



נייר עמדה 113 -

ניהול מטופלות עם תשובה לא תקינה של משטח ציטולוגי

(משטח PAP) מצוואר הרחם

עדכון 18.3.2015

עדכון לנייר מה- 5.5.2010

משטח ציטולוגי מצוואר הרחם (Pap Test) משמש כאמצעי סריקה לגילוי מוקדם של מצבים טרום סרטניים וסרטן של צוואר הרחם.

שיטת נטילת משטח ציטולוגי מצוואר הרחם

השיטה המועדפת לנטילת פאפ היא על ידי ספטולה מסוג : AYRE – extended tip בשילוב עם מברשת אנדוצרויקלית.

- דגימה כרוכה באיסוף של תאים נושרים מצוואר הרחם החיצון והפנימי והעברתם לזכוכית נושאת או למדיום נוזלי לשם שליחתם לבדיקת ציטולוגית.
- יש לבצע את נטילת הפאפ לפני הבדיקה הבימנואלית.
- יש להימנע מזיהום התאים במסךך (לובריקנט).
- אם הכוונה לבדוק גם למחלות מין, יש קודם לבצע את איסוף התאים לבדיקה הציטולוגית.
- באופן אידיאלי יש לחשוף את כל הצוואר החיצון.
- ניגוב שיגרת של הפרשות צוואר הרחם עשוי לגרום לדגימה דלה בתאים.
- על מנת למנוע ארטיפקט הנגרם ע"י יבוש באויר, יש לקבע ולהעביר את הדגימה במהירות האפשרית"
- יש לבצע קודם דגימה של הצוואר החיצון (מסביב לפה החיצון) ולאחר מכן דגימה של התעלה בעזרת המברשת או מטוש
- יש להמנע מלקיחת המשטח בעת דימום או דלקת חריפה של הצוואר והנרתיק, או בנוכחות הפרשות דלקתיות. במקרים אלה יש לדחות את ביצוע הבדיקה לאחר הטיפול המתאים.
- בהריון מומלץ להמנע משימוש במברשת אנדוצרויקלית ובמקומה יש להשתמש במטוש.

טכניקות חדשות לסריקה ציטולוגית של צוואר הרחם לפי:

ציטולוגיה המבוססת על נוזל LBC (Liquid Based Cytology) :

שיטה זו מפחיתה באופן ניכר את התוצאות המוגדרות כלא מספקות, היא בעלת רגישות מעט גבוהה יותר וסגוליות נמוכה יותר בהשוואה למשטח הקונבנציונלי.

שיטת ה- Reflex HPV Testing

לקיחת הפאפ בשיטת ה- LBC ובנוסף לדגימת הנוזל לשם הבדיקה הציטולוגית שמירת חלק מדגימת נוזל לשם ביצוע בדיקה ל- HPV בעת הצורך .

במידה ומתקבלת תשובה של ASC-US בבדיקה הציטולוגית מבצעים את בדיקת ה- DNA ל- HPV בנוזל שנשמר ושיועד לכך.

אין טכניקת מועדפת לנטילת משטח ציטולוגי לשם ביצוע סריקה. אפשר להשתמש בשיטת המשטח הקונבנציונלי או בשיטת ה- LBC, לפי שיקול דעת המטפל .

מומלץ שתהיה בקרת איכות של המעבדות ע"י משרד הבריאות או גוף מוסמך אחר .

ניהול על פי התשובה של הבדיקה הציטולוגית.

ATYPICAL SQUAMOUS CELLS (ASC)

קבוצה זו מהווה כ-4% מהתשובות הציטולוגיות , וע"פ הסיווג החדש היא מתחלקת לשתי תת קבוצות שניהולן שונה :

ASC-US - (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance) .

ASC-H (Atypical Squamous Cells cannot exclude HSIL)

תדירות הדיווח של המעבדות על ASC- US היא כ- 4.7% ושל ASC-H כ- 0.4%

השיעור של שאת ממארת בקרב נשים עם ASC- נעה בין 0.2%-0.1% והוא ומעט גבוה יותר בקרב נשים עם ASC-H.

השיעור של CIN 2-3 (Cervical Intraepithelial Neoplasia) בקרב נשים עם ASC- הוא 7% -12% לעומת 26-68% אצל נשים עם ASC-H.

נתונים אלו מצביעים על כך שנשים עם ASC זקוקות לבירור נוסף, עקב סיכון ל- HSIL ואף לשאת של צוואר הרחם . עם זאת יש לנסות להימנע מאי נוחות, חרדה ועלויות מיותרות.

תוצאה ציטולוגית של ASCUS הינה הנפוצה ביותר במסגרת סקר (3-4% מהמקרים) ולמרות שב 90% מהמקרים לא מתגלית פתולוגיה בסיום הבירור , הרי היא תורמת ל כ 50% מכלל הנגעים הטרום סרטנים של צוואר הרחם. ממצא ציטולוגי של ASCUS מופיע באסוציאציה עם גילוי מקרים של cervical a CIN בדרגה 1 ב - 10%-20%, וב 7-10 מתגלים ממצאים של CIN-2-3.

ניהול המקרים של ASCUS

ישנן 3 אפשרויות לנהל מקרים אלו-

ביצוע קולפוסקופיה מיידיית-היתרון הוא בקבלת אינפורמציה מיידיית על נוכחות או היעדר מחלה משמעותית (רגישות כ-70%-96% - בגילוי אבנורמליות צווארית). החסרונות הם חרדה מיותרת, עלויות, לעיתים טיפולים מיותרים של נגעים שהיו חולפים ספונטנית.

בדיקות חוזרות של PAP במרווחי זמן (כעבור 6,12 חודשים) ובמידה שהציטולוגיה החוזרת אינה תקינה (ASC ומעלה), להפנות לביצוע קולפוסקופיה. רגישות הבדיקה לגילוי CIN2-3 הוא 67%-85%. יתרונות השיטה הם המחיר הזול, החסרונות בשיטה זו הם עיכוב באבחנת CIN2-3 או אף סרטן, וכן קושי בהתמדה במעקב.

בדיקת High Risk HPV-DNA בעבודות רבות נמצא אחוז שונה של HPV TEST חיובי בנשים עם תשובה ציטולוגית ראשונית של ASCUS, השכיחות נעה בין 25% ל 69%, בהתאם לגיל ולשכיחות נגיף הפפילומה באותה אוכלוסייה, כאשר שכיחות הנגיף נעה בסביבות 50% בגיל 20 ומתייצבת בסביבות ה 10% מעל גיל 30.

בישראל אין נתונים רחבי הקף על אחוז הנשים החיוביות ל HPV DNA בקרב נשים עם ASCUS, אך לפי נתונים ראשוניים של 480 נשים עם ממצא ASCUS במשטח פאפ, נמצאו ב 45% זני HPV ללא התייחסות לגיל, ומתוכם ב-24.1% מהנשים נמצאו זנים HIGH RISK HPV

הרגישות של HCT לגילוי CIN II + באוכלוסייה עם ASCUS הינה 90.9% (CI 85.7-94.4)

לעומת 71.5% (CI 62.9- 78.8) במעקב פאפ

כאשר מבחינת הסגוליות יש יתרון קל למעקב פאפ ללא משמעות סטטיסטית: הסגוליות של ה HPV TEST הינה 60.7% (CI 52.9-68) מול 68.4% (CI 59.9-75.8) במעקב פאפ.

ה AMERICAN SOCIETY OF COLPOSCOPY AND CERVICAL PATHOLOGY קובע שבמקרים של ASC-US קיימת עדיפות ל HPV DNA TEST, כאשר ה HPV DNA TEST חיובי יש התוויה לקולפוסקופיה. אם לא נמצאה פתולוגיה בבירור הקולפוסקופי מומלץ לחזור על הפאפ עוד 6 ו 12 חודש או לחזור על ה HPV DNA TEST בעוד שנה, אם בדיקה HPV DNA TEST שלילית באישה עם ASC-US, מומלץ לחזור על משטח PAP + HPV TYPING כעבור 3 שנים.

במידה ומחליטים על מעקב ללא בדיקת HPV TEST מומלץ לחזור על משטח פאפ כעבור שנה.

יש לציין שכדאי להגביל מיון בעזרת זיהוי זני HPV באוכלוסייה צעירה, מתחת לגיל 30, בשל השכיחות הגבוהה של זיהומי HPV חולפים באותה קבוצה, לעומת זאת יש עדיפות לזיהוי זני HPV באוכלוסיות מבוגרות מעל גיל 30 שנה.

במקרים של אטיפיה ציטולוגית חוזרת לאורך זמן בדרגה נמוכה ללא קורצליה קולפוסקופית הבדיקה יכולה למנוע פעולות מיותרות כגון קוניזציה אבחנתית.

החלטה על ניהול המקרים ברמה של מדיניות ציבורים צריכה להתקבל על בסיס חישובי עלות תועלת אשר מתאימים לישראל.

ועל כן בבירור ממצא של ASC-US במשטח פאפ ניתן לבחור באחת משלוש אפשרויות :

ביצוע קולפוסקופיה מיידי - היתרון הוא קבלת אינפורמציה מיידי על נוכחות או היעדר ממצא בעל חשיבות (רגישות כ-96% לגילוי מצב בלתי תקין בצוואר). החסרונות הם חרדה מיותרת, עלויות גבוהות ולעיתים טיפולים מיותרים של נגעים שהיו חולפים ספונטנית ;

2. בדיקות חוזרות של PAP כעבור 6 ו-12 חודשים.

הציטולוגית החוזרת אינה תקינה (ASC ומעלה). רגישות הבדיקה לגילוי CIN2-3 היא 67%-85%. יתרון השיטה הוא המחיר הזול, החסרונות הם עיכוב באבחנת CIN2-3 או אף של סרטן, וכן קושי בהיענות לצורך במעקב.

3. בדיקה לנוכחות High Risk HPV-DNA (שלושה עשר זנים).

כ-99% ממקרי סרטן שקששי בצוואר הרחם מכילים DNA של HPV אם מתגלים זנים high risk תבוצע קולפוסקופיה(3).

במחקרים נמצאה עדיפות לשימוש בבדיקת נוכחות דנ"א על פני שתי האפשרויות האחרות מאחר והיא תחסוך בין 40-60% ממספר הקולפוסקופיות. יחס עלות תועלת של חלופה זו הוכח. במקרה והבדיקה נמצאה חיובית לזנים הנבדקים, יש לבצע קולפוסקופיה הרגישות לגילוי CIN2-3 בנשים עם ASC-US היא 83% 100% וה- negative predictive value הוא של 98%, כך שהעדר שלושה עשר זני ה-HPV, למעשה שולל מחלה, **ואין צורך לבצע קולפוסקופיה**. חסרונות השיטה הם שכיחות גבוהה של HPV (60%-31%) בקרב נבדקות צעירות ולפיכך הפניות מרובות לקולפוסקופיה וביופסיה.

אצל נשים עם בדיקת דנ"א ל-HPV שלילית יש לחזור על בדיקה ציטולוגית כעבור 12 חודשים.

במקרה ונמצא ASC-US בבדיקת פאפ נוזלי (LBC) ניתן לבצע מאותה דגימה את בדיקת ה-DNA (HPV Reflex DNA) ובכך להמנע מלהזמין את האישה לבדיקה חוזרת וכן להימנע מביצוע קולפוסקופיה מיותרת לאותן נשים השליליות ל-High Risk HPV.

כיום מאושרת בארה"ב בדיקת HPV ל-13 זנים שונים (Hybrid Capture II - HCTII), אשר מתבצעת במקביל לבדיקה הציטולוגית, לנשים מגיל 30 ומעלה, או לנשים בכל גיל עם תוצאות לא ברורות. " Double Negative", מושג המתאר גם ציטולוגיה וגם מבחן HPV שליליים, הוא בעל Negative predictive value מאוד גבוה ויכול לאפשר שינויים בשיגרת המעקב כגון הגדלת המרווחים בין הבדיקות במקרי ASC-US על פי ההנחיות, אפשרי להשתמש בכל אחת מהשיטות המוצעות(7).

חשוב לציין שבדיקה קולפוסקופית אחת יכולה להחמיץ נגעים לפיכך אם הקולפוסקופיה תקינה יש להמשיך במעקב. המעקב יכול בדיקת דנ"א כעבור שנה או פאפ כעבור 12 חודשים.

אין מקום לביצוע בדיקת דנ"א במרווחים של פחות משנה.

המטרה להגיע לשתי בדיקות רצופות שבהן התשובה היא

NEGATIVE FOR INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA

שלאחריהן יכולה האישה לשוב למעקב שגרתית.

אם תשובה חוזרת של פאפ אינה תקינה יש לבצע קולפוסקופיה.

ASCUS במתבגרות וצעירות

במתבגרות, אצלן שעור נוכחות ה-HPV גבוה במידה ניכרת לעומת נשים בוגרות מעל גיל 29 (כ 71% בין גילאי 18-22 לעומת 31% בגיל 29), הניהול המיטבי הינו מעקב באמצעות משטחים ציטולוגיים חוזרים כעבור 6 ו-12 חודשים. שימוש ב-HPV DNA יגרום למספר גבוה של קולפוסקופיות מיותרות בעוד שזיהום ב-HPV בגיל הזה מצביע על זיהום חולף ולא על זיהום פרסיסטנטי. לפיכך יש מקום להעדיף להשתמש בבדיקות פאפ חוזרות. אחרי 12 חודשים רק מתבגרות עם תשובה של HGSIL או חמורה יותר יופנו לקולפוסקופיה. כאשר התשובה היא ASCUS, אפשר להמתין עד 24 חודשים. במידה וממצא זה מתמיד או מופיע ממצא חמור ממנו יש לבצע קולפוסקופיה.

ASCUS בנשים בתקופת המנופאוזה

בדיקות HPV מאוד יעילות בקבוצה זו ולכן השימוש בן מומלץ.

ASCUS בנשים מדוכאות חיסון.

ASCUS שכיח אצל נשים עם HIV ואצל נשים עם מצב של דיכוי מערכת החיסון מסיבות אחרות בקבוצת נשים אלה יש לבצע קולפוסקופיה.

אפשר לבצע ENDOCERVICAL CURETTAGE (ECC) לנשים אצלן לא נמצא כל נגע בקולפוסקופיה מספקת ואצל נשים עם קולפוסקופיה שאינה מספקת.

ברור ASC-H

מומלץ לבצע קולפוסקופיה בכל מקרה.

במידה והקולפוסקופיה תקינה מומלץ לחזור על הפאפ כעבור 6 ו-12 חודשים או לבצע HPV TEST לאחר שנה.

ברור משטח LOW-SIL

LG-SIL מופיע בכ 1.5% מכלל המשטחים וקשור ל CIN2-3 ב- 15-30% מהמקרים.

קולפוסקופיה מומלצת לברור אצל נשים אלה למעט אצל מתבגרות.

נמצא שבדיקה לזנים אונקוגניים של HPV חיובית בכ- 83% מהמקרים לכן שיטה זו אינה יעילה בנשים בקבוצה זו.

גם אם עוקבים בעזרת פאפ בלבד, נמצא שב- 50 עד 80% מהבדיקות החוזרות יהיו ממצאים פתולוגיים, כמו כן קיימת סכנה של איבוד ממעקב ואיחור באבחנת שאת ממארת. לכן מומלץ בנשים אצלן התגלה LG-SIL לבצע קולפוסקופיה. במידה והקולפוסקופיה תקינה (כולל ECC בנשים לא הרות) מומלץ לחזור על הפאפ כעבור 6 ו 12 חודשים, או, לבצע HPV TEST כעבור שנה.

LOW-SIL במתבגרות

בקבוצה זו קיים אחוז גבוה של רגרסיה לפי מחקרים שונים. הרגרסיה המצטברת ב 36 חודשים היא כ 91% אך לעיתים תהליך זה לוקח מספר שנים.

מומלץ לחזור על פאפ כל שנה. אם בפאפ החוזר נמצא HGSIL ויותר מכך יש לבצע קולפוסקופיה.

אחרי 24 חודשי מעקב אם נמצא ASCUS ויותר מכך יש לבצע קולפוסקופיה.

אין מקום לשימוש ב HPV DNA בקבוצה זו, וגם אם נבדק מסיבה כלשהיא אין לגרום לכך שהניהול יושפע מן התוצאות.

ברור משטח HIGH-SIL

HIGH-SIL ימצא בפחות מאחוז אחד מכלל משטחי הפאפ, אבל בכ 75% מהנבדקות יהיה ממצא זה קשור בנוכחות של CIN2-3 וב- 2% תמצא שאת פולשנית.

על כן מומלץ לבצע קולפוסקופיה מיידית ובמקרים שבקולפוסקופיה וב- ECC לא מזהים ממצא פתולוגי קיימת הוריה לקוניזציה (לאחר בדיקה מחדש של משטח הפאפ). יש לציין שפעולה זו מגדילה את הסיכון ללידות מוקדמות, לידת ילוד במשקל נמוך וירידת מיים מוקדמת, לפיכך יש מקום להפעיל שיקול דעת מיוחד בנשים המעוניינות בפוריות.

אין הוריה לשימוש בבדיקות לנוכחות HPV דני"א.

יש מקום לשימוש בגישת SEE AND TREAT על ידי כריתת לולאה. אך לא במתבגרות מאחר

ומרבית הנגעים של CIN 2-3 בקבוצה זו יעברו נסיגה עצמונית.

אצל מתבגרות, אם לא התגלה CIN 2-3 בביופסיה בעקבות קולפוסקופיה יש מקום למעקב על ידי ציטולוגיה, קולפוסקופיה ו-ECC מדי 6 חודשים.

ברור משטח AGC

AGS מופיעים בכ 0,3% ממשטחי הפאפ אך קשור בשיעור גבוה ל- CIN2-3 ולקרצינומה.

גם קבוצה זו נחלקת לתת קבוצות:

AGC-NOS.1 רומז על שינויים ראקטיביים.

AGC-FAVOR NEOPLASIA קיים בסבירות גבוהה, חשד לדיספלסיה (AGC-NOS קשור ל- + CIN2-3 ב- 40% -9 מהמקרים, לעומת עד 96% בקבוצת FAVOR NEOPLASIA)

לפאפ רגישות נמוכה לגילוי נגעים אנדוצרויקלים. אין מספיק נתונים כדי להמליץ על שימוש ב- HPV test במקום ברור על ידי קולפוסקופיה.

לכן ההמלצה היא: לבצע קולפוסקופיה מיידית ובנוסף ECC. כשהמטופלת היא בגיל 35 ומעלה, או שהיא מתלוננת על דמם לא מוסבר קיימת הוריה לבצע גם ENDOMETRIAL SAMPLING.

כאשר הברור תקין: אם מדובר ב- AGC-NOS מומלץ לחזור על הפאפ כל 4-6 חודשים עד לקבלת **4** תשובות עוקבות של פאפ תקין. כאשר התשובה היא FAVOR NEOPLASIA יש הוריה לקוניזציה

שימוש ב- HPV TEST

כיום מתבצעים מחקרים לגבי שימוש במבחן HPV בשלושה מצבים:

- כבדיקת סקר לשאת בצוואר (כתחליף או שילוב עם בדיקה ציטולוגית)

- כבדיקה אצל נשים עם תוצאות בדיקה ציטולוגית בלתי תקינות.

- כבדיקת מעקב לאחר פעולות ניתוחיות שמרניות.

מבחן HPV נמצא יעיל מאוד אצל נשים עם ASCUS במסגרת הברור הראשוני, וכן הוא רגיש מאוד בעת מעקב לאחר טיפול ניתוחי לאיתור הישנות של המחלה.

כיום קיימות מספר אפשרויות לשימוש קליני ב- HPV TEST:

- 1- כסריקה ראשונית, בנוסף או במקום הפאפ. אינה מקובלת כיום במדינת ישראל. בכל מקרה יש להמנע משימוש בבדיקה זו כבדיקת סריקה מתחת לגיל 30.
- 2- כבדיקת מיון לברור שינויים קלים בפאפ על פי המלצות נייר העמדה.
- 3- כבדיקה אצל נשים שעברו קוניזציה ויש ספק עם הנגע הוצא בשלמות*.
- 4- כבדיקה טרם ביצוע קוניזציה אבחנתית אצל עם משטחי פאפ חוזרים לא תקינים (ASCUS ו-LGSIL) ללא ממצא בקולפוסקופיה לשם מניעה של קוניזציות מיותרות.

*בדיקת ה HPT TEST במקרים אלה מהווה אמצעי מקובל בעזרתו אפשר למנוע טיפולים מיותרים (קוניזציה חוזרת או כריתת רחם) בשל הערך הניבוי השלילי הגבוה של הבדיקה.

צוות הכנת עדכון נייר העמדה 2010 (לפי סדר הא"ב)

דר. ארבל –אלון שגית (מגישת המסמך)

פרופ' בורנשטיין יעקב

דר. בן-שחר ענבר

פרופ' ברעם עמי.

דר. לביא עופר .

פרופ' לוריא שמואל

דר. מושונוב רמי

דר. סיגלר אפרים.

דר. פרוס דיאנה (*)

פרופ' קרנר ויקי (*)

דר. שכטר אדוארדו

חברות האיגוד הפתולוגי . (*)

צוות הכנת עדכון נייר העמדה 2015

ד"ר אדוארדו שכטר

ד"ר אפרים סיגלר

ד"ר צבי ואקנין

דר. יעקב סגל

(*) ד"ר ווד פרנסיס

(*) ד"ר חגית שפירא

ד"ר רחל בכר

ד"ר רמי מושונוב

מכבי שירותי בריאות (*)

רשימת מקורות

1. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ; ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. JAMA. 2002 Apr 24;287(16):2120-9.
2. Cheung AN, Szeto EF, Ng KM, Fong KW, Yeung AC, Tsun OK, Khoo US, Chan KY, Ng AW. Atypical squamous cells of undetermined significance on cervical smears: follow-up study of an Asian screening population. Cancer. 2004 Apr 25;102(2):74-80
3. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Munoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol. 1999 Sep;189(1):12-9.
4. Wright TC Jr, Lorincz A, Ferris DG, Richart RM, Ferenczy A, Mielzynska I, Borgatta L. Reflex human papillomavirus deoxyribonucleic acid testing in women with abnormal Papanicolaou smears. Am J Obstet Gynecol. 1998 May;178(5):962-6.
5. Schiffman M, Khan MJ, Solomon D, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, Rodriguez AC, Bratti MC, Wheeler CM, Burk RD; PEG Group; ALTS Group. A study of the impact of adding HPV types to cervical cancer screening and triage tests. J Natl Cancer Inst. 2005 Jan 19;97(2):147-50.
6. Cuschieri KS, Cubie HA. The role of human papillomavirus testing in cervical screening. J Clin Virol. 2005 Mar;32 Suppl 1:S34-42.
7. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2007:197(4):346-355.
- 8.
9. Pfister: *Obstet Gynecol Clinics N Am* 1996; 23:579-595

Paraskevaides E et al. The role of HPV DNA testing in the follow up period after -
treatment for CIN: a systematic review of the literature.

10. Cancer Treat Rev 2004;30:205-211 - Bornstein J, Schwartz J, Perri A, Harroch J, Zarfati
D. Tools for post LEEP surveillance. Obstst Gynecol Surv 2004;59:663-668

11. שימוש בבדיקת נגיף זני הפפילומה במקרים של אטיפיה שלא ניתנת לסיווג שיקולים רפואיים
וככלכליים עבודת גמר לשם מילוי חלקי של הדרישות לקבלת התואר דר לרפואה, דר מנאל, הפקולטה
לרפואה בטכניון, 24.6.12

