

יישום תוכנית סריקה לאומית לאיתור תחלואה ממאירה וטרומ ממאירה בצוואר הרחם בישראל

תקציר:

תהליך ההיווצרות של סרטן צוואר הרחם נמשך שנים רבות. הפגיעה הראשונית נגרמת ברוב המוחלט של החולות מהדבקה בנגיף הפפילומה באדם (HPV Human Papillomavirus), ועל רצף הזמן נוצרים נגעים טרום ממאירים מתקדמים מסוג 3 [Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN3)], המוגדרים כשינויים חריגים בתאי האפיתל המכסים את כל שטחו של צוואר הרחם. מכיוון שהתהליך הטרומ ממאיר הוא מיקרוסקופי ואינו תסמיני, הגילוי המוקדם מתבסס על בדיקת סריקה ציטולוגי - בדיקת הפאפ. בישראל, מבוצעים משטחי פאפ על בסיס מזדמן (אופורטוניסטי), דהיינו, סריקה הנשענת על הפנייה עצמונית לבדיקה, אשר מאופיינת בשיעור כיסוי נמוך ובביצוע בדיקות עודפות לקבוצה קטנה ונבחרת של נשים, ולכן פחות יעילה מתוכנית לאומית מאורגנת. העובדה שתוכנית סריקה לאומית לא קיימת בישראל קשורה לעובדה שבישראל, שיעור התחלואה בסרטן צוואר הרחם נמוך. עם זאת, במדינות זו לא מובאת בחשבון העובדה שבעשורים האחרונים, נצפית עלייה בשיעור התחלואה הטרומ ממאירה והממאירה בצוואר הרחם, אשר ניתן לבלום. יישום תוכנית סריקה לאומית לגילוי מוקדם של תחלואה בצוואר הרחם באמצעות משטחי פאפ והעלאת המודעות של אוכלוסיית הנשים והרופאים בישראל לחשיבות הבדיקה, יעלו את שיעור הביצוע של בדיקה זו באופן פחות בירני (סלקטיבי), יסייעו באבחון תחלואה של צוואר הרחם בטווח הקצר, ויפחיתו את שיעור התחלואה הטרומ ממאירה והממאירה בטווח הארוך, כפי שדווח במדינות רבות בעולם.

רוית בסל^{2,1}
אדוארדו שכטר³
דניאל כהן^{4,1}
ליטל קינן בוקר^{5,2}

¹ החוג לאפידמיולוגיה ורפואה מונעת, בית הספר לבריאות הציבור, הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב
² המרכז הלאומי לבקרת מחלות, משרד הבריאות, מרכז רפואי שיבא, רמת גן
³ המרכז לבריאות האישה - מכבי שירותי בריאות, תל אביב
⁴ מכון המחקר סטאנלי סטייר, אוניברסיטת תל אביב
⁵ בית הספר לבריאות הציבור, הפקולטה למדעי הרווחה והבריאות, אוניברסיטת חיפה

*העבודה נעשתה כחלק מהדרישות לקבלת תואר "דוקטור לפילוסופיה" של רוית בסל, הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב

מילות מפתח: סרטן צוואר הרחם; נגעים טרום ממאירים; נגיף הפפילומה באדם; היארעות; משטח פאפ.
KEY WORDS: Cervical cancer; Cervical Intraepithelial Neoplasia; Human Papillomavirus; Screening; Pap smear

הקדמה

תהליך ההיווצרות של סרטן צוואר הרחם נמשך שנים רבות וברובן המוחלט של החולות ראשיתו בהדבקה בנגיף ה-HPV Human Papillomavirus). על רצף הזמן נוצרים נגעים טרום ממאירים מתקדמים מסוג 3 [Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN3)], המוגדרים כשינויים חריגים בתאי האפיתל של צוואר הרחם ומקדימים את הופעתם של נגעים ממאירים (סרטניים) חודרניים. בשנת 2012 נחשב סרטן צוואר הרחם לרביעי בעולם בשכיחותו בנשים, עם 527,624 חולות חדשות בשנה ו-265,672 פטירות מהמחלה בכל שנה [1].

המצב בישראל

על פי נתוני הרישום הלאומי לסרטן, אובחנו בשנת 2012 בישראל 188 נשים עם סרטן צוואר הרחם, ושיעור ההיארעות המתוקנן לגיל בקרב נשים יהודיות עלה מ-4.2 ל-100,000 בשנת 1980 ל-5.1 ל-100,000 בשנת 2012 [2]. לעומת זאת, בשנת 2012 אובחנו 745 נשים עם CIN3, ושיעור ההיארעות המתוקנן לגיל בקרב נשים יהודיות עלה בין השנים 1980-2012 מ-0.7 ל-24.5 ל-100,000 [2]. שיעורי התחלואה בנגעים טרום ממאירים הם גבוהים וזהים לשיעורים במדינות המערב.

שיעורי התחלואה בסרטן צוואר הרחם ובנגעים טרום ממאירים בקרב נשים ערביות בישראל נמוכים מאלו של נשים יהודיות, אך מגמת עלייה נצפית גם בהן (בשנת 2012, שיעור ההיארעות המתוקנן לגיל של סרטן צוואר הרחם היה 3.0 ל-100,000 לעומת 1.7 בשנת 1980, ועבור CIN3, 4.2 ל-100,000 לעומת 0.0 בשנת 1980) [2].

מגמות התחלואה המוקדמת בצוואר הרחם

למעט העלייה בשיעורי התחלואה בסרטן צוואר הרחם וב-CIN3, כפי שהודגמה על ידי הרישום הלאומי לסרטן [2], במחקר קודם שערכנו על נשים ישראליות, מבוטחות מכבי שירותי בריאות בין השנים 2005-2010 מצאנו כי שיעור התחלואה שאיננה סרטנית אך מקדימה התמרה ממאירה, נמצאת אף היא במגמת עלייה, כאשר נצפתה עלייה מובהקת בהיארעות של Atypical Squamous Cells (p=0.0028) ו-Low grade squamous intraepithelial lesion (p=0.0069) עם הזמן [3].

- **שיעורי התחלואה הטרומ ממאירה וממאירה בצוואר הרחם נמצאים במגמת עלייה בישראל בעשורים האחרונים.**
- **בישראל מונהגת תוכנית סריקה המבוססת על הפנייה עצמונית לבדיקת הפאפ ולא על תוכנית סריקה לאומית.**
- **הפעלת תוכנית סריקה לאומית לגילוי מוקדם של תחלואה בצוואר הרחם תועיל בהפחתת שיעור התחלואה הטרומ ממאירה והממאירה בישראל בטווח הארוך.**

העלייה הנצפית במגמות התחלואה בצוואר הרחם בישראל, בשלביה הטרומ ממאירים והממאירים נזקפת בעיקרה להיעדר תוכנית מניעה יעילה, אך נובעת גם מהשינוי הדמוגרפי שחל בישראל, הכולל את העלייה ממדינות בהן שיעורי התחלואה של סרטן צוואר הרחם גבוהים, וכן משינויים באורח החיים ובהתנהגות המינית בישראל שהפכה מתייבת יותר.

מגמות התחלואה בצוואר הרחם בעולם

ברוב העולם, שיעורי התחלואה בצוואר הרחם פוחתים, וירידה זו מיוחסת ברובה להנהגות של תוכניות סריקה מוסדרות. באותן

עם זיהום בזני HPV, הנקשרים לסיכון גבוה לסרטן כמו 16, 18, 31 [13]. בשנת 2010 פורסם חוזר של האיגוד הישראלי למיילדות וגניקולוגיה, שבו הומלץ על סריקה שגריתית על ידי משטח צוואר הרחם החל מגיל 25 שנים, בתדירות של פעם בשלוש שנים, והפסקה של בדיקות הסריקה בגיל 65 שנים אם שלוש הבדיקות האחרונות נמצאו תקינות [14].

תוכנית סריקה המבוססת על הפניה עצמונית לבדיקה, כמו זו המיושמת בישראל, מאופיינת בכיסוי נמוך, בביצוע בדיקות עודפות לקבוצה קטנה ונבחרת של נשים וביעילות נמוכה יותר מזו של תוכנית לאומית מאורגנת [15, 16]. אחת מהאפשרויות שהוצעו בישראל היא לבצע בדיקת פאפ לנשים המשתייכות לקבוצות הסיכון ולא לכלל האוכלוסייה, אך נמצא כי 61% מהנשים עם מצבים טרום ממאירים של צוואר הרחם או סרטן צוואר הרחם אינן משתייכות לקבוצות הסיכון [17], כפי שהוגדרו בשנת 1981 במאמר שפורסם בעיתון "הרפואה" [18]. במאמר נכתב, כי נשים עם נגע חשוד בצוואר הרחם או עם מימצא בלתי תקין קודם, עם דימום שלאחר קיום יחסי מין, או עם הפרשה מימית מתמדת שאין לה הסבר, נשים ילידות מרוקו, נשים המקיימות יחסי מין עם בני זוג מרובים, נשים שאינן ממוצא יהודי או שנחשפו למחלה המועברת במגע מיני – מומלץ כי תעבורנה בדיקת פאפ [18].

הוכחה יעילותה של הבדיקה הציטולוגית בהפחתת שיעור התחלואה והתמותה של סרטן צוואר הרחם במידה ומבצעים אותה כל שלוש שנים, ובסדרות גדולות הוכח שאין הבדל ביעילות השיטה אם מבצעים פאפ כל שנה, כל שנתיים או כל שלוש שנים. חסרונה בשיעור גבוה יחסית של תוצאות שליליות כוזבות (False negative) עקב רגישות נמוכה (80%–20%). יחד עם זאת, לסקר ציטולוגי סגוליות גבוהה (מעל 80%) עבור תוצאה חיובית עם אטיפיה בדרגה גבוהה. חיסרון נוסף של הסקר הציטולוגי הוא אי יכולתו להפחית את התחלואה של סרטן פולשני ממקור בלוטני. המלצתנו לפיכך היא על תוכנית סריקה לאומית שתכלול ביצוע בדיקת פאפ אחת לשלוש שנים, בקבוצת הגיל 25–65 שנים.

הכנסת החיסון נגד נגיפי הפפילומה באופן נרחב צפויה להפחית באופן ניכר את שיעור בדיקות הפאפ הלא תקינות באוכלוסיה [22]. במצב זה, כאשר רוב בדיקות הפאפ תקינות, צפויה ירידה בערך הניבוי החיובי (Positive predictive value) של הסקר הציטולוגי, והאפשרות היחידה לסקר נרחב תהיה מבוססת על HPV DNA; חישובי עלות תועלת אשר בוצעו בתת ועדה של משרד הבריאות מעלים, כי כל שיטות הסקירה, כולל החיסון, נמצאו כדאיות מאוד מבחינה כלכלית, וכי ביצוע חיסון יחד עם סקר מבוסס HPV DNA ופאפ כל חמש שנים עונה על הקריטריונים של כדאיות כלכלית במדינת ישראל [23].

לסיכום

תוכנית המניעה של סרטן צוואר הרחם בישראל היא מזדמנת (אופורטוניסטית), בעיקר בשל שיעורי התחלואה הנמוכים. יש לבלום את העלייה העתידית שנצפתה בעשורים האחרונים בישראל בשיעורי התחלואה הממאירה, אך בעיקר הטרומם ממאירה, בהקדם האפשרי. הפעלת תוכנית סריקה לאומית לגילוי מוקדם של תחלואה טרום ממאירה, ממאירה ואחרת בצוואר הרחם באמצעות משטחי פאפ, אחת לשלוש שנים, והעלאת המודעות של אוכלוסיית הנשים והרופאים בישראל לחשיבותה של הבדיקה, חיוניות. תוכנית כזו תגביר את שיעור הביצוע של הבדיקה, תסייע באבחון מצבי תחלואה בצוואר הרחם, ובטווח הארוך תפחית את שיעורי התחלואה בנגעים ממאירים אך בעיקר בנגעים הטרומם

מדינות שבהן יושמו תוכניות סריקה לאומיות, שיעורי התחלואה פחתו בכ-65% במהלך ארבעת העשורים האחרונים [4]. יחד עם זאת, הירידה בשיעורי התחלואה בסרטן צוואר הרחם נובעת גם משיפור בשיטות האיסוף והקריאה של דגימות מצוואר הרחם, מהשיפור במודעות לנגעים טרום ממאירים בקרב פתולוגים ורופאים, ומשיפור בשיטות המעבדה [5].

בדיקת הפאפ

מכיוון שהתהליך הטרומם ממאיר הוא מיקרוסקופי ואינו תסמיני, הגילוי המוקדם מתבצע באמצעות בדיקת סריקה (Screening) ציטולוגית – בדיקת הפאפ; זו מבוססת על איסוף תאי אפיתל מצוואר הרחם, הנמרחים על משטח זכוכית, עוברים קיבוע ושימור על ידי תרסיס הכולל אלכוהול ונשלחים למעבדה לבדיקה במיקרוסקופ [6]. כיום מבצעים גם בדיקה ציטולוגית על בסיס נוזל Liquid based cytology (ThinPrep Imaging). במהלך הבדיקה נאספת הדגימה באמצעות מתקן דמוי מטאטא או באמצעות בדיד פלסטיק בשילוב עם מברשת המיועדת לתעלת צוואר הרחם [7]. את מתקן האיסוף טובלים בכוסית המכילה נוזל, שהוא מצע קיבוע המכיל אלכוהול לשימור תאים במהלך ההעברה, מפרק תאי דם אדומים טריים וקוטל חיידקים [7]. התאים יציבים בחומר המשמר עד שלושה שבועות מיום האיסוף [7]. את הנוזל מכלי האיסוף מעבירים דרך מסננת ממברנית כאשר הפעלת מפל לחצים דרכה גורם להצטברות תאי אפיתל על המסננת, בעוד שלכלוך וריר עוברים דרכה [7]. בסיום התהליך מסירים את המסננת ונוגעים בה בזכוכית נושא לצורך העברת התאים למשטח, ובכך מאפשרים הצגה של דגימה אחידה ונקייה עם יכולת הדגימה טובה של התאים הבלתי תקינים בהשוואה למשטחי פאפ רגילים [7]. הרגישות של משטח פאפ קונבנציונאלי היא 61% [8] ובשיטת ThinPrep Imaging היא 73.4% [9]. תשובת בדיקת המשטח נמסרת על פי שיטת הסיווג של Bethesda משנת 2001, המבוססת על היחס שבין הגרעין לציטופלסמה ועל אופי הכרומוסטים [10]. בנוסף, מציינים את איכות המשטח ואם נוכחים בו תאים תוך-צרביליים – עובדה המעידה על כך שהרופא דגם את כל אזור הגבול שבין האפיתל התוך-צרבילי לאפיתל הכולל תאי קשקש. שיטת הסיווג של Bethesda עודכנה בשנת 2006 [11].

מדיניות ביצוע בדיקת פאפ בישראל

בישראל מבוצעים משטחי פאפ על בסיס הפניה עצמונית לבדיקה, כאשר בחוק בריאות ממלכתית התשנ"ד 1994, הורתה המדינה כי בסל שירותי הבריאות יכוסה ביצוע בדיקת משטח מצוואר הרחם לגילוי מוקדם של סרטן צוואר הרחם אחת לשלוש שנים בטווח הגילים 35–54 שנים [12]. מאחר ששיעור ההיארעות של סרטן צוואר הרחם בישראל נמוך יחסית למדינות אחרות בעולם, פורסם במאי 2005 חוזר מטעם המנהל הכללי של משרד הבריאות בנושא גילוי מוקדם של סרטן צוואר הרחם, שבו נכתב כי אין מקום לביצוע בדיקות פאפ שגריתיות במסגרת תוכנית לאומית [13]. כמו כן פורסם בחוזר, כי בדיקת משטח מצוואר הרחם צריכה להיעשות אחת לשלוש שנים לאחר תחילת קיום יחסי מין, בנשים בסיכון גבוה לחלות בסרטן צוואר הרחם (נשים המקיימות יחסי מין לא מוגנים עם שלושה בני זוג ומעלה, נשים המקיימות יחסי מין לפני גיל 15 שנים, נשים המקיימות יחסי מין לא מוגנים עם בן זוג שקיים יחסי מין עם בנות זוג רבות, נשים שהיו להן בעבר בדיקות לא תקינות במשטח ציטולוגי או היסטולוגי של צוואר הרחם (CIN2–3 או High Grade Squamous Intraepithelial Lesion) ונשים

מחברת מכותבת: רותי בסל

החוג לאפידמיולוגיה ורפואה מונעת
הפקולטה לרפואה סאקלר
אוניברסיטת תל אביב
רחוב חיים לבנון, תל אביב
ravitbas@post.tau.ac.il :7

ממאירים, אשר מהווים נטל רב על המערכת וגורמים סבל רב למטופלת, כפי שדווח במדינות רבות בעולם. כן צפוי כי קיומה של תוכנית לאומית יקטין את שיעור המשטחים המיותרים שמבוצעים ללא הוריה רפואית. מתן דגש על חינוך להתנהגות מינית בטוחה יסייע אף הוא בהפחתת שיעורי התחלואה בצוואר הרחם ובשיעור ההידבקות במחלות המועברות בעת קיום יחסי מין.

ביבליוגרפיה

1. Globocan 2012. Cervical Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2012 Summary. Cancer fact sheet. Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx. Accessed 11 August 2015.
2. Israeli National Cancer Registry, Israeli Center for Disease Control, Ministry of Health. Annual Reports. 1980-2012. Available at: <http://www.health.gov.il/UNITSOFFICE/HD/ICDC/ICR/CANCERINCIDENCE/Pages/about.aspx>. Accessed 11 August 2015.
3. Bassal R, Schejter E, Bachar R & al, Cervical Pap screening among Israeli women, 2005-2010. Arch Gynecol Obstet, 2014; 289:615-22.
4. American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures 2nd Edition. Atlanta: American Cancer Society; 2011. Available at: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-027766.pdf> Accessed 11 August 2015.
5. Mathew A & George PS, Trends in incidence and mortality rates of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of cervix-worldwide. Asian Pac J Cancer Prev, 2009; 10:645-650.
6. Siegler E, Arbel-Alon S, Bornstein J & al, Attitude for treatment of women with abnormal result of cytology (Pap) from the cervix and cervical intraepithelial neoplasia (CIN). Isr Ob Gyne, 2008;63:30-31.
7. Biran G & Levy T, Papanicolaou smears: reducing the false negative rate by improving the method. Harefuah, 2004; 143:217-221, 245.
8. Margolis KL, Carson LF, Setness PA & al, Are benign cellular changes on a Papanicolaou smear really benign? A prospective cohort study. Arch Fam Med, 1999; 8:433-9.
9. Roberts JM, Thurloe JK, Bowditch RC & al, A three-armed trial of the ThinPrep Imaging System. Diagn Cytopathol, 2007; 35:96-102.
10. Darragh T, Birdsong G, Luff R & al, In: Diane S, Nayar R, Davey DD & al, (eds). The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 2004.
11. Holschneider CH, Human papillomavirus and the management of the abnormal Pap test. In: Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF & al, (eds). Danforth's obstetrics and gynecology, 10th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008: p. 989-1001.
12. Ministry of Health. National Health Insurance Act and human welfare, First Schedule, 1994. Tests for early detection of cancers. Section 26. Available at: http://www.health.gov.il/LegislationLibrary/Bituah_01.pdf. Accessed 11 August 2015.
13. Ministry of Health. Circular of the General Director. Number 10/12. Prevention and early detection of malignant neoplasms. Early detection of cervical cancer. 2012. Available at: http://www.health.gov.il/hozer/mk10_2012.pdf. Accessed 11 August 2015.
14. Israeli Obstetric and Gynecologic society. Position Paper no. 101. Cervical smear for early detection of cervical cancer - a position paper. 2010.
15. Raz R, Shavit O, Stein M & al, Uptake of Pap smears among women in a large Israeli HMO between 2006 and 2008. Public Health, 2012; 126:594-599.
16. Adab P, McGhee SM, Yanova J & al, Effectiveness and efficiency of opportunistic cervical cancer screening: comparison with organized screening. Med Care, 2004; 42:600-609.
17. Hakama M, Pukkala E & Saastamoinen P, Selective screening: theory and practice based on high-risk groups of cervical cancer. J Epidemiol Community Health, 1979; 33:257-61.
18. Menczer J, Cancer of the uterine cervix and the problem of cytologic screening in Israel. Harefuah, 1981; 101:124-5.
19. Sawaya GF, McConnell KJ, Kulasingam SL & al, Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical-cancer screenings. N Engl J Med, 2003; 349:1501-9.
20. Nanda K, McCrory DC, Myers ER & al, Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. Ann Intern Med, 2000; 132:810-9.
21. Schoolland M, Segal A, Allpress S & al, Adenocarcinoma in situ of the cervix. Cancer, 2002; 96:330-7.
22. Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM & al, Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. J Infect Dis, 2012; 206:1645-51.
23. Ginsberg GM, Cost-utility analysis of interventions to reduce the burden of cervical cancer in Israel. Vaccine, 2013; 31 Suppl 8:146-52.