

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِيْمِ



دانشگاه آزاد اسلامی

واحد پزشکی تهران

پایان نامه :

جهت دریافت دکترای پزشکی

موضوع :

بررسی نتایج سیتولوژی در پاپ اسمیرهای انجام شده در
بیمارستان امیرالمؤمنین جوادیه تهران از سال ۱۳۸۰ تا سال
۱۳۸۶

استاد راهنما

سرکار خانم دکتر اطمینان بخش

نگارش :

ندا قیام

شماره پایان نامه : ۴۵۹۲

سال تحصیلی : ۱۳۸۹



Islamic Azad University

College of Medicine

Thesis:

For Doctorate of Medicine

Subject:

**Evaluation of Pap smear cytology results
in women referred to Amir-almomenin hospital between
2001-2007**

Thesis Adviser:

Dr. M. Etminanbakhsh

Written by:

Neda Ghiam

Year : 2010

No. 4592

تقدیم به :

مادر و پدر عزیزم که همواره نصیحتهای دلسوزانه شان روشنگر راه

زندگیم بوده است .

تقدیم به :

مادر عزیزم که دعای خیرش همیشه پشتوانه زندگیم بوده است و همسر

مهربانم

با تشکر از استاد گرامی :

سرکار خانم دکتر مینا اطمینان بخش که راهنماییهای ایشان در تدوین و

نگارش این پایان نامه یاریگرمان بود.

فهرست مطالب

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۱	چکیده
۳	فصل اول بیان مساله
۷	فصل دوم مروری بر متون
۲۷	فصل سوم روش تحقیق
۵۶	فصل چهارم بحث و نتیجه گیری
۶۳	منابع
۶۸	چکیده انگلیسی

فهرست نموداها و جداول

صفحه	عنوان
۳۱	نمودار ۱. فراوانی روشاهای جلوگیری به تفکیک نوع آن در نمونه مورد مطالعه
۳۲	نمودار ۲. درصد انواع عفونت مشاهده شده در تست پاپ اسمیر نمونه مورد مطالعه
۳۳	نمودار ۳. مقایسه میانگین سن در سه گروه مبتلا به LSIL، ASC-US و نرمال ($p = 0.03$)
۳۴	نمودار ۴. مقایسه میانگین تعداد زایمان در سه گروه مبتلا به ASC-US و LSIL ($p = 0.02$)
۳۵	جدول ۱. برخی خصوصیات نمونه مورد مطالعه
۳۶	جدول ۲. برخی خصوصیات نمونه مورد مطالعه
۳۷	جدول ۳. میانگین \pm انحراف معیار سن در انواع ضایعات غیر نئوپلاستیک در نمونه مورد مطالعه
۳۸	جدول ۴. میانگین \pm انحراف معیار تعداد زایمان در انواع ضایعات غیر نئوپلاستیک در نمونه مورد مطالعه
۳۹	جدول ۵. میانگین \pm انحراف معیار تعداد موارد سقط در انواع ضایعات پره کانسر سرویکس، غیر نئوپلاستیک و عفونتها در نمونه مورد مطالعه
۴۰	جدول ۶. پراکندگی روشاهای جلوگیری در ضایعات غیر نئوپلاستیک و عفونتها در نمونه مورد مطالعه

بررسی نتایج سیتولوژی در پاپ اسمایرهای انجام شده در بیمارستان امیرالمؤمنین از

سال ۱۳۸۰ تا سال ۱۳۸۶

استاد راهنما : سرکار خانم دکتر اطمینان بخش

نگارش : ندا قیام

شماره پایان نامه : ۴۵۹۲

کد پایان نامه : ۱۳۶۱۰۱۰۱۸۶۲۱۵۳

هدف: مطالعه حاضر با هدف ارزیابی نتایج حاصل از بررسی سیتولوژی تست پاپ اسماير انجام شده است.

بیماران و روشها: در قالب یک مطالعه مقطعی، نتایج سیتولوژی تست پاپ اسماير ۱۰۷۳ خانم مراجع کننده به بیمارستان امیرالمؤمنین مورد بررسی قرار گرفت. اطلاعات مربوط به سن، روشهای جلوگیری و تعداد زایمان و سقط بیماران نیز از پرسشنامه تهیه شده توسط پژوهش استخراج گردید.

نتایج: از نظر کفايت نمونه مورد آزمایش در تست پاپ اسماير، $94/6\%$ satisfactory و $4/7\%$ unsatisfactory گزارش شدند. پراکندگی ضایعات غیر نئوپلاستیک به ترتیب شیوع عبارت بود از: $72/1\%$ التهاب $5/4\%$ التهاب همراه با آترووفی، $12/2\%$ تغییرات سیتولوژی در محدوده نرمال و $26/3\%$ تغییرات خوش خیم سلولی . از نظر وجود عفونت در $12/2\%$ ارگانیسمهای فارج همراه با کاندیدا، $7/5\%$ عفونت با ارجحیت باسیلوس واژینالیس ، $5/2\%$ عفونت با ارجحیت کوکوباسیلوس به همراه تغییر فلور واژن، $4/8\%$ عفونت 3% تغییرات منطبق با HPV مشاهده گردید. فراوانی ضایعات پره کانسر mixed bacteria

و کانسر عبارت بود از: ۹۹/۳% نرمال، ۰/۵% ASCUS و ۰/۳% تغییرات LSIL.

تغییرات HSIL و کارسینوما در جمعیت مورد مطالعه مشاهده نشد.

نتیجه گیری: با توجه به توانایی پاپ اسمیر در تشخیص ضایعات پره کانسر و کانسر سرویکس و اهمیت پیشگیری ضایعات مذکور، منطقی است که تدابیری اتخاذ شود تا اولاً تمامی زنان واجد اندیکاسیون انجام این تست به طور سالیانه تحت غربالگری قرار گیرند و دوم آنکه به کمک تکنیکهای جدیدتر، از میزان موارد منفی کاذب پاپ اسمیر کاسته شود.

واژه های کلیدی: پاپ اسمیر، سیتولوژی، کفايت نمونه، ASCUS، LSIL، HSIL، کارسینوما.



بیان مساله

کانسر سرویکس دومین کانسر شایع زنان در جهان بوده و علت مرگ و میر ۱۰٪ از کل مبتلایان به سرطان به شمار می‌رود^(۱). سرطان دهانه رحم یک بیماری قابل پیشگیری است و طی دهه‌های اخیر تست‌های غربالگری مانند تست پاپانیکولا(پاپ اسمیر) و کولپوسکوپی در کاهش میزان بروز و مرگ و میر ناشی از کانسر سرویکس نقش بسزایی داشته‌اند. به عنوان مثال در آمریکا میزان بروز سرطان دهانه رحم طی ۳۰ سال اخیر بیش از ۵۰٪ کاهش یافته است به طوری که بر اساس آمار American Cancer Society، در سال ۱۹۷۵ میزان بروز این کانسر ۱۴/۸ نفر در هر ۱۰۰۰۰۰ زن گزارش شده که این میزان در سال ۲۰۰۶ به ۶/۵ نفر در هر ۱۰۰۰۰۰ زن رسیده است. به علاوه میزان مرگ و میر ناشی از بیماری نیز به همین نسبت کاهش یافته است^(۲).

علیرغم این کاهش هنوز هم موارد جدید بروز و مرگ و میر در اثر این بدخييم وجود دارد که می‌تواند ناشی از عدم مراجعه بیمار – نمونه گيري غربالگری نادرست، تکنيك هاي CPR AH و درمان غيراصولي موارد غير طبیعی باشد. در آمریکا در سال ۲۰۰۹، ۱۱۲۷۰ مورد جدید کانسر سرویکس مشاهده شده که از این میزان ۴۰۷۰ نفر فوت نموده اند^(۳). در سطح جهانی نیز میزان بروز سالیانه سرطان دهانه رحم حدود ۵۰۰۰۰۰ نفر و مرگ و میر ناشی از آن ۲۴۰۰۰۰ نفر تخمین زده می‌شود^(۴).

پاپ اسمیر روشي ساده، کم هزينه و غير تهاجمي است که به عنوان يك روش استاندارد برای غربالگری کانسر سرویکس در سراسر دنیا پیشنهاد شده است. علاوه بر رؤیت سلولهای تومورال در این تکنيك، عناصر ديگري نيز در اين روش قابل مشاهده هستند، که از جمله آنها می‌توان به صایعات پره کانسر سرویکس و عفونتهاي واژينال اشاره نمود. آژانس مراقبت بهداشتی و روش تحقیق نمونه گيري سیتولوژی را با فن آوري هاي جدید تر برای کاهش موارد منفي کاذب طراحی کرده است و اشتباهات نمونه گيري را می‌توان با این تکنيك ها به حداقل رساند. برخورد اصولي با

پاپ اسمیر غیر طبیعی و انتخاب روش درمان محافظه کارانه و یا مداخله گرانه به عهده پزشک معالج است.

طرح مورد نظر که به بررسی نتایج سیتولوژی در پاپ اسمیرهای انجام شده در بیمارستان امیرالمؤمنین تهران می‌پردازد می‌تواند اطلاعات ارزنده‌ای را در زمینه فراوانی ضایعات پره کانسر و کانسر سرویکس و انواع عفونتهای واژینال شایع زنان تهرانی در اختیار پزشکان قرار داده و زمینه را برای انجام مطالعات آتی بر پایه این اطلاعات فراهم سازد.

اهداف

هدف اصلی:

بررسی نتایج سیتولوژی در پاپ اسمیرهای انجام شده در بیمارستان امیرالمؤمنین جوادیه تهران از سال ۱۳۸۰ تا سال ۱۳۸۶.

اهداف فرعی:

۱. تعیین فراوانی پاپ اسمیرهای غیر طبیعی در نمونه مورد مطالعه.
۲. تعیین فراوانی انواع سیتولوژی‌های غیر طبیعی در پاپ اسمیر جمعیت مورد مطالعه.
۳. تعیین فراوانی انواع عفونت در پاپ اسمیر جمعیت مورد مطالعه.
۴. تعیین فراوانی پاپ اسمیرهای satisfactory در نمونه مورد مطالعه.
۵. تعیین فراوانی پاپ اسمیرهای unsatisfactory در نمونه مورد مطالعه.
۶. تعیین فراوانی پاپ اسمیرهای satisfactory but limited (عدم وجود سلولهای endoservikal) در نمونه مورد مطالعه.

۷. تعیین رابطه سن و پاپ اسمیرهای غیر طبیعی در نمونه مورد مطالعه.

هدف کاربردی:

پیدا نمودن راهی برای افزایش دقت پاپ اسمیر

سوالات پژوهش:

۱. چه عواملی روی نتایج پاپ اسمیر تاثیر می گذارند؟
۲. دلایل منفی کاذب پاپ اسمیر چیست؟
۳. آیا پاپ اسمیر در کاهش بروز کانسر سرویکس تاثیر داشته است؟

فرضیه ها:

۱. با افزایش سن، درصد پاپ اسمیر ابنورمال افزایش می یابد.
۲. عفونت HPV با افزایش میزان کانسر سرویکس ارتباط دارد.
۳. در بیماران با تغییرات پیش سرطانی پاپ اسمیر ابنورمال گزارش می شود.

فصل دوم

مروری بر متن

تست پاپ اسمیر

تست پاپ اسمیر که نام خود را از دکتر جورج پاپانیکولو گرفته است، آزمایشی برای تعیین سیتولوژی دهانه رحم می باشد. جهت انجام این تست مقادیری از سلول های اندوسرویکس و اکتوسرویکس برداشته شده می شود. در نوع معمولی این تست^۱ نمونه بر روی یک لام قرار داده شده و پس از فیکساسیون جهت آنالیز به آزمایشگاه فرستاده می شود. تکنیک جدیدتری^۲ نیز با استفاده از محیط مایع نیز وجود دارد که طی آن نمونه در سوسپانسیون مایع نگهداری شده و در آزمایشگاه بر روی لام قرار داده می شود(^۵).

سیستم ترمینولوژی جدید Bethesda در سال ۱۹۸۸ به منظور استاندارد سازی گزارش تست پاپ طراحی شده است. ویرایش به روز شده این گایدلاین در سال ۱۹۹۱ و پس از آن در سال ۲۰۰۱ منتشر شد(^۶). نحوه خواندن سیتولوژی تست پاپ اسمیر بر اساس گاید لاین ۲۰۰۱ Bethesda ۲۰۰۱ شامل موارد زیر می باشد(^{۵ - ۸}):

- **بررسی کفایت نمونه:** اگر ۸۰۰۰ سلول اسکواموس در اسمیر معمولی یا ۵۰۰۰ سلول اسکواموس در اسمیر مایع در نمونه گرفته شده از بیمار موجود باشند، نمونه پاپ اسمیر واجد حساسیت و ویژگی لازم جهت تعیین اینورمالیتی های سیتولوژیک خواهد بود. نمونه های واجد شرایط unsatisfactory for evaluation (در مقابل satisfactory for evaluation) نامیده می شوند. شکسته شدن لام، عدم نامگذاری نمونه، عدم وجود سلولهای اندوسرویکس یا اجزای transformation zone وجود خون قاعده‌گی و التهاب در نمونه از جمله موارد دیگری هستند که می توانند موجب گزارش unsatisfactory شوند. با این حال موارد غیرطبیعی مشاهده شده در نمونه – حتی اگر unsatisfactory باشند – باید گزارش گردند(^{۶ و ۵})

¹ Conventional Pap testing

² Liquid-based Pap testing

• بررسی نمونه از نظر وجود بدخیمی یا ضایعات داخل اپی تلیوم: هنگامی که هیچ یافته

سیتولوژیکی دال بر نئوپلازی موجود نباشد در گزارش سیتولوژی از اصطلاح "سیتولوژیکی دال بر نئوپلازی موجود نباشد در گزارش سیتولوژی از اصطلاح "

" استفاده می شود. در برخی " negative for intraepithelial lesion or malignancy

نمونه ها تریکومونا و اژینالیس، کاندیدا یا تغییرات فلور واژن (واژینوزیس باکتریال،

واژینوزیس باکتریال همراه با نمونه اکتینومایسیس، تغییرات سلولی همراه با ویروس هرپس

سیمپلکس) مشاهده می شوند. تغییرات واکنشی سلولی در رابطه با التهاب، رادیاسیون و

وسایل داخل رحمی نیز از جمله تغییرات غیرنئوپلاستیک قابل گزارش در این قسمت می

باشد. از سایر موارد غیر نئوپلاستیک می توان به مشاهده سلولهای glandular پس از

هیسترکتومی یا آتروفی نام برد. سلولهای انdomتریال زنان ۴۰ سال و بیشتر نیز در این

طبقه بندی قرار می گیرند. به طور روتین یافته های مربوط به سلولهای انdomتریال در

زنان کمتر از ۴ سال گزارش نمی شوند(۸ و ۷).

• بررسی نمونه از نظر وجود سلولهای اسکواموس آتیپیک(ASC): واقعیت آن است که

نمی توان به طور واضح تمام ابنورمالیتی های اسکواموس را تحت عنوان ضایعات داخل

اپی تلیوم اسکواموس (LSIL¹ یا HSIL²) دسته بندی نمود. لذا هنگامی که میزان آتیپیک

بودن هسته سلول به اندازه ای نباشد که بتوان آن را به نام "ضایعه داخل اپی تلیوم

اسکواموس" نامید به آن Atypical squamous cell می گویند(۸ و ۷).

Atypical squamous cells of undetermined)ASC-US ASC

(squamous cells cannot exclude HSIL Atypical)ASC-H (significance

تقسیم می شود. ASC-US یکی از شایعترین انواع ابنورمالیتی های مشاهده شده در

سیتولوژی پاپ اسمیر است. تغییرات سلولی در آن خفیف بوده و همچنین علت آن تغییرات

¹ Low-grade squamous intraepithelial lesion

² High-grade squamous intraepithelial lesion

نامشخص می باشد. برخی مقالات که در زمینه عوامل ایجاد ASC مطالعه نموده اند علاوه بر عفونت HPV از مواردی مانند آتروفی، فرایندهای واکنشی و ترمیم های مکرر به عنوان علل ایجاد ASC نام بردند. سالیانه حدود ۲۵ میلیون مورد ASC-US در نتایج پاپ اسمیر دیده می شود. امروزه گایدلاینهای کنترل بیماری هنگام مشاهده این تشخیص همراه با عفونت HPV با احتیاط بیشتری عمل می کنند تا زنان با ریسک بالا و درخطر ضایعات پره کانسر را شناسایی نمایند. مطالعات اخیر نشان داده اند که ۲۰% – ۱۰ زنان مبتلا به ASC-US در بیوپسی بافتی مبتلا به HSIL بوده اند این اختلاف می تواند به دلیل تعداد بیشتر سلولهای موردازمایش در بیوپسی بافتی در مقایسه با تست پاپ اسمیر باشد(۵-۸).

طبقه بندی ASC-H شامل تغییرات سیتولوژیکی می شود که بر وجود HSIL دلالت دارند اما شواهد کافی برای کامل نمودن کرایتریای تعریفی آن را ندارند. در این طبقه بندی هسته سلولهای اسکواموس متاپلاستیک غیربالغ دچار آتبی شده اند. ارزش پیشگویی مثبت این زیرگروه جهت HSIL نزدیک به ۵۰% می باشد. روش کنترل متدائل جهت بیماران مبتلا کولپوسکوپی همراه با تست HPV DNA می باشد و در صورتی که در نمونه بافتی HSIL مشاهده نشد سیتولوژی سریال پیشنهاد می شود(۶).

مطالعات مختلفی که در زمینه مقایسه ASC-US و ASC-H انجام شده اند نشان می دهند که ASC-H حدود ۱۵% – ۱۰ از مجموع سلولهای اسکواموس آتبیک (ASC) را تشکیل می دهد اما ارزش پیشگویی آن جهت تشخیص CIN 3 و 2 به طور معنی داری از ASC-US بالاتر است(۸).

- بررسی نمونه از نظر وجود سلولهای گلاندولار آتبیک (AGC): هنگامی که خواستگاه اکثر سلولهای آتبیک از سلولهای نوع گلاندولار باشد آنها را Atypical glandular cells of undetermined significance می نامند. سیتولوژی نمونه واحد AGC بیشتر

از نوع ASC-US با اینورمالیتی های هر دو نوع سلول اسکواموس و گلاندولار مرتبط می باشد.

سیستم ترمینولوژی ۲۰۰۱ AGC سلولهای Bethesda را بر اساس نوع سلول گلاندولار به زیرگروههای مختلف تقسیم می نماید. این زیرگروهها عبارتند از: سلولهای اندوسرویکال آتبیپک، سلولهای اندومتریال آتبیپک و سلولهای گلاندولار آتبیپک غیر تمایز یافته. گایدلاین ۲۰۰۱ همچنین زیرگروه "favor neoplastic" را به منظور تعریف مواردی از AGC که واجد کرایتریای سیتولوژیک آدنوکارسینومای اندوسرویکال و آدنوکارسینومای درجا(in situ) هستند تعریف و تدوین نمود(۸).

- **بررسی نمونه از نظر وجود Low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL):** بر اساس گایدلاین ۲۰۰۱ یافته های سیتولوژیک ۱ CIN (دیسپلازی خفیف) و سایر یافته های مربوط به عفونت HPV تحت عنوان LSIL طبقه بندی می شوند. برخی مطالعات بیان می کنند که ۸۰٪ زنان مبتلا به LSIL از نظر ابتلا به High-risk HPV مثبت هستند. به نظر می رسد LSIL ضایعه ای با ریسک پایین است که توسط تعداد زیادی از انواع مختلف HPV - با ریسک پایین و بالا هر دو- ایجاد می گردد. LSIL در برخی زنان مبتلا پس از مدتی به HSIL زمینه ای تبدیل می شود و راه کنترل متداول آن بوسیله کولپوسکوپی است. بوپسی باقی نیز روشی است که بیشتر از تکرار تست پاپ اسمیر توصیه می شود. در برخی مطالعات عنوان شده که حدود ۱۸٪ زنان مبتلا به LSIL پس از مدتی با تشخیص HSIL در بیوپسی باقی مواجه می گردند(۷-۱۰).

- **بررسی نمونه از نظر وجود High-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL):** نمونه های مشتمل بر یافته های ۲ CIN و ۳ CIN (دیسپلازی متوسط، دیسپلازی شدید و carcinoma in situ) در این بخش قرار می گیرند. ضایعه سرویکس

در زنان مبتلا به HSIL از ریسک بالایی جهت ابتلا به کانسر سرویکس برخوردار است. ALTS نشان داد که تست high-risk HPV DNA در ۹۷٪ مبتلایان به HSIL مثبت است. کنترل این بیماران بر پایه یافته های کولپوسکوپی استوار است. سن بیمار، نوع ضایعه (CIN 2 یا CIN 3) از جمله موارد مهم جهت تصمیم گیری برای بیمار می باشد^(۶).

- بررسی نمونه از جهت وجود **Squamous cell carcinoma** : خوشبختانه تعداد موارد مشکوک به کارسینوم سلول اسکواموس در مقایسه با موارد پره کانسر در تست پاپ اسمیر بسیار نادر می باشد. مورفولوژی کارسینوم سلول اسکواموس بر اساس درجات تمایز سلولی و حضور یا عدم حضور کراتینیزاسیون متفاوت است. در برخی موارد مانند این سلولها شیبیه سلولهای HSIL بوده microinvasive squamous cell carcinoma و تحت عنوان 3 CIN تشخیص داده می شوند. در این موارد در گزارش سیتولوژی ذکر می شود که کارسینوم سلول اسکواموس نمی تواند رد شود. تشخیص مثبت کاذب کارسینوم سلول اسکواموس به دلیل همپوشانی برخی اشکال مورفولوژیک ممکن است اتفاق بیفتد. به عنوان مثال کراتینیزاسیون آتیپیک که در تومورهای مهاجم مشاهده می گردد می تواند در دیسپلازی کراتینیزه نیز دیده شود. تشخیص کارسینوم سلول اسکواموس مهاجم در حضور هسته های برجسته گذاشته می شود؛ اما این نوع هسته به طور نادر در 3 CIN نیز دیده می شود^{(۵) و (۸)}.

- بررسی نمونه از نظر وجود سلولهای اندوسرولیکال یا اجزای transformation zone: عدم وجود این سلولها می تواند نشاندهنده نمونه گیری نادرست باشد. این یافته در زنان باردار و یائسه نیز معمول است. برخی مطالعات بیان می کنند که عدم مشاهده این سلولها می تواند با squamous intraepithelial lesions مرتبط باشد. زنانی که در

سیتولوژی آنها سلولهای اندوسرویکال یا اجزای transformation zone دیده نمی شود در صورت عدم وجود یافته هایی مانند ASC-US و سایر آتبیه های سلولی، پس از یک سال دوباره تحت تست غربالگری قرار می گیرند. سایر موارد شامل نتایج اینورمالی که امکان ارزیابی کامل ندارند، بیماران با سطح اینمی پایین و سابقه انجام تست سیتولوژی غیرنرمال باید طی ۶ ماه آینده تحت آزمایش سیتولوژی سرویکس قرار گیرند. زنان بارداری که در گزارش سیتولوژی خود سلولهای اندوسرویکال یا اجزای کافی نداشته اند باید پس از زایمان این تست را انجام دهند^۸ و^۷.

نگاهی گذرا به رابطه نئوپلازی سرویکس و ویروس HPV:

عفونت با ویروس پاپیلومای انسانی^۱ (HPV) فاکتور مهمی در روند ایجاد نئوپلازی اسکواموس سرویکس می باشد. با این حال اکثر زنان مبتلا به HPV دچار اینورمالیته چشمگیر سرویکس نمی شوند این عفونت به سادگی طی رابطه جنسی انتقال می یابد. پاسخ اینمی در اکثر خانمها به خصوص زنان جوانتر قوی و موثر بوده و توانایی از بین بردن عفونت یا کاهش بار ویروس را تحدی که طی مدت ۲۴ – ۸ ماه غیرقابل تشخیص شود را دارد. سیگار نیز می تواند به عنوان یک کوفاکتور در ابتلا به کانسر سرویکس هنگام عفونت با HPV عمل کند^(۱۱ و ۱۲).

عفونتهای ویروس پاپیلومای انسانی در نوجوانان و زنان ابتدای دهه سوم زندگی بیشتر دیده شده و شیوع آن با افزایش سن کاهش می یابد^(۲۸ – ۲۵ سال). عفونت پایدار HPV با افزایش میزان ابتلا HSIL ارتباط دارد. با معرفی واکسن HPV-16 و HPV-18 که دو نوع از مهمترین ویروسهای ایجاد کننده کانسر سرویکس هستند پیشگیری اولیه از این بیماری امکان پذیر شد. در حدود ۳۰%

^۱ Human Papiloma Virus