

סרטן לוע הפה - הנגיף ששינה את הכללים

תקציר:

סרטן הראש והצוואר הוא השישי בשכיחותו מכלל המחלות הממאירות. מלבד גורמי הסיכון הקלאסיים להתפתחות שאתות אלה, (עישון ושתיית אלכוהול) התווסף לאחרונה גם נגיף הפפילומה האנושי (HPV) כגורם סיכון מרכזי, בעיקר בהתפתחות שאתות לוע הפה. למרות הירידה בשכיחות כלל שאתות הראש והצוואר, שכיחות שאתות לוע הפה נמצאת במגמת עלייה מתמדת. קיים קשר ישיר בין התנהגות מינית כולל קיום יחסים אורוגניטליים וריבוי שותפים מיניים לעלייה בשכיחות סרטן לוע הפה הקשור ב-HPV. שאתות לוע הפה חיוביות ל-HPV הן שכיחות יותר בגברים, שגילם מתחת ל-50 שנים, נשואים, ממעמד חברתי כלכלי גבוה. שאתות אלה באות לידי ביטוי עם מחלה מקומית מוגבלת, אך מחלה אזורית מתקדמת. יחד עם זאת, נמצא כי לחולים בעלי שאת חיובית ל-HPV פרוגנוזה טובה יותר באופן משמעותי בהשוואה לחולים עם שאת שלילית ל-HPV. עובדה זו הביאה לאחרונה לשינוי בכללי הדירוג של המחלה, והיא סווגה לשתי אבחנות קליניות שונות. מרבית החולים בסרטן לוע הפה מטופלים בטכניקות לא ניתוחיות כגון קרינה וכימותרפיה. בשנים האחרונות פותחו שיטות ניתוח מתקדמות עם תוצאים קליניים טובים, אשר עשויות לשנות את הגישה הטיפולית בסרטן לוע הפה. בנוסף, לאור התגובה הטובה לטיפול של שאתות חיוביות ל-HPV והפרוגנוזה המשופרת של שאתות אלה, קיימת מגמה להפחתת עוצמת הטיפול בקבוצה ייחודית זו. בעשור האחרון נכנס לשימוש נרחב החיסון נגד HPV למניעת סרטן צוואר הרחם ולאחרונה הוכנס לסל השירותים בארץ גם לנערים. מוקדם לאמוד את השפעת חיסון זה על שאתות ראש וצוואר ובפרט על שאתות לוע הפה.

ניר פייביש
קרן ברטל
אילנה דואק

מחלקת אף אוזן וגרון ניתוחי ראש וצוואר, מרכז רפואי כרמל, חיפה
הפקולטה לרפואה רפפורט, הטכניון - מכון טכנולוגי לישראל, חיפה

שאתות ראש וצוואר; סרטן לוע הפה; נגיף הפפילומה האנושי; הפחתת עוצמת הטיפול; דירוג TNM.

מילות מפתח:

.Head and neck cancer; Oropharyngeal cancer; Human papillomavirus (HPV); TNM staging, deintensification.

.KEY WORDS

העלייה בשכיחות שאתות הלוע שמקורם ב-HPV נקשרה באופן ישיר להתנהגות מינית, כולל קיום יחסי מין אורר-גניטליים (מין אוראלי), מספר רב של שותפים ליחסי מין, התחלת קיום יחסי מין בגיל מוקדם והומוסקסואליות [4]. תקשורת רופא-מטופל, דיווח ויעוץ בקשר להתנהגות מינית הם אתגר משמעותי לצוות הרפואי העוסק באונקולוגיה של ראש וצוואר בעידן ה-HPV.

הסיכון להתפתחות קרצינומה של תאי קשקש בלוע הפה היא גבוהה פי שישה במעשנים. צריכת אלכוהול אף היא מעלה את הסיכון ללקות בסרטן לוע הפה במנגנון מקומי וגם מערכתי. בשונה ממעשני סיגריות, שלגביהם הפסקת עישון במשך יותר מעשרים שנה מביאה לחזרה ברמת הסיכון לקו הבסיס, הרי שבאנשים המפסיקים לצרוך אלכוהול, הסיכון פוחת, אך אינו חוזר לעולם לקו הבסיס [5].

שאתות לוע חיוביות ל-HPV

בעולם, זיהום ב-HPV אחראי לכ-5.2% מהשאתות הממאירות. בשנות ה-70 זוהה קשר אפשרי לשאתות בצוואר הרחם, ובשנות ה-80 זוהו תתי הסוגים 16 ו-18 כאחראים להתפתחות שאת זו. בשנת 1983, Syrjänen ו'חב' [6] דיווחו לראשונה על מציאת HPV בקרצינומות תאי קשקש של חלל הפה, ובהמשך נמצא כי הזיהום נמצא גם בשאתות של לוע הפה [6].

הקדמה

שאתות ראש וצוואר הן הגורם השישי בשכיחותו מכלל השאתות, ושאתות של חלל הלוע מהוות 10%-12% מכלל שאתות דרכי האוויר והבליעה העליונות. לוע הפה מתייחס לחלק הלוע שמכיל את השקדים של הלוע, בסיס לשון, חך רך ודופן אחורית של הלוע המקבילה לחלקים אלה. יותר מ-90% משאתות סרטן ראש וצוואר שמקורן ברירית חללי הפה, הלוע והגרון הן מסוג קרצינומה של תאי קשקש [1]. בעולם מאובחנים כ-140,000 חולים בסרטן לוע הפה בשנה, עם יחס גברים לנשים שנע בין 2:1 ל-4:1 [2].

גורמי סיכון

גורמי הסיכון העיקריים לשאתות הלוע הם צריכת אלכוהול וטבק. בשני העשורים האחרונים התווסף גורם סיכון משמעותי נוסף והוא נגיף הפפילומה האנושי (Human Papilloma Virus; HPV). עם השנים, מספר המעשנים באירופה וארה"ב פחת, ובמקביל נצפתה ירידה בשכיחות של שאתות ראש וצוואר שמקורן ברירית הלוע הפה והגרון. אולם למרות ירידה זו, חלה עלייה הדרגתית בשיעור החולים המאובחנים עם שאת לוע הפה. הסיבה, כפי שהתגלה בהמשך, היא שאתות שמקורן ב-HPV [3].

הוא גוש כיסתי המחקה כיסה (ציסטה) ברנכיאלית מולדת (תמונה 1 ב).

אבחון קליני

אנמנזה היא פעולה חשובה ביותר באבחון קליני של שאתות לוע הפה. היא כוללת נוכחות של קושי או כאב בבלעיה, דימום מהפה, כאבי אוזניים או שינויים בדיבור. שאלות לגבי גורמי סיכון "קלאסיים" כגון עישון וצריכת אלכוהול רלוונטיות

■ **חלה עלייה בשכיחות סרטן לוע הפה, זאת על רקע הירידה בכלל שאתות ראש וצוואר.**

■ **נגיף הפפילומה האנושי (HPV) נמצא כגורם לשינויים באפידמיולוגיה, בדמוגרפיה, בהסתמנות המחלה ובפרוגנוזה של סרטן לוע הפה.**

■ **ההבנה שמדובר בהסתמנות נפרדת של אותה מחלה לשינוי בדירוג הקליני, ובעקבות זאת לשינויים בגישה הטיפולית.**

באבחון שאת אפשרית של הראש והצוואר. שאלות לגבי התנהגות מינית חשובות באופן פרטני בתהליך האבחון של סרטן לוע הפה המקושר ל-HPV. בדיקה גופנית בחשד לשאת בלוע הפה מתמקדת באיתור השאת הראשונית בתנועת הלשון והמראה שלה, בשקדי הלוע ובמיטת השקד, תוך הסתכלות ישירה ובלתי ישירה (בדיקה באמצעות סיב אופטי גמיש ובאמצעות מראה) על בסיס הלשון, הוולקולות ודפנות הלוע. הבדיקה כוללת הסתכלות

ומישוש. הערכה קלינית של הצוואר חיונית לאיתור התפשטות מחלה לקשריות לימפה אזוריות. בדיקות דימות משמשות להערכה מקומית, אזורית ומערכתית של המחלה, וכוללות סקירת על שמע (US) של הצוואר, טומוגרפיה מחשבית (CT) עם חומר ניגוד, תהודה מגנטית (MRI) ובחולים מסוימים גם PET-FDG.

האבחנה הסופית של שאתות ראש וצוואר מתבצעת באמצעות ביופסיה של השאת הראשונית ו/או FNA של קשריות לימפה צוואריות החשודות כגוררות [18].

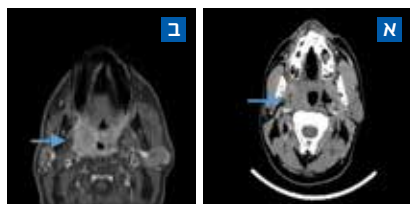
תמונה 1:

הסתמנות אופיינית של קרצינומת תאי קשקש של השקד השמאלי: השאת הראשונית בשקד (א). קשרית לימפה כיסטית בצוואר השמאלי (ב)



תמונה 2:

סקירת CT (א) ו־MRI של קרצינומת תאי קשקש של בסיס הלשון הימני



בעבודה מבוססת מאגר מידע SEER מארה"ב לאורך השנים 2002–2012, מצאו Mourad וחב' [7], כי ההיארעות הכללית של שאתות ראש וצוואר פחתה באחוז שינוי שנתי (annual percent change; APC) של 0.22, למרות ששאתות לוע הפה הקשורות ב-HPV הראו עלייה באחוז שינוי שנתי של 2.5. בארה"ב, 60%–70% מכלל המחלות הממאירות של לוע הפה הן חיוביות ל-HPV, והצפי הוא שעד שנת 2020 מספר החולים יעלה על מספר הלוקות בסרטן צוואר הרחם [8].

בעבודה מבוססת SEER, נבחנו ההיארעות ותמותה משאתות לוע הפה הקשורות ב-HPV בין השנים 1973–2013 בארה"ב [9]. נמצא כי ההיארעות עלתה בגברים והייתה יציבה בנשים, היא עלתה בלבנים וירדה בשחורים. העלייה חלה בכל קבוצות הגיל. נצפתה עלייה בהיארעות שאתות בבסיס לשון ושקדים, אך נצפתה ירידה באתרים אחרים של לוע הפה. בנוסף, נצפתה עלייה במספר השאתות עם גרורות אזוריות וירידה בשאתות ללא גרורות אזוריות.

בעבודה שנערכה על ידי Chaturvedi [10], נבדקו שינויים בהיארעות בחמש יבשות בין השנים 1983–2001. נמצא כי חלה עלייה בהיארעות, בעיקר במדינות מפותחות ובגיל צעיר. עלייה בשכיחות המחלה הממאירה היא משמעותית יותר בגברים [10]. שאתות חיוביות ל-HPV הן הסיבה לעלייה המתמדת בשיעור השאתות של לוע הפה שאנו רואים. שאתות אלה שונות מבחינה קלינית וביולוגית משאתות שהן שליליות ל-HPV [11,12]. מטופלים עם שאת חיובית ל-HPV הם לרוב גברים, מתחת לגיל 50 שנים, נשואים, משכילים וממעמד חברתי כלכלי גבוה [13]. HPV נמצא כגורם לרבע מהתחלואה בשאתות קרצינומה של תאי קשקש בראש וצוואר. תת הסוג 16 הוא השכיח ביותר ואחריו תת הסוג 18 (בכ-1% מהחולים). הנגיף גורם לכ-36% משאתות לוע הפה, ובהתייחסות סגולית לאתר השקדיים, מדווח על מעורבות ב-50%–80% מהחולים [14,15].

המנגנון מאחורי האונקוגניות של נגיף הפפילומה תואר היטב: הנגיף מבטא שני חלבונים, E6 ו-E7. חלבונים אלו משפיעים על גנים מדכאי השאת p53 ורטינובלסטומה (Rb), בהתאמה. החלבון E6 גורם לפירוק p53 דרך מסלולי יוביקוויטין/פרוטאזומום, ובכך מונע תהליכים של הפסקת מחזור התא ומוות תאי מתוכנת (אפופטוזיס) כתגובה לעקה תאית. E7 לעומת זאת, נקשר ל-Rb, דבר הגורם להסרת העיכוב מ-E2F ובכך להפעלה של גנים הקשורים במחזור התא [16].

הסתמנות

שיעור של כ-55% משאתות לוע הפה מערבות את שקדי הלוע (תמונה 1 א) וכ-35% מהן מערבות את בסיס הלשון (תמונות 2, 3). הסימן השכיח ביותר לשאתות הלוע ממקור HPV הוא גוש בצוואר (51%) ואחריו כאב בלוע (13%). הסתמנות עם גוש צווארי שכיחה יותר בקבוצת החולים עם שאת חיובית ל-HPV לעומת קבוצת החולים עם שאת שלילית לנגיף (56% לעומת 22%). כמו כן, שאתות לוע חיוביות ל-HPV מתבטאות במחלה מקומית מוגבלת (T1–T2) ומחלה צווארית מתקדמת (N2–N3) [17]. בחולים רבים, הביטוי הראשון ולעיתים היחיד לשאת של לוע הפה היא גוש בצוואר. בשאתות תלויות HPV, בחולים רבים הביטוי

של דירוג TNM של ה-Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC), שפורסמה בשנת 2017 מסווגת את שאתות לוע הפה לשתי קבוצות – חיובית ושליילית ל-HPV [22]. משמעות הדירוג החדש, מעבר לחשיבותו הפרוגנוסטית, היא בחירת חולים עם שאתות לוע חיוביות ל-HPV שניתן להפחית את עוצמת הטיפול בהם.

פרוגנוזה

חוקרים הראו, כי לחולים הלוקים בשאתות לוע הפה חיוביות ל-HPV יש פרוגנוזה טובה מזו של חולים עם שאתות שליליות לנגיף, ולמעשה מדובר בשתי אבחנות קליניות שונות [12]. Ang וחב' [20] הראו סיווג פרוגנוסטי ברור של שלוש קבוצות סיכון לתמותה מהמחלה: נמוך, בינוני, וגבוה, לפי סטטוס זיהום עם HPV, סטטוס עישון, דירוג שאת ודירוג התפשטות לקשריות לימפה אזוריות. נמצא, כי בחולים עם שאתות חיוביות לנגיף יש הפחתה של 58% בסיכון לתמותה בהשוואה לחולים עם שאתות שליליות לנגיף [20]. בתרשים 1 מתואר סיווג החולים במחקר לשלוש הקבוצות הפרוגנוסטיות על פי גורמי הסיכון למחלה. במספר רב של מחקרים הודגם, כי שאתות חיוביות לנגיף רגישות יותר לקרינה בהשוואה לשאתות שליליות לנגיף [23].

טיפול

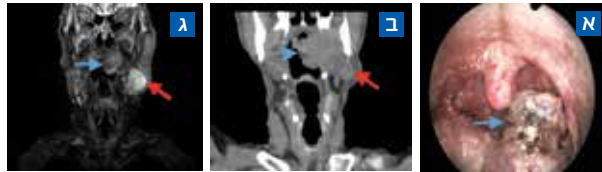
בעבר, הטיפול בשאתות הלוע היה ניתוח, וכלל גישה דרך הלסת וחלל הפה על מנת לאפשר גישה לחלל לוע הפה. התחלואה הגבוהה בניתוח הביאה לשינוי בגישה הטיפולית, שבו מירב החולים הופנו לטיפול שאינו ניתוחי שכלל קרינה עם או ללא כימותרפיה, לאחר שנמצא כי הוא מביא לתוצאות הישרדות דומות. מנגד, הצטברו נתונים על רעילות טיפול גבוהה תוך פגיעה משמעותית באיכות החיים כגון: יובש פה, אובדן חוש טעם, לייפת של הלוע עם הפרעת בליעה (דיספגיה) קשה המצריכה תלות בצינור הזנה בטני, באוסטאורדיונקרוזיס ובשיאופים (אספירציות) [24]. רגישות שאתות הלוע תלויות HPV לקרינה וכימותרפיה הביאה לשיעורי החלמה מצוינים בחולים אלה, וכאמור גם לעלייה בהישרדותם. לפיכך, טיפול הבחירה היה קרינה או קרינה וכימותרפיה משולבות בו זמנית.

הפרוגנוזה המועדפת של שאתות לוע הפה חיוביות ל-HPV, הובילה לשורת מחקרים שמטרתם לנסות להפחית את עוצמת הטיפול (deintensification), תוך שמירה על פרוגנוזה טובה יחד עם הפחתה בהשפעות הלוואי הטיפוליות הקשות. השינויים יכולים להיות הפחתת מינון קרינה או נפח מטרה, הפחתת שדות הקרינה, הפחתת מינון כימותרפיה, או שיפור בחלופות הניתוח.

כיום ניתן לסווג את המחקרים הפעילים של הפחתת עוצמת הטיפול לשלוש קבוצות עיקריות: החלפת הטיפול המקובל בציספלטין בטיפול הביולוגי צטוקסימב (Cetuximab) או הפחתת כמות הקרינה בכימורדיתרפיה, או בחולים שהגיבו היטב לאחר מתן כימותרפיה ניאו אדג'ובנטית והפחתת מינון הקרינה במתן אדג'ובנטי לחולים שעברו ניתוח לפי תוצאות פתולוגיה סופית.

תמונה 3:

בדיקה אנדוסקופית עם סיב אופטי (א), סריקת CT (ב) ו-MRI (ג) של קרצינומת תאי קשקש של בסיס הלשון השמאלי. השאת הראשונית מסומנת בחץ כחול, גרורה בצוואר שמאלי בחץ אדום



אבחון פתולוגי

ניתן לזהות הדבקה ב-HPV אונקוגני בתכשירים היסטולוגיים וציטולוגיים של סרטן לוע הפה באמצעות מספר שיטות ברמת הדנ"א, mRNA או החלבון. השיטה הנפוצה ביותר היא זיהוי החלבון 16p, המבוטא ביטוי יתר ברקמות מודבקות ב-HPV אונקוגני, ובכך מהווה סמן חלופי להדבקה בנגיף, זאת על ידי אימונוהיסטוכימיה (immunohistochemistry; IHC). שיטה זו היא בעלת יחס תועלת-עלות גבוה ולכן נפוצה מאוד לשימוש במעבדה הקלינית. בנוסף, שיטה זו היא בעלת רגישות גבוהה מאוד, אך הסגוליות מוגבלת עקב ביטוי מוגבר של 16p בשאתות נוספות. שיטה נוספת מתבססת על זיהוי הדנ"א הנגיפי באמצעות *In situ hybridization*. יתרון השיטה הוא סגוליות גבוהה. כיום הבדיקה שנחשבת למדד הזהב (gold standard) היא זיהוי mRNA של חלבוני הנגיף 6E ו-7E. כתוצאה מהבדלים ברגישות וסגוליות הבדיקות השונות, ניתן להשתמש בשילוב שתי בדיקות, ובאופן זה להעלות את דיוק האבחנה [19].

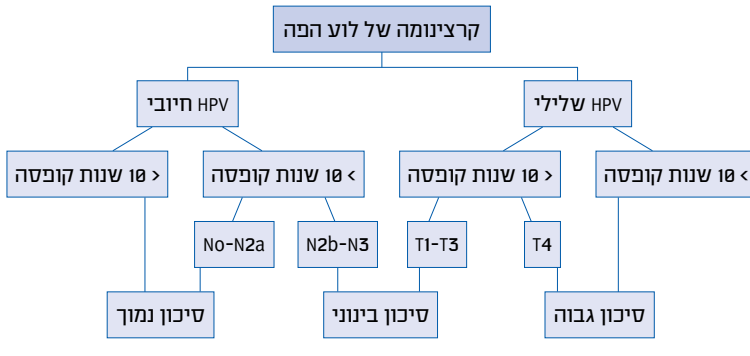
דירוג

בשאתות ממאירות של הראש והצוואר, התפשטות לקשריות לימפה צוואריות (התפשטות אזורית) הופכת את המחלה למתקדמת. כפי שתוארו קודם לכן, שאתות חיוביות ל-HPV מסתמנות לרוב עם מחלה ראשונית קטנה ומחלה אזורית מתקדמת, ולפיכך מרבית החולים דורגו בשלבים III ו-IV. למרות זאת, נמצא כי לחולים אלה יש פרוגנוזה טובה משמעותית בהשוואה לחולים עם שאתות שליליות לנגיף. שאת חיובית ל-HPV נמצאה כגורם פרוגנוסטי חיובי בלתי תלוי בניתוח רב משתנים [20].

O'Sullivan וחב' [21] בדקו כ-2,000 חולים בסרטן לוע חיובי ל-HPV ממרכזים גדולים בצפון אמריקה ובאירופה [International Collaboration on Oropharyngeal Cancer Network] (for Staging (ICON-S)). בעבודה נערכה השוואה בין תוצאי הישרדות כלליים (overall survival) של דירוג T (tumor) ו-R (lymph node) עוקבים לבין תוצאי הישרדות של שאתות שליליות ל-HPV, ונמצא כי בקבוצת החולים עם שאתות תלויות HPV, שיעורי הישרדות גבוהים ודומים מאוד בדירוגי ה-N: N0-N2b. מצב כזה מאפשר להוריד את הדירוג היחסי של מחלה עם גרורות אזוריות בשאתות חיוביות ל-HPV [21]. החוקרים הציעו דירוג חדש לשאתות הלוע תלויות HPV, תוך הורדת הדירוג של שאת זו. לנוכח זאת, המהדורה השמינית

תרשים 1:

סיווג החולים על פי גורמי סיכון לסרטן לוע הפה וחלוקה לשלוש קבוצות סיכון לתמותה מהמחלה על פי Ang וחב' [20]. דירוג ה-T (tumor) וה-N (lymph node) על פי דירוג TNM של סרטן לוע הפה, גרסה 7



בשנת 2013, והחל משנת 2015 הוא הוחל גם לנערים. קיימים כיום שלושה תרכיבי חיסונים: Cervarix, חיסון ביוולנטי כנגד תתי הסוגים 16/18 המומלץ לנערות מגיל 9 שנים, Gardasil-4, מגן בפני תתי הסוגים 16/18 ובנוסף גם כנגד תתי הסוגים 6/11 המקושרים להיווצרות יבלות של העור ואיברי המין. חיסון מסוג נוסף, Gardasil-9, אושר לשימוש בישראל החל משנת תש"פ (2019-2020) ומגן מפני תשעה תתי סוגים – אלה המכוסים על ידי תרכיב Gardasil-4 ובנוסף גם תתי הסוגים 31, 33, 45, 52 ו-58 המעורבים בעיקר בסרטן צוואר הרחם [29]. על פי נתוני משרד הבריאות, שיעורי החיסון הארציים בשנת 2017 עמדו על 52.1% מתלמידי כיתות ח' עבור מנת החיסון הראשונה ו-47.2% עבור מנת החיסון השנייה. שיעור ההתחסנות כנגד HPV נמוך משמעותית בהשוואה לחיסוני השגרה האחרים. בנוסף, נמצאה שונות בשיעורי ההתחסנות באזורים שונים בארץ. בחיפה, לדוגמה, שיעור ההתחסנות עומד על 68.2% לעומת 18.3% בלבד בירושלים [30].

לסיכום

שכיחות סרטן לוע הפה נמצאת במגמת עלייה מתמדת בעשור האחרון, זאת על רקע ירידה בשכיחות כלל שאתות הראש והצוואר. HPV נמצא כגורם עיקרי לעלייה בשכיחות זו. ברמה הקלינית, האוכלוסייה המאובחנת בסרטן לוע הפה המקושר ל-HPV הופכת צעירה יותר, ממעמד חברתי כלכלי גבוה יותר וללא אנמנזה רפואית של עישון או צריכת אלכוהול. מטופלים אלה מגיבים בצורה טובה לטיפול האונקולוגי ומציגים שיעורי הישרדות גבוהים בהשוואה לחולים עם שאת שלילית לנגיף. מעניין יהיה לראות כיצד החיסון כנגד HPV והטיפולים הכירורגיים המתקדמים ישפיעו על שכיחות המחלה ועל הגישה הטיפולית בה בשנים הבאות. ●

מחבר מכותב: ניר פייביש

מרכז רפואי כרמל, רח' מיכ"ל 7, חיפה, מיקוד 34362
טלפון: 04-8250279
פקס: 04-8250970
דוא"ל: feibish@gmail.com

בשנים האחרונות אנו עדים לשינוי חוזר לכיוון הטיפול בניתוח, עם התפתחות גישות כירורגיות שאינן מצריכות גישה חיצונית לאזור השאת. הגישות הן ניתוח מיקרוכירורגי דרך הפה בסיוע לייזר (transoral laser microsurgery; TLM) וניתוח רובוטי (Transoral robotic surgery; TORS).

במחקר קליני פרוספקטיבי רב מרכזי מארה"ב, שנערך בו מעקב אחר 204 חולים בדירוג 3 ו-4 שעברו ניתוח TLM בין השנים 1996-2006 כטיפול ראשוני בסרטן בסיס הלשון והשקדיים, נמצאו שיעורי הישרדות כללית לשלוש שנים, הישרדות ללא מחלה, ושיעור שליטה מקומית של 86%, 88% ו-97% בהתאמה [25]. Mahmoud וחב' [26] השוו באופן רטרוספקטיבי הישרדות כללית של 1,873 חולים הלוקים בסרטן לוע הפה וסטטוס HPV ידוע, שעברו טיפול ראשוני עם TORS לעומת טיפול ראשוני דפיניטיבי בקרינה. נמצא כי תוצאות הטיפול ב-TORS היו טובות יותר מקרינה בחולים עם שאתות הלוע שאינן תלויות ב-HPV, אך לא בקבוצת החולים בעלת סטטוס HPV חיובי [26].

הגישות הניתוחיות החדשות והתוצאים הראשוניים המבטיחים הובילו להכנסתן למרבית ה-NCCN guidelines לטיפול בסרטן לוע הפה [22]. ברחבי העולם מתקיימים כעת מספר מחקרים קליניים, שעתידיים לשפוך אור על מקומן של גישות אלה בטיפול בסרטן ראש וצוואר ובפרט בסרטן לוע הפה.

חיסון ל-HPV

חיסון מניעתי ל-HPV מומלץ על ידי ה-CDC למניעה של סרטן צוואר הרחם לנשים משנת 2006 ולגברים למניעת סרטן פי הטבעת משנת 2011. למרות זאת, שיעורי החיסון בארה"ב עדיין נמוכים ועומדים על כ-60%. החיסון מונע הדבקה עתידית של המחוסן בזני הנגיף הכלולים בחיסון, ואינו משפיע על מצבים כגון נגעים טבים או ממאירים שנגרמו מזיהום HPV שהתרחש לפני מתן החיסון. מחקר קליני על יותר מ-7,000 נשים הראה ירידה בפרוטנציאל הדבקה מזנים 16 ו-18, ארבע שנים לאחר החיסון [27]. יחד עם זאת, עדיין מוקדם להעריך את השפעת החיסון כנגד HPV על סרטן לוע הפה.

סרטן לוע הפה בישראל

בישראל, היארעות קרצינומת תאי קשקש של לוע הפה נמוכה יחסית בהשוואה לארה"ב. במחקר שנערך בו מעקב אחר מטופלים הלוקים בקרצינומת תאי קשקש של לוע הפה בישראל בין השנים 1999-2011, נמצא כי ב-33.7% מהמטופלים קיים דנ"א של HPV. בעבודה זו, הודגם שיעור הנמוך פי שלושה של סרטן לוע הפה המקושר ל-HPV באוכלוסייה בישראל בהשוואה לנתונים בעולם המערבי. המחברים ייחסו זאת לשיעור הדבקה נמוך יותר בתת סוג 16, לשיעור התמרה סרטנית נמוך יותר או לגורמים גנטיים מגנים בדומה למחקרים נוספים באירופה ובארה"ב, גם במחקר זה הודגם שמטופלים עם סטטוס HPV חיובי נטו להיות צעירים יותר, בעלי שיעור גבוה של גרורות צוואריות וללא אנמנזה של עישון [28]. בישראל, הוכנס לסל השירותים חיסון כנגד HPV לנערות

ביבליוגרפיה

1. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R *et al*, Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2007 May 10;356(19):1944-56.
2. Torre LA, Siegel RL, Ward EM *et al*, Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends - An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016 Jan;25(1):16-27.
3. Sturgis EM *et al*, Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence: an emerging epidemic of human papillomavirus-associated cancers? *Cancer*. 2007 Oct 1;110(7):1429-35.
4. Shah A, Malik A, Garg A *et al*, Oral sex and human papilloma virus-related head and neck squamous cell cancer: a review of the literature. *Postgrad Med J*. 2017 Nov;93(1105):704-709.
5. Gandini S, Botteri E, Iodice S *et al*, Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2008 Jan 1;122(1):155-64.
6. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R *et al*, Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2007 May 10;356(19):1944-56.
7. Mourad M, Jetmore T, Jategaonkar AA *et al*, Epidemiological Trends of Head and Neck Cancer in the United States: A SEER Population Study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2017 Dec;75(12):2562-2572.
8. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM *et al*, Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol*. 2011 Nov 10;29(32):4294-301.
9. Megwalu UC, Sirjani D *et al*, Oropharyngeal squamous cell carcinoma incidence and mortality trends in the United States, 1973-2013. *Laryngoscope*. 2018 Jul;128(7):1582-1588.
10. Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J *et al*, Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *J Clin Oncol*. 2013 Dec 20;31(36):4550-9.
11. Marur S, D'Souza G, Westra WH *et al*, HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol*. 2010 Aug;11(8):781-9.
12. Gillison ML, Koch WM, Capone RB *et al*, Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2000 May 3;92(9):709-20.
13. Gillison ML, D'Souza G, Westra W *et al*, Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Mar 19;100(6):407-20.
14. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P *et al*, Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 Feb;14(2):467-75.
15. Ramqvist T, Grün N *et al*, Human papillomavirus and tonsillar and base of tongue cancer. *Viruses*. 2015 Mar 20;7(3):1332-43.
16. Ghittoni R, Accardi R, Hasan U *et al*, The biological properties of E6 and E7 oncoproteins from human papillomaviruses. *Virus Genes*. 2010 Feb;40(1):1-13.
17. Khalid MB, Ting P, Pai A *et al*, Initial presentation of human papillomavirus-related head and neck cancer: A retrospective review. *Laryngoscope*. 2018 Sep 8. [Epub ahead of print]
18. Sinha P *et al*, Malignant Neoplasms of the Oropharynx. In: Flint PW, Cummings CW (Eds) / Cummings otolaryngology head & neck surgery 6th ed. Philadelphia, US, Saunders, 2014, pp 1441-2.
19. Cantley RL, Gabrielli E, Montebelli F *et al*, Ancillary studies in determining human papillomavirus status of squamous cell carcinoma of the oropharynx: a review. *Patholog Res Int*. 2011;2011:138469.
20. Ang KK, Harris J, Wheeler R *et al*, Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2010 Jul 1;363(1):24-35.
21. O'Sullivan B, Huang SH, Su J *et al*, Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2016 Apr; 17(4):440-451.
22. Amin MB, Edge SB, Greene FL *et al*, AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.
23. Fakhry C, Westra WH, Li S *et al*, Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Feb 20;100(4):261-9.
24. Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP *et al*, Squamous cell carcinoma of the oropharynx: surgery, radiation therapy, or both. *Cancer*. 2002 Jun 1;94(11):2967-80.
25. Haughey BH, Hinmi ML, Salassa JR *et al*, Transoral laser microsurgery as primary treatment for advanced-stage oropharyngeal cancer: A United States multicenter study. *Head Neck*. 2011 Dec;33(12):1683-94.
26. Mahmoud O, Sung K, Civantos FJ *et al*, Transoral robotic surgery for oropharyngeal squamous cell carcinoma in the era of human papillomavirus. *Head Neck*. 2018 Apr;40(4):710-721.
27. Herrero R, Quint W, Hildesheim A *et al*, Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PLoS One*. 2013 Jul 17;8(7):e68329.
28. Amit M, Ilana K, Avraham SP *et al*, Trends in human papillomavirus-related oropharyngeal cancer in Israel. *Head Neck*. 2016 Apr;38 Suppl 1:E274-8.
29. Israel Ministry of Health. Alcohol and public health. Vaccine against Cervical Cancer from the Papilloma Virus. Available at: https://www.health.gov.il/Subjects/pregnancy/Childbirth/Vaccination_of_infants/Pages/Papilloma.aspx. Accessed on April 31, 2019.
30. Linder-Ganz R, The most popular discussion in parents WhatsApp groups. *The Marker*. 2017 Sep 14. Available at: <https://www.themarker.com/news/health/1.4443109>. Accessed on November 19, 2018.