



## מצוואר (PAP) ניהול מטופלות עם תשובה לא תקינה של משטח ציטולוגי (משטח הרחם 05.05.2010

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

### שיטת נטילת משטח ציטולוגי מצוואר הרחם

בשילוב עם מברשת AYRE – extended tip : השיטה המועדפת לנטילת פאפ היא על ידי ספטולה מסוג 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 במסכך (לזבריקנט -

אם הכוונה לבדוק גם למחלות מין, יש קודם לבצע את איסוף התאים לבדיקה הציטולוגית -

באפן אידיאלי יש לחשוף את כל הצוואר החיצון -

ניגוב שיגרת של הפרשות צוואר הרחם עשוי לגרום לדגימה דלה בתאים -

"על מנת למנוע ארטיפקט הניגרם 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 -

לדעת האיגוד הגינקולוגי אין טכניקת מועדפת לנטילת משטח ציטולוגי לשם ביצוע סריקה. אפשר להשתמש

. לפי שיקול דעת המטפל, LBC -בשיטת המשטח הקונונציונלי או בשיטת ה

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

ניהול על פי התשובה של הבדיקה הציטולוגית

(ASC) ATYPICAL SQUAMOUS CELLS

היא נחלקת לשתי תת קבוצות שניהולן Bethesda 2001 קבוצה זו מהווה כ-4% מהתשובות הציטולוגיות, וע"פ שונה:

(ASC-US- (US-UNKNOWN SIGNIFICANCE.

(ASC-H- (CAN NOT EXCLUDE HSIL

ASC-H היא כ- 0.4% ושל ASC-US תדירות הדיווח של המעבדות על נעה בין 0.1-0.2% והוא ומעט גבוה יותר בקרב נשים עם ASC- בקרב נשים עם ASC-H.

ASC-H הוא 7% -12% לעומת 26-68% אצל נשים עם ASC- בקרב נשים עם CIN 2-3 השיעור של ואף לקרצינומה. עם זאת יש HSIL-זקוקות לבירור נוסף, עקב סיכון ל ASC נתונים אלו מצביעים על כך שנשים עם לנסות להימנע מאי נוחות, חרדה ועלויות מיותרות

## ASC-US ברור

### -ישנן שלוש אפשרויות לנהל מקרים אלו

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

2. כעבור 6 ו- 12 חודשים. קולפוסקופיה תבוצע רק במידה והבדיקה הציטולוגית החוזרת PAP בדיקות חוזרות של היא 67%-85%. יתרון השיטה הוא המחיר הזול, CIN2-3 ומעלה). רגישות הבדיקה לגילוי ASC) אינה תקינה או אף של סרטן, וכן קושי בהיענות לצורך במעקב CIN2-3 החסרונות הם עיכוב באבחנת

3. שלושה עשר זנים). כ-99% ממקרי סרטן קשקשי בצוואר הרחם ( high risk HPV-DNA בדיקה לנוכחות. (תבוצע קולפוסקופיה 3) high risk אם מתגלים זנים HPV של DNA מכילים

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

הוא של 98%, negative predictive value -היא 83%-100% וה ASC-US בנשים עם CIN2-3 הרגישות לגילוי חסרונות השיטה הם. למעשה שולל מחלה, ואין צורך לבצע קולפוסקופיה, HPV -כך שהעדר שלושה עשר זני ה בקרב נבדקות צעירות ולפיכך הפניות מרובות לקולפוסקופיה ובופסיה (31%-60% HPV) שכיחות גבוהה של

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

ובכך להמנע מלהזמין את האישה לבדיקה חוזרת וכן להמנע מביצוע קולפוסקופיה מיותרת לאותן נשים השליליות (5) high risk HPV ל

אשר מתבצעת במקביל, (Hybrid Capture II - HCTII) ל-13 זנים שונים HPV כיום מאושרת בארה"ב בדיקת "Double Negative". לבדיקה הציטולוגית, לנשים מגיל 30 ומעלה, או לנשים בכל גיל עם תוצאות לא ברורות מאוד גבוה ויכול Negative predictive value שליליים, הוא בעל HPV מושג המתאר גם ציטולוגיה וגם מבחן, (לאפשר שיוניים בשיגרת המעקב כגון הגדלת המרווחים בין הבדיקות ועוד 6)

(על פי ההנחיות, אפשרי להשתמש בכל אחת מהשיטות המוצעות) ASC-US 7 במקרי

חשוב לציין שבדיקה קולפוסקופית אחת יכולה להחמיץ נגעים לפיכך אם הקולפוסקופיה תקינה יש להמשיך במעקב.

המעקב יכלול בדיקת דנ"א כעבור שנה או פאפ כעבור 6 ו- 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 שגרתי

אם תשובה חוזרת של פאפ אינה תקינה יש לבצע קולפוסקופיה

### במתבגרות וצעירות ASCUS

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

### בנשים בתקופת המנופאזה ASCUS

מאוד יעילות בקבוצה זו ולכן השימוש בן מומלץ HPV בדיקות

### בנשים מדוכאות חיסון ASCUS

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

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

### ASC-H ברור

. מומלץ לבצע קולפוסקופיה בכל מקרה

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

### LG-SIL ברור משטח

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

קולפוסקופיה מומלצת לברור אצל נשים אלה למעט אצל מתבגרות

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

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

### במתבגרות LG-SIL

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

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

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

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

### HG-SIL ברור משטח

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

לא מזהים ממצא פתולוגי קיימת הוריה ECC -לכן מומלץ לבצע קולפוסקופיה , ובמקרים שבקולפוסקופיה וב לקוניציה (לאחר בדיקה מחדש של משטח הפאפ). יש לציין שפעולה זו מכפילה את הסיכון ללידות מוקדמות,

לידת ילוד במשקל נמוך וירידת מיים מוקדמת, לפיכך יש מקום להפעיל שיקול דעת מיוחד בנשים המעוניינות בפוריות .

דנ"א HPV אין הוריה לשימוש בבדיקות לנוכחות

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

בקבוצה זו יעברו רגרסיה CIN 2-3 ומרבית הנגעים של

בביופסיה בעקבות קולפוסקופיה יש מקום למעקב על ידי ציטולוגיה, CIN2,3 אצל מתבגרות, אם לא התגלה מדי 6 חודשים ECC-קולפוסקופיה ו

### **AGC ברור משטח**

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

גם קבוצה זו נחלקת לתת קבוצות

#### **1. AGC-NOS** רומז על שינויים ראקטיביים

ב- (CIN2-3-קשור ל AGC-NOS) חשד לדיספלסיה, **בסבירות גבוהה** קיים **2. AGC-FAVOR NEOPLASIA** (FAVOR NEOPLASIA 40% -9 מהמקרים, לעומת עד 96% בקבוצת

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

כשהמטופלת היא בגיל 35 ומעלה, או שהיא מתלוננת ECC. לכן ההמלצה היא: לבצע קולפוסקופיה, ובנוסף

ENDOMETRIAL .SAMPLING על דמם לא מוסבר קיימת הוריה לבצע גם

תשובות **4** מומלץ לחזור על הפאפ כל 4-6 חודשים עד לקבלת AGC-NOS-כאשר הבירור תקין: אם מדובר ב (יש הוריה לקוניזציה 8) FAVOR NEOPLASIA עוקבות של פאפ תקין. כאשר התשובה היא

### **HPV TEST-שימוש ב**

בשלושה מצבים HPV כיום מתבצעים מחקרים לגבי שימוש במבחן

(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 -

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

HPV TEST: כיום קיימות מספר אפשרויות לשימוש קליני ב

כסריקה ראשונית, בנוסף או במקום הפאפ. אינה מקובלת כיום במדינת ישראל. בכל מקרה יש להמנע משימוש - 1- בבדיקה זו כבדיקת סריקה מתחת לגיל 30

כבדיקת מיון לבירור שינויים קלים בפאפ על פי המלצות נייר העמדה - 2-

\*כבדיקה אצל נשים שעברו קוניזציה ויש ספק עם הנגע הוצא בשלמות - 3-

ללא (ASCUS) ו (LGSIL) כבדיקה טרם ביצוע קוניזציה אבחנתית אצל עם משטחי פאפ חוזרים לא תקינים - 4- ממצא בקולפוסקופיה לשם מניעה של קוניזציות מיותרות

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

**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. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2007;197(4):346-355.
- 9.
- 1- Pfister: Obstet Gynecol Clinics N Am 1996; 23:579-595
- 2- 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. Cancer Treat Rev 2004;30:205-211
- 3- Bornstein J, Schwartz J, Perri A, Harroch J, Zarfati D. Tools for post LEEP surveillance. Obstet Gynecol Surv 2004;59:663-668

#### צוות הכנת נייר העמדה

דר. ארבל – אלון שגית

פרופ' בורנשטיין יעקב

דר. בן-שחר ענבר

פרופ' ברעם עמי

דר. לביא עופר

פרופ' לוריא שמואל

דר. מושונב רמי

דר. סיגלר אפרים

(\*) דר. פרוס דיאנה

(\*) פרופ' קרנר ויקי

דר. שכטר אדוארדו

. חברות האיגוד הפתולוגי (\*)