

# הטיפול בנגעים טרום סרטניים של צוואר הרחם

## נכתב על-ידי:

ד"ר בינה כהן סחר (יו"ר)  
פרופ' צבי ואקנין  
פרופ' טלי לוי  
ד"ר אפרים סיגלר  
ד"ר גלעד רטן  
ד"ר יקיר שגב  
ד"ר אדוארדו שכטר

## בשם:

החברה הישראלית לקולפוסקופיה ופתולוגיה של צוואר הרחם והערייה  
האיגוד הישראלי למיילדות וגינקולוגיה

נייר עמדה מספר 114

מהדורה שלישית

יולי 2022

המכון לאיכות  
ברפואה



ניירות עמדה מתפרסמים ככלי עזר לרופא/ה ואינם באים במקום שיקול דעתו/ה בכל מצב נתון

## **אוסר במועצת האיגוד הישראלי למיילדות וגינקולוגיה ב- 22.12.21**

**צוות כתיבת המהדורה הראשונה של נייר העמדה 2010:**

ד"ר סיגלר אפרים  
ד"ר שגית ארבל-אלון  
פרופ' יעקב בורנשטיין  
ד"ר ענבר בן-שחר  
פרופ' עמי ברעם  
ד"ר עופר לביא  
פרופ' שמואל לוריא  
ד"ר רמי מושונוב  
ד"ר דיאנה פרוס  
פרופ' ויקי קרנר  
ד"ר אדוארדו שכטר

**צוות הכנת עדכון נייר העמדה 2015:**

ד"ר צבי ואקנין  
ד"ר אפרים סיגלר  
פרופ' טלי לוי  
פרופ' הרצל בן חור

## מבוא

באבחנה של CIN 1 בביופסיה, כאשר במשטח הפאפ המקדים לביופסיה היה ממצא של LSIL או ASCUS, מומלץ, מעקב של משטח פאפ וקולפוסקופיה כל 6 חודשים, או בדיקת זני HPV כל 12 חודשים בדומה לניהול משטח ASCUS. כעבור 12 חודשים, אם שני משטחי הפאפ שליליים או בדיקת זני HPV שלילית אזי מומלץ, על המשך מעקב סקר שגרת.

**אם ממצא של CIN 1 מתמיד במשך שנתיים, יש לשקול בדיון משותף עם המטופלת גישה של מעקב שמרני עם בדיקת HPV Typing.** אם בדיקת זני HPV שלילית, מומלץ, מעקב פאפ חוזר כעבור 6 חודשים, וקולפוסקופיה בהמשך. אם תוצאת בדיקת זני HPV חיובית לזנים High risk מומלץ, לשקול טיפול.

במקרים בהם נדרש טיפול, הטיפול שנבחר צריך לקחת בחשבון את הסיכון של לידות מוקדמות בעקבות הטיפול, לעומת הסיכון של נגע בדרגה גבוהה יותר שעלול להתקדם לסרטן. על כן, בנשים שסיימו תכנון לידות ואין סכנה של לידות מוקדמות, יש להמליץ, על קוניזציה רגילה. בנשים המעוניינות בהיריון, יש לשקול כריתת לולאה שטחית (LOOP COIN) גובה כריתה עד 0.8 ס"מ או טיפול של הרס איזור המעבר.

טיפולים של הקפאה, איזוי בלייזר או צריבה של איזור המעבר הם טיפולים מקובלים, למעט, כאשר בקולפוסקופיה נראה איזור מעבר מסוג 3 (כלומר איזור מעבר לא נצפה בשלמות), כאשר יש חשד לנגע של האפיתל העמודי (Columnar Epithel) במשטח פאפ או ב-ECC, וכאשר המטופלת לאחר קוניזציה בעברה, למעט, מקרה של הדבקה חדשה ב-HPV. בנשים שפתולוגיה של CIN 1 התגלתה ב-ECC יש סיכון גדול יותר לנגע של CIN 2-3 בקוניזציה: 26%-44%<sup>(9,10)</sup>, ולכן, במקרים אלו יש לשקול כריתת לולאה לשם קבלת חומר לאבחנה היסטולוגית.

כאשר משטח הפאפ שהוביל לאבחנה של CIN 1 היה HSIL (High Squamous Intraepithelial Lesion) או ASC-H (Atypical Squamous Cells - cannot exclude High-grade squamous intraepithelial lesion) או AGC Atypical Glandular Cells ניתן לבצע:

1. כריתת לולאה של צוואר הרחם עקב פער בין ציטולוגיה חמורה לממצא פתולוגי.
2. מעקב כל 6 חודשים הכולל משטח פאפ חוזר, וקולפוסקופיה ושקילת - HPV Typing.

בכתיבת נייר עמדה זה הסתמכנו על ההמלצות המעודכנות של החברה האמריקאית לקולפוסקופיה ופתולוגיה של צוואר הרחם, והחברה האמריקאית למיילדות וגינקולוגיה מ-2019<sup>(1)</sup>, ונייר העמדה של החברה האירופית לקולפוסקופיה שהתפרסמו ב-2020<sup>(2)</sup>.

ההמלצות בנייר עמדה זה מתאימות לישראל בהתאם למחקרים שבוצעו בארץ, ולאפשרויות הטיפול והמעקב המקובלים כאן.

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

### מספר עובדות הנחו אותנו בכתיבת נייר עמדה זה:

בשנים האחרונות, התרחבה האפשרות לבדיקת זני HPV, כבדיקת סריקה או כחלק מבירור תשובות ציטולוגיה ופתולוגיה לא תקינות.

1. בעולם, הולכת וגוברת המגמה להעדיף טיפול שמרני ומעקב במקרים שבעבר הייתה נהוגה בהם גישה פעילה יותר.
2. מחקרים שפורסמו הצביעו על קשר בין כריתת לולאה של צוואר הרחם בשיטות השונות, ועלייה בסיכון ללידה מוקדמת וירידת מים מוקדמת, לעומת נשים שלא עברו טיפולים אלו<sup>(3,4)</sup>. מאידך, לא ניתן לשלול לחלוטין שעצם קיומה של פתולוגיה צווארית מעלה את הסיכון ללידה מוקדמת בלי קשר לטיפול<sup>(5)</sup>. אין מידע על הסיכון ללידה מוקדמת בישראל עקב כריתת לולאה ולכן, עלינו להסתמך על מידע מעבודות מחו"ל.
3. במחקר מישראל, בנשים העוברות ניתוח כריתת לולאה של צוואר הרחם עקב CIN 2-3 התגלה בפתולוגיה סרטן צוואר הרחם ב-2.4% מהמקרים<sup>(6)</sup>.

## CIN 1

ממצא של CIN 1 בביופסיה מהווה קבוצה הטרוגנית, אשר בד"כ מצביעה על הדבקה ב-HPV, אך לא בהכרח בזנים בסיכון גבוה<sup>(7)</sup>, הריפוי העצמוני של נגעי CIN 1 גבוה, במיוחד בנשים צעירות (עד 90%). בישראל שכוחות נגעים בדרגת טרום סרטנית גבוהה, CIN 2-3, נצפתה ב-20% מהנשים שעברו קוניזציה<sup>(6)</sup>. עבודה מישראל מ-2018 סיכמה 329 נשים שעברו LLETZ עקב CIN 1 מתמיד וב-14% מהן התגלה ממצא של CIN 2-3<sup>(8)</sup>.

מעקב לאחר טיפול יתבצע בהתאם למפורט במעקב אחרי טיפול בנגע CIN 2-3.

## CIN 2-3

CIN 3 הינו הפתולוגיה הטרומ סרטנית החמורה ביותר. במידה ו-CIN 3 אינו מטופל, שיעורי ההתקדמות לסרטן צוואר רחם הינם כ- 40%-30% בטווח של כ- 30 שנה (16,17). על כן, בנוכחות ממצא היסטולוגי של CIN 3, הטיפול המועדף הוא כריתת לולאה של צוואר הרחם.

כאשר התשובה ההיסטולוגית היא HSIL ללא אפשרות להפרדה ברורה בין CIN 2 ל-CIN 3 יש עדיפות לטיפול, אלא במצבים מיוחדים, שבהם ניתן לשקול מעקב כגון: נשים בהיריון, או בנשים צעירות מתחת לגיל 25 המעוניינות בפיריון עתידי.

### מעקב לאחר טיפול ב- CIN 2 או CIN 3

נשים שעברו טיפול לנגע טרום סרטני בצוואר הרחם, עדיין מצויות בסיכון מוגבר להישנות ולהתפתחות סרטן צוואר הרחם. הסיכון להישנות נגע טרום סרטני הינו כ- 30%-5% ולרוב, יופיע בשנתיים הראשונות שלאחר הטיפול (18).

לאחר הטיפול הראשוני, יש ליידע את המטופלת לגבי התוצאות הפתולוגיות ולהנחותה להמשך מעקב. מומלץ, כי ההסברים וההמלצות יינתנו על ידי הרופא המנתח, או במרפאות ייעודיות למעקב וטיפול בצוואר הרחם.

אפשרויות המעקב אחרי טיפול הן: בדיקת זני HPV, משטחי פאפ, קולפוסקופיה, או שילוב של השיטות.

**מעקב המבוסס על משטח PAP:** לאחר טיפול עקב, CIN מומלץ, מעקב של קולפוסקופיה ומשטח פאפ כל 6 חודשים למשך שנתיים לפחות, ובהמשך, מעקב פאפ שנתי ל-10 שנים לפחות. לאחר מכן, יש להמשיך מעקב שיגרת של משטח פאפ אחת ל-3 שנים עד להשלמת 25 שנים מגילוי המחלה.

**מעקב המבוסס על בדיקת זני HPV:** בנשים לאחר טיפול ב-CIN 2 או CIN 3 יש עדיפות למעקב מבוסס בדיקת HPV שיבוצע 6 חודשים לאחר הטיפול. ניתן לבצע את המעקב גם על ידי קולפוסקופיה. במהלך תקופה זו מומלץ לא להרות.

במידה, והבדיקה שלילית ואין נוכחות HPV-HR יש לחזור על הבדיקה **אחת לשנה** במשך 3 שנים, ובמידה ואין נוכחות HPV-HR להמשיך מעקב מבוסס HPV

בנערות ונשים עד גיל 25, הטיפול המומלץ הוא: מעקב עד שנתיים, ובנשים בהיריון עם CIN 1 הטיפול היחיד המומלץ הוא: בדיקת קולפוסקופיה ומשטח פאפ לאחר הלידה.

### מעקב לאחר טיפול ב-CIN 1

יש לבצע משטח פאפ וקולפוסקופיה כל 6 חודשים במשך שנתיים ובמידה, והבדיקות תקינות יש לעבור למעקב שיגרת. במידה, ומבצעים בדיקת זני HPV - אזי יש לבצע משטח לאחר 6 חודשים ו-12 חודשים, ובאם הבדיקות שליליות יש לעבור למעקב שיגרת.

## CIN 2

האבחנה ההיסטולוגית של CIN 2 מבוססת על צביעת H+E בעלת אחידות נמוכה בין בודקים שונים (interobserver agreement) עם KAPPA של 0.2. (11) הוספת צביעה אימונוהיסטוכימית ל-P16 מעלה את ההסכמה ל-0.9 KAPPA (12).

הסיכוי לנסיגה עצמונית של CIN 2, הנה 50% (60% מתחת לגיל 30) לנגע מתמיד, 32% והתקדמות ל-CIN 3 18% (1), לכן, האבחון ההיסטולוגי CIN 2 אינו ביטוי חד משמעי של נגע טרום סרטני, ועשוי לשקף זיהום חולף של נגיף הפפילומה.

החלטה על טיפול או מעקב חייבת להתבסס על התמונה הקלינית הכללית, אשר תכלול את הרצון העתידי של המטופלת להרות, ופרמטרים בעלי חשיבות פרוגנוסטית: גיל המטופלת, התשובה הציטולוגית (13), התמונה הקולפוסקופית (סוג איזור ההשתנות, האם הנגע נצפה בשלמותו, דרגת השינוי הקולפוסקופי וחשד לחדירה) (14) וסטטוס ה-HPV TYPE במידה וניתן לבצע (15).

בנשים אשר אינן מעוניינות בפיריון עתידי, עם חשד לנגע טרום ממאיר בציטולוגיה, וכאשר בקולפוסקופיה הנגע אינו נצפה בשלמותו, או יש חשד קליני לחדירה - מומלץ, טיפול על ידי הסרה כריתת לולאה (LLETZ - קוניזציה).

בנשים אשר מעוניינות בפיריון, יש להתייחס באופן פרטני לפרמטרים השונים, ולהחליט אם לטפל או לעקוב. במקרים נבחרים, בהם אין חשד לחדירה והנגע נצפה בשלמותו ניתן לשקול טיפול באבלציה (1).

המעקב יתבצע על ידי בדיקת פאפ, קולפוסקופיה ובדיקת HPV (במידה וניתן) כל 6 חודשים, במידה והנגעים פרסיסטנטיים מעבר ל-12 חודשים יש מקום לשקול טיפול.

ההמלצות של החברה האמריקאית לקולפוסקופיה ופתולוגיה של צוואר הרחם משנת 2019<sup>(1)</sup> הן שבאבחנה של CIN 2-3 בביופסיה בהיריון מומלץ, מעקב כל 12-24 שבועות, וטיפול בנגעים של CIN 2-3 לא מומלץ. בנגעים של Adenocarcinoma in Situ (AIS) ובמקרה של חשד לסרטן פולשני ניתן לטפל.

הספרות בנוגע למהלך הטבעי של נגעים טרום סרטניים במהלך ההיריון ואחריו אינה אחידה, אולם, במרבית המחקרים מציינים שיעורים גבוהים של נסיגה של נגעים טרום סרטניים, גם כאלו בדרגת חומרה גבוהה (CIN 2-3) לאחר הלידה. שיעור ההתקדמות לסרטן פולשני (כולל microinvasion) נע בין 2%-6%<sup>(21,22,23,24,25)</sup>. בנתונים מישראל על נשים שאובחנו עם CIN 2-3 בהיריון, התגלה סרטן פולשני ב- 5.4% מהן<sup>(26)</sup>.

מחקרים חדשים שתיארו ביצוע קוניזציה בשליש הראשון להיריון מתארים סיכון נמוך של הפלות ודימומים, בדומה לאוכלוסייה הכללית<sup>(24,26)</sup>.

ניתוח כריתת לולאה כרוך בדימום מוגבר שהוא זניח בשליש הראשון, כ-5% בשליש שני להיריון, וכ-10% בשליש השלישי, וסיכון של לידה מוקדמת, בעיקר כאשר הניתוח מבוצע לקראת סיום ההיריון, ועל כן, אם מחליטים על טיפול בהיריון מומלץ, שיבוצע בשליש הראשון של ההיריון<sup>(26,27,28)</sup>.

על סמך נתונים אלו, ההמלצות לגבי נשים בהיריון עם ממצא פתולוגי במשטח פאפ או בדיקת זני HPV:

מומלץ, לבצע קולפוסקופיה (רצוי ע"י מומחה עם ניסיון בנגעים טרום סרטניים בהיריון), ניתן לקחת ביופסיה (עשוי להיות דימום מוגבר ביחס לאישה שאינה בהיריון). לא מומלץ, לבצע גרידת תעלת צוואר הרחם (ECC), דגימת רירית הרחם או טיפול ללא ביופסיה.

ממצא של CIN 2 מאפשר מעקב בלבד במשך ההיריון וטיפול רק לאחר הלידה, במידה, והנגע מתמיד או מחמיר.

ממצא של CIN 2-3 מחייב רפואה מותאמת אישית. במידה, ובחרים במעקב אז יש לחזור על משטח פאפ וקולפוסקופיה כל 3-4 חודשים לשלילת התפתחות של ממצא סרטני.

יש לשקול ביצוע LLETZ בהיריון בנשים עם ממצא של CIN 2-3, כאשר יש חשד לממאירות או ממצא של AIS. ניתן לבצע ניתוח כריתת לולאה לאחר דיון מפורט עם המטופלת המסביר את האפשרויות העומדות בפניה, ומומלץ, לעשות זאת עד שבוע 15 להיריון.

**אחת ל-3 שנים** למשך 25 שנה לפחות גם אם האישה מעל גיל 65 שנה.

לאחר 25 שנות המעקב ניתן להמשיך מעקבים אחת ל-3 שנים, כל עוד האישה במצב קליני ותפקודי טובים.

אם במהלך המעקב מופיעה עדות לנוכחות HR-HPV/1 או בדיקת פאפ לא תקינה יש לבצע קולפוסקופיה. במצב של נגע מתמיד של CIN 2 או CIN 3 הסיכון לממאירות בהמשך הינו כ-50%<sup>(16)</sup>. לכן, אם מתגלה ממצא בדרגת CIN 2 ומעלה בביופסיה, יש לחזור על כריתת הלולאה, או לשקול כריתת רחם במידה, ולא ניתן לחזור על כריתת הלולאה עקב קיצור צוואר הרחם<sup>(1)</sup>.

כאשר CIN 2-3 מצוי בשוליים הפנימיים של כריתת הלולאה או ב-ECC, בסיום הפעולה מומלץ, לבצע מעקב שיבוצע כפי שתואר לעיל: 6 חודשים לאחר הטיפול, אך ניתן גם לבצע ניתוח כריתת לולאה חוזר. מומלץ ועדיף, לבצע מעקב מבוסס HPV היות ולבדיקה זו שיעור ניבוי של 91% לנגע פרסיסטנטי או חוזר<sup>(1)</sup>. ניתן לעקוב גם על ידי בדיקת קולפוסקופיה ו-ECC במידת הצורך, 6 חודשים לאחר הפעולה שבה נמצאו השוליים החיוביים. כריתת רחם היא אפשרות מקובלת אם לא ניתן לבצע כריתת לולאה חוזרת עקב קיצור צוואר הרחם.

מומלץ, להמליץ לנשים להתחסן כנגד וירוס הפפילומה במידה ולא חוסנו קודם לכן. החיסון הינו מניעתי ואינו טיפולי, אולם, נמצא כי מתן חיסון לאחר כריתת לולאה מפחית את שיעורי הישנות נגעים של CIN 2 ומעלה ב-64%-81%, והישנות של CIN 1 ב-33%<sup>(19,20)</sup>.

### CIN 2-3 בהיריון

ההיריון הוא הזדמנות לקחת משטח מצוואר הרחם לנשים אשר אינן מגיעות באופן שגרתי לבדיקות גינקולוגיות על כן, כל אישה שלא נילקח לה משטח פאפ / בדיקת זני HPV בשלוש שנים לפני ההיריון מומלץ, שילקח לה משטח ציטולוגי או בדיקת זני HPV מצוואר הרחם.

נשים בהיריון עם ממצא פתולוגי במשטח ציטולוגי (פאפ או בדיקת זני HPV) צריכות לעבור בירור במרפאת צוואר רחם הכולל: קולפוסקופיה, בדומה לאישה שאינה בהיריון (במידת האפשר, ע"י מומחה עם ניסיון בבירור נגעים טרום סרטניים בהיריון). רצוי, שהבירור ייערך, מוקדם ככל האפשר, בתחילת ההיריון, על מנת לאפשר טיפול מוקדם במידה ויידרש. ניתן לקחת ביופסיה בהיריון, אך גרידת תעלת צוואר הרחם (ECC), דגימת רירית הרחם או טיפול ללא ביופסיה אינם מומלצים בהיריון.

בנשים לאחר קוניזציה עם שוליים חופשיים שמעוניינות בפריון עתידי או שבחרו במעקב, במידה, והן מסכימות ומסוגלות להתמיד במעקב המומלץ, ניתן להמשיך במעקב שמרני ללא כריתת רחם. נשים אלו צריכות להגיע למעקב הכולל: קולפוסקופיה, משטח ציטולוגי, דגימת רירית תעלת צוואר הרחם ובדיקת זני HPV, מדי 6 חודשים במשך 3 שנים לפחות, ולאחר מכן, כל שנה למשך שנתיים לפחות. אם הבדיקות תקינות במהלך המעקב, ובדיקות HR HPV שליליות, ניתן לעבור למרווחים של 3 שנים. המעקב ממשיך גם בזמן היריון למעט, ביצוע דגימת רירית תעלת הצוואר שאין לבצע בהיריון.

בנשים ללא ממצא חריג במהלך המעקב ובדיקות HR HPV שליליות, אפשרי להמשיך במעקב שמרני גם לאחר סיום הילודה<sup>(1,34,35)</sup>. במידה, ובמהלך המעקב היו תוצאות ציטולוגיה לא תקינות ו/או בדיקות HPV HR חיוביות, מומלצת כריתת רחם בסיום תכנית הילודה.

## טיפול לא כירורגי בממצאים של CIN 1-2-3

בשנים האחרונות, פורסמו מספר מחקרים המתארים טיפולים לא כירורגיים בממצאים של CIN 3-2-1. נתאר מספר טיפולים תוך הדגשה שהטיפול המומלץ בנגעים של CIN 2-3 הוא הטיפול הכירורגי, אבל במקרים חריגים יש להכיר דרכי טיפול נוספות שמדווחות בספרות.

מאמר סקירה של 4 מאמרים שמדווחים על טיפול ב- IMIQUIMOD בנשים עם CIN 2-3 או ממצא HSIL בנרתיק, מתאר היעלמות נגעים ב-73%-50% מהנשים שטופלו לעומת 22%-30% בקבוצת הבקרה.

בשנים אחרונות, קיימים פרסומים במאמרים ובכנסים המדווחים על טיפול מקומי לנרתיק של חומרים שונים כגון: BETA-GLUCAN שפועלים על ידי שפעול המערכת החיסונית ושינוי במיקרוביום הנרתיקי. תוארה היעלמות ממצאים CIN 1 או ASCUS/LSIL באחוזים גבוהים יותר מקבוצת הבקרה<sup>(36)</sup>.

שני מאמרים נוספים שבדקו תכשירים מסחריים [שמות מסחריים COLPOFIX ו- PAPILOCARE] מתארים הצלחה בהיעלמות ממצאים של LOW SIL /ASCUS / HPV ו-CIN1 באחוזים גבוהים יותר מקבוצת הפלצבו<sup>(37,38)</sup>.

צורת הלידה המועדפת בנשים עם CIN 2-3 היא לידה רגילה, עקב דיווחים על כך, שלאחר לידה רגילה יש היעלמות גדולה יותר של ממצאים אלו לעומת ניתוח קיסרי<sup>(29)</sup>.

יש להדגיש בפני המטופלות חשיבות הגעתן לביקורת לאחר הלידה.

## Adeno carcinoma in situ (AIS)

בשנים האחרונות היארעות AIS עלתה ביחס להיארעות נגעים קשקשיים טרום סרטניים וסרטניים של הצוואר. מרבית המקרים, מופיעים בנשים צעירות (70% מהמקרים בנשים בגיל צעיר מ-35)<sup>(30)</sup>. האבחנה והטיפול בנגעים אלו מאתגרים ושנויים במחלוקת. AIS הוא במקרים רבים, רב מוקדי וקיימים גם נגעים "מדלגים". בשל מיקום הנגעים בעומק תעלת הצוואר, הממצאים הציטולוגיים והקולפוסקופיים עלולים להיות מינימליים. בשל כך, טיפול שמרני ומעקב בנשים עם AIS מוגבל למקרים ייחודיים. מצב השוליים ודגימת רירית צוואר הרחם (ECC) בקוניזציה הם המנבאים הטובים ביותר לקיום שארית מחלה, ואילו לאחר פעולה ניתוחית סופית בדיקת HPV במהלך המעקב היא המנבא הטוב ביותר להישנות.

בהמלצות ASCCP מ-2019<sup>(1)</sup> מומלץ, ביצוע קוניזציה אבחנתית לאחר ביופסיה חיובית ל-AIS, גם כאשר מתוכננת כריתת רחם – זאת במטרה לשלול סרטן פולשני. אין העדפה ברורה לכריתה בסכין לעומת כריתת לולאה חשמלית<sup>(30,31,32)</sup>. מומלץ, לבצע דגימת רירית תעלת הצוואר בנוסף, להשלמת הפעולה<sup>(33)</sup>. אם השוליים מעורבים ב-AIS או CIN, או אם דגימת רירית הצוואר חיובית, מומלץ, לבצע כריתה מקומית נוספת במטרה להגיע לשוליים שליליים גם אם מתוכננת כריתת רחם.

בנשים אשר השלימו את תוכנית הילודה, אשר בקוניזציה AIS שאינו מערב שוליים, יש לשקול כריתת רחם פשוטה או מעקב לטווח ארוך כמפורט בהמשך. אם השוליים מעורבים בקוניזציה ואין אפשרות לקוניזציה נוספת, גם אם האישה מעוניינת בפריון, מעקב שמרני אינו מומלץ. ניתן לבצע כריתת רחם פשוטה או radical modified.

מעקב לאחר כריתת רחם כולל בדיקת פאפ נרתיקי, HPV, ו-וגינוסקופיה כל 6 חודשים עד 3 בדיקות רצופות שליליות ל- HPV HR, ובהמשך כל 3 שנים למשך 25 שנים לפחות (כולל לאחר גיל 65 אם טרם חלפו 25 שנים מכריתת הרחם).

## מקורות

1. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines Committee. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2020 Apr;24(2):102-31.
2. Redman CWE; Kesic V; Cruickshank ME et al., On behalf of the European Federation for Colposcopy and Pathology of the Lower Genital Tract (EFC) European consensus statement on essential colposcopy. and the European Society of Gynecologic Oncology (ESGO). European consensus statement on essential colposcopy. *Eur J Obstet Gynecol Reproduct Biol* 2020; 256:57-62.
3. Wittmaack A, Dudley D, Boyle A. Maternal history of cervical surgery and preterm delivery: a retrospective cohort study. *J Women Health* 2019;28:1538-42.
4. Zhuang H, Hong S, Zheng L et al. Effects of cervical conization on pregnancy outcome: a meta analysis. *J Obstet Gynecol* 2019;39:74-81.
5. Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala IEJ, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *Cochrane Database System Rev*. 2017;(11):CD012847.
6. Siegler E., Bornstein J., the Israeli Colposcopy Network Loop Electrosurgical Excision Procedures in Israel. *Gynecol Obstet Invest* 2011;72:85-89.
7. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol* 2013;121:829-46.
8. Siegler E, Fuchs L, Lavie O et al. Age-adjusted treatment of Cervical Intraepithelial 1 lesions by superficial or regular loop excision of transformation zone. *Minerva Ginecol* 2018 ;70(3):239-45
9. Cong Q, Xiao J, Tao X et al. Risk of High-Grade Histopathology Diagnosed by Cervical Conization in Endocervical Curettage Cervical Intraepithelial Neoplasia 1: A Case-Control Study. *J Low Genit Tract Dis*, 01 Jul 2020, 24(3):247-51.
10. Egemen D, Cheung LC, Chen X, et al. Risk estimates supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24:132-43.
11. Robertson AJ, Anderson JM, Beck JS et al. Observer variability in histopathological reporting of cervical biopsy specimens. *J Clin Pathol*. 1989;42(3):231-8.
12. Klaes R, Benner A, Friedrich T et al. p16INK4a immunohistochemistry improves interobserver agreement in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1389-99
13. Castle PE, Stoler MH, Solomon D et al. The relationship of community biopsy-diagnosed cervical intraepithelial neoplasia grade 2 to the quality control pathology – reviewed diagnoses: an ALTS report. *Am J Clin Pathol* 2007;805-15
14. Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G et al. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 1998 Apr;91(4):626-31
15. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT et al. The elevated 10 year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1072-79.

16. McCredie MRE et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008;9 (5): 425-34.
17. Peto J et al. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet* 2004; 364: 249–56.
18. Kocken M, THelmerhorst TJM, Berkhof J et al., Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: A long-term multi-cohort study. *The Lancet Oncology* 2011; 12(5): 441–50.
19. Lichter K et al. Adjuvant Human Papillomavirus Vaccine to Reduce Recurrent Cervical Dysplasia in Unvaccinated Women. *Obstet Gynecol* 2020; 135:1070–83.
20. Ghelardi A et al. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2+. *Gynecologic Oncology* 2018; 151: 229–34.
21. Amanda N, Fader E, Alward K et al. Cervical dysplasia in pregnancy: a multi-institutional evaluation. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(2):113.e1-6
22. Wu Y, Wang T, He Y et al :Clinical management of cervical intraepithelial neoplasia in pregnant and postpartum women. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289:1071-7.
23. Kärrberg C, Brännström M, Strander B et al. Colposcopically directed cervical biopsy during pregnancy; minor surgical and obstetrical complications and high rates of persistence and regression. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013; 92:692-9.
24. Schaefer K, Peters D, Aulmann S et al. Value and feasibility of LLETZ procedures for pregnant women with suspected high-grade squamous intraepithelial lesions and microinvasive cervical cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012; 118: 141-4.
25. Grimm D, Lang I, Prieske A et al. Course of cervical intraepithelial neoplasia diagnosed during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2020;301:1503-12.
26. Siegler E, Lavie O, Amit A et al. Israeli Colposcopy Network :Should the Risk of Invasive Cancer in Pregnancy and the Safety of Loop Electrosurgical Excision Procedure During the First 15 Weeks Change Our Practice? *J Low Genit Tract Dis* 2017;21(4):299-303.
27. Kärrberg C, Brännström M, Strander B et al. Colposcopically directed cervical biopsy during pregnancy; minor surgical and obstetrical complications and high rates of persistence and regression. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013;92(6):692-9.
28. Van Calsteren K, Vergote I, Amant F. Cervical neoplasia during pregnancy: diagnosis, management and prognosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2005;19(4): 611-30.
29. Chung SM, Son GH, Nam EJ et al. Mode of Delivery Influences the Regression of Abnormal Cervical Cytology .*Gynecol Obstet Invest* 2011;72:234-38
30. Ciavattini A, Giannella L, Carpini GD et al. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: clinical practice guidelines from the Italian society of colposcopy and cervical pathology (SICPCV). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019;240:273-77.
31. Taylor JS, Panico V, Caputo T et al. Clinical outcomes of patients with adenocarcinoma in situ of the cervix treated by conization. *Eur J Gynaecol Oncol* 2014;35(6):641-45.
32. Latif NA, Neubauer NL, Helenowski IB, Lurain JR. Management of adenocarcinoma in situ of the uterine



- cervix: a comparison of loop electrosurgical excision procedure and cold knife conization. *J Lower Gen Tract Dis* 2015;19:97-102.
33. Booth BB, Petersen LK. Can adenocarcinoma in situ of the uterine cervix be treated safely by conization in combination with endocervical curettage? *Eur J Gynaecol Oncol* 2014;35(6):683-87.
  34. Tan JHJ, Malloy MJ, Thangamani R et al. Management and long term outcomes of women with adenocarcinoma in situ of the cervix: a retrospective study. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 2020;60(1):123-29.
  35. Baalbergen A, Molijn AC, Quint WGV et al. Conservative treatment seems the best choice in adenocarcinoma in situ of the cervix uteri. *J Lower Gen Tract Dis* 2015; 19:239-43.
  36. Topical therapies for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2-3: A narrative review: Desravines N, Miele K, Carlson R & al. *Gynecol Oncol Rep.* 2020 Jul 2;33.
  37. Efficacy of carboxymethyl beta-glucan in cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective, case-control study. Stentella P, Biamonrti A, Carraro C & al, *Minerva Ginecologica* 2017 October;69(5):425-30.
  38. Efficacy of a *Coriolus Versicolor*-Based Vaginal Gel in Women With Human Papilloma-Dependent Cervical Lesions: The PALOMA Study. Serrano L, López AC, González SP, & al: *J Low Genit Tract Dis* .: 2021 Apr 1;25(2):130-136.

**האיגוד הישראלי למיילדות וגינקולוגיה**  
*Israel Society of Obstetrics and Gynecology*



**החברה הישראלית לקולפוסקופיה  
ופתולוגיה של צוואר הרחם והעריה**



***Israeli Society of Colposcopy and  
Cervical and Vulvar Pathology***

**המכון לאיכות  
ברפואה**



**ההסתדרות הרפואית בישראל**  
**המכון לאיכות ברפואה**