



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

30.11.2010

מבוא

בכתיבת נייר עמדה זה הסתמכנו על ההמלצות של החברה האמריקאית לקולפוסקופיה ופתולוגיה של צוואר הרחם שפורסמו ב אוקטובר 2007 (1) וההמלצות של החברה הבריטית לקולפוסקופיה ופתולוגיה של צוואר הרחם מאפריל 2004.

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.

הטייטה נשלחה בדואר לכל החברים בחברה לקולפוסקופיה לשם קבלת משוב והצעות לשינויים ותיקונים ואושרה בכנס השנתי של החברה לקולפוסקופיה ופתולוגיה של צוואר הרחם ב 28.11.2008 .

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 ליזר (2). מאידך קיימות עבודות שגם טיפול של הרס אזור המעבר טומן בחובו סיכון של לידה מוקדמת (3) וגם נשים עם CIN שלא טופלו, אלא המשיכו במעקב שמרני מצויות בסיכון מוגבר ללידה מוקדמת יחסית לאוכלוסיה הכללית (4) .

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 (5) .

3. הסיכון 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.

המלצות טיפול CIN בישראל

אוכלוסיות ייחודיות

בנערות עד גיל 20 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, אישה עם דיכוי חיסוני וכו") .

בנשים בהריון עם CIN 2-3 ניתן לעקוב ולא לבצע כריתת לולאה במהלך ההריון, שכן הסיכון להתפתחות ממאירות במשך תקופת ההריון נמוך, קיים סיכוי רב שהנגע יחלוף עצמונית לאחר הלידה . הטיפול של כריתת חרוט של צוואר הרחם בהריון בעל שיעור גדול של סיבוכים, סיכון גדול של הישנות המחלה או צורך בטיפול חוזר . על כן מומלץ ביצוע כריתת לולאה בהריון רק במקרה של חשד לסרטן חודרני של צוואר הרחם.

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% (6).

הריפוי העצמוני של נגעי CIN 1 גבוה, קרוב ל 70% (7) ובנשים צעירות קרוב ל 90% (8). ממצא של CIN 2-3 התגלה ב 20.3% מהנשים שעברו ניתוח עקב CIN1 בשנים 2001-2007 בישראל (5). הטיפול שנבחר צריך לקחת בחשבון את גיל האישה את רצונה בהריונות נוספים גורמי סיכון ואת הסיכון של הטיפול לעיתיד המילדותי לעומת הסיכון של נגע בדרגה גבוהה יותר.

טיפולים של הקפאה אידיו בלייזר או צריבה של אזור המעבר אינם מקובלים כאשר הקולפוסקופיה לא מספקת. באבחנה של CIN 1 בביופסיה כאשר במשטח הפאפ המקדים לביופסיה היה ממצא של ASC – LOW SIL US 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 CIN 1 **מתמיד משך שנתיים** יש לשקול טיפול של הקפאה ליזר צריבה של אזור המעבר או כריתת לולאה.

ליפני החלטה על טיפול יש לשקול ביצוע HPV TYPING אם לא בוצע קודם לכן. אם בדיקת זני HPV שלילית מומלץ מעקב PAP שיגרתי. 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, HIGH -NOS, AGC 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 שלילים, ניתן להפנות את האישה למעקב שיגרתי. בנערות ונשים עד גיל 20, הטיפול המומלץ הוא מעקב עד שנתיים ובנשים בהריון עם CIN 1 הטיפול היחיד המומלץ הוא בדיקת קולפוסקופיה 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 בלייזר או בהקפאה כאשר קולפוסקופיה מספקת אפשרי רק במקרים מיוחדים. כאשר מתגלה נגע של CIN 2 בלבד בנשים צעירות עד גיל 20, יש מקום לשקול מעקב שמרני.

מעקב לאחר טיפול

נשים שעברו טיפול עקב נגע טרום סרטני בצוואר הרחם מצויות בסיכון מוגבר לפתח סרטן צוואר הרחם משך כ 20 שנה (10,11)

רוב ההישנויות מתרחשות בשנתיים הראשונות. ב 5-15% ממטופלות (9) אפשרויות המעקב אחרי טיפול הן משטחי פאפ, קולפוסקופיה, בדיקת זני HPV או שילוב של השיטות. בדיקת זני HPV היא בעלת רגישות של כ 90% לאחר 6 חודשים מהטיפול (12), בעוד שרגישות הציטולוגיה היא כ 70%. אין מידע על תוספת הרגישות של הקולפוסקופיה. בנשים לאחר טיפול עקב CIN מומלץ מעקב של קולפוסקופיה ומשטח פאפ כל 6 חודשים משך שנתיים לפחות, בהמשך מעקב פאפ שנתי ל 10 שנים לפחות, בהמשך מעקב שיגרתי.

אם בדיקת זני HPV שלילית לאחר שנה האישה יכולה להמשיך מעקב פאפ שנתי ל10 שנים לפחות , ובהמשך מעקב שיגרתי .

כאשר CIN 2-3 מצוי בשולי כריתת הלולאה או ב ECC בסיום הפעולה ניתן לעקוב כל 4-6 חודשים (B2) או ניתן לבצע ניתוח כריתת לולאה חוזרת (3 C.)כריתת רחם היא אפשרות מקובלת אם לא ניתן לבצע כריתת לולאה חוזרת עקב קיצור צוואר הרחם.
ממקרה של הישנות CIN 2-3 ניתן לבצע כריתת לולאה חוזרת או ניתוח כריתת רחם(B2)

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 (11) . 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 הכנת נייר העמדה

דר. סיגלר אפרים (מגיש המסמך)
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 . (*)

מקורות

1. 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 Vol11: No 4 : Oct 2007 p 223-239
2. Kyrgiou M, Koliopoulos G , Martin-Hirsch P, Arbyn M , Prendiville W , Paraskevaidis E – Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systemic review and meta-analysis .Lancet 2006;367: 489 -98
 3. Jakobsson M , Gissler M , Sainio S, Paavonen J , Tapper AM .Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia
Obstet Gynecol 2007 : 109 (2) 309-13
 4. Bruinsman F , Lumley J , Tan J , Qiunn M , Precancerous changes in the cervix and risk of subsequent preterm birth: BJOG 2007:114:70-80
 - 5 סיגלר א , מחולה י , באלי ר , יפה א , שכטר א , מושונב ר , שרוני א , בורנשטיין י
סקר כריתת לולאה של צוואר הרחם בישראל שנים 2001-2007
כנס החברה הישראלית לקולפוסוקפיה ופתולוגיה של צוואר הרחם 28.11.2008
 6. Stoler MH , Schiffman M Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS- LSIL triage study . JAMA 2001 : 285: 1500-5
 - 7.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.
 8. 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.
 9. Nuovo J , Melnikov J, Willan AR, Chan BK , Treatment outcomes of squamous intraepithelial lesions . Int J Gyn Obste 2000: 68: 25-33
 - 10.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
 - 11.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
 12. Paraskevaidis E, arbyn A Sotiriadis A ,Diakomanolis E , Martin-Hirsch P , Koliopoulos G , 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 2004:30:205-11.
 13. Massad LS, Meyer PM. Predicting compliance with follow-up recommendations after colposcopy among indigent urban women
Obste Gynecol 1999:94: 371-6