

آسوده خاطر باشید

be confident

HPV
و سرطان دهانه رحم

آزمایشگاه
اریترون

پاتوبیولوژی، زنتیک پزشکی

نوآوری برای سلامتی، نوآوری برای زندگی



اصفهان، خیابان شیخ صدوق شمالی،

خیابان شیخ مفید غربی

(خط) ۳۶۶۳۳۶۲۲

www.erythron-lab.com



ART OF DIAGNOSIS

هنر تشخیص

خبرنامه تخصصی آزمایشگاه اریترون

مرکز آموزش های تخصصی اریترون

آبان ماه ۱۳۹۷ / شماره هشتم

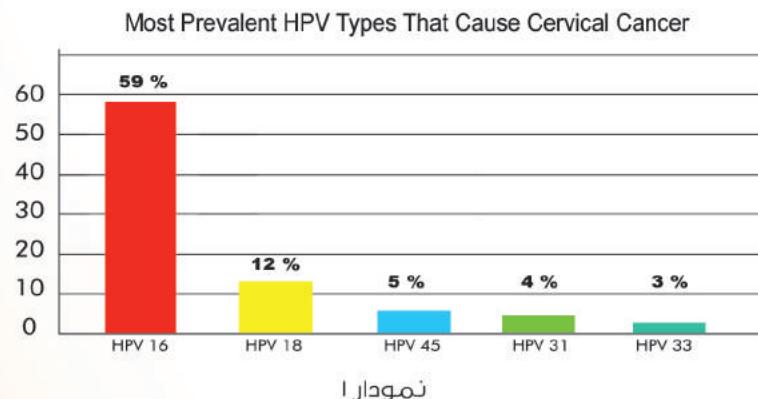
آگاهی، اطمینان و پیشگیری از خطر ابتدا به سرطان دهانه رحم

با آزمایش کوباس

(Cobas HPV Test)

HPV و سرطان دهانه رحم (سرویکس)

یک ویروس غیر پوشش دار حاوی DNA از خانواده پاپیلوما ویروس است، که مانند تمام اعضای این خانواده می‌تواند کراتینوسیت های موجود در لایه‌ی باز ال سلول‌های پوششی مطبق پوست و مخاط را درگیر کند. حداقل ۱۷۰ نوع از این گونه‌ها کنون تشخیص داده شده است که فقط ۴۵ نوع از این ویروس می‌تواند از طریق تماس جنسی و یا تماس با عفونت در ناحیه آنوزنیتال (ناحیه مقعد و آلت تناسلی) منتقل شود. از این چهل نوع، ۱۶ نوع در گروه پرخطر (High Risk) قرار می‌گیرند که ایجاد کننده سرطان دهانه رحم هستند. میزان شیوع بعضی از ویروس‌های HPV موثر در ایجاد سرطان دهانه رحم در نمودار ا نشان داده شده است.



ساختار ژنتیکی این ویروس‌ها از یکسری ژن‌های اولیه و ژن‌های ثانویه تشکیل شده اند که ژن‌های اولیه مسئول تکثیر و عفونت زایی و ژن‌های ثانویه مسئول تولید پروتئین‌های کپسید هستند. اثر کاسینوژنیک این ویروس از طریق تلیچ ژن‌های خود به داخل سلول می‌ذیابان اعمال می‌شود و علاوه بر ایجاد سرطان دهانه رحم می‌تواند ضایعات بیش سرطانی زیر را نیز ایجاد کند:

- Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN)
- Vulvar Intraepithelial Neoplasia (VIN)
- Penile Intraepithelial Neoplasia (PIN)
- Anal Intraepithelial Neoplasia (AIN)

انواع کاسینوژنیک HPV (۱۶ نوع) تنها دلیل به وجود آورنده سرطان دهانه رحم می‌باشد که نوع ۱۸ و آن در ایجاد سرطان‌های تهاجمی (Invasive) در ارتباط هستند. ابتلا به یکی از انواع پرخطر HPV تا به وجود آمدن سرطان دهانه رحم فرآیندی ۱۵ الی ۲۰ ساله است که در این زمان می‌توان سلول‌های پیش سرطانی را در مراحل مختلف تشخیص داد که یکی از شاخص‌های بهداشتی عدم ابتلا به سرطان دهانه رحم به حساب می‌آید. از طرفی باید توجه داشت که فقط ۵ الی ۱۰ درصد آنودگی ناشی از ژنوتیپ‌های پرخطر HPV می‌تواند به ضایعات پیش سرطانی تبدیل شود و پیشرفت یک ضایعه تحت بالینی به عفونت بالینی، سالیان سال طول می‌کشد. دربیماری از موارد فرد مبتلا به HPV می‌شود و سیستم ایمنی به صورت گذرا این ویروس را پاک می‌کند اما عفونت به HPV زمانی اهمیت پیدا می‌کند که توسط سیستم ایمنی پاک نشده و به حالت دائمی (Persistent) تبدیل شود. HPV می‌تواند از یک دوره نهفته غیر قابل تشخیص (Non-Detectable Dormant State) برخوردار باشد که سالیان بعد مجدداً فعال شود. این مسئله توضیحی بر وجود HPV در زنانی می‌باشد که سالیان طولانی فقط یک شریک جنسی داشته اند.

دو دلیل مهم در ارتباط با ابتلا به سرطان تهاجمی دهانه رحم عبارتند از:

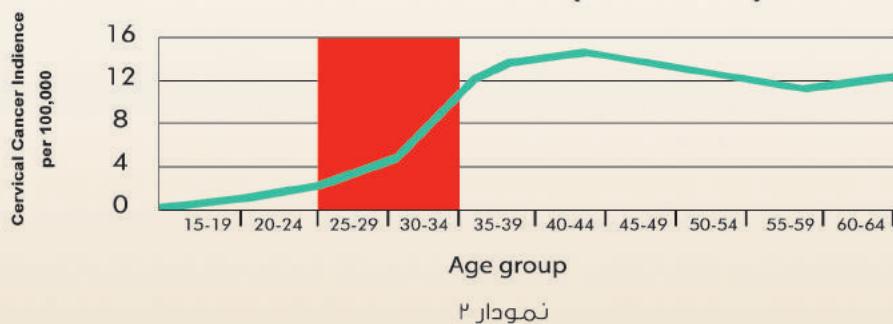
۱. عدم انجام غربالگری در تمام مدت عمر (در ۵۰ درصد موارد)
۲. عدم انجام غربالگری طی پنج سال گذشته (در ۱۰ درصد موارد)

از این رو انجام غربالگری‌های منظم و برنامه‌ریزی شده تاثیر به سزایی در تشخیص زود هنگام عفونت‌های HPV داشته که به دنبال آن از ابتلا به سرطان دهانه رحم جلوگیری می‌کند. شناسایی عفونت HPV به صورت دقیق می‌تواند فقط از طریق تست‌های تشخیص مولکولی صورت پذیرد که استفاده از تکنیک PCR در خط اول تشخیصی قرار دارد و دستگاه Cobas 4800 بر پایه همین تکنیک می‌باشد.

همه کیر شناسی (اپیدمیولوژی) سرطان دهانه رحم

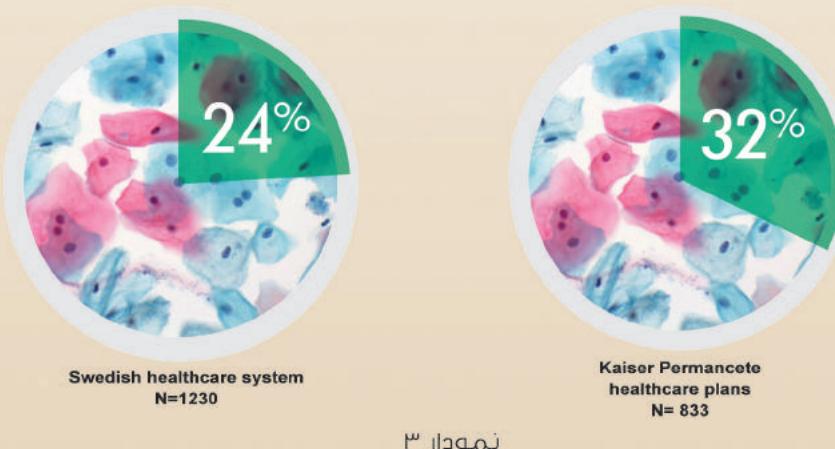
بر حسب میانگین جهانی، بالاترین شیوع سرطان دهانه رحم در سنین ۳۵ سال به بالا می باشد که برابر با ۱۴ مورد در هزار نفر است. در سنین پایین تر از ۲۵ سال شیوع آن یک مورد در هزار نفر است. باید توجه داشت که میزان شیوع سرطان دهانه رحم در سنین ۲۵ تا ۳۴ سال با شبیه تندری رو به رو می شود(نمودار ۲). در این گروه سنی قدرت تشخیصی تست های شناسایی ژنتیک HPV نسبت به تست های پاپ اسمری بیشتر می باشد. به گونه ای که با وجود جواب منفی تست پاپ اسمری در موارد پیش سرطانی، با تست های تشخیصی مولکولی می توان از بروز سرطان دهانه رحم جلوگیری کرد.

SEER TUMOR REGISTRY (2010-1975)



نمودار ۲

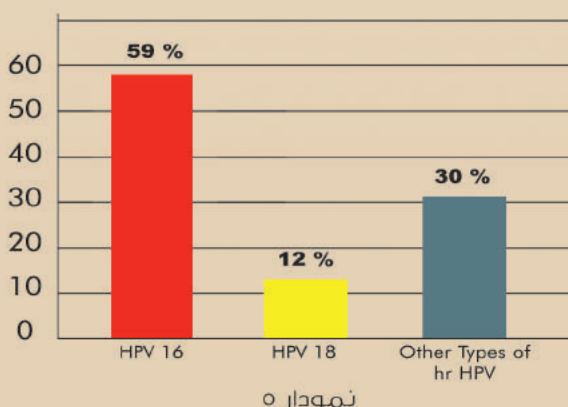
در طی مطالعات صورت گرفته در سال های ۲۰۰۵ و ۲۰۰۸ مشخص گردید که به ترتیب ۳۲ و ۲۶ درصد از افراد مبتلا به سرطان دهانه رحم، در سه سال گذشته دارای تست پاپ اسمری نرمال بوده اند که بالاترین نرخ منفی کاذب مربوط به سنین ۲۵ تا ۲۹ سال می باشد(نمودار ۳).



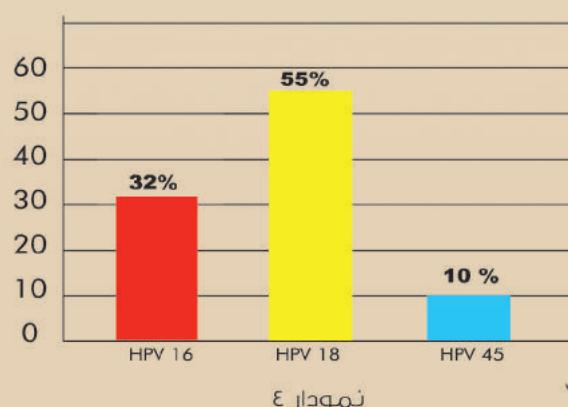
بیش از یک سویم موارد سرطان دهانه رحم در زنان رخ من دهد که پاپ اسمری آنها طبیعی بوده است.

سرطان دهانه رحم دارای انواع مختلفی است که دو نوع اصلی آن SCC (squamous cell carcinomas) و آدنوكارسینوم می باشد که در ۹۰ درصد از موارد دارای فرم SCC است. هر یک از گروه های پرخطر HPV در ایجاد انواع سرطان دهانه رحم سه هم متفاوتی دارند که در نمودار ۴ و ۵ به آن اشاره شده است.

Cervical squamous cell carcinoma



Cervical Adeno carcinoma



نوع SCC تهاجمی بر اثر پیشروی در ضایعه‌های اولیه پیش تهاجمی (preinvasive precursor lesions) که به CIN (cervical intraepithelial neoplasia) معروف هستند به وجود می‌آید که بر حسب درجه بندی سلولی (گرید) به سه دسته: CIN1 و CIN2 و CIN3 تقسیم می‌شوند. باید توجه داشت که همه این ضایعه‌ها تبدیل به سرطان تهاجمی دهانه رحم نخواهد شد. همانطور که اشاره شد تبدیل شدن هر کدام از این ضایعه‌ها به سلول‌های سرطانی چندین سال یا چندین دهه طول خواهد کشید.

روش انتقال ویروس HPV

روش انتقال HPV از پوست به پوست بوده و شایعترین را انتقال آن تماس جنسی است. استفاده از کاندوم ریسک انتقال HPV را تا ۷۰ درصد کاهش می‌دهد ولی از آنجایی که نمی‌تواند به طور کامل پوست یا مخاط منطقه آلووده را پوشش دهد امکان انتقال را به صفر نمی‌رساند. هرچه تعداد شرکای جنسی یک فرد بیشتر باشد امکان آلووده شدن وی به HPV نیز بیشتر می‌شود.

در موارد بسیار نادر امکان انتقال HPV از مادر به نوزاد (از طریق کانال زایمان) نیز وجود دارد و در صورت وجود زگیل تناسلی امروزه مشخص شده است که این ویروس بسیار پایدار بوده و می‌تواند روی البسه و سطوح آلووده تا چند روز زنده بماند. به همین دلیل آمار ابتلا به این ویروس در شاغلین آزمایشگاه و کلینیک‌های زنان و زایمان بالاتر از متوسط جامعه می‌باشد. امکان انتقال این ویروس از طریق تجهیزات پزشکی نیز وجود دارد. این ویروس جزء عفونت‌های بیمارستانی قرار گرفته است و برای ضد عفونی کردن تجهیزات آلووده از ترکیبات هایپوکلریت و یا استیک اسید استفاده می‌شود. باید توجه داشت که مواد ضد عفونی کننده معمول قادر به ضد عفونی کردن این نوع ویروس نمی‌باشد.

فاکتورهای خطر برای بقاء HPV و ایجاد سرطان دهانه رحم

- آمیزش جنسی در سینه پایین
- آمیزش جنسی با افراد مختلف
- مصرف تنباکو و سیگار
- مهار سیستم ایمنی (برای مثال افراد آلووده به ویروس HPV که قصد پیوند اعضاء دارند)

پیشگیری از سرطان دهانه رحم

روش‌های پیشگیری از سرطان دهانه رحم عبارتند از:

- پیشگیری اولیه یا Primary Prevention: که همان روش تزریق واکسن بر علیه ویروس HPV می‌باشد.
- پیشگیری ثانویه یا Secondary Prevention: که همان غربالگری دهانه رحم با استفاده از روش‌های مختلف مثل: سیتولوژی دهانه رحم (پاپ اسمیر)، روش cobas HPV، Co-testing، روش Gardasil 9 هم با تأثیدیه FDA وارد بازار شده است که علیه ژنوتیپ‌های ۶، ۱۱، ۴۳، ۱۸، ۳۱، ۳۳، ۳۵ و ۵۸ عمل می‌کند. این واکسن در سیتولوژی دهانه رحم قدرت پیشگیری تا ۹۰٪ برای زگیل تناسلی را دارد.

انواع واکسن HPV

- واکسن چهارگانه با نام تجاری گارداسیل یا Gardasil به بازار عرضه شده است که علیه ژنوتیپ‌های ۶، ۱۱، ۱۸ و ۴۵ عمل می‌کند. این واکسن قدرت پیشگیری ۷۰٪ برای سرطان دهانه رحم در زنانی که قبل از این ویروس آلووده نشده اند و همچنین قدرت پیشگیری تا ۹۰٪ برای زگیل تناسلی را دارد.
- واکسن نه گانه با نام تجاری گارداسیل ۹ هم با تأثیدیه FDA وارد بازار شده است که علیه ژنوتیپ‌های ۶، ۱۱، ۱۸، ۳۱، ۳۳، ۳۵ و ۵۸ عمل می‌کند.
- یک واکسن دوگانه نیز علیه ژنوتیپ‌های ۱۶ و ۱۸ طراحی شده که فقط دارای تائیدیه در کشور استرالیا است.
- همه این واکسن‌ها به روش بازآرایی ژنتیکی تهیه شده و شامل پارتیکل‌های شبه ویروس فاقد DNA (غیرعفونی) هستند.
- سه تزریق از این واکسن (در زمان‌های صفر، ۲ و ۶ ماه)، تیتر بالایی از آنتی بادی در سرم افراد دریافت کننده واکسن ایجاد می‌کند.
- تومیه می‌شود تمامی دختران و زنان بین ۹ تا ۲۶ سال واکسن HPV دریافت کنند که بهترین زمان آن ۱۲–۱۱ سالگی و قبل از ازدواج است.
- واکسن تمام موارد سرطان دهانه رحم را محافظت نمی‌کند، لذا زنانی که واکسینه می‌شوند باید به طور مرتبت آزمایش پاپ اسمیر و آزمایش HPV را انجام دهند.

نکته مهم: واکسن بر روی عفونت فعلی HPV و ضایعات دهانه‌ی رحم آن‌ها اثر درمانی ندارد.

غربالگری های لازم برای سرطان دهانه رحم و تست HPV

طبق مطالعات صورت گرفته انجام پاپ اسمری به طور منظم به طرز چشم گیری باعث کاهش ۸۰ درصدی ابتلا به سرطان دهانه رحم و مرگ و میر ناشی از آن می شود. البته باید توجه داشت که انجام غربالگری در افراد کمتر از ۲۱ سال و بالاتر از ۶۵ سال مفید نخواهد بود.

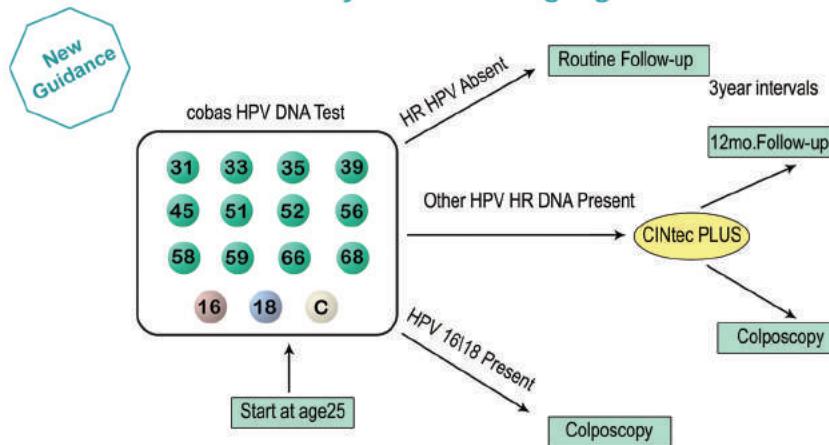
درکنار تست پاپ اسمری، تشخیص HPV با استفاده از تکنیک های مولکولی وابسته به DNA می تواند به عنوان کارآمدترین روش غربالگری در نظر گرفته شود.

بر طبق تایید سازمان غذا و دارو آمریکا (FDA) از سال 2014 تست های مولکولی تشخیص HPV به عنوان غربالگری اولیه در تشخیص سرطان دهانه رحم استفاده می شود.

غربالگری با استفاده از تست پاپ اسمری و تست HPV (Cotesting) هر پنج سال یکبار از اصلی ترین برنامه های غربالگری سرطان دهانه رحم در دنیا به حساب می آید که باعث پایین آمدن نرخ بروز در جامعه می شود. به طور کلی Cotesting نسبت به غربالگری پاپ اسمری، ۵۰ تا ۷۰ درصد مراقبت بیشتری برای عدم ابتلا به سرطان های تهاجمی دهانه رحم می شود.

مثبت بودن تست HPV به تنها یی دلیل بر ابتلا به سرطان دهانه رحم نمی باشد ولی باید فرد را با توجه به ژنوتیپ HPV برای انجام تست های تکمیلی راهنمایی کرد (شکل ۱). در کشورهای اروپایی، استرالیا و آمریکا تست HPV در خط اول غربالگری های مربوط به سرطان دهانه رحم می باشد. بر طبق آخرین دستورالعمل های جامعه سرطان شناسی کلینیکی آمریکا (ASCO) تست های HPV باید در همه روش های غربالگری و تشخیصی مذکور قرار گیرد.

Changing the paradigm of cervical cancer screening Primary HPV Screening Algorithm



شکل ۱

تست HPV با دستگاه پیشرفته Cobas4800

کمپانی Roche سیستم و دستگاهی را با عنوان Cobas 4800 معرفی نموده است که یکی از تکنولوژی هایی است که دارای تاییدیه FDA و CE می باشد. این سیستم می تواند در یک نمونه ۱۲ ژنوتیپ پرخرط و ۲ ژنوتیپ بسیار پرخرط ۱۶ و ۱۸ را با دقت و محنت بسیار بالا شناسایی نماید. آزمایش Cobas HPV به واسطه پروژه ATHENA تایید شده است. پروژه ATHENA یک کارآزمایی بالینی بود که ۴۷۰۰۰ خانم ۲۱ سال و بالاتر با محوریت غربالگری سرطان دهانه رحم در حالت های مختلف مورد مطالعه قرار داده شد و تایید گردید که تست HPV با استفاده از تکنیک Cobas 4800 بهترین روش برای خط اول غربالگری می باشد.

نمونه نامناسب و شکست در انجام آزمایش

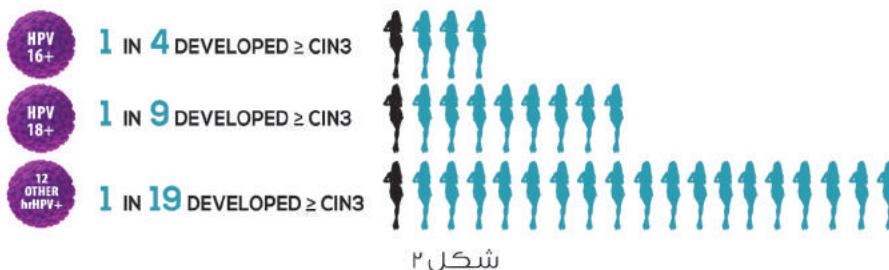
نمونه نامناسب در یک درصد از نمونه های سیتولوژی گزارش می شود. این نمونه ها برای ارزیابی اختلالات در سلول های اپیتلیالی قابل اعتماد نبوده و مطالعات نشان داده است که ریسک ابتلا به سرطان دهانه رحم در زنان دارای این نمونه ها بیشتر می باشد. نمونه نامناسب به نمونه هایی اطلاق می شود که در آن سلول های سنگفرشی ناکافی بوده و بررسی آن ها مشکل می باشد. در نمونه هایی که برای تست HPV در نظر گرفته می شود نیز اندازه گیری محتوای بتاکلوبین به عنوان کنترل داخلی اهمیت داشته و اگر میزان آن کمتر از استاندارد مورد نیاز باشد تست غیر قابل قبول بوده و در سیستم Cobas 4800 به صورت نامعلوم گزارش خواهد شد و نیاز به نمونه گیری مجدد در ۲ الی ۴ ماه آینده است.

نحوه پیگیری سیتولوژی منفی و HPV مثبت

مثبت بودن تست HPV نشان دهنده بیماری در فرد نیست و طبق آخرين دستورالعمل های ارائه شده تیجه تست HPV می تواند ما را در ارائه راهکارهای مناسب راهنمایی کند. به گونه ای که هدف از تشخیص ابتلا به ویروس HPV جلوگیری از مبتلا شدن فرد به CIN2 و CIN3 می باشد. تغییر در روش های غربالگری و در نظر گرفتن تست های HPV به جای تست پاپ اسمری موفقیت ما را در جلوگیری از ابتلا به سرطان دهانه رحم دو چندان و قطعی خواهد کرد. علی رغم منفی بودن سیتولوژی زنانی که مبتلا به ژنتیپ های پر خطر هستند بایستی مراقبت های ویژه ای که در شکل ۱ به آن اشاره شد برای آنها در نظر گرفته شود.

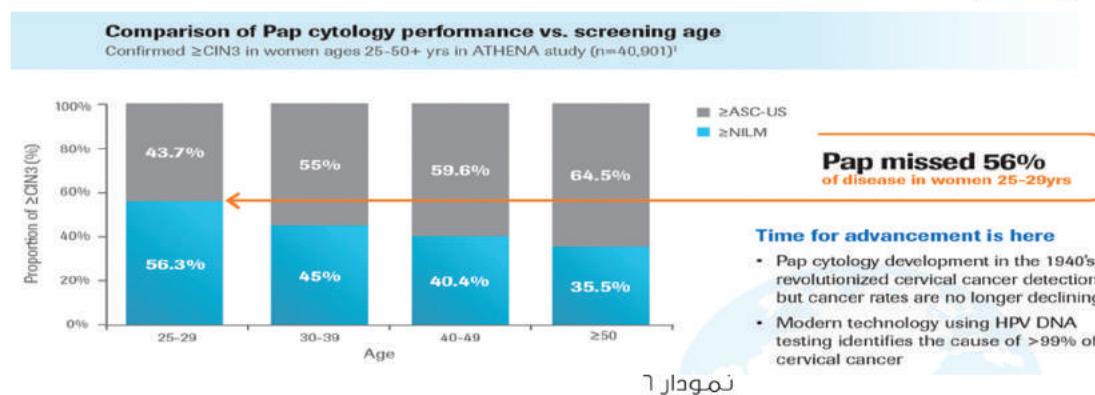
کولپوسکوپی و انجام تست های CINtec PLUS در مرحله دوم از غربالگری قرار دارد. بایستی در نظر داشت که ریسک ایجاد ضایعه های پیش سرطانی نوع ۳ (CIN3) با ژنتیپ 16 HPV در ارتباط بوده که ژنتیپ 16 HPV از همه پر خطر تر بوده و شناس ایجاد ضایعه CIN3 بیشتر می باشد (شکل ۲).

احتمال بروز CIN3 > طی ۳ سال پیگیری



شکل ۲

بر طبق آخرین گزارشات نتایج منفی کاذب پاپ اسمری در زنان ۲۵ تا ۲۹ سال که در طی سه سال آینده به CIN3 مبتلا بوده اند حدود ۵۶ درصد می باشد که با استفاده از تست های Cobas HPV می توان از بروز CIN3 و در پی آن از سرطان دهانه رحم جلوگیری کرد. برای زنانی که پاپ اسمری طبیعی دارند علاوه بر غربالگری HPV Cobas Test، باید با توجه به وضعیت ابتلا به هریک از HPV های پر خطر راهکار های تشخیصی تکمیلی لحاظ شود (نمودار ۶).



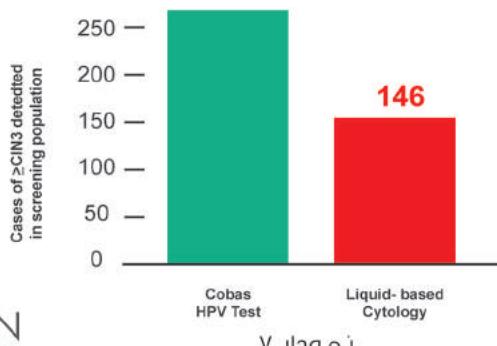
نمودار ۶

با توجه به نتایج پژوهه ATHENA غربالگری اولیه سرطان دهانه رحم می تواند با استفاده از سیستم Cobas HPV صورت پذیرد و طبق نتایج بدست آمده حساسیت تست Cobas HPV به طور قابل ملاحظه ای نسبت به پاپ اسمری بالاتر بوده (نمودار ۷) و منفی بودن تست HPV اطمینان بیشتری برای عدم ابتلا به CIN3 ایجاد می کند (نمودار ۸).

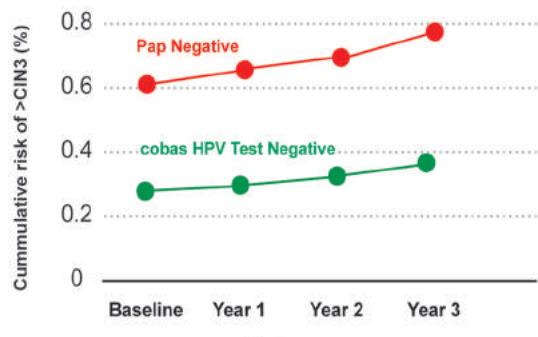
افزایش حساسیت و دقیقت در غربالگری های اولیه

آزمایش Cobas HPV به طور قابل ملاحظه ای حساسیت بالاتری برای تشخیص موارد CIN3 نسبت به پاپ اسمری دارد.

252



کاهش احتمال خطر در غربالگری های اولیه
پاسخ منفی Cobas HPV این اطمینان را می دهد که طی ۳ سال آینده ظاهر نمی کند.

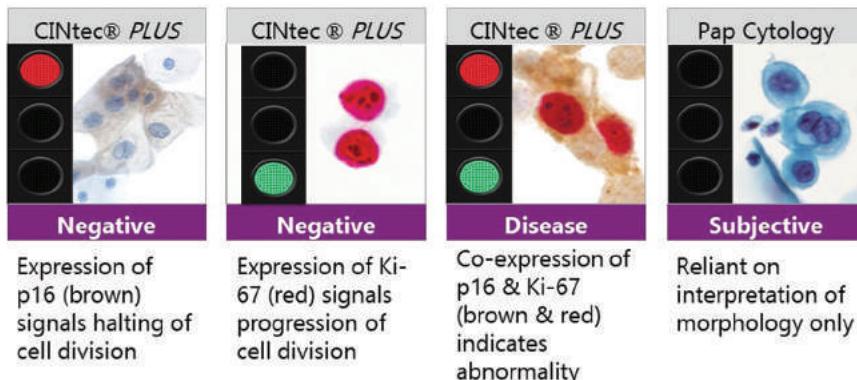


نمودار ۸

CINtec PLUS تست

در صورت مثبت بودن تست HPV برای ۱۲ نوع پر خطر (به غیر از نوع ۱۶ و ۱۸) بر طبق آخرین الگوریتم ارائه شده، تست CINtec PLUS انجام می‌شود. در این تست که بر پایه تکنیک‌های Immunohistochemistry می‌باشد، بیومارکرهای p16 و Ki-67 مورد بررسی قرار می‌گیرد. سرانجام با توجه به نتایج آن کولپوسکوپی پیشنهاد می‌شود.

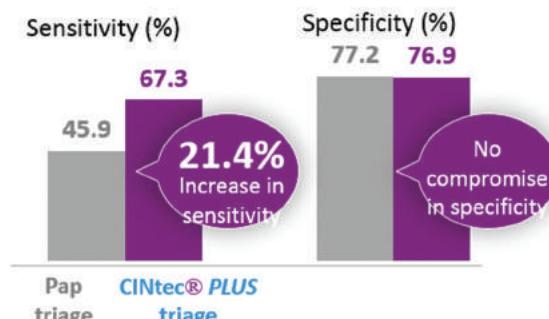
در مقایسه با تست‌های پاپ اسماير که بر پایه مورفولوژی سلولی می‌باشد، تست CINtec PLUS بر پایه بیان پروتئینی بوده و از قدرت تشخیصی بالاتری برخوردار است (شکل ۳).



شکل ۳

برای تشخیص ۱۲ نوع پر خطر ویروس HPV روش CINtec PLUS حدود ۱۲٪ از حساسیت بیشتری نسبت به تریاژ پاپ اسماير برخوردار است (نمودار ۹). بنابراین اطمینان و شواهد بالینی کافی برای تغییر روش های غربالگری سرطان دهانه رحم با استفاده از تست HPV و تریاژ CINtec PLUS وجود دارد.

TRIAGE of 12 other hrHPV (+) WOMEN



نمودار ۹

References

1. Cervical cancer in women with comprehensive health care access: attributable factors in the Cervical cancer in women with comprehensive health care access: attributable factors in the <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15870438>
2. Cervical Cancer Screening (PDQ®): Health Professional Version - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2018 Nov 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26389177>
3. Human Papillomavirus - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. [cited 2018 Nov 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448132/#article-23034.s4>
4. Performance of carcinogen human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2018 Nov 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21865084>
5. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2018 Nov 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25579108>

بازنگری

ویروس پاپیلومای انسانی دارای بیش از ۱۷۵ نوع می‌باشد که نوع از آن‌ها از طریق جنسی و تماس پوست با پوست می‌تواند منتقل شود. اکثر زنانی که از لحاظ جنسی فعال هستند، در معرض آگودگی با این ویرروس قرار دارند. بعضی از انواع پر خطر این ویروس‌ها (۱۶ و ۱۸ نوع) ممکن است باعث ایجاد سرطان دهانه رحم شوند. اگر چه امروزه واکسن HPV در دنیا در دسترس است، اما این واکسن در برابر ویروس‌هایی که مسئول ۷۰٪ موارد سرطان هستند محافظت ایجاد می‌کند. متخصصان زنان و مامایی آمریکا، توصیه می‌کنند که بدون توجه به وضعیت واکسیناسیون، غربالگری دوره‌ای دهانه رحم انجام شود. در حال حاضر دقیق ترین روش غربالگری سرطان دهانه رحم انجام دوره‌ای آزمایش و تست کوباس (Cobas HPV Test) و انجام تست CINtec PLUS (در صورت نیاز) می‌باشد. براساس یافته‌های جدید می‌توان تست HPV را در خط اول غربالگری قرار داد و با توجه به نتایج آن بیمار را برای انجام تست‌های تکمیلی راهنمایی نمود.

دسترسی به پرسش و پاسخ های مربوط به سلطان دهانه رحم و ویروس HPV

www.erythron-lab.com



هەکووش

مرکز آموزش های تخصصی آزمایشگاه اریترون



ART OF DIAGNOSIS

هـنـرـتـشـخـيـصـ

خبرنامه تخصصی آزمایشگاه اریترون

مرکز آموزش های تخصصی اریترون

آبان ماه ۱۳۹۷ / شماره هشتم

بە گووش:

دکتر محمد رضا عزیزی، دکترای علوم آزمایشگاهی بالینی

دکتر محمد وحید، دکترای علوم آزمایشگاهی بالینی

دکتر محمد امین طباطبائی فر، متخصص ژنتیک پزشکی

دکتر شیرین کوهپایه، دکترای ایمونولوژی پزشکی

دکتر ملک رئیسی فر، متخصص آسیب شناسی پاتولوژی

دکتر محمد سراجی، متخصص شیمی آنالیز کروماتوگرافی

عاطفه یداللهی خالص، ارشد ژنتیک مولکولی

ستا نژاد، ارشد ژنتیک مولکولی



Innovation for Health, Innovation for Life

www.erythron-lab.com

 telegram.me/ErythronArtofDiagnosis

 erython.lab

✉ med@erythron-lab.com