



נייר עמדה 114:

**המלצות לטיפול בנגעים טרום סרטניים של צוואר הרחם CIN
(Cervical Intraepithelial Neoplasia)**

מ-30.11.2010

עדכון 18.3.15

מבוא

בכתיבת נייר עמדה זה הסתמכנו על **ההמלצות המעודכנות** של החברה האמריקאית לקולפוסקופיה ופתולוגיה של צוואר הרחם, והחברה האמריקאית למיילדות וגינקולוגיה שפורסמו **במהלך 2013 (1,2), וכן ההמלצות שקדמו להן ופורסמו באוקטובר 2007 (3).**

קיום מנחים תואמים את הזמן בו נכתבו והרופאים חייבים בכל מקרה להתאים את הטיפול למטופלת ולהמשיך להתעדכן בהתאם לפרסומים עדכניים.

ההמלצות הללו גובשו במפגש של ועדת מומחים שכללה מומחים למחלות צוואר הרחם, גינקואונקולוגים, פתולוגים וציטולוגים ונבדקו במפגש משותף של כל הכותבים.

מספר עובדות הנחו אותנו בכתיבת נייר העמדה :

1. מחקרים שפורסמו בשנים האחרונות הראו שניתוח כריתת לולאה של צוואר הרחם מגביר את הסיכון ללידה מוקדמת, לידת עובר במשקל נמוך, ופקיעת מים מוקדמת לעומת הרס אזור המעבר בעזרת לייזר(4). מאידך קיימות עבודות שגם טיפול של הרס אזור המעבר טומן בחובו סיכון של לידה מוקדמת (5) וגם נשים עם CIN שלא טופלו, אלא המשיכו במעקב שמרני מצויות בסיכון מוגבר ללידה מוקדמת יחסית לאוכלוסיה הכללית (6).

2. בישראל בנשים העוברות ניתוח כריתת לולאה של צוואר הרחם עקב CIN 2-3 ימצא בפתולוגיה סרטן צוואר הרחם ב 2.4% מהמקרים ונשים אשר טופלו בכריתת לולאה עקב CIN 1 הפתולוגיה ב 20% תהיה CIN 2-3 (7).

3. הסיבוך השכיח של ניתוח כריתת לולאה של צוואר הרחם בישראל הוא דימום מוגבר ב 2-3% מהנשים. אין מידע על הסיכון ללידה מוקדמת בישראל עקב כריתת לולאה ולכן עלינו להסתמך על מידע מעבודת מחו"ל.

4. לאחרונה נכנסה לשימוש בעולם בדיקה לבדיקת זני High-risk HPV. בדיקה זו היא בעלת יכולת ניבוי שלילי גבוה, ורגישות גבוהה מהבדיקה הציטולוגית. בדיקה זו משמשת בעולם לסקר HPV, לבירור ממצאי ASCUS ו-LSIL ולמעקב לאחר טיפול בנגעים מסוג 2-3 CIN (8-9).

המלצות טיפול CIN בישראל

אוכלוסיות ייחודיות

בנערות ונשים צעירות עד גיל 24 הסיכון לפתח ממאירות הוא מאד נמוך ומאידך הסיכוי להבראה עצמית של נגעי CIN הוא גבוה ולכן יש לשאוף למעקב קפדני ולבצע טיפול רק במקרים חריגים (לדוגמא חשד גבוה לממאירות, חוסר הענות לבצע מעקב, קולפוסקופיה לא מספקת בנוכחות CIN2-3, מצב מתמיד 24 חודשים, אישה עם דיכוי חיסוני וכו').

ברור נשים בהריון עם ממצא של CIN2-3

בנשים בהריון עם CIN 2-3 ניתן לעקוב ולא לבצע כריתת לולאה במהלך ההריון, שכן הסיכון להתפתחות ממאירות במשך תקופת ההריון נמוך וקיים סיכוי רב שהנגע יחלוף עצמונית לאחר הלידה. במידה והוחלט על מעקב יש לבצעו אחת ל – 12 שבועות, במהלכו ניתן לבצע ביופסיה במידה וקיים חשד לסרטן חודרני (B-2), (1-3).

לגבי כריתת לולאה במהלך ההריון - מחד דווח כי הטיפול של כריתת חרוט של צוואר הרחם בהריון, הינו בעל שיעור גדול של סיבוכים, סיכון גדול של הישנות המחלה או צורך בטיפול חוזר (11,10). מאידך פרסומים יותר חדשים, המתרכזים בכריתת עם לולאה חשמלית, בטרימסטר ראשון, לא הדגימו שיעור סיבוכים זה (12,13), על כן בשלב זה מומלץ ביצוע כריתת לולאה בהריון רק במקרה של חשד לסרטן חודרני של צוואר הרחם (B-2), (1-3).

טיפול בנגעי CIN 1

ממצא של CIN 1 בביופסיה או LOW SIL בציטולוגיה מהווה קבוצה הטרוגנית שהאבחנה היא סובייקטיבית ומידת ההסכמה בין פתולוגים שונים היא כ-50% (14). הריפוי העצמוני של נגעי CIN 1 גבוה, קרוב ל 70% (15) ובנשים צעירות קרוב ל 90% (16). ממצא של CIN 2-3 התגלה ב 20.3% מהנשים שעברו ניתוח עקב CIN1 בשנים 2001-2007 בישראל (7). הטיפול שנבחר צריך לקחת בחשבון את גיל האישה את רצונה בהריונות נוספים גורמי סיכון ואת הסיכון של הטיפול לעתיד המיילדותי לעומת הסיכון של נגע בדרגה גבוהה יותר. טיפולים של הקפאה אידוי בלייזר או צריבה של אזור המעבר אינם מקובלים כאשר בקולפוסקופיה נמצא אזור מעבר מסוג 3 (כלומר שהגבול הפנימי של ה-squamocolumnar junction – או של הנגע, לא נצפים).

באבחנה של CIN 1 בביופסיה כאשר במשטח הפאפ המקדים לביופסיה היה ממצא של LOW SIL, ASCUS, מומלץ מעקב של משטח פאפ וקולפוסקופיה כל 6 חודשים או בדיקת זני HPV כל 12 חודשים. כעבור 12 חודשים, אם שני משטחי פאפ שלילים או בדיקת זני HPV שלילית אז מומלץ המשך מעקב ציטולוגי שיגרתי.

אם ממצא של CIN1, מתמיד משך שנתיים יש לשקול טיפול של הקפאה/ לייזר / צריבה של אזור המעבר או כריתת לולאה.

לפני החלטה על טיפול יש לשקול ביצוע HPV TYPING אם לא בוצע קודם לכן.

אם בדיקת זני HPV שלילית מומלץ מעקב PAP שגרתי .
אם תוצאת בדיקת זני HPV חיובית לזנים High RISK מומלץ לשקול טיפול של הרס אזור המעבר .
כאשר משטח הפאפ שהוביל לאבחנה של CIN 1 היה HIGH SIL , - AGC -NOS או ASC-H
ניתן לבצע :

- א. כריתת לולאה של צוואר הרחם .
- ב. מעקב כל 6 חודשים הכולל קולפוסופיה וציטולוגיה. כאשר אם מתגלה ממצא פתולוגי HSIL מומלץ לבצע כריתת לולאה .
במידה שתוצאות המעקב תקינות לאחר 2 משטחים שליליים, ניתן להפנות את האישה למעקב שיגרתי .
בנערות ונשים עד גיל 24, הטיפול המומלץ הוא מעקב עד שנתיים ובנשים בהריון עם
CIN 1 הטיפול היחיד המומלץ הוא בדיקת קולפוסוקפיה ומשטח פאפ לאחר הלידה.

טיפול בנגעים מסוג CIN 2-3

הטיפול המומלץ ב CIN 2-3 הוא כריתת לולאה של צוואר הרחם .
עקב סיכון של גילוי סרטן צוואר הרחם ב 2.4% מהנשים, טיפול בליזר או בהקפאה כאשר קולפוסוקפיה מספקת אפשרי רק במקרים מיוחדים .
כאשר מתגלה נגע של CIN 2 בלבד **בנשים צעירות עד גיל 24**, יש מקום לשקול מעקב שמרני וקפדני.

מעקב לאחר טיפול

נשים שעברו טיפול עקב נגע טרום סרטני בצוואר הרחם מצויות בסיכון מוגבר לפתח סרטן צוואר הרחם משך כ 20 שנה (17,18)
רוב ההישנויות מתרחשות בשנתיים הראשונות. ב 15%-5 ממטופלות (19) .
אפשרויות המעקב אחרי טיפול הן משטחי פאפ, קולפוסוקפיה, בדיקת זני HPV או שילוב של השיטות .
בדיקת זני HPV היא בעלת רגישות של כ 90% לאחר 6 חודשים מהטיפול (20), בעוד שרגישות הציטולוגיה היא כ 70%. אין מידע על תוספת הרגישות של הקולפוסוקפיה .
בנשים לאחר טיפול עקב CIN מומלץ מעקב של קולפוסוקפיה ומשטח פאפ כל 6 חודשים משך שנתיים לפחות , בהמשך מעקב פאפ שנתי ל10 שנים לפחות , בהמשך מעקב שיגרתי .

בנשים לאחר טיפול ל - CIN 2-3 ניתן לבצע בדיקה משולבת כולל ציטולוגיה ובדיקת זני HPV, 12 - 24 חודשים לאחר הטיפול (B-2), ואם שניהם שליליים, יש לבצע בדיקה נוספת משולבת לאחר 3 שנים, אם גם הפעם שלילי, האישה יכולה להמשיך מעקב שיגרתי (פאפ כל 3 שנים) למשך 20 שנה, גם מעבר לגיל 65 (C-3).

במידה ואחת הבדיקות חיובית, יש לבצע בדיקה קולפוסוקפית כולל הערכה של תעלת הצוואר (B-2).
כאשר CIN 2-3 מצוי בשולי כריתת הלולאה או ב ECC בסיום הפעולה ניתן לעקוב כל 4-6 חודשים (B-2) או ניתן לבצע ניתוח כריתת לולאה חוזרת (C-3), כריתת רחם היא אפשרות מקובלת אם לא ניתן לבצע כריתת לולאה חוזרת עקב קיצור צוואר הרחם (C-3).
במקרה של הישנות CIN 2-3 ניתן לבצע כריתת לולאה חוזרת או ניתוח כריתת רחם (B-2).

ניהול מיקרה עם AIS ADENO CARCINOMA IN SITU

ארעות AIS בשנים האחרונות עלתה באר"ב פי 6 עד לשכיחות של 1.25 /100,000

בשנת 1990 (18) . הטיפול בנגעים אלו מאתגר ושנוי במחלוקת . AIS במקרים רבים הוא רב מוקדי וקיימים גם נגעים "מדלגים". על כן טיפול שמרני ומעקב אינם מקובלים באשה עם AIS. עקב דיווחים על הישנות מגברת וסיכון מוגבר של נגע בשולי הניתוח בביצוע ניתוח כריתת לולאה לעומת כריתת חרוט עם סכין יש המצדדים שבכל מיקרה של AIS יש לבצע כריתת חרוט עם סכין, אך במידה שמבצעים כריתת לולאה, יש להוציא גליל של צוואר הרחם ולא חרוט. נשים אשר השלימו את תוכנית הילודה מומלץ שיעברו ניתוח כריתת רחם. נשים המעוניינות בהריונות נוספים צריכות להגיע למעקב כל 6 חודשים הכולל קולפוסקופיה, משטח ציטולוגי הכולל דגימת רירית תעלת צוואר הרחם ובדיקת זני HPV. בנשים שאינן עוברות כריתת רחם מומלץ מעקב משך שנים ארוכות .

צוות ההכנה נייר העמדה 2010:

- דר. סיגלר אפרים (
- דר. ארבל-אלון שגית
- פרופ' בורנשטיין יעקב
- דר. בן-שחר ענבר
- פרופ' ברעם עמי.
- דר. לביא עופר .
- פרופ' לוריא שמואל
- דר. מושונב רמי
- דר. פרוס דיאנה (*)
- פרופ' קרנר ויקי (*)
- דר. שכטר אדוארדו
- חברות האיגוד הפתולוגי . (*)

צוות הכנת עדכון נייר העמדה 2015:

- דר. צבי ואקנין
- דר. אפרים סיגלר
- פרופ' טלי לוי
- פרופ' הרצל בן חור

מקורות

1. Massad LS ,*et al.* 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors (ASCCP 2012).
ObstetGynecol 2013;121(4):829-846.
2. Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Test Results And Cervical Cancer Precursors. ACOG Practice Bulletin 140.
ObstetGynecol 2013;122(6):338-67.
3. Wright TC ,Massad LS , Dunton CJ , Spitzer M , Wilkinson EJ , Solomon D, 2006
Consensus Guidelines for the Management of Women With Cervical Intraepithelial Neoplasia or Adenocarcinoma In Situ.
Lower Genital Tract Disease 2007;11(4):223-239.
4. Kyrgiou M, Koliopoulus G , Martin-Hirsch P, Arbyn M , Prendiville W , Paraskevidis E –
Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systemic review and meta-analysis .Lancet 2006;367:489 -98.
5. Jakobsson M , Gissler M , Sainio S, Paavonen J , Tapper AM .Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia
ObstetGynecol2007;109(2):309-13.
6. BruinsmanF , Lumley J , Tan J , Qiunn M , Precancerous changes in the cervix and risk of subsequent preterm birth: BJOG 2007;114:70-80.
7. Siegler E.,Bornstein J., the Israeli Colposcopy Network
Loop Electrosurgical Excision Procedures in Israel
Gynecologic and Obstetrics Investigation 2011;72:85-89.
- 8.Kocken M *et al.* High-Risk papilomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: A systematic review and meta-analysis. GyncOnc2012;125:500-7.
- 9.Kocken M *et al.* Risk of Recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long multi-cohort study. Lancet Oncology 2011;12:441-50.

10. Hunter MI, Monk BJ, Tewari KS. Cervical Neoplasia in pregnancy.
Part 1: Screening and management of preinvasive disease. Am J ObstetGynecol 2008;199:3-9.
11. Hannigan E, Whitehouse HH, Atkinson W, Becker SN. Cone biopsy during pregnancy.ObstetGynecol 1982;60:450-5.
- 12.Schaefer K, Peters D, Aulmann S, Sohn C, Eichbaum MH. Value and feasibility of LLETZ procedures for pregnant women with suspected high-grade squamous intraepithelial lesions and microinvasive cervical cancer.
Int J GynaecolObstet 2012;118:141-4.
13. Siegler E, Amit A,Lavie O, Auslender R, Mackuli L, Weissman A. "Cervical intraepithelial Neoplasia 2-3 in pregnancy: time to consider loop cone excision in the first trimester of pregnancy ? ." The Journal of Lower Genital Tract Disease – Vol 18,No 2 ,2014,162-168.
14. StolerMH ,Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS- LSIL triage study . JAMA 2001 : 285: 1500-5.
- 15.Nobbenhius MA , Helmerhorst TJ ,van den Brule AJ ,Rozendal L, Voorhorst FJ , Bezemer PD , Cytological regression and clearance of high –risk human papillomavirus in women with an abnormal smear . Lancet 2001:358:1782-3.
16. Moscicki AB Shiboski S, Hills NK ,PowellRJ, Jag N , Hanson EN et al
Regression of low-grade squamous intraepithelial lesions in young women.
Lancet 2004:364:1678-83.
17. Soutter WP, SasieniP ,Panoskaltis T, Long- term risk of invasive cervical cancer after treatment of cervical intraepithelial lesion
Int J Cancer 2006:118:2048-55.
- 18.Wang SS ,Sherman ME , Hildesheim A , Lacey JV Jr , Deves S . Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976-2000. Cancer 2004:100:1035-44.
- 19.NuovoJ ,Melnikov J, WillanAR,Chan BK ,Treatment outcomes of squamous intraepithelial lesions . Int J GynObste 2000: 68: 25-33.

20. Paraskevaides E, arbyn A Sotiriadis A ,Diakomanolis E , Martin-Hirsch P ,KoliopoulosG ,et al The role of HPV DNA testing in the folow up period after treatment for CIN : a systematic review of the literature: Cancer Treat Rev 2004;30:205-11.