بالا، به موارد زیر باید توجه کرد. اگر چه شواهد در مورد غربالگری و درمان برای پیشگیری از سرطان دهانه رحم برای زنان HIV مثبت نسبت به زنان HIV منفی و یا وضعیت HIV ناشناخته از کیفیت پایین‌تری برخوردار است، غربالگری سرطان سرویکس باید در دختران و زنان فعال از لحاظ جنسی به محض این که یک زن یا دختر تست HIV مثبت داشته باشد، انجام شود. محتوای تکمیلی، بخش A (وضعیت HIV منفی یا ناشناخته) و بخش B (وضعیت HIV مثبت و یا وضعیت HIV ناشناخته در مناطقی با عفونت HIV آندمیک بالا) شواهد و داوری برای هر توصیه ارائه می‌کند (این محتوا به صورت آنلاین در دسترس است).

ملاحظات برای آزمون‌های غربالگری

توصیه‌ها شامل استراتژی‌های مبتنی بر سه آزمون غربالگری است: HPV ($\geq 1.0 \text{ pg/ml}$ سطح برش)، سیتولوژی

(سطح برش ASCUS+، سلول‌های سنگفرشی آتیپیک یا غیرمعمول با اهمیت ناشناخته)، و VIA. VIA جهت استفاده در زنانی مناسب است که منطقه تغییر^۱ قابل مشاهده است (معمولاً در افراد جوان تر از ۵۰). به این دلیل که زمانی که یائسگی رخ می‌دهد، منطقه تغییر، که بیشتر ضایعات پیش سرطانی در آن اتفاق می‌افتد، مکرراً به داخل کانال اندوسرویکس پسروی کرده و مانع از قابل مشاهده شدن به طور کامل می‌شود.

ملاحظات برای درمان

برای تمامی توصیه‌های غربالگری و-درمان، کرایوتراپی برای زنانی با غربالگری مثبت و واجد شرایط برای کرایوتراپی درمان انتخابی اول است. وقتی زنان به عنوان فاقد شرایط برای کرایوتراپی ارزیابی شده‌اند، LEEP درمان جایگزین است. برای واجد شرایط بودن جهت کرایوتراپی دستورالعمل‌های ارائه شده در GEP-C4 به روز رسانی شده را دنبال کنید (۱۰): زنان با غربالگری مثبت واجد شرایط برای کرایوتراپی هستند در صورتی که تمام ضایعه قابل مشاهده باشد، محل اتصال سنگفرشی-استوانه‌ای قابل مشاهده باشد، و ضایعه بیشتر از ۷۵٪ اکتوسرویکس را پوشش ندهد. اگر ضایعه فراتر از پروپ کرایو مورد استفاده، یا داخل کانال اندوسرویکس گسترش یابد، بیمار واجد شرایط برای کرایوتراپی نبوده و LEEP گزینه جایگزین است.

قبل از درمان، تمامی زنانی که غربالگری مثبت با هر آزمونی داشته (اما مخصوصاً با یک تست HPV) باید تحت مشاهده با اسید استیک جهت تعیین واجد شرایط بودن برای کرایوتراپی قرار گرفته و ضایعات بزرگ یا کانسر سرویکس مشکوک خارج شود. VIA باید توسط یک فرد آموزش دیده انجام شود.

توجه کنید که در این توصیه‌ها تمایز بین (a) استفاده از VIA جهت تعیین واجد شرایط بودن برای درمان (یعنی کرایوتراپی در مقابل LEEP) و (b) استفاده از VIA به عنوان یک آزمون غربالگری جهت تعیین درمان یا عدم درمان. الف. در استراتژی غربالگری- و-درمان "آزمون HPV"، زنان HPV منفی درمان نمی‌شوند. زنانی که HPV مثبت هستند همگی تحت درمان قرار خواهند گرفت، و VIA برای تعیین واجد شرایط بودن برای درمان با کرایوتراپی یا LEEP استفاده می‌شود.

ب. در استراتژی "آزمون HPV با پیگیری توسط VIA"، زنان HPV منفی درمان نمی‌شوند. زنانی که HPV مثبت هستند همگی تحت VIA قرار می‌گیرند، که در این مورد به عنوان یک تست غربالگری دوم برای تعیین درمان استفاده می‌شود. زنانی که HPV مثبت، و VIA مثبت هستند همگی درمان خواهند شد، در حالی که زنانی که HPV مثبت و VIA منفی هستند تحت درمان قرار نمی‌گیرند.

فواصل غربالگری و پیگیری

فواصل ایده‌آل غربالگری در زیر برای همه استراتژی‌های غربالگری- و-درمان در ضمیمه ۳ و ۴ ارائه می‌شود. در زنانی که آزمون منفی در VIA یا سیتولوژی (پاپ اسمیر) دارند، فواصل غربالگری برای تکرار غربالگری باید هر سه تا پنج سال باشد، در زنانی که تست منفی در یک آزمون HPV دارند، غربالگری مجدد باید پس از یک فاصله حداقل ۵ سال انجام شود. زنانی که درمان دریافت کرده‌اند، باید غربالگری پیگیری پس از درمان در یک سال جهت

^۱ transformation zone

اطمینان از اثربخشی درمان داشته باشند. به ضمیمه ۳ برای فلوجارت‌ها جهت همه استراتژی‌ها برای زنان با وضعیت HIV منفی یا ناشناخته مراجعه کنید.

در زنان با وضعیت HIV مثبت، یا وضعیت HIV ناشناخته در مناطقی با عفونت HIV آندمیک بالا، در صورتی که آزمون غربالگری منفی است، فواصل غربالگری برای غربالگری مکرر باید در عرض ۳ سال باشد. زمانی که درمان دریافت کرده‌اند باید غربالگری پیگیری پس از درمان در یک سال جهت اطمینان از اثربخشی درمان داشته باشند. به ضمیمه ۴ برای فلوجارت‌ها جهت همه استراتژی‌ها برای زنان با وضعیت HIV مثبت یا وضعیت HIV ناشناخته در مناطقی با عفونت HIV آندمیک بالا مراجعه کنید.

توصیه‌های غربالگری - و- درمان

توصیه ۱. پانل تخصصی بر علیه استفاده از CKC به عنوان درمان در یک استراتژی غربالگری - و- درمان توصیه می‌کند. (توصیه موکد، شواهد ⊕⊖⊖⊖)


ملاحظات: استراتژی‌های غربالگری-و-درمان در نظر گرفته شده توسط پانل با CKC به عنوان درمان یک آزمون HPV، VIA، یا یک آزمون HPV و به دنبال آن VIA را به عنوان غربالگری وارد کردند. اگر چه فواید CKU در مقایسه با کرایوتراپی یا LEEP برای همه استراتژی‌های غربالگری-و-درمان مشابه بودند، مضرات CKU بیشتر بود. این توصیه برای زنان بدون توجه به وضعیت HIV به کار می‌رود. محتوای تکمیلی، بخش A و B را ببینید.

خلاصه شواهد:

شواهد با کیفیت پایین از مطالعات مشاهده‌ای روی هم ریخته شده نشان داد که عود CIN بعد از درمان با CKC ممکن است ۳٪ کمتر از عود پس از کرایوتراپی یا LEEP باشد. به هر حال، این تفاوت منجر به اختلافات مهم در بروز کانسر سرویکس یا مرگ و میر مرتبط با آن نمی‌شود (تفاوت ریسک ۰.۰۸٪). در مقابل، بروز خونریزی عمده که نیاز به بستری شدن یا انتقال خون داشته باشد، ممکن است بیشتر باشد (۱/۱۰۰۰) درمان شده با CKC در مقابل ۱/۱۰۰۰۰ با کرایوتراپی یا LEEP برای اغلب استراتژی‌های غربالگری-و-درمان) و خطر زایمان زودرس بعد از درمان با CKC ممکن است بیشتر از کرایوتراپی و LEEP باشد (نسبت خطر ۳.۴۱ در مقابل ۲.۰۰). خطرات افزایش یافته این عوارض به تمامی زنان درمان شده بدون توجه به این که آیا آن‌ها به طور درست یا نادرست برای داشتن CIN2+ طبقه‌بندی شده‌اند، اعمال می‌شود (به عبارت دیگر شامل زنان با نتایج مثبت کاذب است که به طور ناموفق درمان می‌شوند). این تفاوت‌ها مشابه با فواید و مضرات یافت شده به هنگام مدل سازی برای زنان با وضعیت HIV مثبت بود.


توصیه ۲. در صورتی که منابع اجازه دهند، پانل تخصصی یک استراتژی برای غربالگری با آزمون HPV و کرایوتراپی (یا LEEP در صورتی که واجد شرایط انجام کرایوتراپی نباشد) علاوه بر استراتژی غربالگری با VIA و کرایوتراپی (یا LEEP در صورتی که واجد شرایط نباشد) را توصیه می‌کند (توصیه مشروط،

شواهد ⊕⊖⊖⊖)

در صورت محدودیت منابع، جایی که غربالگری با آزمایش HPV امکان پذیر نباشد، پانل تخصصی استراتژی غربالگری با VIA و کرایوتراپی (یا LEEP در صورت عدم حائز شرایط بودن) علاوه بر استراتژی غربالگری با آزمون HPV و کرایوتراپی (یا LEEP در صورت عدم حائز شرایط بودن) را پیشنهاد می کند (توصیه مشروط،  شواهد)

ملاحظات: مزایای غربالگری- و- درمان با آزمون HPV یا VIA در مقایسه با عدم غربالگری، با وجود مضرات، کاهش سرطان و مرگ و میر ناشی از انجام HPV در مقایسه با VIA بیشتر است. دسترسی به آزمایش HPV وابسته به وجود منابع بوده و بنابراین پانل تخصصی پیشنهاد می کند که تست HPV بیشتر از VIA در صورت دسترسی بودن، مقرون به صرفه بودن، داشتن قابلیت اجرا و پایداری در طول زمان ارائه گردد. این توصیه برای تمام زنان صرفنظر از وضعیت HIV کاربرد دارد. محتوای تکمیلی در بخش‌های A و B را ببینید.

خلاصه‌ای از شواهد: شواهد با کیفیت پایین یا خیلی پائین نشان دادند که ممکن است عود کمتر موارد CIN2+ با استراتژی غربالگری- و- درمان با استفاده از آزمایش HPV (کمتر از ۳/۱۰۰۰) و همچنین سرطان سرویکس کمتر (کمتر از ۱/۱۰۰۰۰) و مرگ‌های کمتر (کمتر از ۶/۱۰۰۰۰۰) نسبت به استراتژی غربالگری با VIA وجود داشته باشد. این تفاوت‌ها بعلاوه از دست دادن تعداد کمتری از موارد CIN2+ با استراتژی آزمایش HPV در مقایسه با استراتژی VIA است (یعنی منفی کاذب کمتر). اختلاف در درمان بیش از حد ممکن است بطور نسبی کوچک باشد (۱۵۷۰۰۰ مورد با تست HPV در مقابل ۱۲۷۰۰۰ مورد با VIA در هر ۱۰۰۰۰۰۰ زن). تعداد موارد کانسر پیدا شده در غربالگری بار اول ممکن است بطور جزئی بیشتر از VIA باشد (۷/۱۰۰۰۰ بیشتر). ممکن است تعداد کم و یا هیچ اختلافی در عوارضی همچون خونریزی وسیع یا عفونت (بعنوان مثال ۱/۱۰۰۰۰۰ کمتر با استراتژی VIA) وجود نداشته باشد. این نتایج مشابه مزایا و مضرات در زمانی است که برای زنان با وضعیت HIV مدل سازی شده بود.

توصیه ۳. پانل تخصصی یک استراتژی برای غربالگری با آزمایش HPV و درمان با کرایوتراپی را (یا LEEP در صورتی که واجد شرایط انجام کرایوتراپی نباشد) علاوه بر استراتژی غربالگری با سیتولوژی و پیگیری با کولپوسکوپی (با یا بدون بیوپسی) و کرایوتراپی (یا LEEP در صورت واجد شرایط نبودن) توصیه می کند (توصیه مشروط،  شواهد)

ملاحظات: کاهش موارد کانسر و مرگ و میر مرتبط در تست HPV به تنهایی در مقایسه با سیتولوژی و پیگیری با کولپوسکوپی بطور جزئی بیشتر بود. گرچه ممکن است درمان بیش از حد جمعیت با شیوع بالای HPV و در نتیجه مضرات بیشتر و همچنین موارد کمتر سرطان در غربالگری بار اول با تست HPV دیده شود، منابع زیادی در برنامه‌های سیتولوژی برای کنترل کیفیت، آموزش و زمان انتظار مورد نیاز است. همچنین کولپوسکوپی اضافی نیازمند ویزیت برای بار دوم است. با این وجود در کشورهایی که استراتژی غربالگری مناسب / با کیفیت بالا و سیتولوژی

(ارجاع زنان با ASCUS یا نتایج بیشتر) و پیگیری با کولپوسکوپی در حال حاضر موجود است، هر دو تست HPV یا سیتولوژی و پیگیری با کولپوسکوپی می‌تواند استفاده گردد. محتوای تکمیلی در بخش‌های A و B را ببینید.

خلاصه‌ای از شواهد: به علت عدم وجود وی ا تعداد کم مطالعاتی که دقت تشخیصی سیتولوژی و پیگیری با کولپوسکوپی بعدی را با تست HPV مقایسه کند، تاثیر توالی تست‌ها با ترکیب اطلاعات تشخیصی از سیتولوژی و کولپوسکوپی محاسبه شد که نتیجه آن شواهدی با کیفیت پایین بود. برای استراتژی سیتولوژی و پیگیری با کولپوسکوپی (با یا بدون بیوپسی)، ما اطلاعات را در دو سناریو تجزیه و تحلیل کردیم: (۱) زنانی که با سیتولوژی مثبت، تنها تحت کولپوسکوپی قرار گرفتند (یعنی درمان بر اساس یافته‌های کولپوسکوپی بود)؛ و (۲) زنان با غربالگری مثبت سیتولوژی تحت کولپوسکوپی قرار گرفتند و سپس زنان با نتایج مثبت کولپوسکوپی تحت بیوپسی قرار گرفتند (یعنی درمان بر اساس نتایج بیوپسی بود). شواهد نشان دادند که ممکن است تعداد عود کمتر CIN2+ با استراتژی تست HPV (کمتر از ۳/۱۰۰۰) و همچنین سرطان سرویکس کمتر (کمتر از ۱/۱۰۰۰۰) و مرگ کمتر (کمتر از ۶/۱۰۰۰۰۰) نسبت به سیتولوژی و پیگیری با کولپوسکوپی وجود داشته باشد. این تفاوت‌ها بعلاوه از دست دادن نمونه‌های کمتر موارد CIN2+ با استراتژی تست HPV بود (یعنی منفی کاذب کمتر). با این وجود درمان بیش از حد ممکن است بطور جزئی در آزمایش HPV در مقایسه با سیتولوژی و پیگیری با کولپوسکوپی (بیشتر از ۷/۱۰۰ زنان) یا در موارد اندیکاسیون بیوپسی (بیشتر از ۱۰/۱۰۰ زنان) بیشتر اتفاق بیفتد که ممکن است بطور جزئی مشکلات بیشتری با استراتژی آزمایش HPV را سبب شود. تعداد موارد کشف شده سرطان در غربالگری بار اول ممکن است در استراتژی سیتولوژی و پیگیری با کولپوسکوپی بیشتر باشد (بیشتر از ۱/۱۰۰۰).

توصیه ۴. پانل تخصصی استراتژی غربالگری با VIA و درمان با کرایوتراپی (یا LEEP در صورتی که واجد شرایط انجام کرایوتراپی نباشد) علاوه بر استراتژی غربالگری با سیتولوژی و پیگیری با کولپوسکوپی (با یا بدون بیوپسی) و کرایوتراپی (یا LEEP در صورت واجد شرایط نبودن) را توصیه می‌کند (**توصیه مشروط**، ⊕⊖⊖⊖ **شواهد**)

ملاحظات: مزایا و معایب هر دو استراتژی غربالگری - و- درمان مشابه هستند، اما مضرات سیتولوژی و پیگیری با کولپوسکوپی با بیوپسی در صورت وجود اندیکاسیون، کمتر است. علیرغم درمان بیش از حد با VIA و موارد کشف شده کمتر کانسر در غربالگری بار اول، منابع بیشتری برای برنامه‌های سیتولوژی با کولپوسکوپی (با یا بدون بیوپسی) بعلاوه کنترل کیفیت، آموزش و زمان انتظار و همچنین نیاز به ویزیت برای بار دوم مورد نیاز است. توصیه برای VIA علاوه بر سیتولوژی و پیگیری با کولپوسکوپی می‌تواند در کشورهایی که در حال حاضر هر دو استراتژی را در نظر داشته و یادر کشورهایی که هر دو استراتژی در دسترس است، بکار برده شود. این توصیه‌ها برای زنان بدون در نظر گرفتن وضعیت HIV بکار برده می‌شود. محتوای تکمیلی در بخش‌های A و B را ببینید.

خلاصه‌ای از شواهد: به علت عدم وجود وی ا تعداد کم مطالعاتی که دقت تشخیصی سیتولوژی و پیگیری با کولپوسکوپی بعدی را با VIA مقایسه کند، تاثیر توالی تست‌ها با ترکیب اطلاعات تشخیصی از سیتولوژی و

کولپوسکوپی محاسبه شد که نتیجه آن شواهدی با کیفیت پایین بود. برای استراتژی سیتولوژی و پیگیری با کولپوسکوپی (با یا بدون بیوپسی)، ما اطلاعات را در دو سناریو تجزیه و تحلیل کردیم: (۱) زنانی که با سیتولوژی مثبت تنها تحت کولپوسکوپی قرار گرفتند (یعنی درمان بر اساس یافته های کولپوسکوپی بود)؛ و (۲) زنان با غربالگری مثبت سیتولوژی تحت کولپوسکوپی قرار گرفتند و سپس زنان با نتایج مثبت کولوسکوپی تحت بیوپسی قرار گرفتند (یعنی درمان بر اساس نتایج بیوپسی بود). شواهد نشان دادند که ممکن است اختلاف کم و یا عدم وجود تفاوت در موارد عود CIN2+، کانسر سرویکس و مرگ و میر مرتبط بین استراتژی ها وجود داشته باشد. با این وجود درمان بیش از حد ممکن است بطور جزئی در VIA در مقایسه با سیتولوژی و پیگیری با کولپوسکوپی بدون بیوپسی، بیشتر اتفاق بیفتد (بیشتر از ۱۱/۱۰۰ زنان) یا در موارد اندیکاسیون بیوپسی (بیشتر از ۱۸/۱۰۰ زنان) که ممکن است بطور جزئی مشکلات بیشتری با استراتژی VIA را سبب شود. موارد کشف شده سرطان در غربالگری بار اول ممکن است در استراتژی سیتولوژی و پیگیری با کولپوسکوپی (بیشتر از ۲/۱۰۰۰) در مقایسه با استراتژی VIA بیشتر باشد.


توصیه ۵. پائل تخصصی یک استراتژی برای غربالگری با آزمایش HPV و کرایوتراپی (یا LEEP در صورتی که واجد شرایط انجام کرایوتراپی نباشد) علاوه بر استراتژی غربالگری با آزمایش HPV و پیگیری با کولپوسکوپی (با یا بدون بیوپسی) و کرایوتراپی (یا LEEP در صورت واجد شرایط نبودن) را توصیه می کند

(توصیه مشروط، ⊕ ⊖ ⊖ ⊖ شواهد)

ملاحظات: کاهش موارد کانسر و مرگ و میر مرتبط با هر استراتژی، از مضرات و هزینه عدم غربالگری مهمتر و در بین هر دو استراتژی مشابه بود. گرچه درمان بیش از حد و در نتیجه مضرات با کولپوسکوپی اضافی (با یا بدون بیوپسی) کاهش می یابد، منابع زیادی در کولپوسکوپی بعلت افزایش نیاز به ارائه دهندگان خدمت با تجربه، کنترل کیفیت، زمان انتظار و پتانسیل برای بیشتر زنان بعلت از دست دادن نمونه ها در زمان پیگیری مورد نیاز خواهد بود. همچنین اضافه شدن کولپوسکوپی به تست HPV نیاز به ویزیت دوم دارد. در کشورهای بدون استراتژی غربالگری فعلی تست HPV و پیگیری با کولپوسکوپی توصیه نمی شود. این توصیه برای زنان صرفنظر از وضعیت HIV کاربرد دارد. محتوای تکمیلی در بخش های A و B را ببینید.

خلاصه ای از شواهد: به علت عدم وجود و یا تعداد کم مطالعاتی که دقت تشخیصی تست HPV و پیگیری با کولپوسکوپی بعدی را ارزیابی کند، تاثیر توالی تست ها با ترکیب اطلاعات تشخیصی از آزمایشات فردی محاسبه شد که نتیجه آن شواهدی با کیفیت پایین بود. برای استراتژی تست HPV و پیگیری با کولپوسکوپی (با یا بدون بیوپسی)، ما اطلاعات را در دو سناریو تجزیه و تحلیل کردیم: (۱) زنانی با تست HPV مثبت تنها تحت کولپوسکوپی قرار گرفتند (یعنی درمان بر اساس یافته های کولپوسکوپی بود)؛ و (۲) زنان با غربالگری مثبت HPV تحت کولپوسکوپی قرار گرفتند و سپس زنان با نتایج مثبت کولپوسکوپی تحت بیوپسی قرار گرفتند (یعنی درمان بر اساس نتایج بیوپسی بود). شواهد نشان دادند که ممکن است اختلاف کم و یا عدم وجود تفاوت در موارد عود CIN2+، کانسر سرویکس و مرگ و میر مرتبط بین استراتژی ها وجود داشته باشد. با این وجود درمان بیش از حد

ممکن است بطور جزئی در تست HPV در مقایسه با تست HPV و پیگیری با کولپوسکوپی بدون بیوپسی (بیشتر از ۵/۱۰۰ زنان) یا در موارد اندیکاسیون بیوپسی (بیشتر از ۱۲/۱۰۰ زنان) بیشتر اتفاق بیفتد که ممکن است بطور جزئی مشکلات بیشتری با استراتژی تست HPV را سبب شود. موارد کشف شده سرطان در غربالگری بار اول ممکن است در استراتژی تست HPV و پیگیری با کولپوسکوپی (بیشتر از ۱/۱۰۰۰) در مقایسه با تست HPV به تنهایی بیشتر باشد.

توصیه ۶. پانل تخصصی یک استراتژی برای غربالگری با آزمایش HPV و پیگیری با VIA و درمان باکرایوتراپی (یا LEEP در صورتی که واجد شرایط انجام کرایوتراپی نباشد) یا استراتژی غربالگری با آزمایش HPV و کرایوتراپی (یا LEEP در صورت واجد شرایط نبودن) را توصیه می‌کند (توصیه مشروط،  شواهد)

ملاحظات: کاهش موارد کانسر و مرگ و میر مرتبط، در آزمایش HPV بعنوان یک تست غربالگری منفرد نسبت به آزمایش HPV و پیگیری با VIA بیشتر بود و این کاهش حتی در زنان HIV مثبت بیشتر بود. با این وجود درمان بیش از حد ممکن است اتفاق افتاده و بنابراین مضرات بالقوه بیشتری با غربالگری - و- درمان در زمانی که آزمایش HPV بعنوان یک تست غربالگری منفرد انجام می‌شود، اتفاق بیفتد. در مورد اثرات آزمایش HPV و پیگیری با VIA و اینکه VIA بعد از آزمایش HPV چگونه انجام می‌گیرد نیز شبهاتی وجود دارد زیرا شواهد مستقیمی در این باره وجود ندارد. همچنین پتانسیل برای منابع اضافی نیاز است تا زنان را برای انجام VIA دنبال یک تست مثبت HPV ارجاع دهند و نیاز به ویزیت دوم برای انجام VIA و نیاز به آموزش بیشتر برای انجام هر دو تست وجود دارد. به این دلایل هر دو استراتژی یعنی آزمایش HPV و پیگیری با VIA و یا تست HPV به تنهایی توصیه می‌شود و بستگی به شرایط دارد. بایستی توجه شود که مزایای تست HPV به تنهایی در زنان HIV نسبت به مضرات آن برجسته تر است. محتوای تکمیلی در بخش‌های A و B را ببینید.

خلاصه‌ای از شواهد: به علت عدم وجود و یا تعداد کم مطالعاتی که دقت تشخیصی تست HPV و پیگیری با VIA را ارزیابی کند، تاثیر توالی تست‌ها با ترکیب اطلاعات تشخیصی از آزمایش HPV به تنهایی و VIA به تنهایی محاسبه شد که نتیجه آن شواهدی با کیفیت پایین بود. این شواهد نشان دادند که ممکن است افزایش جزئی در موارد عود+ CIN2 با تست HPV و پیگیری با VIA (بیشتر از ۴/۱۰۰۰ زنان) و همینطور سرطان سرویکس بیشتر (بیشتر از ۱/۱۰۰۰۰ زنان) و مرگ بیشتر (بیشتر از ۷/۱۰۰۰۰۰ زنان) نسبت به تست HPV به تنهایی وجود داشته باشد. تفاوت‌ها به دلیل میزان بیشتر از دست دادن نمونه‌های CIN2+ در تست HPV و پیگیری با VIA نسبت به تست HPV به تنهایی بود (بیشتر از ۶/۱۰۰۰). تعداد موارد کانسر کشف شده در غربالگری بار اول ممکن است بطور جزئی در تست HPV و پیگیری با VIA بیشتر باشد (بیشتر از ۷/ ۱۰۰۰۰) و ممکن است بعلاوه میزان مثبت کاذب کمتر تست HPV و پیگیری با VIA تعداد کمی از زنان درمان غیرضروری بگیرند (کمتر از ۱/۱۰). اگر تعداد کمتری از

زنان درمان غیرضروری بگیرند، منابع کمتری استفاده شده و عوارض ناشی از تست HPV و پیگیری با VIA کمتر خواهد بود.

با این وجود این نتایج زمانی که برای زنان HIV مثبت مدل سازی شود، برجسته تر می‌شود.. ممکن است تفاوت بزرگی در مزایا و مضرات وجود داشته باشد.

شواهد برای زنان با وضعیت HIV مثبت نشان داد که حتی احتمالاً میزان بیشتر عود CIN2+ با تست HPV و پیگیری با VIA (بیشتر از ۲۲/۱۰۰۰) و همچنین سرطان سرویکس بیشتر (بیشتر از ۱۷/۱۰۰۰۰ زنان) و مرگ بیشتر (بیشتر از ۱۲/۱۰۰۰۰۰ زنان) نسبت به تست HPV به تنهایی وجود داشته باشد. با این وجود تعداد کمتری از زنان (کمتر از ۱/۱۰) زمانی که استراتژی تست HPV و پیگیری با VIA دریافت کردند، درمان غیرضروری گرفتند که نتیجه آن نیاز به منابع کمتر برای درمان غیرضروری و عوارض کمتر بود.

توصیه ۷. پائل تخصصی یک استراتژی برای غربالگری با آزمایش HPV و پیگیری با VIA و کرایوتراپی را (یا LEEP در صورتی که واجد شرایط انجام کرایوتراپی نباشد) علاوه بر استراتژی غربالگری با VIA و



کرایوتراپی (یا LEEP در صورت واجد شرایط نبودن) توصیه می‌کند (توصیه مشروط).

شواهد)

ملاحظات: کاهش موارد کانسر و مرگ و میر مرتبط، در آزمایش HPV بعنوان یک تست منفرد نسبت به آزمایش HPV و پیگیری با VIA و یا VIA به تنهایی از نظر عوارض برجسته تر بود. با این وجود مضرات ممکن است در موارد استفاده از VIA به تنهایی بیشتر باشد که ممکن است بعلت درمان بیش از حد باشد. اگرچه بطور جزئی تعداد بیشتری از موارد کانسر ممکن است در غربالگری بار اول به روش VIA به تنهایی کشف شود، این توصیه بعلت هزینه‌های نامعلوم مهیاسازی توالی دو تست (آزمایش HPV و پیگیری با VIA) علاوه بر تست VIA به تنهایی، بستگی به وضعیت دارد. در کشورهایی که تست HPV در دسترس نیست، ما غربالگری با VIA به تنهایی را توصیه می‌کنیم. این توصیه برای زنان صرفنظر از وضعیت HIV کاربرد دارد. محتوای تکمیلی در بخش‌های A و B را ببینید.

خلاصه‌ای از شواهد: به علت عدم وجود مطالعاتی که دقت تشخیصی تست HPV و پیگیری با VIA را ارزیابی کند، تاثیر توالی تست‌ها با ترکیب اطلاعات تشخیصی از آزمایش HPV به تنهایی و VIA به تنهایی محاسبه شد که نتیجه آن شواهدی با کیفیت پایین بود. این مدارک نشان دادند که اختلافی در موارد عود CIN2+، کانسر سرویکس و مرگ و میر مرتبط بین استراتژی استفاده از تست HPV و پیگیری با VIA و استراتژی استفاده از VIA به تنهایی وجود ندارد. این احتمالاً بعلت اختلاف کوچک نسبی در تعداد موارد از دست رفته CIN2+ در بین دو استراتژی بود. گرچه تعداد موارد کانسر کشف شده در غربالگری بار اول ممکن است بطور جزئی در تست VIA به تنهایی بیشتر باشد (بیشتر از ۷/۱۰۰۰۰)، ممکن است تعداد کمی از زنان بعلت میزان مثبت کاذب بالاتر تست VIA به تنهایی، درمان غیرضروری بگیرند (کمتر از ۱/۱۰) (متحمل استفاده از منابع بیشتر برای درمان بیش از حد می‌شوند). درمان

بیش از حد همچنین ممکن است ناشی از عوارض بیشتر VIA به تنهایی باشد. این نتایج مشابه مزایا و مضرات پیدا شده در مواردی بود که برای زنان HIV مثبت مدل‌سازی شدند.

توصیه ۸. پانل تخصصی یک استراتژی برای غربالگری با آزمایش HPV و پیگیری با VIA و درمان با کرایوتراپی را (یا LEEP در صورتی که واجد شرایط انجام کرایوتراپی نباشد) علاوه بر استراتژی غربالگری با سیتولوژی و پیگیری با کولپوسکوپی (با یا بدون بیوپسی) و کرایوتراپی (یا LEEP در صورت واجد شرایط نبودن) توصیه می‌کند (توصیه مشروط، ⊕ ⊖ ⊖ ⊖ شواهد)

ملاحظات: مزایای دو استراتژی غربالگری- و - درمان مشابه هستند. با این وجود ممکن است منابع زیادی در برنامه‌های سیتولوژی برای کنترل کیفیت، آموزش و زمان انتظار مورد نیاز باشد.

کولپوسکوپی اضافی نیازمند ویزیت دوم است. این توصیه برای زنان صرفنظر از وضعیت HIV کاربرد دارد. محتوای تکمیلی در بخش‌های A و B را ببینید.

خلاصه‌ای از شواهد: به علت عدم وجود و یا تعداد کم مطالعاتی که دقت تشخیصی سیتولوژی و پیگیری با کولپوسکوپی را ارزیابی کرده و با تست HPV و پیگیری با VIA مقایسه کند، تاثیر توالی تست‌ها با ترکیب اطلاعات تشخیصی از آزمایش HPV به تنهایی و VIA به تنهایی محاسبه شد که نتیجه آن شواهدی با کیفیت پایین بود. برای استراتژی سیتولوژی و پیگیری با کولپوسکوپی (با یا بدون بیوپسی) ما اطلاعات را در دو سناریو تجزیه و تحلیل کردیم: (۱) زنانی با سیتولوژی مثبت تنها تحت کولپوسکوپی قرار گرفتند (یعنی در مان بر اساس یافته‌های کولپوسکوپی بود)؛ و (۲) زنان با غربالگری مثبت سیتولوژی تحت کولپوسکوپی قرار گرفتند و سپس زنان با نتایج مثبت کولپوسکوپی تحت بیوپسی قرار گرفتند (یعنی درمان بر اساس نتایج بیوپسی بود). شواهد نشان دادند که ممکن است اختلاف کم و یا عدم وجود تف اوت در موارد عود CIN2+، کانسر سرویکس و مرگ و میر مرتبط بین استراتژی‌ها وجود داشته باشد. همچنین ممکن است اختلاف کم یا عدم وجود تفاوتی در موارد درمان بیش از حد در بین دو استراتژی وجود داشته باشد. تعداد موارد کانسر کشف شده در غربالگری بار اول ممکن است بطور جزئی ی بیشتر از استراتژی سیتولوژی و پیگیری با کولپوسکوپی باشد (بیشتر از ۲/۱۰۰۰).

توصیه ۹. پانل تخصصی یک استراتژی برای غربالگری با آزمایش HPV و پیگیری با VIA و درمان با کرایوتراپی را (یا LEEP در صورتی که واجد شرایط انجام کرایوتراپی نباشد) علاوه بر استراتژی غربالگری با آزمایش HPV و پیگیری با کولپوسکوپی (با یا بدون بیوپسی) و کرایوتراپی (یا LEEP در صورت واجد شرایط نبودن) توصیه می‌کند (توصیه مشروط، ⊕ ⊖ ⊖ ⊖ شواهد)

ملاحظات: کاهش موارد کانسر و مرگ و میر مرتبط غربالگری- و - درمان در آزمایش HPV و پیگیری با کولپوسکوپی (با یا بدون بیوپسی) ممکن است بطور جزئی در مقایسه با تست HPV و پیگیری با VIA بیشتر باشد.

پانل موافق است که مزایای هر استراتژی از مضرات و هزینه‌ها برجسته تر است. با این وجود تفاوت در هزینه‌ها در بین دو استراتژی نامشخص است. ممکن است منابع زیادی برای کولپوسکوپی بعلت افزایش نیاز به کارکنان آموزش دیده، کنترل کیفیت، زمان انتظار و پتانسیل برای از دست دادن پیگیری اکثر زنان، مورد نیاز باشد. همچنین نامشخص است که آیا زنان تفاوتی بین VIA و کولپوسکوپی را درک خواهند کرد، با این وجود، یک بیوپسی در حین کولپوسکوپی ممکن است کمتر از VIA قابل پذیرش باشد. این توصیه برای زنان صرفنظر از وضعیت HIV کاربرد دارد. محتوای تکمیلی در بخش‌های A و B را ببینید.

خلاصه‌ای از شواهد: به علت عدم وجود و یا تعداد کم مطالعاتی که دقت تشخیصی هر دو استراتژی را ارزیابی کند، اثرات استراتژی‌ها با ترکیب اطلاعات تشخیصی از هر کدام از تست‌ها محاسبه شد که نتیجه آن شواهدی با کیفیت پایین بود. برای استراتژی HPV و پیگیری با کولپوسکوپی (با یا بدون بیوپسی) ما اطلاعات را در دو سناریو تجزیه و تحلیل کردیم: (۱) زنانی با غربالگری مثبت HPV تنها تحت کولپوسکوپی قرار گرفتند (یعنی درمان بر اساس یافته‌های کولپوسکوپی بود)؛ و (۲) زنان با غربالگری مثبت HPV تحت کولپوسکوپی قرار گرفتند و سپس زنان با نتایج مثبت کولپوسکوپی تحت بیوپسی قرار گرفتند (یعنی درمان بر اساس نتایج بیوپسی بود). شواهد نشان دادند که ممکن است تعداد کمی از موارد عود CIN2+ در تست HPV و پیگیری با کولپوسکوپی بدون بیوپسی (کمتر از ۳/۱۰۰۰ و با بیوپسی (کمتر از ۴/۱۰۰۰) و همچنین موارد کمتری از کانسر سرویکس (کمتر از ۱/۱۰۰۰۰ با یا بدون بیوپسی) و مرگ کمتر (کمتر از ۶/۱۰۰۰۰۰ با یا بدون بیوپسی) نسبت به تست HPV و پیگیری با VIA وجود داشته باشد. این تفاوت‌ها بعلت از دست دادن موارد CIN2+ در استراتژی تست HPV و پیگیری با کولپوسکوپی در مقایسه با استراتژی تست HPV و پیگیری با VIA (یعنی منفی کاذب کمتر) بود. با این وجود درمان بیش از حد ممکن است در تست HPV و پیگیری با کولپوسکوپی بدون بیوپسی نسبت به تست HPV و پیگیری با VIA بیشتر باشد (بیشتر از ۷/۱۰۰ زنان). ممکن است تفاوت کم یا عدم وجود تفاوت بین استراتژی‌ها در تعداد موارد یافت شده کانسر در غربالگری بار اول وجود داشته باشد.

۴. شکاف تحقیقاتی و ملاحظات بیشتر

بهترین مدرک برای ارزیابی اثرات استراتژی غربالگری - و - درمان از مطالعات کارآزمایی بالینی که در آن زنان بطور تصادفی در یک یا سایر استراتژی‌های غربالگری - و - درمان قرار گرفته و سپس تمام زنان غربالگری شده پیگیری شده و نتایج مهم بهداشتی بیمار - مثل موارد عود CIN - سرطان سرویکس و عوارض درمان - اندازه‌گیری می‌شود، حاصل می‌گردد. ما مطالعات کارآزمایی بالینی محدودی برای ارزیابی استراتژی غربالگری - و - درمان و نتایج مهم - بیمار را شناسایی کردیم.

بطور اختصاصی مطالعات خیلی کمی وجود دارد که استراتژی‌هایی رتبه‌بندی بالینی GDG (بعنوان مثال تست HPV و پیگیری با VIA) را ارزیابی کند. در واقع کارآزمایی‌های بالینی یا سایر مطالعات کمی پیدا شدند که توالی تست‌ها مثل تست HPV و پیگیری با VIA را ارزیابی کنند. همچنین مطالعات کمی پیدا شدند که دقت تست‌های تشخیصی یا نتایج بیمار را در زنان HIV مثبت یا در معرض خطر HIV گزارش کنند.

برخی نگرانی‌ها در مورد استفاده از برنامه‌های سیتولوژی در مناطق با سیستم بهداشتی نه چندان قوی، منابع محدود و یا در مواردی که تضمین کیفیت حفظ نمی‌شود، وجود دارد. ایجاد برنامه‌های سیتولوژی در شرایط درآمد پایین و متوسط مشکل بوده و خواهد ماند. تضمین کیفیت برای اطمینان از نتایج دقیق و قابل تکرار حاصله در برنامه‌های سیتولوژی نیاز به منابع انسانی و مالی بیشتری نسبت به سایر استراتژی‌های غربالگری داشته و علاوه بر این، نتایج سیتولوژی به سرعت در دسترس نیست، در نتیجه احتمال از دست دادن زنان جهت پیگیری وجود دارد که مزایای برنامه‌های مبتنی بر غربالگری سیتولوژی را کاهش می‌دهد. سیتولوژی و پیگیری با کولپوسکوپی (با یا بدون بیوپسی) در این مرور متون نشان داده نشده تا منجر به نتایج بهتر در مقایسه با سایر استراتژی‌های غربالگری برای پیشگیری از کانسر سرویکس شود. استفاده از تست‌های غربالگری دیگر مثل تست HPV قبل از سیتولوژی همچنین در این مقاله مروری نشان داده نشده است یا برای این توصیه‌ها مدل‌سازی نشده است.

اگرچه ارزش بالقوه الگوریتم غربالگری - و - درمان متمرکز بر تست HPV و پیگیری با سیتولوژی مورد علاقه برخی کارکنان در این منطقه نیست، پانل تخصصی این الگو ریتم را برای رتبه بندی در میان سئوالات PICO^۱ بعنوان بخشی از فرایند آماده‌سازی این دستورالعمل خیلی کافی نمی‌داند (جمعیت، مداخله، مقایسه، نتایج). این بطور عمده از این حقیقت ناشی می‌شود که برای مخاطبینی که احتمالاً از این دستورالعمل بهره بیشتری برده‌اند، پانل تخصصی احساس کرد که سئوالات مربوط به سیتولوژی جهت راهنمایی، مشابه سئوالات مرتبط با HPV و VIA به همراه کرایوتراپی تریپی نبودند. دلیل دیگر این بود که در بین پانل تخصصی در مورد اینکه افزودن یک برنامه سیتولوژی می‌تواند سبب محدودیت معنی داری در هدف ایجاد لینک سریع بین آزمایش و درمان شود، اتفاق نظر وجود داشت. بنابراین شواهد بر پایه سئوال در مورد تست HPV و پیگیری با سیتولوژی توسعه نیافت و در این الگوریتم توصیه‌ای برای آن صورت نگرفت و در حال حاضر پیشنهاد نمی‌شود. از زمانی که مطالعات قابل دسترسی که مقایسه دقیق بین بعنوان مثال یک آزمایش HPV/سیتولوژی و آزمایش VIA/HPV (یا برعکس) آماده کنند و سپس بتوانند در تجزیه و تحلیل GRADE تمرکز کنند، می‌توانند تولید توصیه‌های مبتنی بر شواهد کند.

این توصیه‌ها برای ایجاد تمایز بین استفاده از VIA بعنوان یک روش تعیین واجد شرایط بودن درمان باکرایوتراپی یا LEEP و استفاده از VIA برای تعیین درمان یا عدم درمان بکار می‌رود (توضیحات بخش ۳ در زیر ملاحظات برای درمان را ببینید). زمانی که VIA بدنبال یک آزمایش HPV مثبت استفاده می‌شود، زنان فقط زمانی درمان می‌شوند که VIA نیز مثبت باشند. با این وجود مطالعات کمی که دقت تشخیصی تمامی این تست‌ها را ارزیابی کند یا نتایج مهم بیمار بعد از انجام این توالی از تست‌ها را بررسی کند، وجود ندارد. همچنین مطالعه‌ای که نتایج استفاده از VIA برای تعیین واجد شرایط بودن انجام کرایوتراپی را ارزیابی کند، وجود ندارد.

GDG همچنین تمایزی بین استفاده از یافته‌های کولپوسکوپی در مقابل نتایج کولپوسکوپی و بیوپسی در صورت وجود اندیکاسیون قائل شده است.

^۱ population, intervention, comparison, outcome

سابقاً زنی که در تست غربالگری اول مثبت بود، فقط در صورتی درمان می‌شد که در دید با کولپوسکوپی از نظر وجود ضایعه مثبت باشد. با این وجود بعداً کولپوسکوپی مثبت با بیوپسی پیگیری شد و فقط زنان با بیوپسی مثبت درمان شدند (در اصل استراتژی غربالگری - و - درمان نبود). دوباره این توالی از تست‌ها در کارآزمایی‌های بالینی ارزیابی یا مقایسه نشد و شواهد در دسترسی از مطالعات آزمون دقت تشخیص وجود ندارد.

بنابراین مدل سازی برای تعیین اینکه آیا حذف مرحله نمونه برداری از استراتژی همچنان منافع خالص مشابه داشته، در حالی که کاهش استفاده از منابع وجود دارد، صورت گرفت.

بعلت اینکه کارآزمایی‌های بالینی کمی استراتژی غربالگری - و - درمان را ارزیابی کرده‌اند، MG از یک مدل استفاده کرد. بنابراین نیاز به اطلاعاتی در مورد خطرت پایه و تاریخچه طبیعی بیماری دارد. اطلاعات برای پیشرفت طبیعی و پسرقت CIN در بین زنان در بسیاری از گروه‌های سنی و برای زنان با وضعیت مثبت HIV کاملاً نامشخص است. در حالی که موضوعات اخلاقی بایستی در نظر گرفته شود که این احتمال وجود دارد که مطالعات برای پیگیری زنان در مدت زمان طولانی وجود دارد. بعلت فقدان چنین اطلاعاتی، چالشی برای تعیین سن شروع غربالگری و اتمام آن وجود داشت و اینکه هر چند وقت یک بار بایستی غربالگری شروع شود. سوالات بی‌پاسخ زیادی در مورد زنان ۳۵-۲۰ ساله و زنان بالای ۵۰ سال و فاصله مناسب پیگیری بعد از درمان وجود داشت. هنوز توصیه‌ها در این دستورالعمل بر اساس مدل سازی سناریویی است که نشان دهد کدام گروه سنی، کدام توالی غربالگری و چه فاصله زمانی پیگیری بیشترین تاثیر را در مورتالیتته کانسر سرویکس دارد. اخیراً GDG نتایج استراتژی‌های غربالگری - و - درمان که برای تصمیم‌گیری مهم است را مشخص و اولویت بندی کرده است. برای بسیاری از این نتایج شواهد با کیفیت پایین و یا خیلی پایین وجود دارد و فقط شواهد غیرمستقیم وجود دارد. در واقع GDG مشخص کرد که نتایج باروری و تولیدمثل بعنوان یک نگرانی برای بسیاری از زنان وجود دارد. همچنین نگرانی در مورد انتقال HIV وجود دارد که مطالعات کمی پیامدهای آن را سنجش کرده‌اند. همچنین سایر مزایای غربالگری مانند شناسایی عفونت‌های منتقل شونده از طریق جنسی یا شناسایی کانسر سرویکس که وابسته به آزما یشات استفاده شده جهت غربالگری بود (بعنوان مثال آزمایش HPV در مقابل VIA) بوسیله GDG مشخص شد. با این وجود این فواید در حال حاضر بطور قطعی در این مطالعات اندازه‌گیری نشده است.

۵. استفاده از دستورالعمل

انتشار دستورالعمل

این دستورالعمل بصورت آنلاین در پایگاه داده‌های کتابخانه سازمان جهانی بهداشت در دسترس است و به صفحه وب بهداشت جنسی و باروری WHO و کتابخانه بهداشت باروری WHO که یک ژورنال مروری الکترونیک است، لینک خواهد شد ۱۷. انتشارات همچنین در UNDP/UNFPA/UNICEF/World Bank، برنامه ویژه تحقیق، توسعه آموزش و پژوهش در فصلنامه علمی پژوهشی باروری انسان (HRP)، بهداشت باروری به روز رسانی شده WHO ۲۸، که به دست بیش از ۲۰۰۰ مشترک و سازمان‌های متعدد که ما با آن‌ها کار می‌کنیم، می‌رسد. بسیاری از این سازمان‌ها نیز کپی از این اعلام را در خبرنامه خود خواهند داشت.

دستورالعمل‌های چاپ شده بصورت رایگان و اجباری در بین مشترکین انتشارات WHO و به لیست آدرس پستی WHO (مدیران ارشد وزارت بهداشت، وزرای بهداشت و مدیر کلی بهداشت، کتابخانه‌های سرمایه‌گذاری کننده برای نشریات WHO، افسران رابط / نمایندگان WHO، کتابخانه WHO/HQ، دفاتر منطقه‌ای WHO و کتابخانه‌های خارج از سایت دفتر)، دریافت کنندگان آزاد غیر اجباری اضافی (مقامات ملی شایسته برای بهداشت جنسی و باروری، برنامه‌های کنترل سرطان، مراکز تحقیقاتی ملی در بهداشت باروری و مراکز همکار WHO) کارکنان WHO در ستاد، منطقه‌ای و دفاتر کشور و جاهای دیگر، سازمان‌های غیر دولتی، جوامع پزشکی در رابطه با سرطان کنترل و/یا بهداشت جنسی و باروری، مجلات علمی (از جمله مجله پزشکی عمومی و مجلات و نشریات تخصصی در بهداشت جنسی و باروری و سرطان)، سازمان‌های بین‌المللی و اهدا کنندگان، اهدا کنندگان بالقوه، ناشران بالقوه از نسخ ترجمه شده و همچنین تمام کسانی که به مستند سازی کمک می‌کنند، توزیع خواهند شد. دعوت نامه کنفرانس برای بحث و ارائه دستورالعمل‌ها مورد قبول واقع خواهد شد. کنفرانس‌های منطقه‌ای در حال حاضر در آمریکا و آفریقا برای ارائه توصیه‌های جدید به تعدادی از سهامداران درگیر در برنامه ریزی برنامه ملی در سال ۲۰۱۳ برنامه‌ریزی شده است. سایر مناطق در سال ۲۰۱۴ تحت پوشش قرار می‌گیرند. در صورت درخواست از دفاتر منطقه‌ای، کشورها برای انطباق با دستورالعمل با توجه به نیازهای خاص کشور خود و برای ادغام محتوا با دستورالعمل‌های ملی موجود پشتیبانی می‌شوند. به منظور انطباق با محتوای اپیدمیولوژیک ملی، فرهنگی، اجتماعی و اقتصادی با سازمان‌های منطقه‌ای، کارگاه‌های آموزشی زیر منطقه‌ای و در سطح کشور در مورد هر یک از توصیه‌ها بحث انجام خواهد شد.

¹ The WHO Library database is available at <http://www.who.int/library/databases/en/>; WHO's Sexual and Reproductive Health web page is available at <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/cancers/en/index.html>; WHO's RHL is available at: <http://apps.who.int/rhl/en/>.

² A subscription to HRP's *WHO Reproductive Health Update* can be requested at <http://www.who.int/reproductivehealth/RHUpdate/en/index.html>

در ابتدا، دستورالعمل‌های موجود فقط به زب ان انگلیسی در دسترس بوده و ترجمه موضوع بر اساس در دسترس بودن منابع مالی توسعه خواهد یافت. ترجمه به زبان‌های غیر از زبان سازمان ملل متحد و انتشار در این زبان توسط اشخاص ثالث مورد تشویق قرار خواهد گرفت.

ارزیابی دستورالعمل

تعداد دانه‌ها از وب سایت WHO سایت‌های (دفتر مرکزی و منطقه‌ای) به عنوان شاخص‌های مورد علاقه در این دستورالعمل استفاده خواهد شد. ما در حال کار با دفاتر منطقه‌ای WHO برای نظارت بر درخواست از کشورها برای کمک فنی برای استفاده از این دستورالعمل هستیم. برای این هدف، جلسات برای ذینفعان ملی در کشور سازماندهی شده و بازخورد در مورد وضوح، امکان پذیر بودن و سودمندی توصیه‌ها ثبت خواهد شد. ما همچنین بر ادارات منطقه‌ای و اینکه چند کشور توصیه‌هایشان را بر اساس انتشار این توصیه‌های جدید برای غربالگری و درمان عوض کرده‌اند نظارت خواهیم کرد.

به روز رسانی دستورالعمل

GDG کار با WHO را در شیوه‌ای موقت ادامه خواهد داد، بنابراین شکاف‌های شناسایی شده تحقیق در طول فرایند، می‌تواند اشاره شود. علاوه بر این، شواهد منتشر شده در روش‌های غربالگری و درمان جدید باید بررسی شود به طوری که به روز رسانی این توصیه‌ها بایستی بی‌درنگ صورت گیرد. ما پیش‌بینی می‌کنیم که در حدود پنج سال پس از انتشار این توصیه‌ها شواهد جدید کافی برای به روزرسانی اطلاعات موجود و اضافه نمودن موارد بالقوه دیگر در دسترس خواهد بود.

منابع :

1. Arbyn M et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*, 2012, 30 Suppl 5: F88–99.
2. De Vuyst H et al. Prevalence and determinants of human papillomavirus infection and cervical lesions in HIV-positive women in Kenya. *British Journal of Cancer*, 2012, 107(9):1624–1630.
3. Denny L et al. Human papillomavirus infection and cervical disease in human immunodeficiency virus-1-infected women. *Obstetrics & Gynecology*, 2008, 111(6):1380–1387.
4. Joshi S et al. Screening of cervical neoplasia in HIV-infected women in India. *AIDS*, 2013, 27(4):607–615.
5. Zhang HY et al. HPV prevalence and cervical intraepithelial neoplasia among HIV-infected women in Yunnan Province, China: a pilot study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2012, 13(1):91–96.
6. Santesso N et al.; World Health Organization Steering Committee for Recommendations on Use of Cryotherapy for Cervical Cancer Prevention. World Health Organization Guidelines: use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2012, 118(2):97–102.
7. *WHO guidelines: use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia*. Geneva, World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research, 2011 (<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/9789241502856/en/>, accessed 24 October 2013).
8. *WHO guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2–3 and glandular adenocarcinoma in situ: Cryotherapy, large loop excision of the transformation zone (LEEP/LLETZ), and cold knife conization*. Geneva, World Health Organization (in process).
9. Sellors JW, Sankaranarayanan R. *Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a beginner's manual*. France, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 2003 <http://screening.iarc.fr/doc/Colposcopymanual.pdf>, accessed 24 October 2013).
10. *Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice (C4-GEP)*. Geneva, World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research and Department of Chronic Diseases and Health Promotion, 2006 (<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/9241547006/en/>, accessed 20 August 2013).
11. *WHO handbook for guideline development*. Geneva, World Health Organization, 2010 (http://www.who.int/hiv/topics/mtct/grc_handbook_mar2010_1.pdf, accessed 6 August 2013).
12. *WHO handbook for guideline development*. Geneva, World Health Organization, 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75146/1/9789241548441_eng.pdf, accessed 6 August 2013).

13. Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, updated March 2011 (www.cochrane-handbook.org, accessed 6 August 2013).
14. Guyatt GH et al.; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 2008, 336:924–926.
15. Schünemann HJ et al.; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*, 2008, 336:1106–1110.
16. Bradley J et al. Women’s perspectives on cervical screening and treatment in developing countries: experiences with new technologies and service delivery strategies. *Women and Health*, 2006, 43(3):103–121.
17. Melnikow J et al. Management of the low-grade abnormal Pap smear: what are women’s preferences? *Journal of Family Practice*, 2002, 51(10):849–855.
18. Frederiksen ME, Lynge E, Rebolj M. What women want. Women’s preferences for the management of low-grade abnormal cervical screening tests: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2012, 119(1):7–19.
19. Chirenje ZM et al. A randomised clinical trial of loop electrosurgical excision procedure (LEEP) versus cryotherapy in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2001, 21(6):617–621.
20. *WHO cervical cancer prevention and control costing tool (C4P)*. Geneva, World Health Organization, 2012 (http://www.who.int/nuvi/hpv/cervical_cancer_costing_tool/en/index.html, accessed 24 October 2013).

ضمیمه ۱: اظهار منافع

از ۵۴ کارشناس شرکت کننده در این تحقیق، ۱۵ نفر منافع مربوط به سرطان سرویکس را اذعان نمودند. اگرچه همه‌ی منافع مخصوصاً با غربالگری و درمان سرطان سرویکس مرتبط نیستند، با وجود این در متن زیر به طور خلاصه آورده شده‌اند.

Marc Arbyn was invited by the European Research Organisation on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) to speak at its 2011 conference in Lisbon. EUROGIN covered his travel and lodging expenses. EUROGIN is an organization that promotes and develops, at the level of the European region, research, training, screening, prevention and information concerning genital infections, pre-cancers and cancers in women. EUROGIN conferences are financially supported by a range of pharmaceutical companies with an interest in cervical cancer.

Paul Blumenthal was the principal investigator of an operations research study conducted by the Department of Obstetrics and Gynecology at Stanford University School of Medicine to evaluate the feasibility and acceptability of introducing a new rapid HPV test (careHPV) manufactured by Qiagen for low- and middle-income settings. Qiagen lent the equipment and provided the tests for this research.

John-Paul Bogers is employed by the University of Antwerp and acts as a consultant for SonicHealthcare Benelux to perform clinical pathology work and validate new technologies in the field of treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN). SonicHealthcare Benelux is a commercial laboratory that inter alia performs cervical cancer (cytology and HPV) screening. Bogers has also performed work for three other companies with an interest in cervical cancer screening: (1) an analytical validation of an HPV test for Innogenetics (contract value: €60 000); (2) an analytical validation of a Becton-Dickinson (BD) pathway machine (contract value: €10 000); and (3) a literature review in the field of treatment of CIN for Hologic (contract value: €5000).

August Burns is the Executive Director of Grounds for Health, a non-profit organization that aims to create sustainable and effective cervical cancer prevention and treatment programmes in coffee-growing communities, with the goal of decreasing the rate of cervical cancer. To support its projects, Grounds for Health received US\$ 15 000 from the Union Internationale Contre le Cancer (UICC), a nongovernmental, non-profit organization that inter alia receives funding from companies with an interest in cancer.

Lynette Denny has spoken on HPV vaccination at various speakers' forums organized by the companies GlaxoSmithKline (GSK) and Merck. The honoraria for these activities amounted to approximately US\$ 4000 per company per year and were paid to her employer, the University of Cape Town. The Department of Obstetrics and Gynaecology of the University of Cape Town, of which Denny is the head, has furthermore conducted two HPV vaccine trials for GSK and Merck. For these trials the University of Cape Town received US\$ 1.6 million from GSK, but no funding from Merck as that funding was paid to the Department of Health, KwaZulu Natal. All work done on the project by Denny was done pro bono. Denny gave a talk on cost-effectiveness of HPV testing in Hong Kong, in 2012, and Qiagen paid for her registration, travel and accommodation. Denny is currently running a trial for Roche on the ability of the cobas® 4800 System to detect cancer – the cost is US\$ 25 000. All the funds received by Denny either as a principal investigator or as a speaker are paid entirely to the University of Cape Town research accounts.

Silvia de Sanjosé has received occasional travel support from Sanofi, Merck and Qiagen to attend and present results of studies coordinated by her institution at national and international conferences. The amounts ranged from approximately US\$ 1000 to US\$ 3000 per trip, depending on the location of the conference. None of the funders had any role in the presentation of results. Some research studies in which de Sanjosé participates have been partially supported by GSK, Sanofi Pasteur MSD, Qiagen, Roche and Merck & Co., Inc., representing over US\$ 100 000 a year for the last four years. None of the funders have had any role in the data collection, analysis or interpretation of the results.

Eduardo Franco has participated in advisory board meetings and forums relating to cervical cancer prevention strategies organized by Merck, Roche and Gen-Probe (either on HPV vaccines or HPV tests). He has received an average honorarium of US\$ 4000 per company for these activities over the last four years.

Julia Gage has, as part of her work for the United States National Cancer Institute (NCI) of the National Institutes of Health (NIH), conducted an operations research project in Nigeria to evaluate the effectiveness of the careHPV screening test manufactured by Qiagen. Qiagen donated and shipped the reagents, equipment and supplies. NCI paid for all other aspects of the study.

Francisco Garcia was the principal investigator for drug trials of novel agents for the treatment of cervical cancer while he was employed at the University of Arizona. These trials were conducted by the University of Arizona under research contracts with Roche (US\$ 150 000), Innovio (US\$ 70 000), Photocure (US\$ 120 000) and Roche/Ventana (US\$ 100 000). Garcia did not receive any personal income for these trials.

José Jeronimo is an employee of PATH, an international non-profit organization involved in the development and delivery of high-impact, low-cost tools for global health. PATH has concluded collaborative research and development agreements for the development of a rapid HPV test with Qiagen (careHPV) and a rapid test for cervical cancer screening with Arbor Vita (identification of the E6 and E7 oncoproteins). PATH has received samples and equipment from both companies to conduct studies in different countries for the validation of these tests. In the PATH–Qiagen agreement, the commercialization of the test in China and India is considered a priority, with other countries to be included according to the conditions in each geographical area. These tests will be made available at low cost to the public sector in low-resource countries.

Enriquito Lu was the principal investigator of an HPV vaccination study conducted by his employer, the international, non-profit organization Jhpiego, under agreement with Merck. The purpose of the study was to evaluate the feasibility and acceptability of a strategy to deliver comprehensive cervical cancer prevention services in Thailand and the Philippines by integrating HPV vaccination for girls aged 9–13 into screening and treatment programmes for mothers. For this purpose, Jhpiego received from Merck US\$ 850 000 and HPV vaccines for up to 4000 girls in each country project site. Lu did not receive any personal income for his work on this study.

Raul Murillo was a consultant for GSK to analyse the cost-effectiveness of the HPV vaccine. He received a total honorarium of US\$ 5000 for this consultancy (which ended in 2010).

Swee Chong Queck has, over the past four years, participated in advisory board meetings and speakers' forums organized by GSK and Qiagen. These meetings and forums related to cervical cancer prevention strategies, HPV vaccine efficacy studies and clinical relevance of HPV vaccination for the prevention of cervical cancer and other HPV-related diseases. The total combined income received by Queck for these activities over the last four years was S\$ 9000 (Singapore dollars).

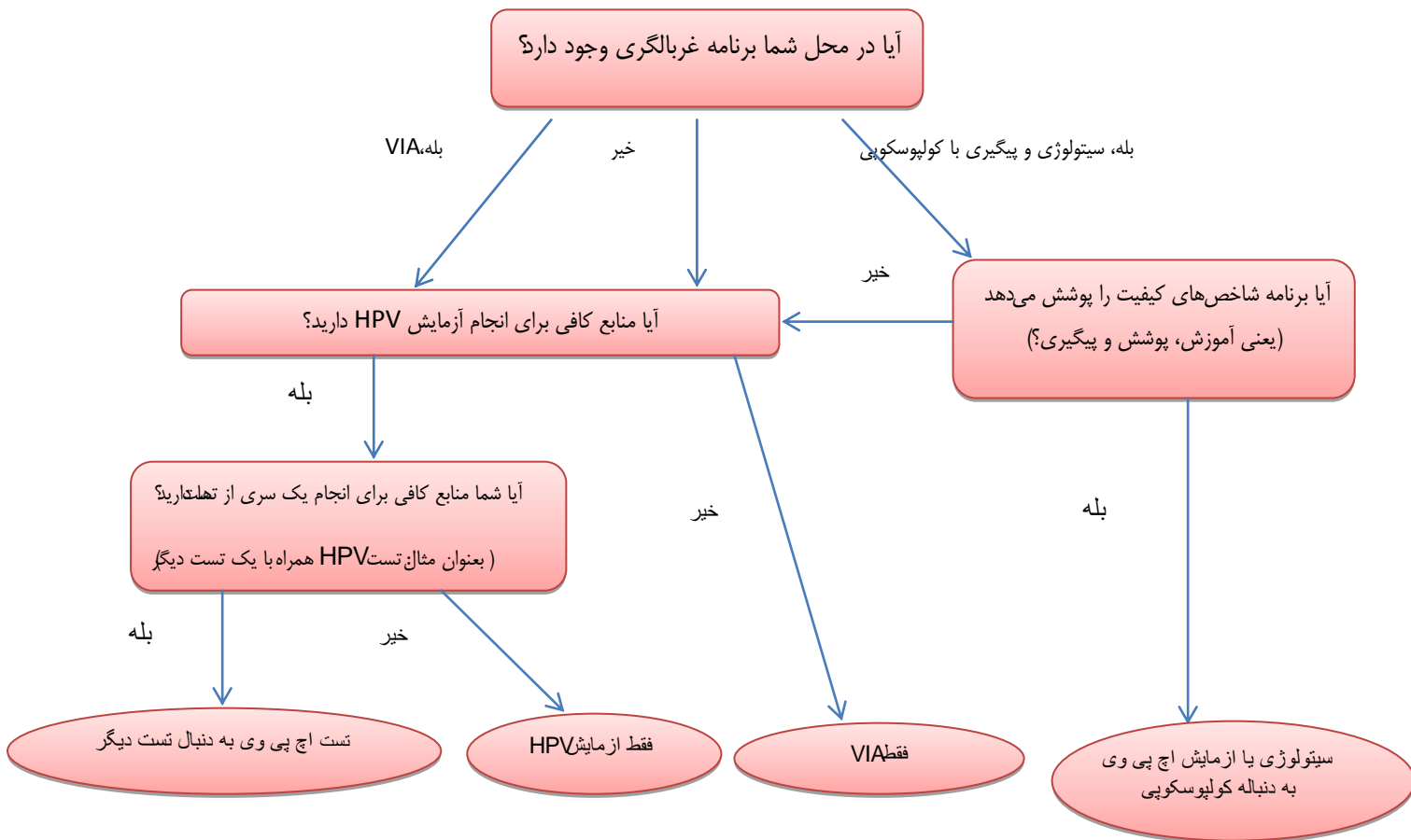
Achim Schneider serves as an advisor to the company Karl Storz in the development of laparoscopic techniques and instruments for the treatment of cervical cancer and other benign or malignant diseases, for which he receives an annual honorarium of €40 000. Schneider has also participated in advisory board meetings and lectures relating to HPV vaccination, organized by GSK and Sanofi, respectively. For these latter activities he has received a total combined income of US\$ 20 000 over the last four years.

Vivien Tsu is an employee of PATH, an international non-profit organization involved in the development and delivery of high-impact, low-cost tools for global health. As such, Tsu was involved in: (1) large-scale demonstration projects on the prevention, screening and treatment of cervical cancer in developing countries for which PATH received donated vaccine from GSK and Merck and careHPV tests from Qiagen; and (2) an alternative-dose-schedule study in Viet Nam, for which PATH received donated vaccine from Merck.

ضمیمه ۲. فلوجارت تصمیم‌گیری برای استراتژی‌های غربالگری - و -

درمان

فلوجارت تصمیم‌گیری یا الگوریتم مسیر تصمیم‌گیری را به عنوان مرجعی سریع، جهت استفاده در هنگام انتخاب یک استراتژی غربالگری - و - درمان در سطح برنامه فراهم می‌کند. مدیران برنامه و تصمیم‌گیران می‌توانند از بالای فلوجارت شروع کرده و به این سوالات پاسخ دهند که جهت تعیین غربالگری - و - درمان در زمینه اجرا کدام گزینه بهتر است. فلوجارت انتخاب‌های مرتبط با منابع را برجسته می‌کند که می‌تواند شامل هزینه‌ها، کارکنان و آموزش باشد. با این حال، مدیران برنامه همچنین به در نظر گرفتن عوامل دیگر نیاز خواهند داشت مانند تعداد زنانی که پیگیری یک استراتژی را از دست داده‌اند که شامل بیش از یک تست غربالگری هستند. برای راهنمایی مفصل‌تر در مورد اینکه کدام استراتژی توصیه شده است و برای اطلاعات در مورد فاکتورهای خاص به هنگام در نظر گرفتن تصمیم‌گیری در یک استراتژی به توصیه‌های غربالگری و درمان ارائه شده در فصل ۳ از دستورالعمل رجوع نمایید. برای اطلاعات بیشتر در مورد جریان هر استراتژی غربالگری - و - درمان (مثل HPV و پیگیری با VIA)، فلوجارت‌ها را در ضمیمه ۳ (برای زنان با وضعیت HIV منفی یا نامعلوم) و ضمیمه ۴ (برای زنان با وضعیت HIV مثبت یا وضعیت HIV ناشناخته در مناطقی با آندمی بالای آلودگی) بررسی نمایید.



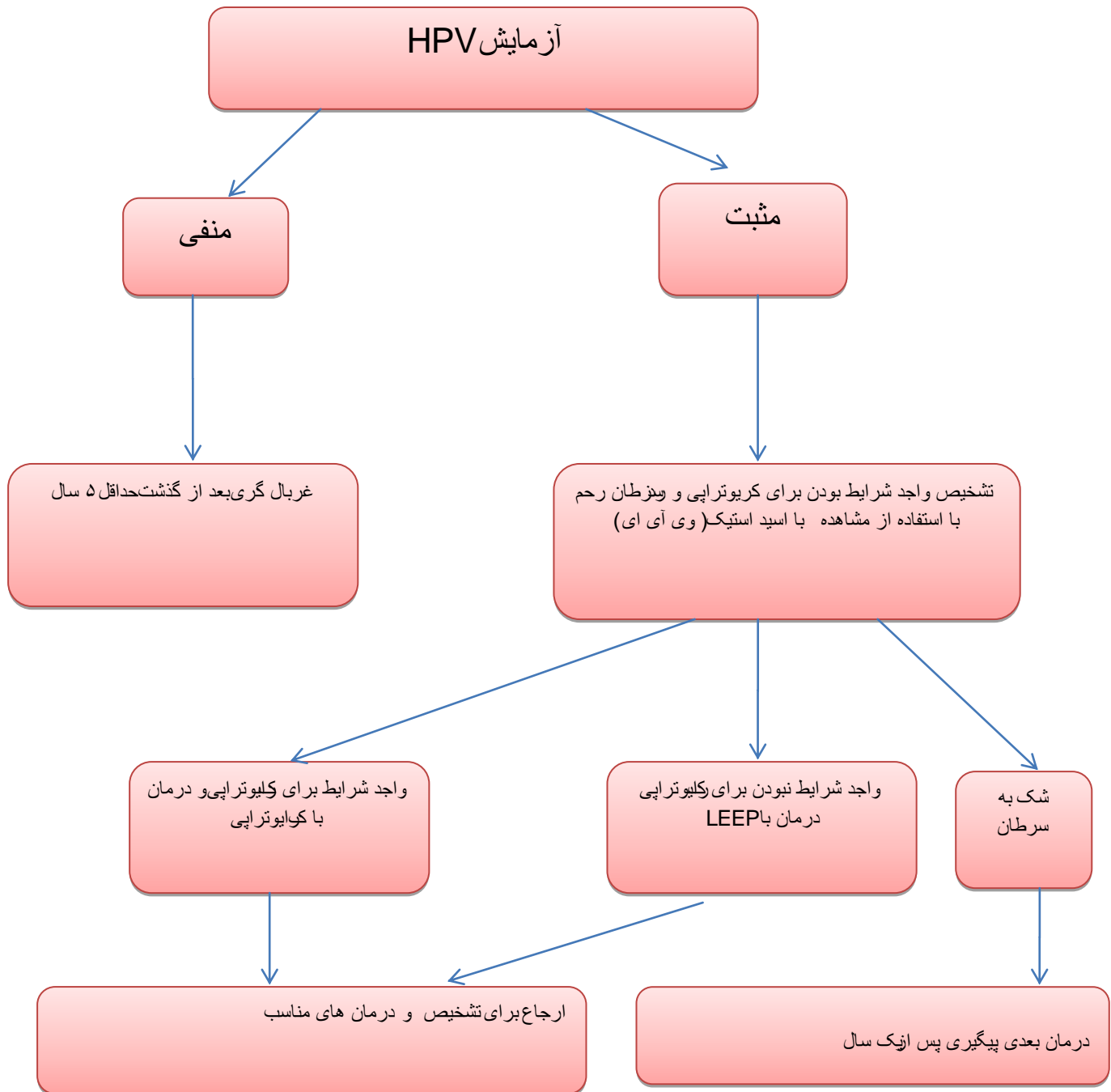
کرایوتراپی و یا LEEP باید قسمتی از برنامه غربالگری و درمان باشد.

توجه: هر خانه صورتی روشن اشاره به یک استراتژی در ضمیمه ۳ (برای زنان با وضعیت HIV منفی و یا ناشناخته) یا ضمیمه ۴ (برای زنان HIV مثبت وضعیت یا وضعیت HIV ناشناخته در مناطقی با آندمی بالای آلودگی HIV) دارد.

ضمیمه ۳. فلوجارت‌ها برای استراتژی‌های غربالگری – و – درمان (وضعیت HIV منفی یا ناشناخته)

فلوجارت‌های زیر مراحل هر یک از استراتژی‌های غربالگری- درمان در دسترس را توصیف مینماید. فلوجارت‌ها بر این مورد که کدام استراتژی ترجیح داده می‌شود دلالت ندارد. به توصیه‌های ارائه شده جهت غربالگری – و – درمان در فصل ۳ از دستورالعمل برای راهنمایی در مورد اینکه کدام استراتژی توصیه می‌شود و همچنین به فلوجارت تصمیم‌گیری در ضمیمه ۲ مراجعه کنید. برای اطلاعات مفصل‌تر در مورد عوامل خاص، پانل دستورالعمل در نظر گرفته است که در زمان ارائه توصیه، به جدول‌های شواهد جهت توصیه برای هر پیشنهاد محتوای تکمیلی بخش آ وب مراجعه نمایید.

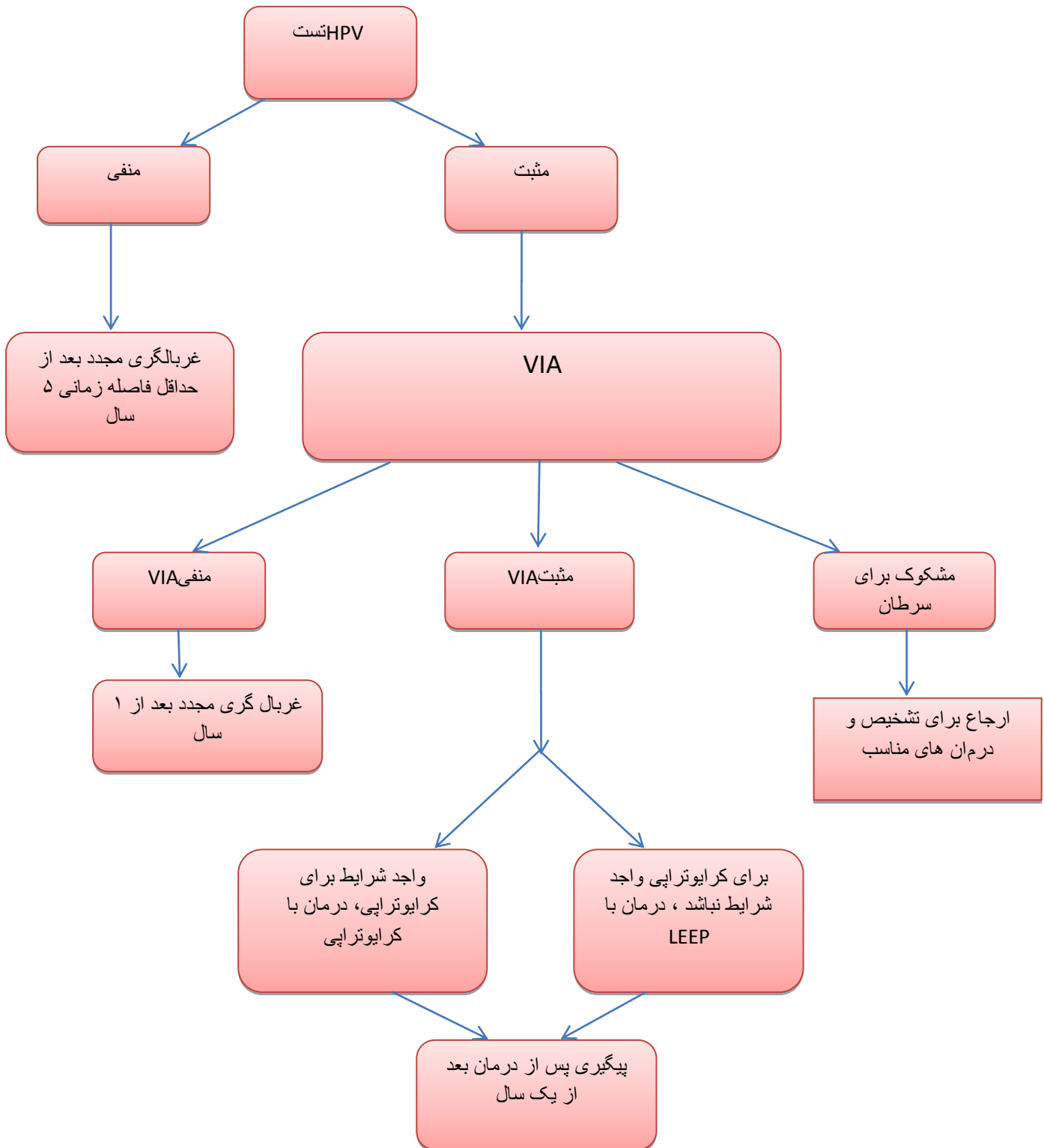
غربالگری با تست HPV و درمان با کرایو یا LEEP هنگامی که واجد شرایط انجام کرایو نمی‌باشد هنگامی که تست HPV مثبت باشد، درمان ارائه شده است. با این استراتژی، مشاهده با استیک اسید (VIA) برای تعیین واجد شرایط بودن کرایوتراپی استفاده شده است



توجه: برای راهنمایی در مورد اینکه کدام استراتژی توصیه می‌شود و همچنین جهت اطلاعات در مورد عوامل خاص به هنگام در نظر گرفتن تصمیم‌گیری یک استراتژی به توصیه‌های ارائه شده غربالگری - و- درمان که در فصل ۳ دستورالعمل آماده شده است مراجعه نمایید.

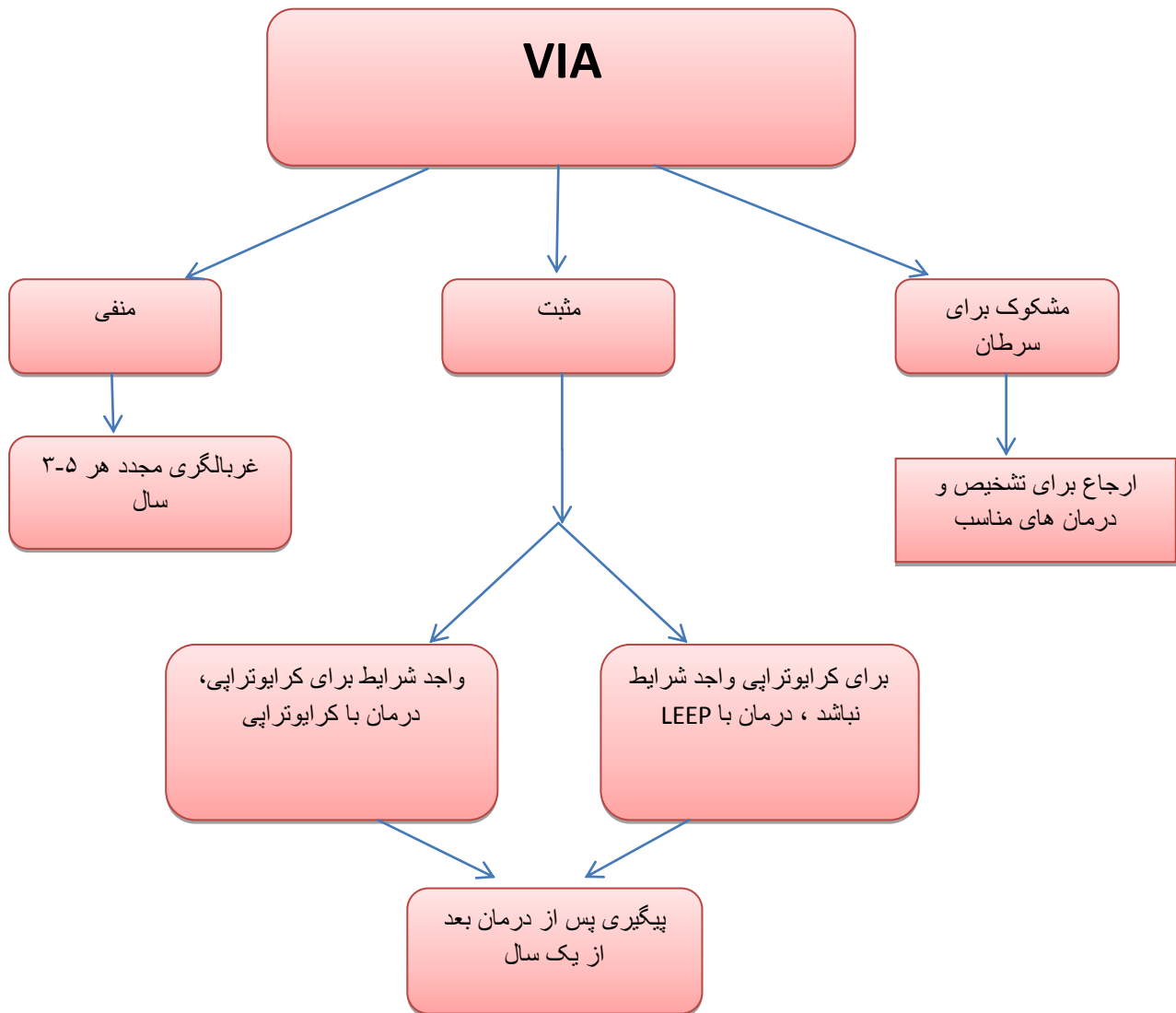
غربالگری با تست HPV و پیگیری با VIA و درمان با کرایو و یا LEEP زمانی که واجد شرایط انجام کرایوتراپی نباشد

وقتی که تست HPV مثبت است، VIA به عنوان تست غربالگری دوم برای تعیین اینکه آیا درمان پیشنهاد شود یا نه انجام می‌شود. درمان تنها زمانی انجام می‌شود که هر دو آزمایش HPV و VIA مثبت باشند



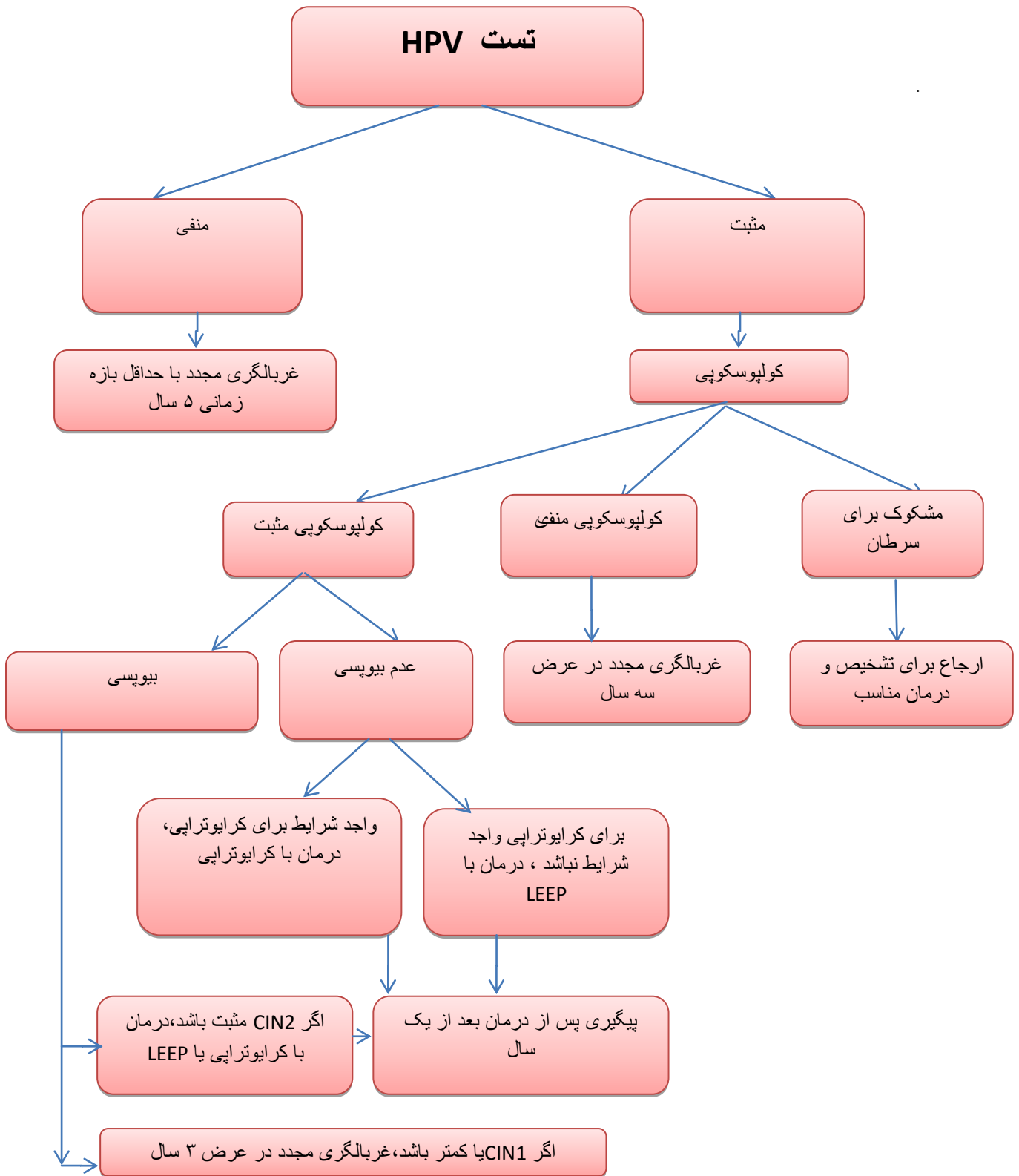
توجه: برای راهنمایی در مورد اینکه کدام استراتژی توصیه می‌شود و همچنین جهت اطلاعات در مورد عوامل خاص به هنگام در نظر گرفتن تصمیم‌گیری یک استراتژی به توصیه‌های ارائه شده غربالگری - و- درمان که در فصل ۳ دستورالعمل آماده شده است مراجعه نمایید.

غربالگری با VIA و درمان با کرایو یا LEEP وقتی که واجد شرایط کرایوتراپی نباشد



توجه: برای راهنمایی در مورد اینکه کدام استراتژی توصیه می‌شود و همچنین جهت اطلاعات در مورد عوامل خاص به هنگام در نظر گرفتن تصمیم‌گیری یک استراتژی به توصیه‌های ارائه شده غربالگری - و- درمان که در فصل ۳ دستورالعمل آماده شده است مراجعه نمایید.

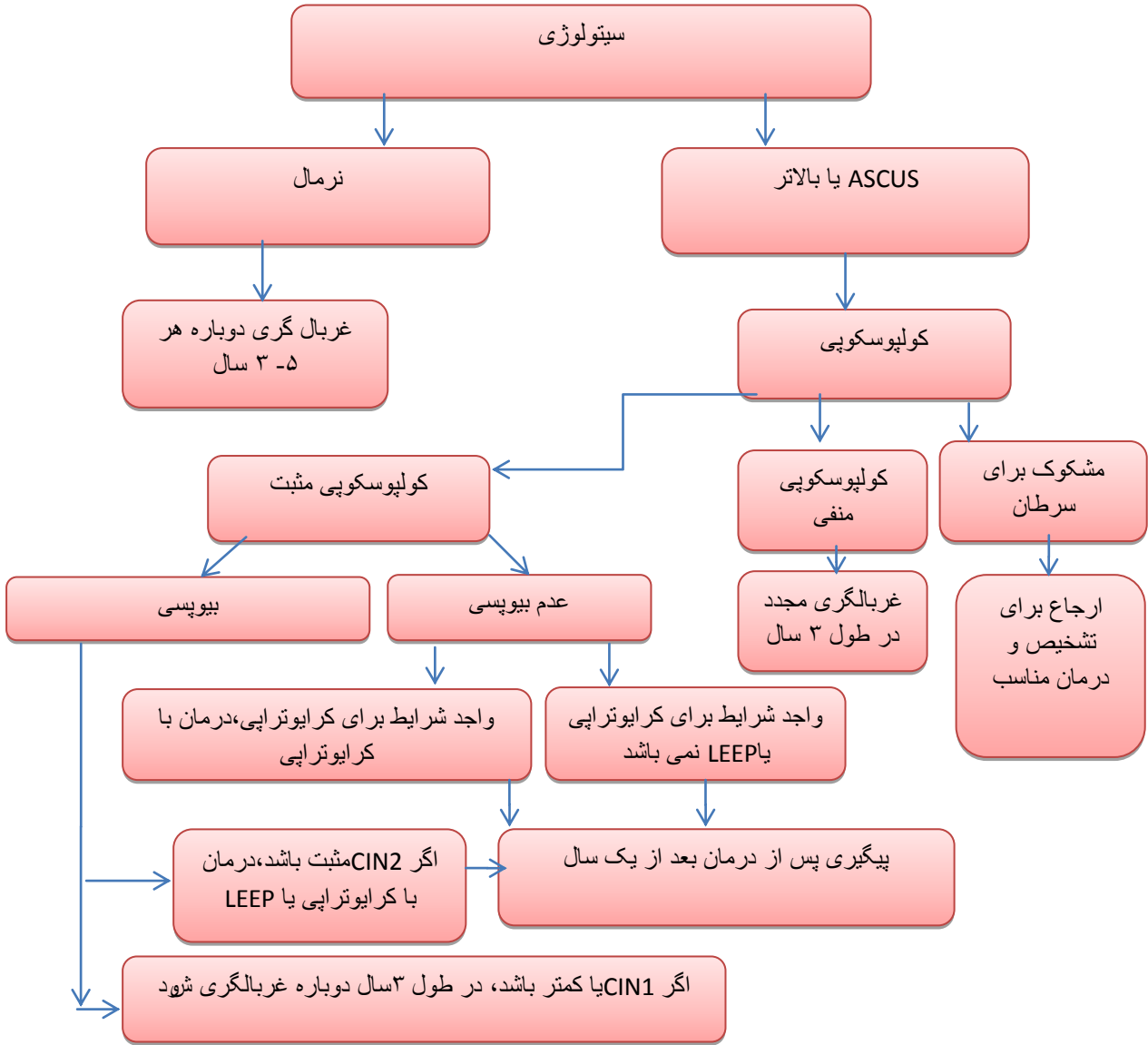
غربالگری با تست HPV و پیگیری با کولپوسکوپی (با یا بدون بیوپسی)^۱ و درمان با کرایوتراپی یا LEEP وقتی که واجد شرایط کرایوتراپی نباشد



۱- زنان با یافته‌های مثبت کولپوسکوپی می‌توانند بیوپسی برای تأیید بافت‌شناسی دریافت دارند یا درمان فوری صورت گیرد.

توجه: برای راهنمایی در مورد اینکه کدام استراتژی توصیه می‌شود و همچنین جهت اطلاعات در مورد عوامل خاص به هنگام در نظر گرفتن تصمیم‌گیری یک استراتژی به توصیه‌های ارائه شده غربالگری - و- درمان که در فصل ۳ دستورالعمل آماده شده است مراجعه نمایید.

غربالگری با سیتولوژی و پیگیری با کولپوسکوپی (با یا بدون نمونه برداری) ۱ و درمان با کرایوتراپی، یا LEEP زمانی که واجد شرایط کرایوتراپی نباشد

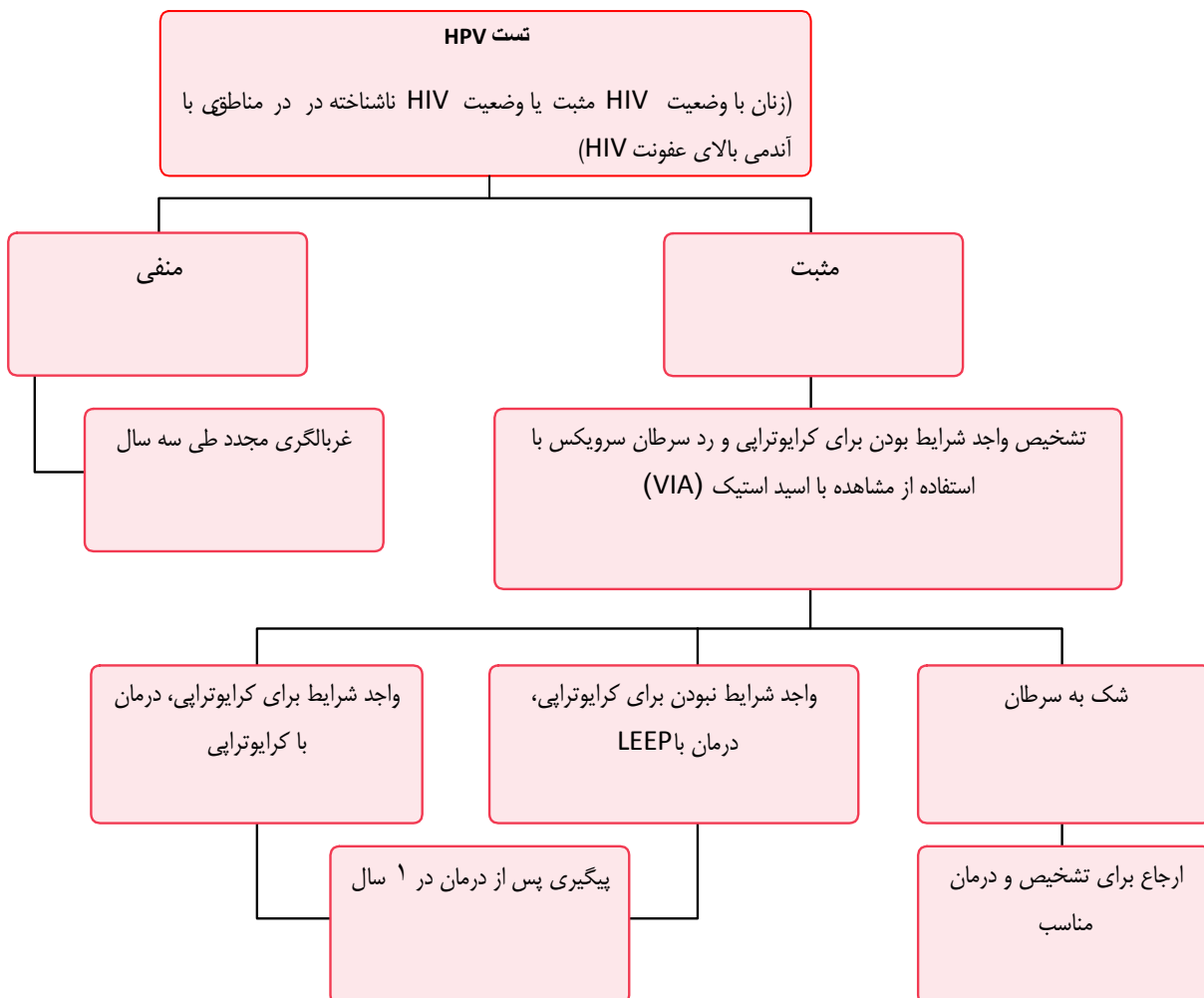


توجه: برای راهنمایی در مورد اینکه کدام استراتژی توصیه می شود و همچنین جهت اطلاعات در مورد عوامل خاص به هنگام در نظر گرفتن تصمیم گیری یک استراتژی به توصیه های ارائه شده غربالگری - و- درمان که در فصل ۳ دستورالعمل آماده شده است مراجعه نمایید.

ضمیمه ۴. فلوجارت برای استراتژی‌های غربالگری و درمان (وضعیت HIV مثبت یا وضعیت HIV نامعلوم در مناطقی با آندمی بالای عفونت HIV)

فلوجارت‌های زیر مراحل هر یک از استراتژی‌های غربالگری و درمان در دسترس را توصیف می‌نمایند. فلوجارت نشان نمی‌دهد که کدام استراتژی ترجیح داده می‌شود. به توصیه‌های ارائه شده جهت غربالگری - و- درمان در فصل ۳ از دستورالعمل برای راهنمایی در مورد این که کدام استراتژی توصیه می‌شود و به فلوجارت تصمیم‌گیری در ضمیمه ۲ مراجعه کنید. برای اطلاعات مفصل در مورد عوامل خاصی که پانل دستورالعمل هنگام تدوین دستورالعمل ها در نظر گرفته اند، به جداول شواهد جهت توصیه برای هر پیشنهاد (محتوای تکمیلی، بخش A و B) رجوع نمایید

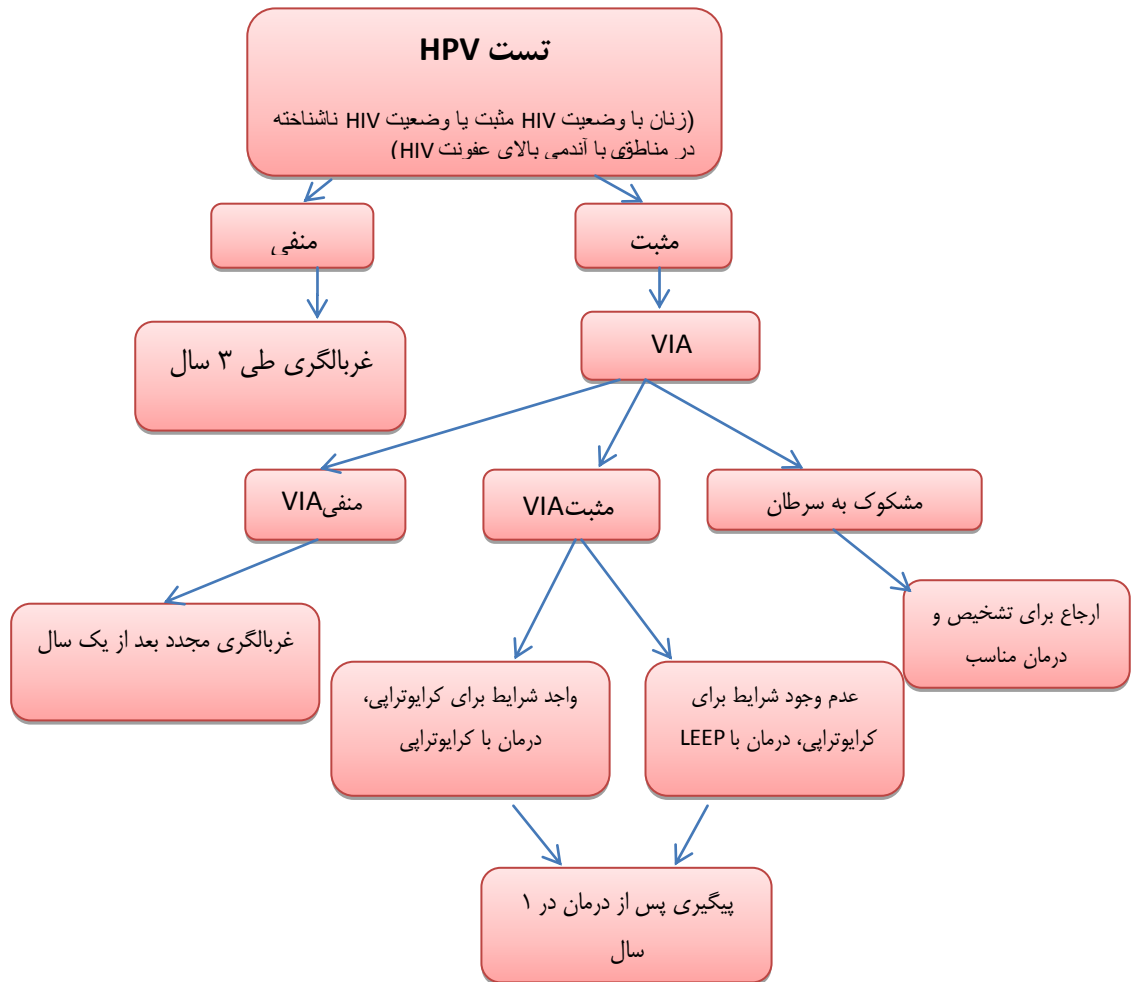
غربالگری با یک تست HPV و درمان با کرایوتراپی یا LEEP هنگامی که برای کرایوتراپی واجد شرایط نباشد هنگامی که یک تست HPV مثبت باشد، درمان ارائه می‌شود. با این استراتژی مشاهده با استیک اسید (VIA) برای تعیین واجد شرایط بودن برای کرایوتراپی استفاده می‌شود



توجه: به توصیه‌های غربالگری - و- درمان ارائه شده در فصل ۳ دستورالعمل برای راهنمایی در مورد این که کدام استراتژی توصیه می‌شود و همچنین جهت اطلاعات در مورد عواملی که به هنگام تصمیم‌گیری یک استراتژی در نظر گرفته می‌شوند رجوع نمایید.

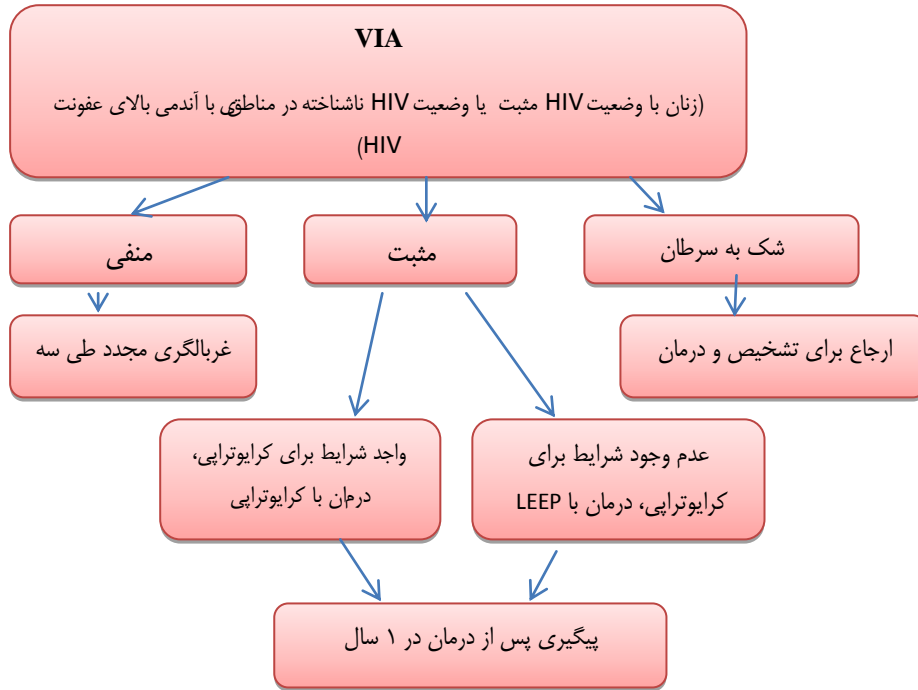
غربالگری با تست HPV پیگیری با VIA و درمان با کرایوتراپی یا LEEP هنگامی که برای کرایوتراپی واجد شرایط نباشد.

زمانی که تست HPV مثبت است، سپس VIA به عنوان تست غربالگری دوم برای تعیین ارایه یا عدم ارایه درمان فراهم می‌شود. درمان تنها زمانی ارائه می‌شود که هر دو تست HPV و VIA مثبت باشند.



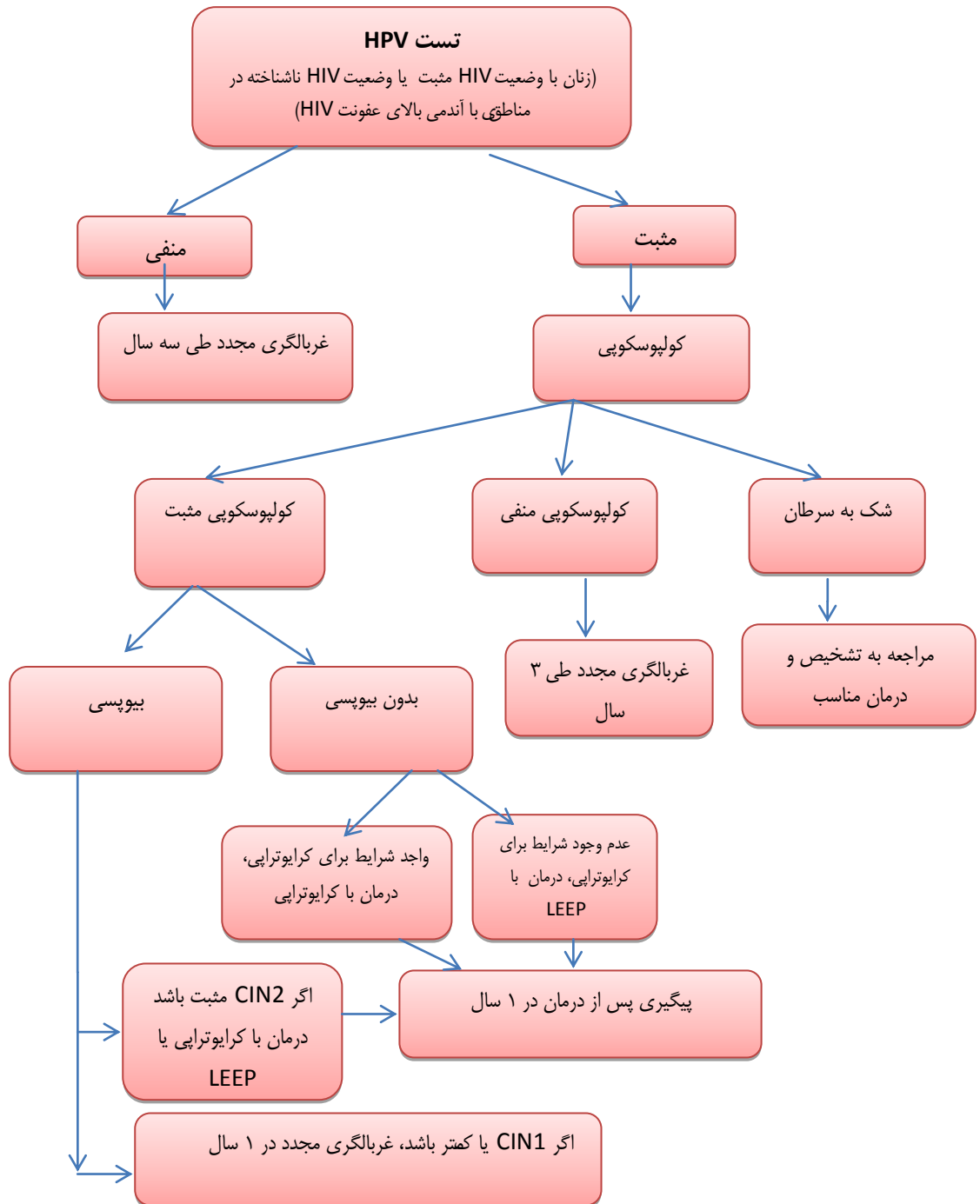
توجه: به توصیه‌های غربالگری - و- درمان ارائه شده در فصل ۳ دستورالعمل برای راهنمایی در مورد این که کدام استراتژی توصیه می‌شود و همچنین جهت اطلاعات در مورد عواملی که به هنگام تصمیم‌گیری یک استراتژی در نظر گرفته می‌شوند رجوع نمایید.

غربالگری با VIA و درمان با کرایوتراپی یا LEEP زمانی که برای کرایوتراپی واجد شرایط نباشد



توجه: رجوع کنید به توصیه های غربالگری - و- درمان ارائه شده در فصل ۳ دستورالعمل برای راهنمایی در مورد این که کدام استراتژی توصیه می شود و همچنین جهت اطلاعات در مورد عواملی که به هنگام تصمیم گیری یک استراتژی در نظر گرفته می شوند.

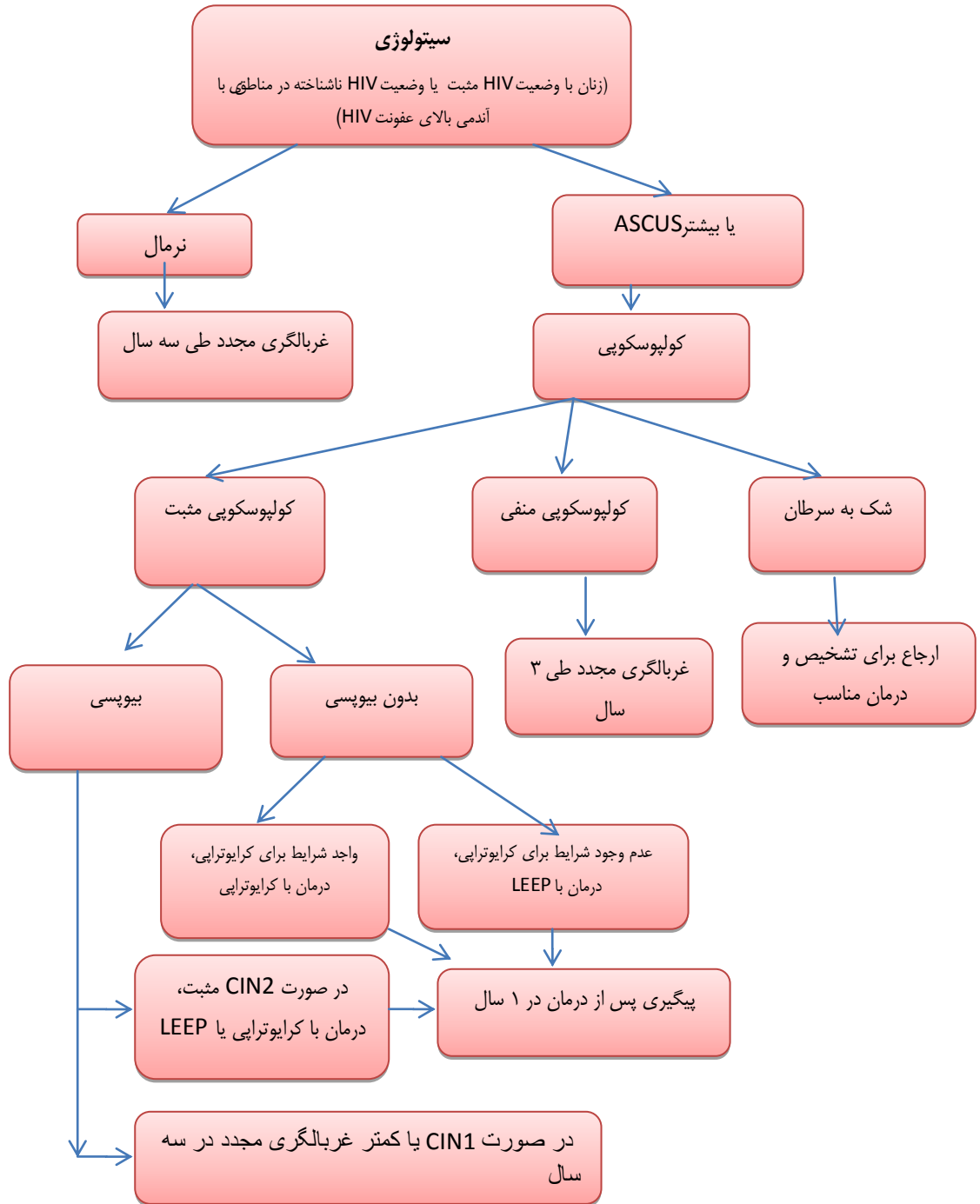
غربالگری با یک تست HPV که با کولپوسکوپی پیگیری می‌شود (با یا بدون بیوپسی)^۱ و درمان با کرایوتراپی یا LEEP به هنگام عدم وجود شرایط برای کرایوتراپی



توجه: به توصیه‌های غربالگری - و- درمان ارائه شده در فصل ۳ دستورالعمل برای راهنمایی در مورد این که کدام استراتژی توصیه می‌شود و همچنین جهت اطلاعات در مورد عواملی که به هنگام تصمیم‌گیری یک استراتژی در نظر گرفته می‌شوند، مراجعه نمایید..

^۱ زنان با حدس بر کولپوسکوپی مثبت می‌توانند بیوپسی برای تایید بافت‌شناسی دریافت کنند یا بلافاصله درمان شوند

غربالگری با سیتولوژی پیگیری با کولپوسکوپی (با یا بدون بیوپسی)^۱ و درمان با کرایوتراپی یا LEEP (زمانی که برای کرایوتراپی واجد شرایط نباشد)



توجه: به توصیه‌های غربالگری - و- درمان ارائه شده در فصل ۳ دستورالعمل برای راهنمایی در مورد این که کدام استراتژی توصیه می‌شود و همچنین جهت اطلاعات در مورد عواملی که به هنگام تصمیم‌گیری یک استراتژی در نظر گرفته می‌شوند، مراجعه نمایید..

ضمیمه ۵. استراتژی‌های جستجو برای بررسی شواهد

دقت تست تشخیصی HPV (ویروس پاپیلومای انسانی)، VIA (مشاهده با اسید استیک)،
تست پاپ (سیتولوژی) و کولپوسکوپی

VIA در مقایسه با آزمون‌های دیگر:

جستجو در OVID MEDLINE (تا ژانویه ۲۰۱۲)

- 1 cervical intraepithelial neoplasia/
- 2 uterine cervical dysplasia/
- 3 uterine cervical neoplasms/
- 4 ((precancer* or pre-cancer* or neoplas* or dysplasia or lesion* or premalignan* or malignan* or cancer* or carcinoma*) adj3 cervi*).tw.
- 5 (cin or cin2* or cin3* or cin1).tw.
- 6 1 or 2 or 3 or 4 or 5
- 7 Acetic Acid/ or acetic acid.tw.
- 8 (VIA and visual).tw.
- 9 (visual adj inspection).tw.
- 10 AAT.t w.
- 11 or/ 7-10
- 12 HPV.t w.
- 13 (papillomavirus or (papilloma adj virus)).tw.
- 14 exp papillomaviridae/
- 15 (or/12-14) and (test* or detect*).tw.
- 16 Vaginal smears/
- 17 (pap* adj (smear* or test*)).tw.
- 18 cytolog*.tw.
- 19 or/16-18
- 20 11 and 15
- 21 11 and 19
- 22 15 and 19
- 23 15 or 20 or 21 or 22
- 24 6 and 23
- 25 sensitiv:.mp.
- 26 predictive value:.mp.
- 27 accurac:.tw.
- 28 screen:.tw.
- 29 mass screening/
- 30 diagnostic odds ratio*.tw.
- 31 likelihood ratio*.tw.
- 32 (receiver operator characteristic or receiver operating characteristic or receiver operator characteristics or receiver operating characteristics or roc or roc curve).tw.
- 33 (positiv* adj3 result*).tw.
- 34 or/25-33
- 35 24 and 34

جستجو در EMBASE, the Cochrane Library and LILACS

جستجوی OVID MEDLINE با سرعنوان‌های موضوعی مناسب برای هر پایگاه داده‌ای مطابقت داده شد.

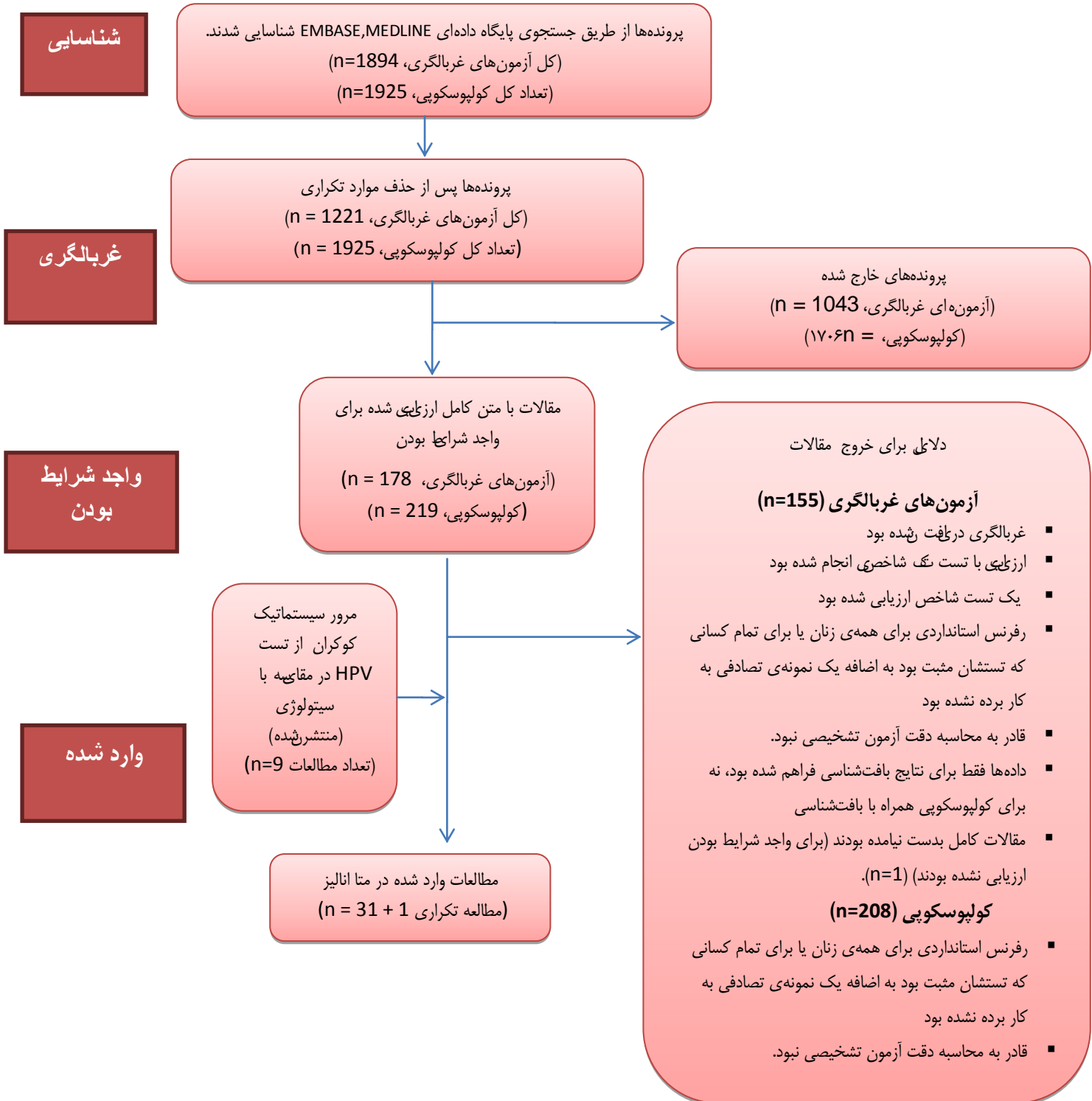
کولپوسکوپی:

جستجو در EMBASE OVID MEDLINE (تا سپتامبر ۲۰۱۲)

- 1- exp uterine cervix disease/di
- 2- cervical intraepithelial neoplasia/
- 3- uterine cervical dysplasia/
- 4- uterine cervical neoplasms/
- 5- ((precancer* or pre-cancer* or neoplas* or dysplasia or lesion* or premalignan* or malignan* or cancer* or carcinoma*) adj3 cervi*).tw.
- 6- (cin or cin2* or cin3* or cin1).tw.
- 7- or/1-6
- 8- (colposcopy and (sensitivity or specificity or receiver operator characteristic or receiver operating characteristic or receiver operator characteristics or receiver operating characteristics or roc or roc curve or predictive value or likelihood ratio or accurac* or diagnosis or diagnostic)).tw.
- 9- 7 and 8

ضمیمه ۶. نمودار گردش PRISMA برای ورود و خروج مطالعات برای بررسی شواهد

دقت تست تشخیصی HPV (ویروس پاپیلومای انسانی)، تست VIA (مشاهده با اسید استیک)
تست پاپ اسمیر (سیتولوژی) و کولپوسکوپی



ضمیمه ۷. لیست تمامی مطالعات وارد شده در بررسی شواهد

مطالعات در مورد دقت تست تشخیصی

- Agorastos T et al. Human papillomavirus testing for primary screening in women at low risk of developing cervical cancer. The Greek experience. *Gynecologic Oncology*, 2005, 96(3):714–720.
- Belinson J et al. Shanxi Province Cervical Cancer Screening Study: a cross-sectional comparative trial of multiple techniques to detect cervical neoplasia. *Gynecologic Oncology*, 2001, 83(2):439–444.
- Bigras G, De Marval F. The probability for a Pap test to be abnormal is directly proportional to HPV viral load: Results from a Swiss study comparing HPV testing and liquid-based cytology to detect cervical cancer precursors in 13 842 women. *British Journal of Cancer*, 2005, 93(5):575–581.
- Cantor SB et al. Accuracy of colposcopy in the diagnostic setting compared with the screening setting. *Obstetrics & Gynecology*, 2008, 111(1):7–14.
- Cardenas-Turanzas M et al. The performance of human papillomavirus high-risk DNA testing in the screening and diagnostic settings. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 2008, 17(10):2865–2871.
- Cremer M et al. Adequacy of visual inspection with acetic acid in women of advancing age. *International Journal of Gynaecology & Obstetrics*, 2011, 113(1):68–71.
- Cremer ML et al. Digital assessment of the reproductive tract versus colposcopy for directing biopsies in women with abnormal Pap smears. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 2010, 14(1):5–10.
- Cristoforoni PM et al. Computerized colposcopy: results of a pilot study and analysis of its clinical relevance. *Obstetrics & Gynecology*, 1995, 85(6):1011–1016.
- de Cremoux P et al. Efficiency of the hybrid capture 2 HPV DNA test in cervical cancer screening. A study by the French Society of Clinical Cytology. *American Journal of Clinical Pathology*, 2003, 120(4):492–499.
- Depuydt CE et al. BD-ProExC as adjunct molecular marker for improved detection of CIN2+ after HPV primary screening. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 2011, 20(4):628–637.
- De Vuyst H et al. Comparison of Pap smear, visual inspection with acetic acid, human papillomavirus DNA-PCR testing and cervicography. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2005, 89(2):120–126.
- Durdi GS et al. Correlation of colposcopy using Reid colposcopic index with histopathology – a prospective study. *Journal of the Turkish German Gynecology Association*, 2009, 10(4):205–207.
- Elit L et al. Assessment of two cervical screening methods in Mongolia: cervical cytology and visual inspection with acetic acid. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 2006, 10(2):83–88.
- Ferris DG, Miller MD. Colposcopic accuracy in a residency training program: defining competency and proficiency. *Journal of Family Practice*, 1993, 36(5):515–520.
- Ghaemmaghami F et al. Visual inspection with acetic acid as a feasible screening test for cervical neoplasia in Iran. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2004, 14(3):465–469.
- Goel A et al. Visual inspection of the cervix with acetic acid for cervical intraepithelial lesions. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2005, 88(1):25–30.
- Hedge D et al. Diagnostic value of acetic acid comparing with conventional Pap smear in the detection of colposcopic biopsy-proved CIN. *Journal of Cancer Research & Therapeutics*, 2011, 7(4):454–458.
- Homesley HD, Jobson VW, Reish RL. Use of colposcopically directed, four-quadrant cervical biopsy by the colposcopy trainee. *Journal of Reproductive Medicine*, 1984, 29(5):311–316.
- Hovland S et al. A comprehensive evaluation of the accuracy of cervical pre-cancer detection methods in a high-risk area in East Congo. *British Journal of Cancer*, 2010, 102(6):957–965.
- Jones DE et al. Evaluation of the atypical Pap smear. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 1987, 157(3):544–549.
- Kierkegaard O et al. Diagnostic accuracy of cytology and colposcopy in cervical squamous intraepithelial lesions. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 1994, 73(8):648–651.
- Mahmud SM et al. Comparison of human papillomavirus testing and cytology for cervical cancer screening in a primary health care setting in the Democratic Republic of the Congo. *Gynecologic Oncology*, 2012, 124(2):286–291.
- Monsonogo J et al. Evaluation of oncogenic human papillomavirus RNA and DNA tests with liquid-based cytology in primary cervical cancer screening: the FASE study. *International Journal of Cancer*, 2011, 129(3):691–701.
- Mousavi AS et al. A prospective study to evaluate the correlation between Reid colposcopic index impression and biopsy histology. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 2007, 11(3):147–150.
- Pan Q et al. A thin-layer, liquid-based Pap test for mass screening in an area of China with a high incidence of cervical carcinoma a cross-sectional, comparative study. *Acta Cytologica*, 2003, 47(1):45–50.
- Patil K et al. Comparison of diagnostic efficacy of visual inspection of cervix with acetic acid and Pap

- smear for prevention of cervical cancer: is VIA superseding Pap smear? *Journal of SAFOG*, 2011, 3(3):131–134.
- Petry KU et al. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. *British Journal of Cancer*, 2003, 88(10):1570–1577.
- Qiao YL et al. A new HPV-DNA test for cervical-cancer screening in developing regions: a cross-sectional study of clinical accuracy in rural China. *Lancet Oncology*, 2008, 9(10):929–936.
- Sahasrabudde VV et al. Comparison of visual inspection with acetic acid and cervical cytology to detect high-grade cervical neoplasia among HIV-infected women in India. *International Journal of Cancer*, 2012, 130(1):234–240.
- Sankaranarayanan R et al. Test characteristics of visual inspection with 4% acetic acid (VIA) and Lugol's iodine (VILI) in cervical cancer screening in Kerala, India. *International Journal of Cancer*, 2003, 106(3):404–408.
- Shastri SS et al. Concurrent evaluation of visual, cytological and HPV testing as screening methods for the early detection of cervical neoplasia in Mumbai, India. *Bulletin of the World Health Organization*, 2005, 83(3):186–194.
- Sodhani P et al. Test characteristics of various screening modalities for cervical cancer: a feasibility study to develop an alternative strategy for resource-limited settings. *Cytopathology*, 2006, 17(6):348–352.
- Studies on baseline risks included in the model**
- Arbyn M et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*, 2012, 30 Suppl 5:F88–99.
- Denny L et al. Human papillomavirus infection and cervical disease in human immunodeficiency virus-1-infected women. *Obstetrics & Gynecology*, 2008, 111(6):1380–1387.
- De Vuyst H et al. HIV, human papillomavirus, and cervical neoplasia and cancer in the era of highly active antiretroviral therapy. *European Journal of Cancer Prevention*, 2008, 17(6):545–554.
- De Vuyst H et al. Prevalence and determinants of human papillomavirus infection and cervical lesions in HIV-positive women in Kenya. *British Journal of Cancer*, 2012, 107(9):1624–1630.
- GLOBOCAN 2008 [online database]. France, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 2010 (<http://globocan.iarc.fr/>, accessed 15 August 2013).
- Joshi S et al. Screening of cervical neoplasia in HIV-infected women in India. *AIDS*, 2013, 27(4):607–615.
- Sankaranarayanan R et al; Osmanabad District Cervical Screening Study Group. A cluster randomized controlled trial of visual, cytology and human papillomavirus screening for cancer of the cervix in rural India. *International Journal of Cancer*, 2005, 116(4):617–623.
- Zhang HY et al. HPV prevalence and cervical intraepithelial neoplasia among HIV-infected women in Yunnan Province, China: a pilot study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2012, 13(1):91–96

WHO guidelines

WHO guideline for screening

And treatment of precancerous lesions

for cervical cancer prevention



رشته علوم پزشکی
وفادات بهداشتی و درمانی تیز
دانشکده پرستاری و مامایی تبریز