

משטח מצוואר הרחם וסריקה לגילוי מוקדם של נגעים טרום סרטניים של צוואר הרחם

נכתב על-ידי:

ד"ר אפרים סיגלר (יו"ר)
ד"ר אדוארדו שכטר
פרופ' יעקב בורנשטיין
פרופ' צבי ואקנין
ד"ר יעקב סגל
ד"ר יפעת כדן
ד"ר יקיר שגב

בשם:

החברה הישראלית לקולפוסקופיה ופתולוגיה של צוואר הרחם והעריה
האיגוד הישראלי למיילדות וגניקולוגיה

נייר עמדה מספר 101
מהדורה שלישית

אוגוסט 2019

המכון לאיכות
ברפואה



צוות כתיבת המהדורה הראשונה של נייר העמדה 2010:

ד"ר שגית ארב-אלון, פרופ' יעקב בורנשטיין, ד"ר אפרים סיגלר, ד"ר אדוארדו שכטר.

צוות כתיבת המהדורה השנייה של נייר העמדה 2015:

יו"ר : ד"ר אפרים סיגלר, ד"ר צבי ואקנין, ד"ר יעקב סגל, פרופ' יעקב בורנשטיין, פרופ' טלי לוי, ד"ר פנינית שקד-משען.

אושר במועצת האיגוד הישראלי למיילדות וגניקולוגיה ב-2018.4.7

החברה ממליצה להתחיל את תכנית הסריקה מגיל 25 עד גיל 65 שנה.

מחקרים רבים מראים על הבדל שולי בין סריקה שנתית וסריקה כל 3 שנים, ועל כן, ההמלצה היא המשך סריקה כל 3 שנים באמצעות משטחי פאפ, או בדיקת זני HPV^[9].

סריקת אוכלוסייה באמצעות משטח פאפ היא בעלת מספר מגבלות: זאת בדיקה סובייקטיבית תלויה בבדוק 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^[10] (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^[11].

פורסמו מחקרים רבים המשווים סקר של אוכלוסיית נשים מעל גיל 30, על-ידי בדיקת זני HPV HIGH RISK לעומת סקר באמצעות משטח פאפ^[12] ומטה-אנליזה סיכמה שרגישות של סקר HPV DNA TEST גבוהה יותר מזאת של סקר הציטולוגיה (84% מול 57% בממוצע)^[13].

14 זנים של נגיף HPV מוגדרים כזנים בסיכון לגרום לסרטן צוואר הרחם HR-HPV (High Risk HPV): 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 זנים ו-18 אחרים לכ-70% מכלל הממאיריות של צוואר הרחם, ו-12 הזנים האחרים גורמים ל-30% הנותרים ממקרי סרטן צוואר הרחם. מחקר קוכרן גילה שהרגישות לגילוי ממצא 2+ CIN בבדיקת זני HR-HPV היא 89.9%, לעומת 62.5% בציטולוגיה רגילה ו-72.9% בפאפ נוזלי^[13]. מחקרים מאירופה שהשוו סריקה לזיהוי זני HR-HPV לעומת סריקה ציטולוגית הגיעו למסקנה שבדיקת HR-HPV נותנת הגנה מפני סרטן צוואר הרחם ב-70%-60% יותר מאשר משטח ציטולוגי^[10]. בשנת 2014 ה-FDA אישר שימוש בבדיקת זני HR-HPV כשיטת סקירה ראשונית לנשים מעל גיל 25 שנה פעם ב-3 שנים^[14].

משטח מצוואר הרחם (Pap Test) משמש כאמצעי לסריקה לגילוי מצבים טרום סרטניים בצוואר הרחם. נתונים אפידמיולוגיים מסקנדינביה, קולומביה הבריטית (קנדה) בריטניה וניו-זילנד מצביעים על ירידה של 70%-80% בהופעת סרטן פולשני ותמותה מסרטן צוואר הרחם בעקבות סקר פאפ מאורגן או כאשר קיימת השתתפות של כ-70% מאוכלוסיית הנשים בסריקה רצונית^[1,2].

סריקה מאורגנת יעילה יותר במניעת סרטן צוואר הרחם לעומת סריקה רצונית, כיוון שהסריקה מגיעה באופן שוויוני לכל שכבות האוכלוסייה, ההוצאות הכספיות נמוכות יותר וניתן לקיים פיקוח על תוצאות הסריקה^[3].

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

תמונת מצב בישראל

בישראל היארעות סרטן צוואר הרחם לא השתנתה ב-50 השנים האחרונות והינה 5-6 ל-100,000 נשים (המרכז לרישום סרטן)^[4], אלא, שבניגוד למגמה של ירידה בתמותה בארצות המתועשות, התמותה מסרטן צוואר הרחם בישראל אינה יורדת ואף קיימת מגמה של עלייה 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)^[5].

החל משנת 2019 משטחי צוואר הרחם נכללים בסל הבריאות בין הגילאים 30-54 שנים, בתדירות של 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^[6,7].

לפיכך, יש להגדיר גבולות של גילאים בהם תיטרק כל האוכלוסייה. במחקר שנערך ע"י החברה לקולפוסקופיה ופתולוגיה של צוואר הרחם בישראל, נמצא ש-34.8% מהנשים עם נגעים טרום ממאירים מסוג 2-3 CIN (Cervical intraepithelial neoplasia 2-3), וסרטן בצוואר הרחם אובחנו מתחת לגיל 35^[8] ו-31% ממקרי סרטן צוואר הרחם התגלו בנשים מעל גיל 60 שנה (רישום הסרטן המרכזי לישראל). על כן,

שעברו בירור עקב ממצא של ASCUS. רק 60% היו חיוביות לזני HR-HPV.

על כן עמדת האיגוד היא:

1. בישראל יש צורך בסריקה רוטינית של כל הנשים למניעת סרטן צוואר הרחם:
 - א. ניתן לבצע משטח ציטולוגי מצוואר הרחם החל מגיל 25 בתדירות אחת לשלוש שנים.
 - ב. ניתן לבצע בדיקת זני HPV מגיל 25 שנה פעם ב-3 או 5 שנים.
2. בגיל 65, במידה ושלוש הבדיקות האחרונות היו תקינות, ניתן להפסיק את בדיקות הסריקה.
3. כאשר מבוצעת בדיקת סריקה ע"י בדיקת זני HR-HPV ומתקבלת תשובה חיובית לזנים אלו יבוצע משטח ציטולוגי.
4. במקרה של ממצא פתולוגי במשטח הציטולוגי או בדיקה חיובית לזני HR-HPV יש לפעול לפי נייר עמדה מספר 113.
5. יש לשאוף לשימוש אחיד במונחים הנוגעים לממצאים פתולוגיים בצוואר הרחם על-פי המינוח המעודכן לפי 2014 BETHESDA.
6. כיוון שסריקה מאורגנת יעילה יותר במניעת סרטן צוואר הרחם, בעלויות כספיות נמוכות יותר וכיוון שהיא מגיעה לכל שכבות האוכלוסייה אנו קוראים למשרד הבריאות לפעול שבישראל תהיה סריקה מאורגנת.
7. משטח מצוואר הרחם יכול להילקח בשיטת הפאפ הקונבנציונלי או באמצעות ציטולוגיה מבוססת נוזל (פאפ דק).
8. עקב השימוש המוצע בבדיקת זני HPV לשם סריקה או לשם בירור ממצא פתולוגי במשטח פאפ מומלץ לעבור לציטולוגיה מבוססת נוזל (פאפ דק), המאפשרת בדיקת זני HPV מהנוזל שנשאר במבחנה, או ביצוע משטח ציטולוגי במידה ומבצעים סריקת זני HR-HPV.
9. בהנחיות אלו הכוונה היא לבצע משטחי פאפ מצוואר הרחם ובדיקת זני HPV, כבדיקת סריקה לגילוי נגעים טרום סרטניים ומניעת סרטן צוואר הרחם בנשים בריאות אל-תסמיניות. הן אינן באות כתחליף למשטחי פאפ וברור קליני ומעבדתי אשר יש לבצע מסיבות רפואיות (כגון, ממצא צווארי, דם במגע, חשיפה לדי-אתיל-סטילבסטרול זיהום ב-HPV בעבר וכו').

עקב ערך חיזוי שלילי גבוה של סריקה על-ידי זני HR-HPV לעומת סקר ציטולוגי, יש ארצות אשר מגדילות את המרווח בין הבדיקות ל-5-6 שנים^[11,12].

במחקרים אלו נמצא, ששילוב בדיקת משטח פאפ יחד עם בדיקת HPV (co-testing), מייקרת את הבדיקה עם תוספת קטנה לזיהוי נגעים טרום סרטניים לעומת בדיקת HPV בלבד^[11,15].

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.

תחשיבי עלות-תועלת של סריקה למניעת סרטן צוואר הרחם בישראל גילו שכל סוגי ההתערבויות של סריקה הן על-ידי משטח פאפ או על-ידי סריקה באמצעות HPV בשילוב חיסון נגד HPV הן בעלות יחס תועלת בטווח הרצוי^[16,17].

משטח מצוואר הרחם יכול להילקח בשיטת הפאפ הקונבנציונלי או באמצעות ציטולוגיה מבוססת נוזל (פאפ דק). מטא אנליזה מצאה רגישות וסגוליות דומה לשתי השיטות^[18]. לבדיקת הפאפ הנוזלי יתרון בכך שמאפשרת לבצע בדיקה לזיהוי זני HPV בנוזל במסגרת בירור ממצא ASCUS או LOW SIL.

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 HR-HPV אזי היא מופנית לבדיקת PAP ואם במשטח פאפ מתקבלת תשובה חיובית מומלץ ביצוע קולפוסקופיה. באוסטרליה הוחלט על סקירת צוואר הרחם מגיל 25-74 שנים. בסקר ATHENA בארה"ב 30% ממקרי 2-3 CIN היו בנשים בגיל 25-29 שנים, ומשטח PAP היה תקין במחצית מנשים אלו. נתונים ראשוניים ממכבי שירותי בריאות (2018) הראו כי שיעור הנשאות של HR-HPV בקבוצת הנשים בגיל 25-30 היה 18%, כאשר למחציתן (כ-9%) היה משטח ציטולוגי שחייב המשך קולפוסקופיה, אחוז מעט נמוך מהנשים שהופנו בעבר לבדיקת קולפוסקופיה בקבוצת הגיל הזאת על סמך משטח PAP. גם בשירותי בריאות כללית נבדקו נשים בקבוצת הגיל 25-29,

מקורות

1. Peirson LI, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, Warren R. Syst Rev. 2013 May 24;2:35. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis.
2. International Agency for Research on Cancer, Cervical cancer screening, IARC Handbooks of Cancer Prevention, IARC/WHO, Lyon, 2005 Available from: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/prev/handbook10>.Internet.
3. Arbyn M1, Raifu AO, Autier P, Ferlay J.3.Burden of cervical cancer in Europe: estimates for 2004. Ann Oncol. 2007 Oct;18(10):1708-15.
4. Israel Cancer registry. Ministry of Health.
5. 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>
6. 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.
7. Ben Baruh G., Beller U, Slaiter P, Factor I. Cervical Cancer in Israel. ... Obstet Gyn Update. 1991; 4:9-18.
8. Siegler E.,Bornstein J., the Israeli Colposcopy Network Loop Electrosurgical Excision Procedures in Israel. Gynecologic and Obstetrics Investigation 2011; 72; 85-89.
9. Day Ne -J Epid Com Health 1989; 43;103-106.
10. Ronco G, Dillner J, Elfström K, Tunesi S, Snijders P,Arbyn M, Kitchener H,Segnan, 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 randomized controlled trials. Lancet. 2014 Feb 8;383(9916):524-32.
11. Dijkstra MG,Snijders PJ,Arbyn M, Rijkaart DC,Berkhof J,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.
12. Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C, de Sanjose S, Naucler ScP, .Lloveras B, Kjaer S, Cuzick J, van Ballegooijen M, Clavel C, Iftner T. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. BMJ. 2008 Oct 13;337:a1754.10.1136/bmj.a1754.
13. Koliopoulos G1, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PP, Mustafa RA, Schünemann H, Paraskevaidis E, Arbyn M...Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Aug 10;8:CD008587.
14. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, Davey DD, Goulart RA, Garcia FA, Kinney WK, Massad LS, Mayeaux EJ, Saslow D, Schiffman M, Wentzensen N, Lawson HW, Einstein MH.Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. Obstet Gynecol. 2015 Feb;125(2):330-7.
15. Schiffman M, Kinney WK ,Cheung LC& al :JNCL(2018) 110(5)Nov 14 ,2017.
16. Ginsberg G ,Fisher M,Ben-Shahar I,Bornstein J.Cost Utility analysis of .vaccination against HPV in Israel.Vaccine 2007;25;6677-91.
17. Ginsberg GM.Cost-utility analysis of interventions to reduce the burden of .cervical cancer in Israel. Vaccine 2013 Nov 22; 31 Suppl 8:146-52.
18. Arbyn M, Bergeron C,Klikhamer P,Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J.. J.Liquid compared with conventional cervical cytology:a systematic review and .meta-analysis Obst Gynecol 2008; 111; 167-77.

האיגוד הישראלי למיילדות וגניקולוגיה
Israel Society of Obstetrics and Gynecology



החברה הישראלית לקולפוסקופיה ומחולציה של צוואר הרחם והעריה
The Israeli Society of Colposcopy and Cervical and Vulvar Pathology



המכון לאיכות
ברפואה



ההסתדרות הרפואית בישראל
המכון לאיכות ברפואה