



הצעה לעדכון נייר עמדה 101

**משטח מצוואר הרחם כבדיקת סריקה למניעת סרטן צוואר הרחם**

**מתאריך 30.11.2010**

**עדכון 18.3.2015**

משטח מצוואר הרחם (Pap Test) משמש כאמצעי לסריקה לגילוי מצבים טרום סרטניים בצוואר הרחם. נתונים אפידמיולוגים מסקנדינביה, קולומביה הבריטית (קנדה) בריטניה וניו זילנד מצביעים על ירידה של 70-80% בהופעת מחלה פולשנית ותמותה מסרטן צוואר הרחם בעקבות סקר פאפ מאורגן או כאשר קימת השתתפות של כ 70% מאוכלוסיית הנשים בסקר רצוני [1], [2].

ברוב המדינות המפותחות קיימת תכנית לאומית המבצעת את הסקר החל מגיל 20 - 30 שנה בתדירות של כל 3-5 שנים עד גיל 70-60 שנה [2].

#### **תמונת מצב בישראל**

בישראל היארעות סרטן צוואר הרחם לא השתנתה ב-50 השנים האחרונות והינה 5-6 ל 100,000 נשים ( המרכז לרישום סרטן ) [3]. אלא שבניגוד למגמה של ירידה בתמותה בארצות המתועשות, התמותה מסרטן צוואר הרחם בישראל אינה יורדת ואף קימת מגמה של עליה בתמותה. התמותה מסרטן צוואר הרחם בישראל בשנת 2012 הייתה 2.1 ל-100,000 נשים, בדומה לתמותה באנגליה (2.0) צרפת (1.8) ובארה"ב (1.7) [4].

החל משנת 1995 משטחי צוואר הרחם נכללים בסל הבריאות בין הגילאים 35-54 שנים, בתדירות אחת לשלוש שנים. הוצע בעבר להגביל את הסריקה לנשים עם סיכון לפתח סרטן צוואר הרחם. אלא שלא ניתן למצוא בישראל אוכלוסייה בסיכון גבוה לפי מוצא אתני, אזורי מגורים או גורמי סיכון רפואיים [5] [6]. מחקרים מארצות בהן יש סקר מאורגן מגדירים קבוצת סיכון - " כל אישה שיש לה צוואר רחם " [7] ומראים שאין עלות-תועלת בהגבלת הסריקה לנשים עם ריבוי בני זוג בעברן או התחלה מוקדמת של קיום יחסי מין [8].

לפיכך, יש להגדיר גבולות של גילאים בהם תיסרק כל האוכלוסייה. במחקר שנערך ע"י החברה לקולפוסקופיה ופתולוגיה של צוואר הרחם בישראל, נמצא ש 34.8% הנשים עם נגעים טרום ממאירים ( Cervical Intraepithelial Neoplasia-CIN 2-3 ) וסרטן בצוואר הרחם אובחנו מתחת לגיל 35 [9] ועל כן החברה ממליצה להתחיל את תוכנית הסקירה בגיל 25. 31% ממקרי סרטן צוואר הרחם מתגלים בנשים מעל גיל 60 שנה (רישום הסרטן המרכזי לישראל) ועל כן יש להמליץ על סקר פאפ עד גיל 65 שנה.

מחקרים רבים מראים על הבדל שולי בין סקירה כל 3 שנים לסקירה שנתית [10] ועל כן ההמלצה היא המשך סקירה כל 3 שנים באמצעות משטחי פאפ.

תחשיבי עלות-מועילות שפורסמו על סקר פאפ בישראל מראים שהם בעלי מועילות גבוהה (11).

סריקת אוכלוסייה באמצעות משטח פאפ הוא בעל מספר מגבלות : זאת בדיקה סובייקטיבית תלויה בבודק וטעויות אנוש עלולות לקרות. רגישות משטח פאפ היא כ-70%-50%, ולכן נדרשות בדיקות חוזרות כל 3 שנים דבר הגורם עלויות גדולות למערכת הבריאות. משטח הפאפ יעיל לגילוי נגעים קשקשיים (SQUAMOUS CELL CARCINOMA) ופחות יעיל לגילוי נגעים בלוטיים (12) (ADENO CARCINOMA). בנוסף, כאשר אחוז גדול של הנשים יהיו מחוסנות נגד נגיף הפפילומה האנושי, ערך הניבוי החיובי של הבדיקה ירד עקב מספר רב של בדיקות שליליות. כמו כן מסתמן בישראל מחסור בציטוטכנאים שיבצעו את בדיקות הסקירה. פורסמו מחקרים רבים המשווים סקר של אוכלוסיית נשים מעל גיל 30, על ידי בדיקת זני HPV HIGH RISK לעומת סקר באמצעות משטח פאפ. 13 זנים של נגיף HPV מוגדרים כזנים בסיכון לגרום סרטן צוואר הרחם (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, High Risk HPV 56, 58, 59 ו-HR-HPV). במחקרים משבדיה הולנד, אנגליה ואיטליה נלקחו מנשים בדיקות ל HPV או עברו בדיקה ציטולוגית של PAP. מעקב משך 6.5 שנים מחקרים אלו סוכמו על ידי RONCO ב 2013 ומסקנתו של בדיקת HPV נותנת הגנה מפני סרטן צוואר הרחם ב 60-70% יותר מאשר משטח ציטולוגי. (12)

יתרון חשוב נוסף של סקר HPV שהוא מאפשר הגדלת המרווח בין הבדיקות ל 5 שנים ויש גם מקרים שמראים בטיחות מרווח של 6 שנים (13).

בדיקת HPV שלילית מצביעה על סיכון נמוך ביותר להתפתחות סרטן צוואר הרחם בחמש השנים הבאות, זאת לעומת ממצא של פאפ תקין שערך הניבוי שלו פחות בהרבה. (14)

במחקרים אלו נמצא ששילוב בדיקת משטח פאפ יחד עם בדיקת (HPV co-testing) מייקרת את הבדיקה ללא תוספת גילוי לעומת בדיקת HPV בלבד. (14) בנוסף, עקב רגישות הבדיקות המולקולריות, מסתמן שאת בדיקת זני HPV האישה תוכל לקחת לעצמה ללא צורך בביקור רפואי ועל ידי כך להגדיל את נגישות בדיקת הסריקה לנשים שאינן מגיעות לבדיקות גניקולוגיות שגרתיות.

מחקר עדכני שבדק תחשיבי עלות מועילות של סריקה למניעת סרטן צוואר הרחם בישראל גילה שכל סוגי התערבויות של סריקה הן על ידי משטח פאפ או על ידי סריקה באמצעות HPV בשילוב חיסון נגד HPV הן בעלות יחס מועילות בטווח הרצוי (15).

במספר ארצות אירופה מודל הסריקה למניעת סרטן צוואר רחם הוא על ידי בדיקת משטחי פאפ כל 3 שנים מגיל 25 עד גיל 30 וסקר HPV כל 5 שנים מגיל 30 עד גיל 65. במידה ואישה נמצאת חיובית לזן HPV – HR היא מופנית לבדיקת PAP ואם במשטח פאפ מתקבלת תשובה חיובית מומלץ ביצוע קולפוסוקופיה. בארצות הברית אישר ה FDA לאחרונה להשתמש בסריקה של HPV לזנים בעלי סיכון גבוה, כבדיקת סריקה יחידה אחת לחמש שנים החל מגיל 25.

## על כן עמדת האיגוד היא:

1. בישראל יש צורך בסריקה רוטינית של כל הנשים על ידי משטח צוואר הרחם החל מגיל 25 בתדירות אחת לשלוש שנים .
2. בגיל 65 , במידה ושלוש הבדיקות האחרונות היו תקינות, ניתן להפסיק את בדיקות הסקר.
3. במקרה של ממצא פתולוגי במשטח הפאפ יש לפעול לפי נייר עמדה מספר 113 , שאושר על ידי האיגוד הישראלי למיילדות וגינקולוגיה ב 18.3. 2015.
4. יש לשאוף לשימוש אחיד במונחים הנוגעים לממצאים פתולוגיים בצוואר הרחם על פי המינוח המעודכן לפי 2001 BETHESDA .
5. משטח מצוואר הרחם יכול להילקח בשיטת הפאפ הקונבנציונלי או באמצעות ציטולוגיה מבוססת נוזל ("פאפ דק"). מטה אנליזה מצאה רגישות וסגוליות דומה לשתי השיטות ( 16 ) אך במשטחי פאפ נוזלי יש פחות תוצאות לא מספקות מבחינה טכנית. מחקר שבדק משטח פאפ נוזלי יחד עם תוכנת מחשב להערכת המשטחים מצא רגישות גבוהה יותר של פאפ נוזלי לעומת משטח פאפ רגיל. עקב השימוש המוצע בבדיקת זני HPV לשם סקר או לשם בירור ממצא פתולוגי במשטח פאפ מומלץ לעבור לציטולוגיה מבוססת נוזל ( פאפ דק ), המאפשרת בדיקת זני HPV מהנוזל שנשאר במבחנה. בהנחיות אלו הכוונה היא לבצוע משטחי פאפ מצוואר הרחם ובדיקת זני HPV, כבדיקת סריקה למניעת סרטן צוואר הרחם בנשים בריאות אל-תסמיניות. הן אינן באות כתחליף למשטחי פאפ וברור קליני ומעבדתי אשר יש לבצע מסיבות רפואיות (כגון ממצא צווארי, דמם במגע, חשיפה לדי-אתיל-סטילבסטרול זיהום ב HPV בעבר וכו').

### צוות הכנת נייר העמדה 2010

דר. ארבל אלון שגית

פרופ' יעקב בורנשטיין

דר. אפרים סיגלר

דר. אדוארדו שכטר

### צוות הכנת נייר העמדה 2015

יו"ר : דר. אפרים סיגלר

דר. צבי ואקנין

דר יעקב סגל

פרופ' יעקב בורנשטיין

פרופ' טלי לוי

דר. פנינית שקד-משען (\*)

החברה הישראלית לקולפוסקופיה ופתולוגיה של צוואר הרחם והעריה

## ביבליוגרפיה

1. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis.  
Peirson L1, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, Warren R. Syst Rev. 2013 May 24;2:35.
2. Quinn M & al: Br Med J 1999 ;318:904-908
3. Israel Cancer registry. Ministry of Health
4. WHO/ICO Information Centre on Human Papilloma Virus and Cervical Cancer(cited 2011 July 20) available from <http://apps.who.int/hpvcenter/statistics/dynamic/ico/SummaryReportSelect.cfm>
5. Sadan O, Schejter E, Ginat S, Bachar R Boaz M, Menczer J, Glezerman M. Premalignant lesions of the uterine cervix in a large cohort of Israeli Jewish women. Arch Gynecol Obstet. 2004 2;69:188-91 .
6. Ben Baruh G., Beller U, Slaiter P, Factor I. Cervical Cancer in Israel .  
ObstetGyn Update.1991; 4:9-18.
7. Matejka R., van Ballegoijen M & al Incidence of cervical cancer after several negative results by age 50: Prospective observational study - Br Med J 2009 ; 338;b 1354-61
8. Hakama M, Pukkala E, Saastamoinen P: Selective screening; Theory and practice based on high risk groups of cervical cancer. Journal of Epidemiology and community Health 1979, 33; 257-261.
9. Siegler E.,Bornstein J., the Israeli Colposcopy Network - Loop Electrosurgical Excision Procedures in Israel . Gynecologic and Obstetrics Investigation 2011; 72; 85-89
10. Sawaya GF, McConell KJ, Kulasingam SL, Lawson HW, Kerlikowske K, Melnikow J, Lee NC, Gildengorin G, Myers ER, Washington AE. Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical cancer screenings. N Engl J Med. 2003; 349: 1501-9.
11. Ginsberg G,FisherM,Ben-Shahar I,BornsteinJ.Cost Utility analysis of vaccination against HPV in Israel.Vaccine 2007;25;6677-91.

12 . Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, Kitchener H, Segnan G, Giorgi-Rossi P, Berkhof J, Peto J, Meijer CJ; International HPV 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. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62218-7. Epub 2013 Nov 3

13 . Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. Dillner J1, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C, de Sanjose S, Naucler P, Lloveras B, Kjaer S, Cuzick J, van Ballegooijen M, Clavel C, Iftner T .;

BMJ. 2008 Oct 13;337:a1754. doi: 10.1136/bmj.a1754

14. DijkstraMG,SnijdersPJ,Arbyn M , RijkaartDC,BerkhofJ,Meijer CJ ;Cervical cancer

screening; on the way to a shift from cytology to full molecular screening.

Ann Oncol. 2014 May; 25(5):927-35 .

15. Ginsberg GM.Cost-utility analysis of interventions to reduce the burden of cervical cancer in Israel. Vaccine 2013 Nov 22;31Suppl 8:l46-52

16. Arbyn M, Bergeron C,KlikhamerP,Martin-Hirsch P ,Siebers AG, BultenJ.Liquid compared with conventional cervical cytology:a systematic review and meta-analysis .

ObstGynecol 2008; 111; 167-77.