

סרטן שלפוחית השתן, 1996-2018

עדכון הרישום הלאומי לסרטן לקראת יום הסרטן הבינלאומי, 2021

ד"ר ברברה סילברמן, גבי מאיה בן לטן, גבי ריטה דיכטיאר, פרופ' ליטל קיין-בוקר

1. מבוא

סרטן שלפוחית השתן הוא הסרטן התשיעי בשכיחותו בעולם מבחינת היארעות, והחמישי בשכיחותו בישראל. הרוב המוחלט (95%) של גידולי שלפוחית השתן מקורם בתאי הציפוי של השלפוחית. בכל העולם שיעור התחלואה בגברים (9.6 ל-100,000) גבוה פי 4 מאשר בנשים (2.4 ל-100,000)¹.

עישון הוא גורם סיכון עיקרי לסרטן שלפוחית השתן. גורמי סיכון אחרים הם חשיפה למסרטנים תעסוקתיים והיסטוריה משפחתית של סרטן שלפוחית השתן².

הסימן הראשון והנפוץ ביותר של סרטן שלפוחית השתן הוא דם סמוי או גלוי בשתן¹. אין כיום בדיקת סינון מקובלת ויעילה לגילוי מוקדם של סרטן שלפוחית השתן בקרב חולים שאינם תסמיניים³.

היקף התפשטות המחלה משפיע על אפשרויות הטיפול והפרוגנוזה. בסרטן ממוקד של השלפוחית, או כזה המוגבל לרירית או לרקמת החיבור התת-רירית ללא חדירה לשריר (non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC) ניתן לטפל באמצעות כריתת הגידול וטיפול ממוקד בכימותרפיה או BCG¹. לעומת זאת, סרטן שלפוחית השתן שהתפשט לשריר דורש ניתוח לכריתת השלפוחית עם או ללא כימותרפיה וטיפול בקרינה, ומחלה גרורתית לרוב מטופלת בכימותרפיה ו/או טיפול אימונולוגי ו/או טיפול ביולוגי. חולי סרטן שלפוחית השתן זקוקים למעקב צמוד, והישנות המחלה עם צורך בטיפול נוסף איננה נדירה.

לפי שיטת קידוד שלב המחלה של ה-American Joint Commission on Cancer, סרטן ממוקד של שלפוחית השתן או סרטן בעל התפשטות מקומית שאובחנו בשלבים Tis (ממוקד), Ta, ו-T1, מוגדרים כ-NMIBC. שלבים T2a ו-T2b מסמנים חדירה לשריר, ושלבים T3a, T3b, T4 מסמנים התפשטות אזורית מעבר לשלפוחית השתן ואף התפשטות לאיברים מרוחקים⁴. במאגר הרישום הלאומי לסרטן, השלב בעת האבחנה מקודד לפי שיטת SEER summary stage ולא לפי שיטת American Joint Commission on Cancer. לפי שלב SEER, שלבי Tis ו-Ta נכללים בשלב "0" (*in-situ*), ושלבי T1, T2a, ו-T2b נכללים בשלב "2" (localized), או גידול מקומי, ולפיכך אין אפשרות להבחין בין גידולים מקומיים עם או בלי חדירה לשריר. למטרות דוח זה, נבחין בין סרטן ממוקד (*in-situ*) וחודרני (*invasive*), כפי שהם מוגדרים בדוחות הפתולוגיה.

2. מספר החולים בסרטן שלפוחית השתן בישראל

מנתוני הרישום הלאומי לסרטן במשרד הבריאות עולה שבשנת 2018 אובחנו בישראל 1,755 חולים חדשים עם סרטן שלפוחית השתן, 1,447 (82.5%) גברים ו-308 (17.5%) נשים. בקרב הגברים החולים היו 1,296 (90%) יהודים ואחרים, ו-151 (10%) ערבים. בקרב הנשים החולות היו 286 (93%) יהודיות ואחרות, ו-22 (7%) ערביות.

¹ Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, et al. Epidemiology of bladder cancer. Med. Sci. 2020, 8, 15; doi:10.3390/medsci8010015.

² DeGeorge K, Holt HR, Hodges S. Bladder cancer: diagnosis and treatment. Am Fam Physician 2017;96(8):507-514.

³ National Cancer Institute. Bladder and Other Urothelial Cancers Screening (PDQ®)—Health Professional Version. <https://www.cancer.gov/types/bladder/hp/bladder-screening-pdq>. Accessed 17.01.2021.

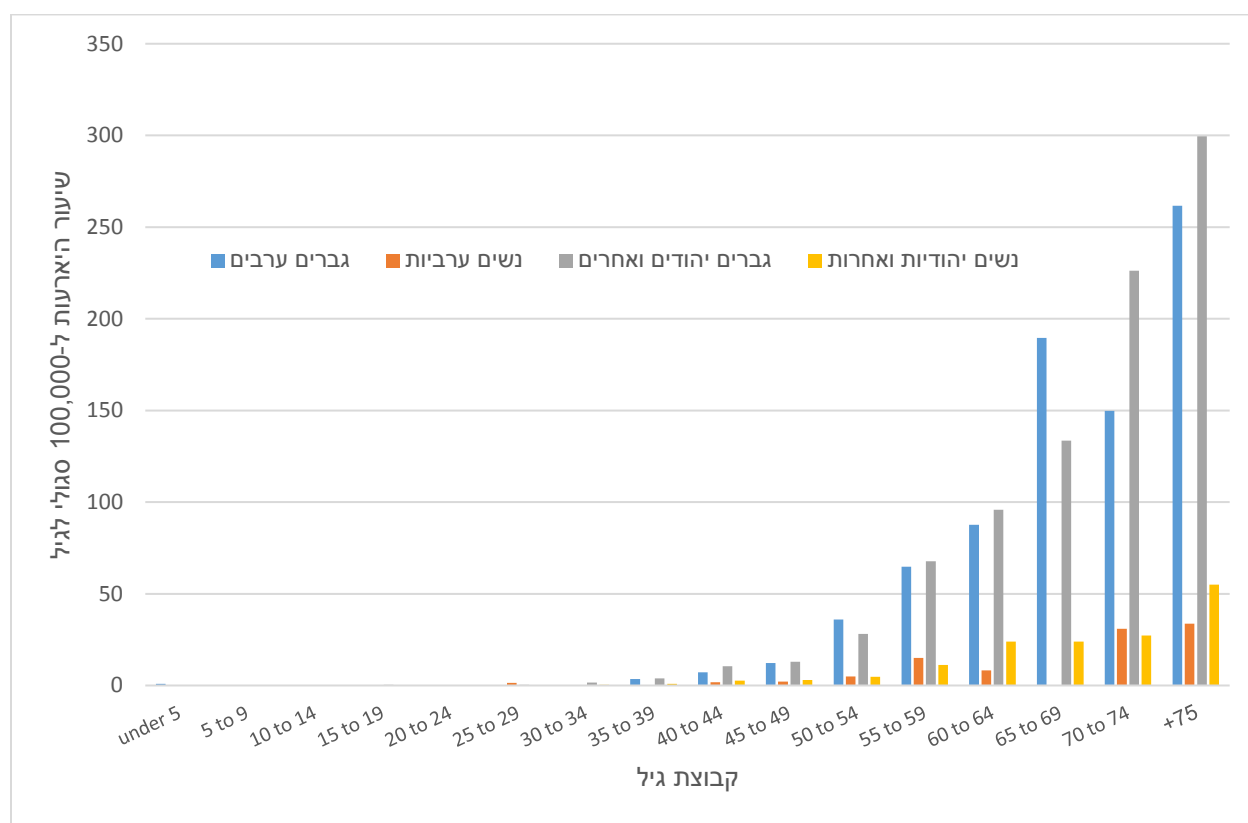
⁴ Magers MJ, Lopez-Beltran A, Montironi R, Williamson SR, Kaimakliotis H Z & Cheng L. Staging of Bladder Cancer. Histopathology 2019; 74:112–134. <https://doi.org/10.1111/his.13734> Staging of bladder cancer (2019).

3. הסיכון להיארעות סרטן שלפוחית השתן בישראל ומגמות עתיות

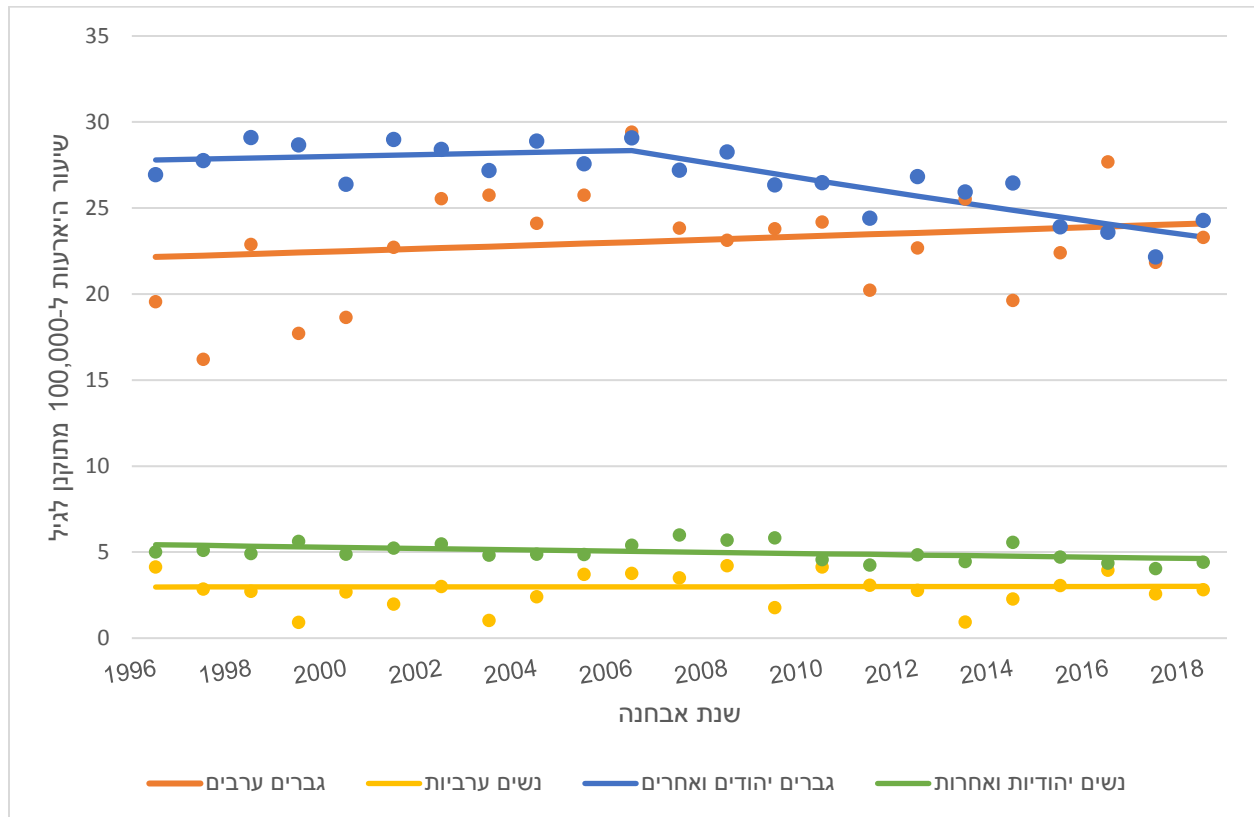
היארעות המחלה, כלומר, מספר החולים החדשים שמאובחנים בשנה ל-100,000 באוכלוסייה, מתארת את הסיכון לחלות בה. בשנת 2018 היו שיעורי ההיארעות בגברים יהודים ואחרים ובגברים ערבים כמעט זהים (24.3 ו-23.3 ל-100,000, בהתאמה). **זאת בניגוד לתמונה הרווחת בישראל לפיה שיעורי היארעות סרטן בגברים ערבים נמוכים מאלה שביהודים ואחרים, למעט עבור סרטן הריאה.** ככל הנראה הסיבה דומה: שיעור העישון הגבוה בגברים ערבים, שתורם לסיכון גבוה לסרטן הריאה ולסרטן שלפוחית השתן. בקרב נשים יהודיות ואחרות ובנשים ערביות, שיעורי היארעות מתוקננים לגיל ב-2018 היו 4.4 ו-2.8 ל-100,000, בהתאמה.

כמו ברוב סוגי סרטן, הסיכון לחלות בסרטן שלפוחית השתן עולה עם הגיל. עיקר התחלואה נצפה בגיל 55 ומעלה (תרשים 1). הגיל הממוצע בעת האבחנה בשנת 2018 היה 71.0 בגברים יהודים ואחרים, 72.4 בנשים יהודיות ואחרות, 65.7 בגברים ערבים ו-63.8 בנשים ערביות. חציון הגיל בעת אבחנה היה, בהתאמה, 71.5, 73.1, 66.4 ו-62.3-1.

תרשים 1: שיעור היארעות סגולי לגיל של סרטן שלפוחית השתן, לפי מין וקבוצת אוכלוסייה, ישראל 2018



המגמות העתיות בהיארעות סרטן שלפוחית השתן בישראל (שיעור מתוקנן לגיל ל-100,000) נבדקו באמצעות תכנת Joinpoint לתקופה שבין 1996-2018. נמצא כי בגברים יהודים ואחרים נצפתה היארעות יציבה בתקופה שבין 1996-2006, עם ירידה מובהקת של כאחוז וחצי בשנה (Annual Percent Change, APC=-1.6%, p<0.05) לאחר מכן, בין 2006-2018. בנשים יהודיות ואחרות נצפתה ירידה מובהקת (APC=-0.7, p<0.05) של פחות מאחוז לשנה במשך כל התקופה 1996-2018. באוכלוסייה הערבית, שיעורי ההיארעות היו יציבים במשך כל התקופה, הן בגברים והן בנשים (תרשים 2). כתוצאה ממגמות אלה, למרות שבשנת 1996 שיעור ההיארעות של סרטן שלפוחית השתן בגברים ערבים היה נמוך מזה שבגברים יהודים ואחרים (19.6 ל-100,000 לעומת 26.9 ל-100,000), לאחרונה המצב התהפך והשיעור גבוה יותר בגברים ערבים לעומת יהודים אחרים. בנשים יהודיות ואחרות השיעור היה גבוה מזה שבנשים ערביות במשך כל התקופה.



4. שלב המחלה בעת האבחנה

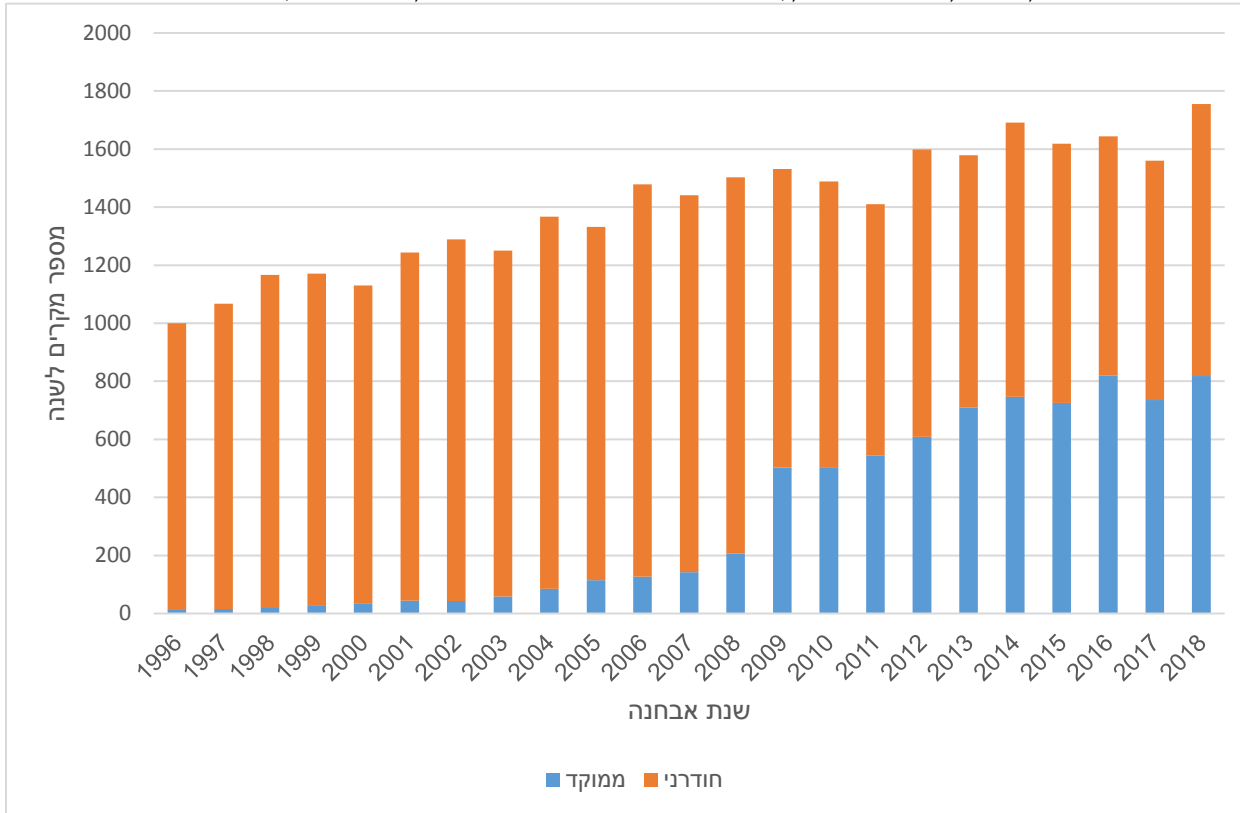
גילוי גידול סרטני בשלב מוקדם משפיע על ניהול המחלה ותוצאותיה. גידול ממוקד (*in-situ*) הוא גידול שטרם חרג מרקמתו המקורית; גילוי סרטן ממוקד נחשב לגילוי מוקדם שמאפשר טיפול יעיל יותר ופרוגנוזה טובה יותר. גידול חודרני (*invasive*) הוא גידול שחרג מרקמתו המקורית, באופן מינימלי (גידול מקומי), באופן נרחב יותר (גידול אזורי) או באופן ממושט (גידול גרורתי).

שלב המחלה בעת האבחנה נרשם במאגר הרישום הלאומי לסרטן מאז שנת 2000. בשנת 2018 חסר מידע לקביעת שלב המחלה בעת האבחנה עבור כרבע (23.7%) מכלל המקרים החדשים של סרטן שלפוחית השתן שדווחו לרישום, לעומת כמעט שלושה רבעים (71.6%) בשנת 2000.

אחוז המקרים של סרטן שלפוחית השתן שאובחנו בשלב ממוקד עלה עם השנים במקביל לירידה באחוז המקרים שהיו חודרניים בעת האבחנה. בשנת 2018, 818 (46.6%) מהמקרים החדשים של סרטן שלפוחית השתן היו גידולים ממוקדים לעומת 12 (1.2%) בלבד בשנת 1996 (תרשים 3). מכלל המקרים עם שלב מחלה ידוע, גילוי בשלב מוקדם - שלב ממוקד (*in-situ*) או מקומי (שלב SEER 1) - עלה מ-63.2% ב-2000 ל-94.9% ב-2018.

בכל שנה, רק מקרים בודדים של סרטן שלפוחית השתן מאובחנים לראשונה בשלב גרורתי (18, או 1.6% בשנת 2000, לעומת 13 או 0.7% בשנת 2018). עם זאת, מספרים אלה מהווים ככל הנראה תת-אומדן; יש להניח שחלק לא מבוטל מהמקרים עבורם חסרים פרטים על שלב המחלה בעת האבחנה, הם בעצם מקרים שמאובחנים בשלב מחלה מתקדם.

תרשים 3: התפלגות מקרי סרטן שלפוחית השתן, לפי שלב המחלה בעת האבחנה (ממוקד או חודרני), ישראל 1996-2018



5. הימצאות סרטן שלפוחית השתן בישראל

הימצאות (prevalence) חושבה עבור חמש השנים האחרונות, כמספר חולי סרטן שלפוחית השתן שאובחנו בין 2014 ו-2018 והיו בחיים ב-31 בדצמבר 2018. לפי הגדרה זאת, היו בישראל בשנת 2018 8,163 מחלימים ו/או חולים פעילים של סרטן שלפוחית השתן, מהם 3,743 (45.9%) שאובחנו עם סרטן ממוקד, ו-4,420 (54.1%) שאובחנו עם סרטן חודרני.

6. מספר הנפטרים מסרטן שלפוחית השתן בישראל

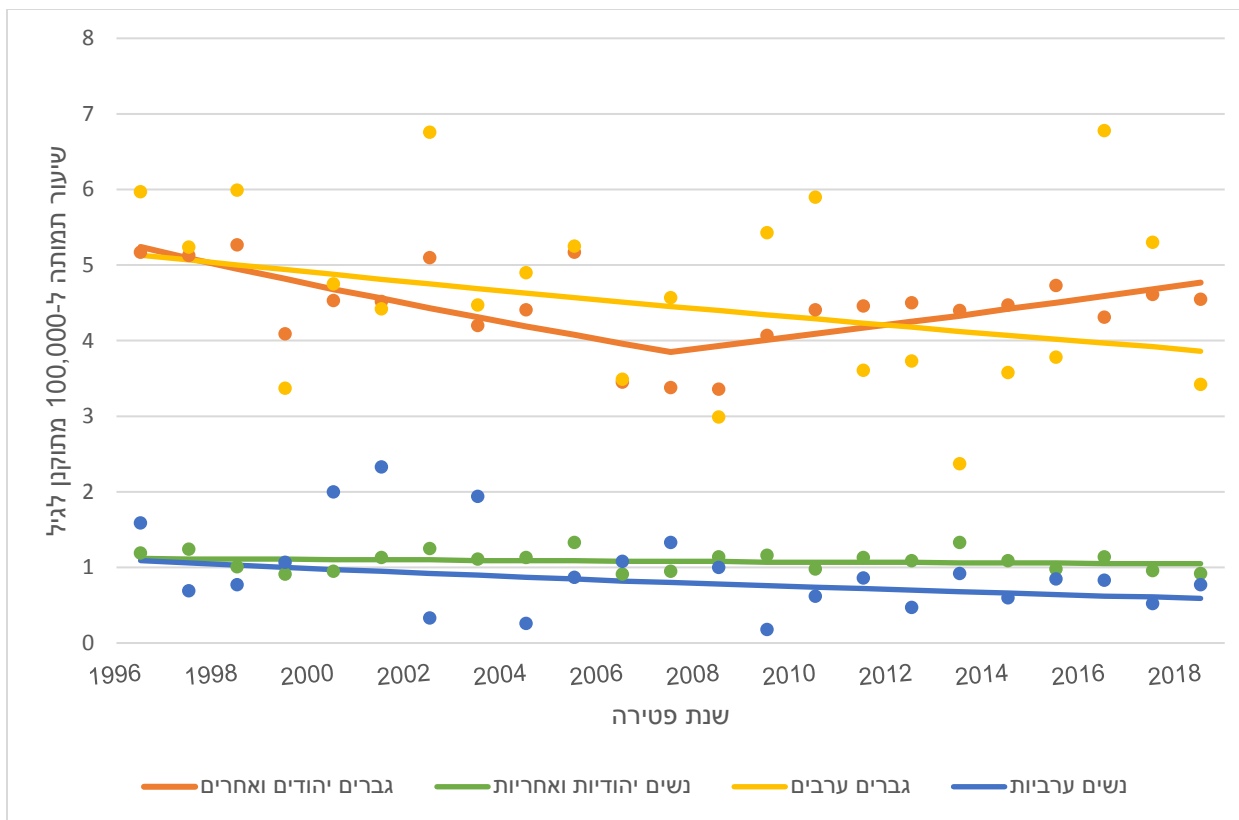
בשנת 2018 היה סרטן שלפוחית השתן הגורם השישי בשכיחותו וה-14 בשכיחותו למוות מסרטן בקרב גברים ונשים בישראל, בהתאמה. באותה שנה נפטרו בישראל 401 חולי סרטן שלפוחית השתן, 309 (77%) גברים ו-92 (23%) נשים. בקרב הגברים, 288 (93%) היו יהודים ואחרים ו-21 (7%) היו ערבים. בקרב הנשים, 86 (93%) היו יהודיות ואחרות ו-6 (7%) היו ערביות.

7. הסיכון לתמותה מסרטן שלפוחית השתן בישראל ומגמות עתיות

שיעורי תמותה ל-100,000 מתוקננים לגיל בשנת 2018 היו 4.6 ל-100,000 בגברים יהודים ואחרים, 0.9 ל-100,000 בנשים יהודיות ואחרות, 3.4 ל-100,000 בגברים ערבים ו-0.8 ל-100,000 בנשים ערביות.

מגמות התמותה נבחנו באמצעות תוכנת Joinpoint במהלך התקופה 1996-2018. בקרב גברים יהודים ואחרים, נצפתה מגמת ירידה מובהקת בתמותה מסרטן שלפוחית השתן בקרוב ל-3% בשנה, בתקופה שבין 1996-2007 ($APC=-2.7\%$, $p<0.05$), אולם לאחר מכן, בשנים 2007-2018, המגמה התייבשה. בקרב נשים יהודיות ואחרות, וכן בקרב גברים ונשים ערבים, מגמות התמותה היו יציבות במשך כל התקופה 1996-2018 (תרשים 4).

תרשים 4: מגמות בתמותה מסרטן שלפוחית השתן לפי קבוצת אוכלוסייה ומין, ישראל 1996-2018



8. הישרדות יחסית מסרטן שלפוחית השתן

הישרדות יחסית מציגה את אחוז החולים עם מחלה מסוימת ששורדים זמן מוגדר (בדרך כלל תקופה מוסכמת בת 5 שנים) ביחס להישרדות באוכלוסייה הכללית תואמת גיל, מין ולאום באותה תקופת זמן. מדד ההישרדות היחסית אמין יותר ממדד ההישרדות האבסולוטית להערכת נטל המחלה מכיוון שהוא לוקח בחשבון כי הסיכון לתמותה באוכלוסייה הכללית עולה עם הגיל גם בקרב מי שלא סובלים מסרטן. ככל שגיל החולים עולה, אומדן ההישרדות היחסית עבורם יהיה גבוה מזה של מדד ההישרדות האבסולוטית.

ההישרדות היחסית ל-5 שנים מסרטן שלפוחית השתן חודרני, לפי תקופת אבחנה (1996-2000, 2001-2006, 2007-2011), קבוצת גיל וקבוצת אוכלוסייה מוצגת בטבלה 1. בקרב גברים ונשים יהודים וכן גברים ערבים, שיעורי ההישרדות היחסית בחולים צעירים (גיל 20-49) גבוהים. ההישרדות היחסית יורדת עם העלייה בגיל בעת האבחנה. שיעורי ההישרדות בנשים ערביות מבוססים על מספרים קטנים ולכן התוצאות לא יציבות, בעיקר בקבוצת הגיל הצעירה ביותר. לא נצפה שיפור מהותי בהישרדות ביו תקופות האבחנה השונות באף אחת מהקבוצות המשוות.

טבלה 1: הישרדות יחסית ל-5 שנים (%) ורווח סמך (95%CI) מסרטן חודרני של שלפוחית השתן, לפי מין, תקופות אבחנה וקבוצות גיל

תקופת אבחנה	קבוצת גיל	גברים יהודים ואחרים	נשים יהודיות ואחרות	גברים ערבים	נשים ערביות
1996-2000	סה"כ	77.3 (75.4-79.2)	74.2 (70.3-77.8)	70.3 (62.4-77.4)	66.5 (46.0-83.0)
	20-49	91.6 (87.3-94.7)	89.4 (78.5-95.1)	88.8 (73.6-96.0)	83.8 (27.3-98.1)
	50-64	85.0 (82.2-87.6)	90.4 (84.1-94.7)	77.5 (64.9-87.0)	65.0 (28.3-88.4)
	+65	73.0 (70.5-75.5)	68.5 (63.7-73.1)	57.9 (45.1-70.2)	58.9 (29.0-85.7)
2001-2006	סה"כ	79.7 (78.1-81.3)	72.5 (69.3-75.7)	75.4 (69.8-80.5)	74.2 (56.8-87.7)
	20-49	95.8 (92.5-97.9)	90.2 (77.4-96.1)	89.5 (77.9-95.6)	49.7 (6.0-84.5)
	50-64	87.7 (85.4-89.7)	87.8 (82.9-91.6)	80.3 (71.5-87.2)	90.2 (59.0-100.0)
	+65	75.5 (73.3-77.6)	66.5 (62.4-70.5)	68.3 (59.7-76.4)	68.1 (43.3-88.8)
2007-2011	סה"כ	74.9 (72.9-76.7)	69.4 (65.5-73.0)	72.7 (66.5-78.3)	61.5 (45.9-74.9)
	20-49	93.7 (88.3-96.8)	88.6 (76.0-95.0)	95.7 (80.6-99.9)	33.3 (5.0-67.0)
	50-64	86.5 (83.9-88.8)	77.9 (71.5-83.2)	83.7 (74.6-90.4)	78.4 (53.2-92.0)
	+65	68.8 (66.2-71.4)	65.0 (60.0-69.7)	61.0 (51.7-69.8)	54.3 (31.8-75.4)

9. סיכום

1. סרטן שלפוחית השתן הוא החמישי בשכיחותו בישראל, ושכיח יותר בגברים בהשוואה לנשים, בין היתר בשל הקשר החזק שבין עישון לבין היארעות המחלה.
2. בשנת 2018 אובחנו בישראל 1,775 חולים בסרטן שלפוחית השתן, למעלה מ-80% מהם גברים. שיעור ההיארעות בגברים גבוה פי 4 ויותר בהשוואה לנשים, ודומה בין גברים יהודים ואחרים לבין גברים ערבים. שיעור ההיארעות גבוה מעט יותר בנשים יהודיות ואחרות לעומת ערביות. עיקר התחלואה נצפית בגיל 55 ומעלה.
3. ההיארעות ביהודים ואחרים בשנים האחרונות היא במגמת ירידה מובהקת (גברים מ-2006; נשים מאז 1996). בערבים (גברים ונשים), מגמת ההיארעות יציבה במשך כל התקופה (1996-2018).
4. אחוז המקרים של סרטן שלפוחית השתן שאובחנו בשלב ממוקד (*in-situ*) עלה עם השנים (46.6% ב-2018 לעומת 1.2% ב-1996) במקביל לירידה באחוז המקרים שהיו חודרניים בעת האבחנה. זאת ככל הנראה כתוצאה מעליית המודעות לסימני המחלה ומשימוש מוגבר בבדיקות אבחנתיות במקרים חשודים.
5. למרות זאת, לא נצפה שיפור משמעותי בהישרדות היחסית לחמש שנים מסרטן חודרני של שלפוחית השתן בשתי קבוצות האוכלוסייה ובשני המינים בתקופה 1996-2018. ייתכן כי מגמה זאת נובעת מתת-דיווח לגבי גידולים שמתגלים בשלב מתקדם ומהעובדה שאין כרגע טיפולים חדשניים רבים למחלה.

6. בשנת 2018 נפטרו בישראל 401 חולים בשל סרטן שלפוחית השתן, 77% מהם גברים. שיעור התמותה בגברים גבוה פי 4 ויותר בהשוואה לנשים, **ודומה** בין גברים יהודים ואחרים וגברים ערבים ובין נשים יהודיות ואחרות ונשים ערביות.
7. התמותה ביהודים ואחרים בשנים האחרונות הייתה יציבה (בגברים – מאז 2007; בנשים מאז 1996). גם בערבים מגמת התמותה יציבה במשך כל התקופה (1996-2008).
8. לסיכום, סרטן שלפוחית השתן קשור מאוד לעישון, וייתכן שחלק מהירידה שנצפית בהיארעות המחלה ביהודים בשנים האחרונות קשורה להפחתת שיעורי העישון בקבוצה זו. עם זאת, אין למחלה בדיקת סינון יעילה לגילוי מוקדם ואין מספיק טיפולים חדשניים, מה שמסביר את מגמת התמותה היציבות ואת אי השיפור בהישרדות היחסית, למרות מגמת העלייה בגילוי המחלה בשלב מוקדם.