

סקירה מבוססת HPV TEST למניעת נגעים טרום סרטניים וסרטן צוואר הרחם

תקציר:

הבדיקה המקובלת כיום לגילוי מוקדם של סרטן צוואר הרחם ומצבים טרום ממאירים היא הבדיקה הציטולוגית (PAP smear). יעילותה של שיטה זו הוכחה בהפחתת התחלואה והתמותה מסרטן צוואר הרחם אם מבצעים אותה אחת לשלוש שנים. חסרונותיה העיקריים של שיטה זו הם רגישות נמוכה וקושי בזיהוי נגעים טרום סרטניים וסרטן הפולשני ממקור בלוטני. לשיפור רגישות הסקירה לזיהוי נגעים טרום ממאירים הוצע להשתמש ב-HPV DNA TEST כבדיקת סקירה ראשונית אשר מגלה את הנשים אשר נשאיות לנגיף, גם אלה עם זיהום חולף, עם רגישות של כ-90%. הסיכון לחלות בנגע טרום סרטני ובסרטן צוואר הרחם נמוך משמעותית לאחר בדיקת HPV TEST שפורשה כשלילית לעומת פאפ שפורש כשלילי. בסקירה מבוססת HPV מאפשרת הבדיקה איתור מוקדם באופן יעיל משמעותית בהשוואה לבדיקת פאפ. יתרון נוסף של סקירה מבוססת HPV DNA הוא ביכולת לגילוי מוקדם של נגעים בלוטניים שאינו אפשרי בסקירה מבוססת פאפ.

הסיכון לפתח נגע טרום סרטני או סרטן צוואר הרחם לאחר בדיקת HPV DNA שלילית כעבור חמש שנים שווה לסיכון שנה לאחר שבוצעה בדיקת פאפ שפורשה כשלילית.

אדוארדו שכטר
יעקב סגל
מכבי שירותי בריאות

סקירה מבוססת פאפ; סרטן צוואר הרחם; נגעים טרום סרטניים של צוואר הרחם. :מילות מפתח
:KEY WORDS
PAP screening; HPV test; HPV primary screening; Cervical cancer; Precancerous cervical lesions.

הקדמה

הבדיקה הציטולוגית (PAP smear) היא הבדיקה המקובלת כיום לגילוי מוקדם של סרטן צוואר הרחם ומצבים טרום סרטניים. יעילותה של שיטה זו הוכחה בהפחתת שיעורי התחלואה והתמותה מסרטן צוואר הרחם אם זו מבוצעת אחת לשלוש שנים [1]. חסרונה העיקרי של שיטה זו הוא רגישותה הנמוכה (20%-80%) וקושי בזיהוי נגעים טרום סרטניים וסרטן הפולשני ממקור בלוטני [2], הכנסה נרחבת של החיסון נגד נגיפי הפפילומה צפויה להפחית את שיעור בדיקות הפאפ הלא תקינות [3]. כתוצאה מכך צפויה ירידה בערך הניבוי החיובי של הסקירה הציטולוגיה וירידה ברגישות הסקירה [4].

לשיפור רגישות הסקירה לזיהוי נגעים טרום ממאירים הוצע להשתמש ב-*High risk HPV DNA test* כבדיקת סקירה ראשונית: הקשר בין נגיף ה-HPV לנגעים טרום סרטניים ולסרטן צוואר הרחם מבוסס היטב, אך לא כל הנגיפים במשפחה זו הם בעלי פעילות ביולוגית זהה. נגיפי ה-HPV מסווגים לפי זנים בהתאם למבנה הדנ"א ולפוטנציאל האונקוגני. ידועים זנים בעלי פוטנציאל ממאירות גבוה וביניהם זנים HPV 16/18, אשר אחראים לכ-70% מכלל המחלות הממאירות של צוואר הרחם, וקבוצה של 14 זנים נוספים הגורמים ל-30% הנותרים (73,82, 31,33,35,39,45,5, (1,52,56,58,59,66,68).

ההדבקה מתרחשת בעיקר בתקופה הראשונה לאחר תחילת יחסי המין, מחקר אמריקאי שבוצע בקרב סטודנטיות העלה שתוך חמש שנים מתחילת קיום יחסי מין נחשפות לנגיף כ-50% מהנשים [5]. הנגיף שכיח מאוד באוכלוסייה הצעירה (כ-30% בגילאי העשרים), ושכיחותו פוחתת עם הגיל בהתייבבות על 9%-10% מעל גיל 30 שנים [6]. פרק הזמן שבין הזיהום הראשוני לבין הופעת הנגעים הטרומ סרטניים והתפתחות הסרטן הוא ארוך מאוד (20-30 שנים), ולכן זיהוי של נוכחות הנגיף יכולה לשמש כאמצעי לגילוי מוקדם של שינויים טרום ממאירים, אשר ניתן לטפל בהם וכך למנוע את הסרטן הפולשני [7].

האם סקירה מבוססת HPV DNA יעילה יותר מסקירה המבוססת על ממצאים ציטולוגיים?

בדיקת HPV DNA מאפשרת לאתר את הנשים שהן נשאיות לנגיף, כולל נשים עם זיהום חולף, לכן בדיקה זו רגישה יותר מבדיקת פאפ. הרגישות של סקירה מבוססת HPV DNA test גבוהה מזו של סקירה מבוססת ציטולוגיה (84% לעומת 57% בממוצע, בהתאמה) [8]. במחקרים רחבי היקף מארה"ב המשווים סקירה של אוכלוסיית נשים על ידי בדיקת זני *High risk HPV* לעומת סקירה באמצעות משטח פאפ, העלו כי סקירה מבוססת HPV יעילה יותר מסקירה מבוססת פאפ, וכי הסיכון לחלות בנגע טרום סרטני ובסרטן צוואר הרחם נמוך משמעותית לאחר בדיקת HPV

שילוב כזה אינו כדאי מבחינה כלכלית. בדיקת HPV לבדה אחת לשלוש שנים יעילה ורגישה יותר מ־co testing פעם בחמש שנים [16]. אין צורך לבצע בדיקת פאפ ביחד עם HPV TEST.

ג. מה עושים כאשר מקבלים תוצאה של HPV DNA חיובית במסגרת סקירה?

נוכחות הנגיף כשלעצמו אינה מעידה על המחלה. זוהי תופעה נפוצה באוכלוסייה: לרוב היא חולפת ואינה מובילה לשינויים טרום סרטניים. ניתן להמשיך את בירור על ידי ביצוע פאפ ובדיקה לנוכחות הזנים 16 ו-18 שהם גורמי סיכון כשהבדיקות מפורשות כחיוביות [17,18]. נדרש ביצוע סקר במסגרת מאורגנת עם הנחיות ברורות של דרכי הבירור, לצורך מניעת טיפול יתר של מקרים שבהם יש נוכחות של הנגיף ללא פתולוגיה בצוואר. במקרים של HPV TEST חיובי מבצעים בדיקת פאפ (reflex test) ובדיקה לנוכחות HPV 16/18 (מבוצע באופן אוטומטי על ידי המעבדה).

HPV TEST בישראל: בישראל זהו זנים של HRHPV ב-89%-92% מהנשים עם סרטן צוואר הרחם [19,20]. מכבי

שירותי בריאות עוברת בשנת 2018 לסקירה מבוססת HPV. אופן לקיחת המשטח זהה לביצוע הפאפ הנוזלי (באותם בקבוקים). בהתאם לאותם קריטריונים בהם מתבצעת כיום בדיקת פאפ. מכבי מבצעת HPV DNA TEST מאושר FDA מסוג PCR, ל-14 זני HR HPV, עם ציון בנפרד של נוכחות HPV 16, 18, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 6, 16, 18). המעבדה מבצעת באופן

אוטומטי בדיקה ציטולוגית במידת הצורך, תוך מתן תשובה אחידה עם המלצות ברורות בהתאם לממצאים.

התשובות האפשריות: (1) HPV DNA המפורש כשלילי:

מומלץ לבצע סקירה חוזרת בתוך שלוש שנים; (2) ב־ HPV DNA חיובי ופאפ לא תקין: המשך בירור בבדיקת קולפוסקופיה; (3) HPV DNA חיובי לזנים 16 ו/או 18 (עם פאפ תקין או לא תקין): המשך בירור בבדיקת קולפוסקופיה; (4) HPV DNA TEST חיובי לזנים HR HPV, אך לא 16 או 18, ופאפ תקין: מומלץ מעקב HPV TEST + פאפ כעבור שישה חודשים, ואם תקין חזרה לשגרה. אם לא תקין (HPV TEST או פאפ) יש להפנות לקולפוסקופיה [20,21]. בדיקת ה־HPV TEST מחליפה את הפאפ ומכוסה על ידי סל מכבי מגיל 25 שנים עד גיל 54 שנים, פעם בשלוש שנים. בדיקות מעבר לסל מבוצעות בתשלום בדומה לבדיקת הפאפ. ●

שפורשה כשלילית לעומת בדיקת פאפ שפורשה כשלילית [9]. כמו כן, סקירה מבוססת HPV מגנה בצורה גבוהה יותר משמעותית בפני סרטן צוואר הרחם בהשוואה לבדיקת פאפ (בכ־60% פחות מקרים של סרטן צוואר הרחם) [10]. יתרון נוסף של סקירה מבוססת HPV DNA הוא ביכולת לגילוי מוקדם של נגעים בלוטניים ומניעה גם של סרטן פולשני ממקור בלוטני לנוכח הקושי בזיהוי נגעים אלה במשטח פאפ [2]. הנחיות האיגודים האמריקאים והאירופאים וארגון הבריאות העולמי ממליצים על מעבר לסקירה מבוססת HPV DNA, כתחליף לסקירה הציטולוגית הקיימת כיום, ומדיניות רבות במערב מצויות כיום בשלבי מעבר לסקירה מבוססת HPV DNA בעת הזאת [11-13].

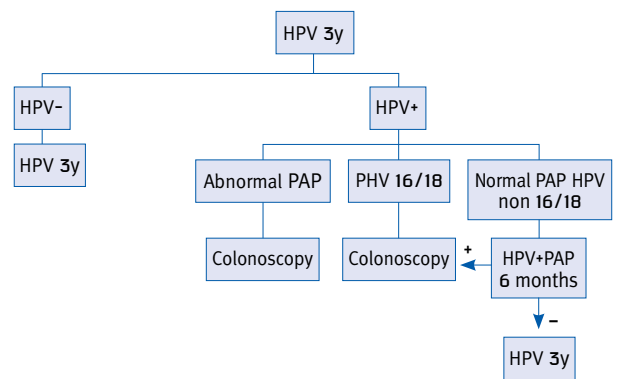
סקירה מבוססת HPV DNA רגישה יותר מסקירה ציטולוגית. אך עולות השאלות:

א'. מהו פרק הזמן העדיף שבין בדיקה לבדיקה במסגרת סקירה מבוססת HPV DNA?

הסיכון ללקות בנגע טרום סרטני או בסרטן צוואר הרחם לאחר בדיקת HPV DNA שלילית לאחר חמש שנים דומה לסיכון שנה לאחר שבדיקת פאפ פורשה כשלילית [14,15]. ההנחיות האירופאיות והנחיות ארגון הבריאות העולמי ממליצות על ביצוע סקר זה כל חמש שנים. האיגוד האמריקאי לגינקולוגיה ממליץ על סקירה מבוססת HPV DNA יחד עם משטח פאפ (co testing) פעם בחמש שנים, וה־FDA אישר סקירה מבוססת HPV DNA ללא פאפ בתדירות מינימאלית של שלוש שנים [9]. כמו כן, סקירה מבוססת HPV כל שלוש שנים רגישה יותר מ־PAP+HPV (co testing) פעם בחמש שנים [16]. בעקבות כך, ולנוכח העובדה שסל הבריאות מקנה משטח למניעת סרטן צוואר הרחם, פעם בשלוש שנים בין הגילים 35-54 שנים, הוחלט במכבי שירותי בריאות על ביצוע HPV TEST פעם בשלוש שנים.

ב. האם יש צורך לבצע גם משטח פאפ בנוסף ל־HPV DNA? במחקרים שונים הודגם, כי שילוב משטח פאפ יחד עם בדיקת HPV (co-testing) מייקר את הבדיקה ללא תוספת משמעותית בשיעור הגילוי לעומת בדיקת HPV בלבד. ולכן

תרשים 1:
סקר HPV TEST



ביבליוגרפיה

1. Sawaya GF, McConnell KJ, Kulasingam SL & al, Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical-cancer screenings. *N Engl J Med*, 2003; 349: 1501-9.
2. Schoolland M, Segal A, Allpress S & al, Adenocarcinoma in situ of the cervix. *Cancer*, 2002;96(6):330-7.
3. Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM & al, Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. *J Infect Dis*, 2012 Dec;206(11): 1645-51.
4. Wright TC, Bosch FX, Franco EL & al, Chapter 30: HPV vaccines and screening in the prevention of cervical cancer;conclusions from a 2006 workshop of international experts. *Vaccine*, 2006 Aug31;24.
5. Koutsky LA, Genital human papillomavirus infection: Incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol*, 2003;157:218-226.
6. Sellors JW Karwalajtys TL, Kaczorowski JA & al, Prevalence of infection with carcinogenic human papillomavirus among older women. *CMAJ*, 2002;167(8):871-3.
7. Sellors JW Karwalajtys TL, Kaczorowski JA & al, Prevalence of infection with carcinogenic human papillomavirus among older women. *CMAJ*, 2002;167(8):871-3.
8. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ & al, Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine*, 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/78-89.
9. Huh WK, Ault KA, Chelmow D & al, Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *J Low Genit Tract Dis*, 2015 Apr;19(2):91-6.
10. Ronco G, Dillner J, Elfström KM & al, InternationalHPV screening working group. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet*, 2014 Feb 8;383(9916):524-32.
11. Wentzensen N, Arbyn M, Berkhof J & al, Eurogin 2016 Roadmap: how HPV knowledge is changing screening practice. *Int J Cancer*, 2017 May 15;140(10):2192-2200.
12. Jeronimo J, Castle PE, Temin S & Shastri SS, Secondary Prevention of Cervical Cancer: American Society of Clinical Oncology Resource-Stratified Clinical Practice Guideline Summary. *J Oncol Pract*, 2017 Feb;13(2):129-133.
13. Elfström KM, Arnheim-Dahlström L, von Karsa L & Dillner J, Cervical cancer screening in Europe: Quality assurance and organisation of programmes. *Eur J Cancer*, 2015 May;51(8):950-68.
14. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P & al, Joint European Cohort Study. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ*, 2008 Oct 13;337:a1754.
15. Cuzick J, Role of HPV testing in clinical practice. *Virus Res*. 2002 Nov;89(2):263-9.
16. Gage JC, Schiffman M, Katki HA & al, Reassurance against future risk of precancer and cancer conferred by a negative human papillomavirus test. *J Natl Cancer Inst*, 2014 Jul 18;106.
17. Dijkstra MG, van Zummeren M, Rozendaal L & al, Safety of extending screening intervals beyond five years in cervical screening programmes with testing for high risk human papillomavirus: 14 year follow-up of population based randomized cohort in the Netherlands. *BMJ*, 2016 Oct 4;355.
18. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*, 2012 Jun 19;156(12):880-91.
19. Siegler E, Shiner M, Segev Y & al, Prevalence and Genotype Distribution of HPV Types in Women at Risk for Cervical Neoplasia in Israel. *Isr Med Assoc J*, 2017 Oct;19(10):635-639.
20. Bassal R, Rosin LS, Schvimer M & al, Prevalence and Correlates of Human Papillomavirus Genotypes Among Patients With Cervical Cancer and Cervical Intraepithelial Neoplasia 3 in Israel. *J Low Genit Tract Dis*, 2015 Apr;19(2):161-4.

כרוניקה

החלבון טרנספריין מעורב בהתפשטות גרורות סרטן



כבד. יצירת טרנספריין בניטורפולים עברה השראה על ידי גורם גידול הנקרא GMCSF שזה האחרון מיוצר על ידי תאי שאתות בסביבה הקרובה של הגרורות. קיימים כבר חומרים החוסמים את פעילות GMCSF ומנגנוני האיתות של כבר ידועים. החוקרים סוברים כי ניתן יהיה להשתמש בחומרים אלה גם לטיפול במחלות סרטן גרורות.

איתן ישראלי

בהגנה בפני סרטן וגרורותיו, תאי מערכת החיסון ממלאים תפקיד חשוב. אך יש יוצא מן הכלל והם הניטורפילים, שמעודדים התרבות של תאי סרטן בגרורות. לייאנג וחב' (PNAS 2018; 115:11060) חקרו את המנגנון בבסיס התופעה וגילו חלבון המעורב בתהליך זה. במחקר שעסק בגרורות בריאות של עכברים, מצאו החוקרים כי החומר המופרש מניטורפילים המעודד גרורות סרטן הוא טרנספריין. טרנספריין ידוע כחלבון הנושא ברזל ונמצא בעיקר בתאי