

# במה

גיליון מס' 20  
אוקטובר 2014



ביטאון לעובדי בריאות בנושא מחלת הסרטן והשלכותיה

סרטן  
השד



**AFINITOR**<sup>®</sup>  
(everolimus) tablets

הרחבת מסגרת  
ההכללה  
בסל הבריאות 2014  
עבור אפיניטור<sup>®</sup>  
בטיפול בסרטן שד  
גורתי<sup>2</sup>

טיפול בנשים פוסטמנופאוזליות עם סרטן שד בשלב מתקדם או גורתי חיובי לקולטנים הורמונאליים, HER2 שלילי, ללא מחלה ויסרלית סימפטומטית לאחר התקדמות של מחלתן בטיפול עם מעכב ארומטאז לא סטרואידלי שניתן כטיפול במחלתן המתקדמת או הגוררתית, ושטרם קיבלו טיפול בכימותרפיה למחלתן המתקדמת או הגוררתית, למעט חולות שקיבלו טיפול כימותרפי לצורך איזון משבר ויסרלי סימפטומטי.

# Double The Benefit

AFINITOR in combination with exemestane  
prolong median PFS by nearly 1 year<sup>1</sup>



# AFINITOR® - Important Safety Information

## AFINITOR® 2.5, 5 & 10 mg tablets

### National Succinct Statement Israel

**Important note:** Before prescribing, consult full prescribing information.

**Presentation:** Tablets containing 2.5 mg, 5 mg or 10 mg of everolimus.

### Indications:

**AFINITOR® 2.5, 5 & 10mg are indicated for the: Treatment of patients with SEGA associated with tuberous sclerosis (TS) who require therapeutic intervention but are not candidates for curative surgical resection. The effectiveness of AFINITOR® is based on an analysis of change in SEGA volume. Clinical benefit such as improvement in disease-related symptoms or increase in overall survival has not been demonstrated. Treatment of progressive neuroendocrine tumors of pancreatic origin (PNET) in patients with unresectable, locally advanced or metastatic disease. The safety and effectiveness of AFINITOR® in the treatment of patients with carcinoid tumors have not been established. AFINITOR® is indicated for the treatment of hormone receptor-positive, HER2/neu negative advanced breast cancer, in combination with exemestane, in postmenopausal women without symptomatic visceral disease after recurrence or progression following a non-steroidal aromatase inhibitor. AFINITOR® 5 and 10 mg only are indicated for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma after failure of treatment with sunitinib or sorafenib.**

**Dosage: BC, NET, RCC:** Tablets: one 10 mg dose once daily. **TSC with SEGA:** recommended starting daily dose is 4.5 mg/m<sup>2</sup> according to Body Surface Area (BSA) rounded to the nearest strength of AFINITOR Tablets. Everolimus whole blood trough concentrations should be assessed approximately 2 weeks after the initial dose, any change in dose, **initiation of or change in co-administration of CYP3A4** inducers or inhibitors, or after any change in hepatic status (Child-Pugh). Therapeutic drug monitoring is required and dosing should be titrated to attain everolimus trough concentrations of 3 to 15 ng/mL. • The daily dose should be taken at the same time every day, either consistently with or consistently without food.

• **Dose adjustment:** Dose adjustment may be required due to side-effects (e.g. non-infectious pneumonitis, stomatitis, non-hematologic toxicities), use of moderate CYP3A4 or PgP inhibitors or strong CYP3A4 inducers, hepatic status (Child-Pugh). Avoid the use of strong CYP3A4 inhibitors or inducers. Grapefruit, grapefruit juice and other foods that are known to inhibit cytochrome P450 and PgP activity may increase everolimus exposures and should be avoided during treatment. St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) may decrease everolimus exposure unpredictably and should be avoided. • **Children:** BC, NET, RCC: not recommended for use in pediatric patients. TSC with SEGA: can be used in children and adolescents with normal hepatic function. • **Patients with hepatic impairment:** BC, NET, RCC: recommended dose is 7.5 mg daily in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A); 5 mg daily in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B); not recommended in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C)... TSC with SEGA: patients <18 years of age: not recommended; patients ≥18 years of age: recommended dose is 75% of the dose calculated based on BSA in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A); 25% of the dose calculated based on BSA in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B); not recommended in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C). Everolimus whole blood trough concentrations should be assessed approximately 2 weeks after commencing treatment, after any change in dose, or after an initiation or change in co-administration of CYP3A4 inducers or inhibitors, or after any change in hepatic status (Child-Pugh). **Contraindications:** Hypersensitivity to the active substance, to other rapamycin derivatives or to any of the excipients.

**Warnings/Precautions:** • **Non-infectious pneumonitis:** Cases have been described in patients taking AFINITOR, some of these have been severe and on rare occasions, a fatal outcome was observed. A diagnosis of non-infectious pneumonitis should be considered in patients presenting with non-specific respiratory signs and symptoms such as pyrexia, pleural effusion, cough or dyspnea, and in whom infectious, neoplastic, and other non-medicinal causes have been excluded. In some cases, management of pneumonitis may require dose reduction, dose interruption or discontinuation. The use of corticosteroids may be indicated. • **Infections:** AFINITOR is immunosuppressive. Localised and systemic bacterial, fungal, viral or protozoan infections (e.g. pneumonia, aspergillosis or candidiasis, hepatitis B reactivation) have been described in patients taking AFINITOR, some of these have been severe and occasionally fatal. Pre-existing infections should be treated prior to starting treatment with AFINITOR. Institute appropriate treatment promptly and consider interruption or discontinuation of AFINITOR. If a diagnosis of invasive systemic fungal infection is made, discontinue AFINITOR and treat with appropriate antifungal therapy • **Hypersensitivity reactions** have been observed with everolimus • **Oral ulceration:** Mouth ulcers, stomatitis and oral mucositis have been seen in patients treated with AFINITOR. Management of stomatitis reactions may require dose reduction, dose interruption or discontinuation. Topical treatments are recommended, but alcohol- or peroxide- containing mouthwashes should be avoided. • **Renal failure:** Cases of renal failure, some fatal, have been observed in patients treated with AFINITOR. • **Laboratory tests and**

**monitoring:** Renal function, fasting serum glucose and lipid profile and complete blood counts are recommended prior to initiation and periodically during treatment • **Hepatic Impairment:** Not recommended in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) unless the potential benefit outweighs the risk • **Vaccination:** Avoid use of live vaccines and close contact with those who have received live vaccines should be avoided during treatment with AFINITOR. The timing of routine vaccinations in pediatric patients with SEGA should be considered prior to the start of everolimus therapy. • **Pregnancy:** should not be given to pregnant women unless the potential benefit outweighs the potential risk to the foetus • **Women of childbearing potential:** Use effective contraception methods while receiving AFINITOR, and for up to 8 weeks after ending treatment • **Breast-feeding:** Women taking AFINITOR should not breast feed • **Fertility:** The potential for everolimus to cause infertility in male and female patients is unknown. However, amenorrhea (including secondary amenorrhea) has been observed. Based on non-clinical findings, male fertility may be compromised by treatment with AFINITOR Female fertility was not affected (see section 14 Non-clinical safety data).

**Interactions:** • Avoid concurrent treatment with strong CYP3A4 or PgP inhibitors (e.g. ketoconazole, itraconazole, voriconazole, ritonavir, clarithromycin, telithromycin) • Caution with moderate inhibitors of CYP3A4 or PgP inhibitors (e.g. erythromycin, verapamil, diltiazem, fluconazole, ciclosporin, amprenavir, fosamprenavir, aprepitant). Concurrent treatment with moderate inhibitors of CYP3A4 or PgP require dose reduction • Avoid concurrent treatment with strong inducers of CYP3A4 or PgP (e.g. rifampicin, rifabutin, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, efavirenz, nevirapine, dexamethasone, prednisone, prednisolone, St. John's Wort (*Hypericum perforatum*)) • Avoid grapefruit juice, grapefruit, star fruit, Seville oranges and other foods affecting CYP3A4 and PgP. • Exercise caution when used in combination with orally administered CYP 3A4 substrates with a narrow therapeutic index. **Adverse reactions:** **BC, NET, RCC:** • Very common (≥10%): Infections, decreased appetite, dysgeusia, headache, cough, pneumonitis, epistaxis, dyspnea, stomatitis, diarrhea, nausea, vomiting, rash, dry skin, pruritus, nail disorder, fatigue, asthenia, mucosal inflammation, peripheral edema, pyrexia, weight decreased, creatinine increased, alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, lymphocytes decreased, haemoglobin decreased, platelets decreased, neutrophils decreased, glucose increased, cholesterol increased, triglycerides increased, phosphate decreased, • Common (≥1 to <10%): Diabetes mellitus, exacerbation pre-existing of diabetes mellitus, dehydration, insomnia, hypertension, hemorrhages, pulmonary embolism, haemoptysis, dry mouth, dyspepsia, dysphagia, oral pain, abdominal pain, acne, Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, erythema, arthralgia, proteinuria, renal failure including acute renal failure, skin exfoliation, acneiform dermatitis, onychoclasia, haemoptysis, bilirubin increased, conjunctivitis, edema, increased daytime urination, chest pain • Uncommon (<1%): pure red cell aplasia, new onset diabetes mellitus, ageusia, congestive cardiac failure, deep vein thrombosis, acute respiratory distress syndrome, impaired wound healing, angioedema. Not Known: Hypersensitivity, hemorrhage, **TSC with SEGA: Phase III study M2301 (78 patients treated with AFINITOR for a median duration of 9.6 months):** • Very common (≥10%): Stomatitis • Common (≥1 to <10%): Upper respiratory tract infection, pneumonia, otitis media, gastroenteritis viral, neutropenia, anemia, hypercholesterolemia, aggression, insomnia, convulsion, cough, epistaxis, pneumonitis, oral pain, rash, amenorrhea, menstruation irregular, fatigue, irritability, pyrexia, gait disturbance, blood cholesterol increased, low density lipoprotein increased, neutrophil count decreased, blood triglycerides increased. **Additional adverse reactions observed in Phase II study C2485 (28 Patients treated with AFINITOR for a median duration of 34.2 months):** • Very common (≥10%): Sinusitis, cellulitis, gastroenteritis, pharyngitis, otitis externa, skin infection, body tinea, gastric infection, urinary tract infection, furuncle, nasopharyngitis, conjunctivitis, hypertriglyceridemia, diarrhea, dermatitis acneiform, acne • Common (≥1 to <10%): Infection, abscess limb, bronchitis viral, agitation, pharyngeal inflammation, gastritis, vomiting, proteinuria, blood immunoglobulin G decreased. The following clinically relevant ADRs were reported in a higher frequency category in the phase II study C2485 than in the phase III study M2301 (increase from common to very common): upper respiratory tract infection, otitis media, pneumonia, cough, pyrexia, blood cholesterol increased, blood triglycerides increased, and neutrophil count decreased. • Laboratory abnormalities: abnormalities were observed in some hematology and clinical chemistry laboratory tests.

**Pack:** 30 tablets.

**Legal classification:** Prescription only.

**AFI NSS MAR 2013 Based on IL PI AFI API FEB13 CL V3**

### References:

1. Yardley da, noguchi s, pritchard ki, et al. everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with hr+ breast cancer: bolero-2 final progression-free survival analysis. *adv ther.* 2013;30(10):870-884.
2. NHB committee recommendation -2014 update.

רופא/ה נכבד/ה, למידע נוסף, יש לטוין בעלון לרופא כפי שאושר ע"י משרד הבריאות הישראלי.



גיליון מס' 20  
אוקטובר 2014



# בנמה

ביטאון לעובדי בריאות בנושא מחלת הסרטן והשלכותיה

## עריכה מדעית:

פרופ' בלה קאופמן, מנהלת היחידה לסרטן השד במרכז הרפואי ע"ש שיבא תל השומר, רמת גן  
ד"ר תנור אלוייס, כירורגית שד, מנהלת המרכז לבריאות השד ע"ש שרה מרקוביץ', המרכז הרפואי קפלן, רחובות

## עריכה והבאה לדפוס:

מחלקת הסברה והדרכה, האגודה למלחמה בסרטן בישראל (ע"ר)

בהוצאת האגודה למלחמה בסרטן בישראל (ע"ר), מחלקת הסברה והדרכה  
טל. 03-5721677, פקס. 03-7322780. [info@cancer.org.il](mailto:info@cancer.org.il)

מוגש כשירות לציבור. הדעות המובעות במאמרים הן על דעת מביעיהן בלבד. האגודה למלחמה בסרטן בישראל (ע"ר) אינה אחראית על תוכן המודעות, תוכן ו/או סגנון. תוכן המודעות הינו על אחריות המפרסמים בלבד ואין בפרסומן משום המלצה כלשהי.

האגודה למלחמה בסרטן מצטרפת ל'מהפכה הירוקה' ותפיץ מעתה חוברת זו בצורה דיגיטלית באמצעות אתר האינטרנט של האגודה. אם ברצונך להיכלל ברשימת התפוצה הדיגיטלית אשר באמצעותה תיידע האגודה את ציבור עובדי הבריאות, באופן דיגיטלי, על הוצאתה לאור של חוברת 'במה' חדשה, אנא שלח/י לנו למייל: [info@cancer.org.il](mailto:info@cancer.org.il) את פרטיך המלאים (כתובת, טלפון ותפקיד) וכתובת הדוא"ל שלך ואנו נצרף אותך לרשימת התפוצה הדיגיטלית.

**פתח דבר/** מירי זיו, מנכ"ל האגודה למלחמה בסרטן  
בישראל (ע"ר)

## סרטן שד

**דבר העורכות המדעיות/** פרופ' בלה קאופמן,  
ד"ר תניר אלויס

## אפידמיולוגיה

8 אפידמיולוגיה של סרטן השד בישראל/ ד"ר ליטל  
קינן-בוקר

13 סריקה יזומה לגילוי מוקדם של סרטן השד -  
נקודות למחשבה/ פרופ' גד רנרט

16 יעילות סריקה לאומית מבוקרת בממוגרפיה -  
הניסיון הישראלי - סקירה היסטורית/ מירי זיו,  
ד"ר ליטל קינן-בוקר, פרופ' אליעזר רובינזון

21 הקשר ההורמונלי של סרטן השד/ ד"ר איתן פאר

## קבוצות בסיכון

24 גנטיקה של סרטן השד/ ד"ר רחל מייקלסון - כהן,  
פרופ' אפרת לוי - להד

31 הנטייה המורשת לפתח סרטן שד ושחלות -  
קבוצות סיכון מעבר ל- BRCA/ פרופ' איתן  
פרידמן

35 קבוצת סיכון לסרטן השד לפני גיל 40 : נשים  
שהחלימו מסרטן בילדות לאחר הקרנות לבית  
החזה/ ד"ר מוניק פרץ-נחום

38 מעקב אחר נשים בסיכון מוגבר לסרטן שד/  
ד"ר תמי קרני

## אמצעים להפחתת הסיכון ללקות בסרטן השד

40 פעילות גופנית וסרטן שד/ שחר ניס,  
פרופ' נעמה קונסטנטיני

43 תזונה, אלכוהול והשמנה - גורמי סיכון לסרטן  
השד, והדרכים להתמודד איתם/ ד"ר רונית  
אנדוולט

46 שימוש בתרופות להורדת הסיכון לסרטן השד/  
פרופ' גד רנרט

## אבחון סרטן השד

49 אולטרסאונד אוטומטי תלת מימדי ואלסטוגרפיה  
בשימוש בבדיקת אולטרסאונד של השד/  
ד"ר מיה כהן

51 ממוגרפיה דיגיטלית וטומוסינתזיס/ ד"ר פאני  
ספרבר

53 ממוגרפיה עם חומר ניגוד - טכנולוגיה חדשה  
בדימות שד/ ד"ר מירי סקלייר-לוי

56 תהודה מגנטית (MRI) של השדיים: יתרונות,  
חסרונות, מגבלות והתוויות/ ד"ר תמר סלע

59 שד צפוף, אתגר רדיולוגי/ ד"ר זהבה גלימידי

63 פתולוגיה של סרטן השד/ ד"ר יהודית זנדנבנק

65 גנומיקה - האם מדובר בתחליף לפתולוגיה  
מסורתית?/ פרופ' יצחק חביב, ד"ר אלי גולומב

## מגמות חדשות בטיפול הכירורגי בסרטן שד

68 הגישה המודרנית בטיפול הניתוחי בסרטן שד עם  
בלוטות לימפה נגועות/ פרופ' דן הרשקו

72 שאלת השוליים בנייתוח משמר שד/ ד"ר תניר  
אלויס

74 הכירורגיה הפלסטית בשירות סרטן השד/  
ד"ר יואב ברנע

77 אולטרסאונד תוך ניתוחי ככלי עזר בנייתוחי שד/  
ד"ר עודד אולשה, ד"ר איתמר אשכנזי

81 DCIS סרטן שד לא חודרני/ פרופ' שלמה  
שניבאום

## אונקולוגיה

84 ההיסטוריה של הטיפול האונקולוגי בסרטן השד  
מימי קדם/ ד"ר פרידה ברק

87 סרטן שד מסוג Triple Negative/ ד"ר רינת  
ירושלמי

## היבטים סיעודיים ופסיכו-סוציאליים

- 154 סרטן השד: משמעות הסיעוד וחיבותו/ ד"ר אילנה קדמון, גב' ליווייה כסלו
- 158 סוגיות בהתמודדות עם סרטן שד: היבטים פסיכו-סוציאליים/ ד"ר שלומית פרי
- 164 נשאות BRCA בריאות: היבטים פסיכו-סוציאליים/ ד"ר פנינה מור, פרופ' חיה גרינברג

## שונות

- 168 סרטן השד: מיתוסים ומציאות/ ד"ר עידו וולף
- 170 מרכזי שד רב תחומיים: תפיסת הפעלה ויישום/ ד"ר תניר אלויסי
- 172 פעילויות האגודה למלחמה בסרטן לקידום המאבק בסרטן השד/ האגודה למלחמה בסרטן בישראל (ע"ר)
- 175 פרסומי האגודה בתחום סרטן השד
- 176 פרסומים חדשים ומחודשים של האגודה למלחמה בסרטן

- 89 גידולי שד שמבטאים יתר HER2/ ד"ר אלה עברון
- 91 סרטן השד מסוג LUMINAL - מאפיינים והחלטות טיפוליות/ ד"ר קרן דרומאה
- 95 טיפול כימותרפי טרום ניתוחי בסרטן השד/ ד"ר רוית אגסי, פרופ' דויד גפן
- 99 חידושים בטיפול המשלים בסרטן השד/ ד"ר הדסה גולדברג
- 103 הטיפול בסרטן שד גרורתי/ ד"ר ביאטריס עוזיאל, ד"ר שני ברויאר
- 108 סרטן שד דלקתי/ ד"ר גיאורגיטה פריד, ד"ר שלומית סטרולוב שחר
- 112 סרטן שד בקרב נשים צעירות/ ד"ר שני פאלוך-שמעון
- 115 סרטן שד בהריון/ ד"ר אורה רוזנגרטן
- 120 סרטן שד בגיל המבוגר/ ד"ר נאוה דניאלי-זיגלמן
- 124 סרטן שד בגברים/ פרופ' אילן רון
- 126 הטיפול בסרטן שד בנשאות BRCA/ פרופ' בלה קאופמן
- 128 מעקב מומלץ אחר מחלימות סרטן שד/ ד"ר עינב נילי גלים
- 132 טיפול קרינתי משלים בממאירות השד - הסטנדרט הטיפולי העדכני/ ד"ר מירב עקיבא בן-דוד
- 136 טיפול קרינתי מואץ וממוזער בסרטן השד /Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI) / ד"ר אורית קידר-פרסון, פרופ' אברהם קוטן
- 143 פוריות והריון בנשים צעירות שחלו בסרטן השד/ פרופ' דרור מאירוב, ד"ר הילה רענני
- 149 חתימות גנומיות ככלי עזר לקבלת החלטות טיפוליות בסרטן שד מוקדם/ ד"ר נועה אפרת (בן ברוך)

# פתח דבר

## למען החולות ונגד המחלה

האגודה למלחמה בסרטן, מובילה מאז הקמתה, את קידום המאבק בסרטן השד, הנפוץ מבין מחלות הסרטן בישראל. מענקי מחקר רבים ממומנים לטובת אבחון, טיפול ושיקום מהמחלה, וסיוע ניתן להקמת מרכזי שד רבים בהם נמצאת האישה במוקד העניין של הצוות הרב-מקצועי הפועל במרכזים אלו.

במסגרת רשת של מתאמות טיפול, שהוקמה ביוזמת האגודה ובמימונה, מלוות אחיות ועובדות סוציאליות את החולות, מרגע האבחון ובמהלך הטיפול והמעקב. מתנדבות "יד-להחלמה" שלנו שהתמודדו עם סרטן השד, הוכשרו לסייע לנשים שאובחנו, ומלוות אותן במסען, תוך התאמה לגילן, לשפתן ולסוג הניתוח שעליהן לעבור.

במרכזי התמיכה שהקימה האגודה, נשים שחלו ובני משפחתן, משתתפים בחוגים וסדנאות ובמפגשי קבוצות תמיכה בהנחיית אנשי מקצוע, כגון: קבוצות תמיכה לחולות, לבני זוגן, לנשים שמחלתן חזרה, לנשים שאובחנו עם מחלה גרורתית, לצעירות המתמודדות עם ריבוי אתגרים ולנשים בריאות הנמצאות בסיכון גבוה לחלות.

ביוזמתנו ובסיוענו, פועל גם קונסורציום לגנטיקה, בראשותה של **פרופ' לוי-להד**, אשר עוסק במחקר משותף ורב-מרכזי בנושא הגנטיקה של סרטן השד והשחלה בישראל, בהשתתפות 12 מכונים גנטיים.

כדי להגיע ליעד של הפחתת התחלואה בסרטן השד, יזמנו קמפינים באמצעי מדיה שונים ובהם מסרים שנועדו להפחית צריכת אלכוהול ואימוץ סגנון חיים בריא, הכולל פעילות גופנית סדירה. כמו כן, מעמידה האגודה לרשות הציבור הרחב, החולות ובני משפחתן אתר אינטרנט עם מידע נרחב, מרכז מידע ומערך פורומים אינטרנטיים בנושאים שונים לרבות מניעת סרטן, תזונה, גנטיקה, התמודדות וזכויות החולה, רפואה משלימה, פוריות ומיניות.

במאמר המופיע בחוברת זו, מפורטים בהרחבה הצעדים שיזמה ויישמה האגודה למלחמה בסרטן בישראל (ע"ר), לטובת קידום האבחון המוקדם ואציין, כי מעבר לעובדה שהובלנו יישום של תכנית סריקה לאומית, לסגירת פערים בין מגזרי אוכלוסייה שונים בכלל, ובין יהודיות וערביות בפרט, אנו גאים על כך שהדיווח שלנו

נכלל כדוגמה ליכולת לסגור פערים, בספר שערך פרופ' פיטר בויל (Peter Boyle), לשעבר ראש רשות המחקר של ה-WHO וכיום ראש ה-IPRI (International Prevention Research Institute).

והחשוב מכל, צעדים אלה, יחד עם שיפור דרכי הטיפול, הובילו להורדת התמותה בשיעור של כ-25% בקרב יהודיות וערביות בישראל.

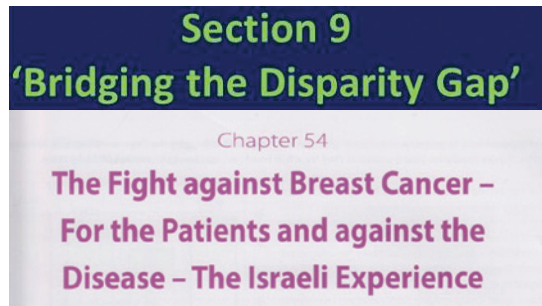
לסיכום, האגודה למלחמה ללא ספק מובילה להישגים משמעותיים, ברמה הלאומית והבינלאומית, בתחום סרטן השד.

תודה לכל הכותבים, ובמיוחד לשתי העורכות -

**פרופ' בלה קאופמן**, מנהלת המכון לאונקולוגיה של השד, המרכז הרפואי שיבא, ו**ד"ר תנור אלויס**, מנהלת מכון השד, המרכז הרפואי קפלן, לכל אנשי הצוות הרב מקצועי ולמתנדבות שלנו, הפועלים לקידום המאבק בסרטן השד, מדי יום, כל השנה.

מירי זיו

מנכ"ל האגודה למלחמה בסרטן בישראל (ע"ר)



Source: Prof. Peter Boyle, The World Breast Cancer Report 2012, International Prevention Research Institute

# דבר העורכות



לפניכם ביטאון "במה" המוקדש כולו לסרטן השד - הסרטן השכיח ביותר מבין מחלות הסרטן בקרב נשים בישראל. מידי שנה מאובחנות כ- 4,000 נשים שחלו בסרטן השד, מהן כ-1,000 נשים מתות מן המחלה, כאשר בממוצע אשה אחת מכל שמונה נשים תלקה בסרטן השד במהלך חייה.

לצד העלייה במודעות למחלה ובהתאם לכך שיפור ניכר בשיעורי האבחון המוקדם, חלו גם תמורות משמעותיות בטיפול, שהובילו הן לשיפור בסיכויי ההחלמה והן לצמצום הטיפולים והתאמתם הספציפית למטופלת על פי מאפייני הגידול ממנו היא סובלת, ומצבה הקליני. דוגמה לכך מהווה בדיקת הביופסיה של בלוטת הזקיף שהחליפה את הדיסקציה האקסילרית, וכן בדיקות מולקולריות מתקדמות המאפשרות להימנע ממתן כימותרפיה לנשים שאינן זקוקות לה.

בביטאון זה ניסינו לסקור את שלל הנושאים הקשורים לסרטן השד, החל מן ההיסטוריה של הטיפול (ד"ר פרידה ברק ע"מ 84), מגמות אפידמיולוגיות (ד"ר ליטל קינן בוקר ע"מ 8), אמצעי איבחון ובכלל זה איבחון מוקדם, טיפולים מסורתיים וטיפולים חדשניים, כולל התייחסות למצבים מיוחדים כמו סרטן שד בתקופת ההריון (ד"ר אורה רוזנגרטן ע"מ 115), סרטן שד בצעירות (ד"ר שני פאלוך שמעון ע"מ 112) וכן מאפייני המחלה בנשים מבוגרות (ד"ר נאוה זיגלמן דניאלי ע"מ 120), ועד לחתימות גנומיות ותרומתן לטיפול במחלה [ד"ר נועה אפרת (בן ברוך) ע"מ 149].

מקום מיוחד הוקדש בגיליון זה לקבוצות הנמצאות בסיכון מוגבר, ולאמצעים להפחתת הסיכון לסרטן השד: החל מפעילות גופנית והקפדה על תזונה בריאה, וכלה בתרופות חדשניות וניתוחים המסייעים להפחתת הסיכון ללקות במחלה זו.

מגוון הכותבים ב"במה" משקף את התחומים הרבים הקשורים למחלה: אפידמיולוגים, גנטיקאים, אנשי מקצוע מתחום בריאות הציבור, אחיות, רופאים המתמחים בבדיקות הדמייה, בפתולוגיה, בכירורגיה, בכירורגיה פלסטית ואונקולוגיה, וכן רופאי ספורט ודיאטנית.

אנו מודות לכל הכותבים שנטלו חלק במלאכה, כולם מומחים בתחומם, שנענו לאתגר, ותרמו מזמנם לכתיבת מאמרים עדכניים ומקיפים במיוחד לביטאון זה.

ברצוננו להודות גם לאגודה למלחמה בסרטן על תמיכתה במאבק בסרטן השד באמצעות הסברה, והעלאת המודעות לחשיבות הטמונה באבחון מוקדם, על התמיכה במחקר, בחולות ובמחלימות, וכן על ההזדמנות להיות שותפות פעילות לביטאון זה.

אנו תקווה שתמצאו בגיליון זה של "במה" מידע עדכני ומגוון בתחומים השונים, שיעשיר את הידע הקיים בכל מה שקשור למגמות הרווחות כיום, ולחידושים השונים המתייחסים לנושאים כמו הפחתת סיכון, מעקב, אבחון וטיפול בסרטן השד על שלל מורכבויות המחלה, והיבטיה השונים.



**FASLODEX™** 500<sub>mg</sub>  
fulvestrant

**FASLODEX™** in 2<sup>nd</sup> line<sup>1</sup>

**The Earlier  
The Better**



**Lasting Control,  
Preserving Quality of Life<sup>2</sup>**



**AstraZeneca**  
**ONCOLOGY**

**IRESSA™**  
gefitinib

**FASLODEX™**  
500<sub>mg</sub> fulvestrant

**Zoladex**  
goserelin  
**SafeSystem™**

**Caprelsa™**  
vandetanib

References: 1. משרד הבריאות. ע"י משרד הבריאות. ע"י משרד הבריאות. 2. Di Leo et al. J Clin Oncol 2010; 28: 4594-4600  
All products are registered trademarks of the AstraZeneca group of companies. The AstraZeneca logo is a registered trademark of AstraZeneca group of companies  
לפני מתן מרשם יש לעיין בעלון לרופא כפי שאושר ע"י משרד הבריאות | רחוב זרחין 13, ת.ח. 4070, רעננה 4366241 טלפון: 073-2226099



# אפידמיולוגיה של סרטן השד בישראל

## ד"ר ליטל קינן-בוקר

המרכז הלאומי לבקרת מחלות, משרד הבריאות; בית הספר לבריאות הציבור, אוניברסיטת חיפה

### מבוא

סרטן השד הוא הסרטן הנפוץ ביותר בקרב נשים בעולם במדינות מפותחות ומפתחות כאחד. מדי שנה מאובחנים כמיליון וחצי מקרים חדשים (50% מהם במדינות מתפתחות), וכחצי מיליון נשים (58% מהן במדינות מתפתחות) נפטרות מהמחלה [1]. סרטן השד תוקף גם גברים, והיחס בין נשים חולות לגברים חולים הוא כ-1 ל-100. בסקירה זו אתמקד בנשים חולות סרטן השד.

כיום ידועים מספר גורמי סיכון למחלה, ביניהם גיל מתקדם, היסטוריה משפחתית, קיום מוטציות ספציפיות (BRCA1/2, p53), תחלואת רקע (מחלת שד שפירה) וכן מאפיינים הורמונליים שונים כמו: הופעת ווסת ראשונה בגיל מוקדם, גיל מאוחר בחידולן הווסת, הריון ראשון (מלא) בגיל מאוחר, אי פוריות, אי ילודה או ילודה נמוכה, אי הנקה, חשיפה להורמונים חיצוניים (גלולות למניעת הריון, טיפול הורמונלי חלופי) השמנה, צריכה מוגברת של אלכוהול והימנעות מפעילות גופנית. עם זאת, אצל מרבית הנשים החולות קשה להצביע על גורמי סיכון ספציפיים [1].

גם בישראל סרטן השד הוא הסרטן השכיח ביותר בקרב נשים מכל קבוצות האוכלוסייה. הסיכון המצטבר לנשים בישראל לחלות בסרטן השד במהלך חייהן (עד גיל 90) הוא כ-12.8% בקרב יהודיות וכ-7% אצל ערביות. הנתונים המובאים בסקירה שלהלן מקורם ברישום הלאומי לסרטן, המרכז הלאומי לבקרת מחלות, משרד הבריאות.

### היארעות סרטן השד בישראל

המונח "היארעות" מתאר את מספר החולים בתקופת זמן מסוימת באוכלוסייה מוגדרת.

ו-4.0% "אחרים", מה שמצביע על ייצוג-יתר של נשים יהודיות ועל תת ייצוג של נשים ערביות בקרב חולות סרטן השד.

מכיוון שהתפלגות הגיל בקרב האוכלוסייה היהודית והערבית בישראל שונה וסרטן השד הנה מחלה תלוית גיל (אופיינית לקבוצת הגיל המבוגר יותר), יש צורך לנטרל את השפעת הגיל באמצעות תיקון מתאים, על מנת שאפשר יהיה להשוות בין שיעורי התחלואה של קבוצות האוכלוסייה השונות בישראל. שיעורי ההיארעות המתוקנים לגיל (לפי אוכלוסיית העולם) של סרטן שד חודרני מוצגים עבור יהודיות וערביות בלבד, בשל המספר הנמוך של ה"אחרות". בין השנים 2006-2010 שיעורי ההיארעות נשארו יציבים הן ביהודיות והן בערביות; שיעורם בשנת 2006 היה 90.9 ו-56.4 ל-100,000 נשים יהודיות וערביות בהתאמה, ובשנת 2010 היו שיעורי ההיארעות מקבילים 91.6 ו-53.9 לכל 100,000 נשים בהתאמה.

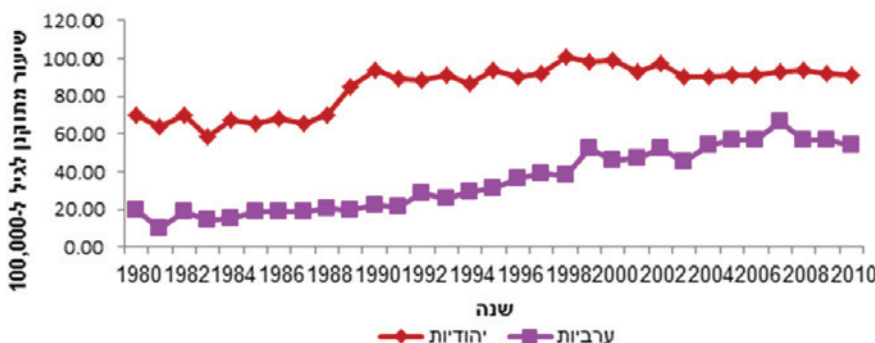
במהלך 31 השנים בין 1980 ל-2010 נצפתה מגמת עלייה בשיעורי ההיארעות של סרטן שד חודרני בקרב יהודיות, הבולטת בעיקר בתחילת שנות ה-90, עם השקתה של התכנית הלאומית לגילוי מוקדם של סרטן

שיעורי ההיארעות מבטאים את הסיכון לחלות במחלה עבור פרטים באותה אוכלוסייה ובאותה תקופת זמן.

בשנת 2010 אובחנו בישראל 4,487 נשים שחלו בסרטן השד, כאשר רובן, 4,036, אובחנו עם גידול חודרני, דהיינו, גידול שחרג מעבר לרקמה המקורית בה נוצר והתפשט לרקמות הסמוכות; מיעוטן, 451, אובחנו עם גידול לא חודרני, כלומר, גידול המוגבל לרקמה ממנה צמח. נתונים אלה יציבים למדי בישראל בשנים האחרונות; מדי שנה מאובחנות כ-4,500 נשים עם סרטן השד, כאשר היחס בין הגידולים החודרניים והגידולים הלא חודרניים נותר קבוע.

### היארעות סרטן חודרני של השד בישראל

בקרב 4,036 החולות שאובחנו עם סרטן חודרני של השד בשנת 2010 בישראל 3,540 הן נשים יהודיות (88%), 307 הן נשים ערביות (8%) ו-189 "אחרות" (4%) הן נוצריות שאינן ערביות, וכאלה שאינן מסווגות על פי דתן ("אחרות"). לפי נתוני הלשכה המרכזית לסטטיסטיקה, ההתפלגות הכללית של קבוצות אוכלוסייה אלה בישראל היא 75.5% יהודים, 20.5% ערבים



תרשים מס.1: היארעות של סרטן שד חודרני בנשים בישראל לפי קבוצת אוכלוסייה, 1980-2010.



בקרב החולות עבורן קיים המידע, עלה בשנים האחרונות אחוז הנשים שמאובחנות כחולות סרטן השד בשלב מוקדם (מחלה לא חודרנית או מחלה חודרנית עם התפשטות מקומית, מינימלית): בשנים 2009-2010 62% מכלל החולות החדשות אובחנו עם מחלה בשלבים אלה, לעומת 58% מהחולות שאובחנו בשנים 2004-2005 ו-59% מהחולות שאובחנו בשנים 2006-2007.

בשנים 2009-2010 כשליש (35%) מהחולות החדשות אובחנו עם מחלה מפושטת אזורית (גידול שחדר לרקמות סמוכות ו/או לבלוטות הלימפה האזוריות), לעומת 37% בשנים 2004-2005 וגם בשנים 2006-2007. שיעור החולות שאובחנו עם מחלה גרורתית בשנים 2009-2010 נמוך, ועומד על 3% בלבד. גם בשנים הקודמות היה שיעור זה נמוך, כ-4%, ועם זאת עדיין מדובר בירידה של כ-25% בשיעור החולות המאובחנות עם מחלה גרורתית.

### שיעורי התחלואה בסרטן שד חודרני לפי מקום הלידה (יהודיות בלבד)

בשנת 2010 ההבדלים בשיעורי ההיארעות המתוקננים לגיל של סרטן חודרני של השד בין קבוצות המוצא השונות בקרב יהודיות היו קטנים, למעט ביוצאות אפריקה, שהציגו את השיעור הנמוך ביותר. השיעור הגבוה ביותר נצפה בילידות ישראל: 94.6/100,000, ולאחר מכן בילידות אירופה-אמריקה: 94.2/100,000 ובילידות אסיה: 93.1/100,000. השיעור הנמוך ביותר היה, כאמור, בילידות אפריקה: 69.8/100,000.

### שיעורי התחלואה בסרטן חודרני של השד לפי גיל

על פי הנתונים משנת 2010, עיקר התחלואה בסרטן חודרני של השד הוא בנשים יהודיות מעל גיל 50; כאשר 79% מהחולות החדשות שאובחנו בשנת 2010 היו מעל גיל 50 ו-41% מהחולות - מעל גיל 65. בקרב נשים ערביות, 55% מהחולות החדשות שאובחנו בשנת 2010 היו מעל גיל 50 ו-19% מהן היו מעל גיל 65.

נצפתה התמתנות בשיעורי ההיארעות בקרב נשים ערביות; השיעור ב-2006 היה 12.2 ו-6.8 ל-100,000 ביהודיות ובערביות, בהתאמה, וב-2010 היו השיעורים המקבילים 11.4 ו-4.9 ל-100,000, בהתאמה.

המגמות העיתיות במהלך 31 השנים בין 1980-2010 - מורות על עלייה בשיעורים (פי 6.4) בקרב יהודיות, שבולטת יותר בתחילת שנות ה-90, עם השקתה של התכנית הלאומית לגילוי מוקדם של סרטן השד על ידי האגודה למלחמה בסרטן ומשרד הבריאות. גם בקרב ערביות נצפית עלייה בשיעורים לאורך השנים (פי 12), עם האצה מאמצע שנות ה-90 והתמתנות לאחרונה (תרשים 2).

### שלב המחלה בעת האבחנה

גילוי מוקדם של סרטן השד באמצעות תכניות סריקה (Screening) הוכח כמפחית את התמותה מסרטן השד וכמאפשר לשנות את מהלך המחלה. התכנית הקיימת בישראל הוקמה בתחילת שנות ה-90 על בסיס ראיות מניסויים קליניים וקווים מנחים של גופים מקצועיים, ביוזמת האגודה למלחמה בסרטן ובשיתוף משרד הבריאות. היא כוללת בדיקת ממוגרפיה אחת לשנתיים בנשים בנות 50-74 בסיכון ממוצע למחלה, ובדיקה שנתית מגיל 40 לנשים בסיכון מוגבר למחלה. אחד מהפרמטרים ליעילותה של תכנית כזאת הוא עלייה בשיעור הנשים שמאובחנות בשלב מחלה מוקדם. נתונים לגבי שלב המחלה בעת האבחנה קיימים ברישום הלאומי לסרטן עבור כ-75% עד 80% מכלל החולות.

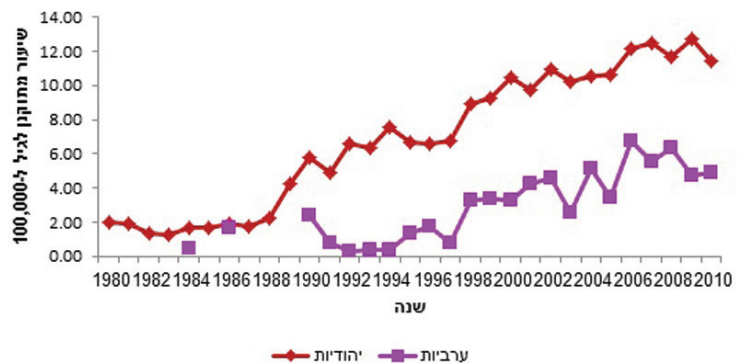
השד, על ידי האגודה למלחמה בסרטן ומשרד הבריאות. מאז תחילת שנות ה-2000 ניכרת ירידה בשיעור ההיארעות והתייצבות. בקרב הנשים הערביות נצפית עלייה בשיעורים לאורך השנים, עם רושם של התייצבות בשלוש השנים האחרונות (תרשים 1).

### היארעות סרטן שד לא חודרני בישראל

גילוי סרטן לא חודרני בשד נחשב לגילוי מוקדם של המחלה. ידוע כי חלק נכבד מגידולים מוקדמים אלה לא יתפתחו לכלל מחלה קלינית ומסכנת חיים. לאחרונה אף הוצע שסרטן שד לא חודרני לא יכונה גידול סרטני, כי ראוי שהמונח "סרטן" ייוחד לגידולים העלולים לסכן את החיים [2]. למרות זאת אין עדיין דרך יעילה להבחין בין גידול שדורש התערבות בשל הפוטנציאל שלו להפוך לגידול חודרני העלול לסכן חיים, לבין גידול שאינו בעל פוטנציאל כזה. משום כך סרטן שד לא חודרני מטופל כמקובל, למרות שבחלק מהמקרים הטיפול ככל הנראה אינו נחוץ.

בשנת 2010 אובחנו בישראל 451 חולות חדשות עם סרטן שד לא חודרני, מהן 406 יהודיות (90%), 26 ערביות (6%), 19 חולות נוצריות שאינן ערביות וכאלה ללא סיווג דת ("אחרות") (4%).

שיעורי ההיארעות המתוקננים לגיל של סרטן שד לא חודרני מוצגים עבור יהודיות וערביות בלבד בשל המספר הקטן של חולות "אחרות". בחמש השנים שבין 2006-2010, שיעורי ההיארעות נמצאים במגמת עלייה הן ביהודיות והן בערביות, אם כי בשנתיים שבין 2009-2010,



תרשים 2.0: היארעות של סרטן שד לא חודרני בנשים בישראל לפי קבוצת אוכלוסיה, 1980-2010.



**טבלה 1: שיעור היארעות סגולי לגיל של סרטן השד בנשים בנות 20-44 בישראל לפי שנה וקבוצת אוכלוסייה**

שנה	יהודיות		ערביות	
	מספר	שיעור היארעות ל-100,000	מספר	שיעור היארעות ל-100,000
2000	374	44.1	48	31.6
2001	367	42.7	53	33.4
2002	408	47.0	61	27.9
2003	403	45.9	63	28.0
2004	398	44.7	67	29.0
2005	419	46.5	78	33.0
2006	377	41.3	72	39.0
2007	440	47.5	93	37.7
2008	436	46.4	69	36.2
2009	432	44.5	94	46.2
2010	441	44.9	88	32.5

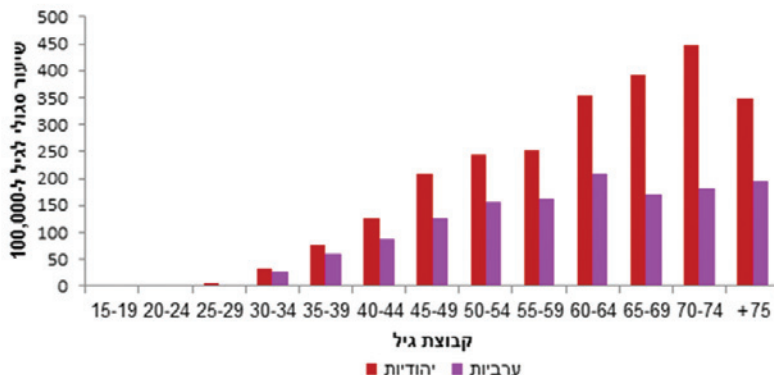
בהשוואה ליהודיות, לערביות שיעורי היארעות דומים לאלה של היהודיות בקבוצות הגיל הצעירות מאוד (עד גיל 34), אבל נמוכים יותר משל היהודיות בכל שאר קבוצות הגיל. מאחר ושיעור ההיארעות מסמל את הסיכון לחלות במחלה, פירושו הדבר הוא שלנשים ערביות סיכון נמוך יותר ללקות בסרטן השד מזה של נשים יהודיות באותה קבוצת גיל (תרשים 3), דבר המסביר במידה מסוימת את תת-הייצוג של נשים ערביות בקרב החולות במחלה בישראל, בנוסף לעובדה שהתפלגות הגיל בקרב נשים ערביות שונה, שכן מדובר באוכלוסייה צעירה יותר מאוכלוסיית הנשים היהודיות.

**סרטן השד בנשים צעירות**

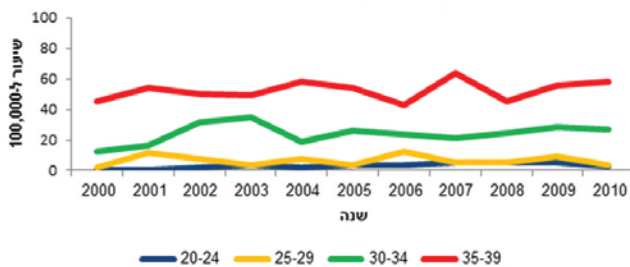
לאחרונה מתרבות הטענות כאילו שכיחות סרטן השד בנשים צעירות בישראל הולכת ועולה, במיוחד בהתייחס לנשים ערביות.

הנתונים בטבלה 1, בה מוצגים שיעורי ההיארעות של סרטן חודרני של השד בקבוצת הגיל 20-44 בשנים 2000-2010 בנשים יהודיות וערביות בישראל, מעידים כי מספר החולות נמצא בעלייה בשל גידול האוכלוסייה, אולם שיעורי המחלה בקבוצת גיל זו, המתארים את הסיכון לפרט, יציבים בשתי קבוצות האוכלוסייה, וגבוהים יותר בנשים יהודיות בהשוואה לנשים ערביות.

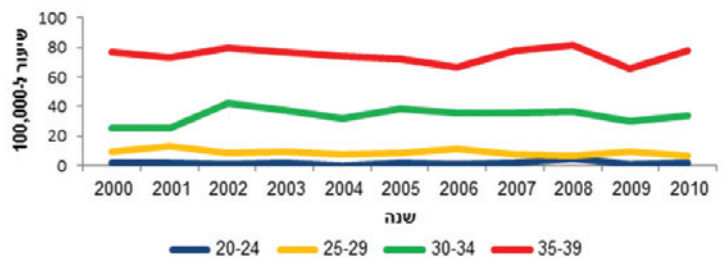
תרשים 4 מציג את המגמות בשיעור ההיארעות של סרטן חודרני של השד בנשים צעירות בשנים 2000-2010 לפי קבוצות גיל צרות יותר: 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, ביהודיות (תרשים א) ובערביות (תרשים ב). מנתונים אלה עולה כי שיעורי התחלואה נמוכים בקבוצות הגיל הצעירות יותר.



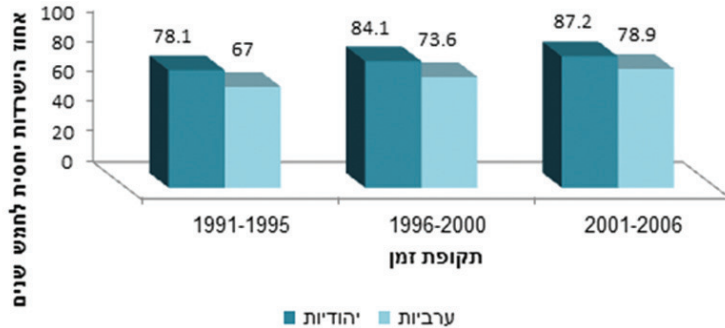
תרשים 3: שיעור היארעות של סרטן שד חודרני לפי קבוצת אוכלוסייה וקבוצת גיל, 2010



תרשים 4א: מגמות בשיעורי ההיארעות של סרטן חודרני של השד לפי קבוצות גיל, 2010-2000: נשים יהודיות



תרשים 4ב: מגמות בשיעורי ההיארעות של סרטן חודרני של השד לפי קבוצות גיל, 2010-2000: נשים יהודיות



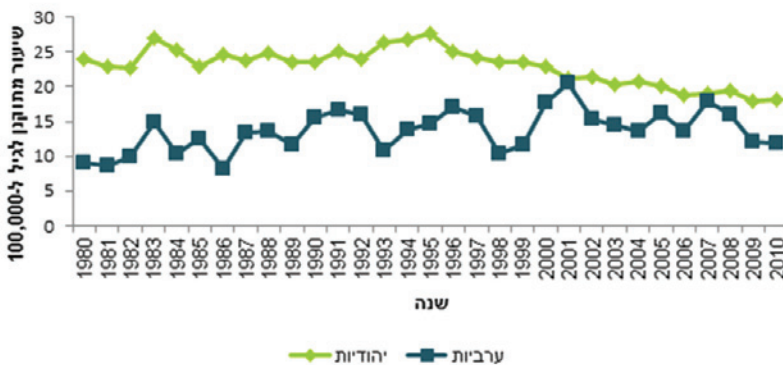
תרשים 5.05: הישרדות יחסית מסרטן השד לחמש שנים (אחוז) לפי קבוצות אוכלוסייה ותקופת זמן האיבחון

### תמותה מסרטן השד בישראל

תמותה ממחלה מסוימת יכולה להיבחן באמצעות שיעור התמותה הסגולי, דהיינו, מספר הנפטרים מהמחלה ל-100,000 איש באוכלוסייה, וגם באמצעות שיעור הקטלניות, קרי, פרופורציית הנפטרים מהמחלה מכלל החולים בה. המדד הראשון, שיעור התמותה הסגולי, מושפע משכיחות המחלה באוכלוסייה; ככל שהמחלה שכיחה יותר, שיעורי התמותה ממנה לכל 100,000 איש גבוהים יותר, משום שקיימים באוכלוסייה חולים רבים יותר. שיעור הקטלניות לא מושפע משכיחות המחלה, אבל משקף גורמים פרוגנוסטיים כמו שלב המחלה בעת האבחנה ואיכות הטיפול בה. הנתונים הזמינים בישראל הם נתוני הלשכה המרכזית לסטטיסטיקה, אשר מקדדת את סיבות הפטירה ומחשבת שיעורי תמותה סגוליים. להלן שיעורי התמותה הסגוליים של סרטן השד בישראל.

איננה 100% מאחר שקיימת תמותת-רקע, ומתאר את ההישרדות בקבוצת החולים ביחס להישרדותה של קבוצת השוואה באוכלוסייה הכללית. ההישרדות היחסית מסרטן השד ל-5 שנים בקרב נשים יהודיות שאובחנו בשנים 2001-2006 היא 87.2%. זאת בהשוואה לשיעור של 78.1% בקרב מי שאובחנו בשנים 1991-1995 ולשיעור של 84.1% בקרב מי שאובחנו בשנים 1996-2000.

ההישרדות ל-5 שנים של נשים ערביות שאובחנו בשנים 2001-2006 הייתה 78.9%, בהשוואה ל-67.0% אצל אלו שאובחנו בשנים 1991-1995, ו-73.6% בקרב אלו שאובחנו בשנים 1996-2000. מכאן שקיימת מגמה עיתית של עלייה בשיעור ההישרדות היחסי מסרטן השד, וכיום שיעור ההישרדות היחסי ל-5 שנים הוא מעל 87% בנשים יהודיות וכמעט 79% בנשים ערביות (תרשים 5).



תרשים 6.05: שיעור התמותה מסרטן שד חודרני בישראל לפי קבוצות אוכלוסייה, 2010-1980

בכל קבוצות הגיל אין עדות למגמת עלייה בהיארעות המחלה. הדבר נכון הן בנשים יהודיות והן בנשים ערביות.

הנתון לפיו הגיל הממוצע בעת אבחנת המחלה גבוה יותר בנשים יהודיות (61 שנים) לעומת נשים ערביות (53 שנים) נכון. עם זאת, יש לזכור כי פירמידת הגיל של נשים ערביות שונה מזו של נשים יהודיות: פרופורציית הנשים המבוגרות (בנות 65 ומעלה) באוכלוסייה הערבית נמוכה בהרבה מזו שבאוכלוסייה היהודית (4% לעומת 13%, בהתאמה). בעוד שפרופורציית הנשים הצעירות (בנות 0-39) גבוהה יותר (76% לעומת 60%, בהתאמה). שוני זה בהתפלגות הגיל מסביר את השוני בממוצע הגיל בעת האבחנה בין שתי קבוצות האוכלוסייה. בנוסף, בנשים ערביות נצפית עלייה בממוצע הגיל בעת האבחנה עם השנים, במקביל להארכת תוחלת החיים והזדקנות האוכלוסייה. תופעה זו דווחה בעבר באוכלוסיות שהיו נתונות בעיצומו של "שינוי אפידמיולוגי" או Epidemiological Transition, דהיינו, שינויים בתמונת התחלואה והתמותה שנובעים משינויים חברתיים, דמוגרפיים, כלכליים, סביבתיים ואחרים [3].

### הימצאות סרטן השד בישראל

המונח "הימצאות" מתאר את מספר החולים, חדשים וותיקים, הקיימים באוכלוסייה מוגדרת במועד נתון. בישראל חיות כיום 19,493 נשים שאובחנו עם סרטן השד בשנים 2006-2010 ושהחלימו או שעדיין מתמודדות עם המחלה, מהן 17,270 נשים שאובחנו עם מחלה חודרנית ו-2,223 נשים שאובחנו עם מחלה לא חודרנית.

### שיעורי ההישרדות מסרטן השד בישראל

ההישרדות היחסית ל-5 שנים מבטאת את הישרדות החולים שאובחנו עם מחלה מסוימת ביחס להישרדותה של קבוצת האוכלוסייה התואמת להם במין ובגיל, באותה תקופת זמן. כלומר, מדובר במדד שלוקח בחשבון כי גם באוכלוסייה הכללית ההישרדות ל-5 שנים



ירידה, הן בנשים יהודיות והן בנשים ערביות. במקביל, ההישרדות היחסית מהמחלה לחמש שנים נמצאת במגמת עלייה.

תודות לקיומה של תכנית לאומית לגילוי מוקדם של המחלה עולה שיעור הנשים המאובחנות בשלב מוחל מוקדם, מה שיכול לספק הסבר חלקי לירידה בשיעורי התמותה ולעלייה בהישרדות היחסית, בנוסף לשיפור הטיפול. הגיל הממוצע בעת האבחנה עולה גם הוא, אולם הוא עדיין נמוך יותר בנשים ערביות בהשוואה ליהודיות, ומשקף ככל הנראה את התפלגות הגיל השונה בין שתי קבוצות האוכלוסייה.

בהשוואה בינלאומית, ישראל נמצאת מעל ממוצע מדינות ה-OECD הן ביחס להיארעות המחלה והן ביחס לתמותה ממנה.

ה-OECD (לשנת 2009) מורה, כי ישראל ממוקמת מעל ממוצע מדינות ה-OECD, במקום הרביעי מלמעלה, מתחת לבלגיה, צרפת והולנד (שמציגות שיעורים גבוהים יותר).

מבחינת התמותה מהמחלה, גם כאן ישראל ממוקמת מעל ממוצע מדינות ה-OECD, במקום החמישי מלמעלה, מתחת לבלגיה, דנמרק, אירלנד והונגריה (שמציגות שיעורים גבוהים יותר).

כפי שהוזכר קודם שיעורי התמותה הסגוליים קשורים קשר הדוק לשיעורי ההיארעות: כאשר מחלה שכיחה יותר באוכלוסייה, גם שיעורי התמותה ממנה גבוהים יותר. עם זאת, ראוי לציין כי בישראל, כמו גם במדינות ה-OECD האחרות, כאשר מושוים שיעורי התמותה מסרטן השד בין שנת 2000 לשנת 2009, ניכרת ירידה ברורה.

סרטן השד הוא הסרטן הראשון בשכיחותו כגורם תמותה בנשים מכל קבוצות האוכלוסייה בישראל. בשנת 2010 נפטרו בישראל 963 נשים מסרטן חודרני של השד, מהן 867 (90%) יהודיות, 63 (6.5%) ערביות ו-33 (3.5%) "אחרות".

שיעורי התמותה המתוקננים לגיל של סרטן שד חודרני מוצגים עבור יהודיות וערביות בלבד, בשל המספר הנמוך של ה"אחרות". בעשור האחרון, 2010-2001, שיעורי התמותה מסרטן השד נמצאים במגמת ירידה הן ביהודיות והן בערביות; שיעור התמותה בשנת 2001- היה 21.1 ו-20.6 ל-100,000 ביהודיות ובערביות, בהתאמה, ובשנת-2010 היו השיעורים המקבילים 18.1 ו-11.8 ל-100,000, בהתאמה.

המגמות העיתיות במהלך 31 השנים 1980-2010 מורות על יציבות בשיעורי התמותה בקרב יהודיות עד אמצע שנות ה-90', מאז נצפית ירידה בשיעורי התמותה. בקרב ערביות נצפית עלייה בשיעורים אלה עד שנת 2000, לאחר מכן יציבות בשיעורי התמותה, ובשלוש השנים האחרונות, נצפתה ירידה בשיעורי התמותה (תרשים 6).

### השוואה בינלאומית

השוואת שיעורי ההיארעות של סרטן השד בישראל לשיעורים המדווחים ממדינות

### רשימת ספרות

1. World Health Organization (WHO). Breast cancer: Prevention and control. [Internet]. Geneva: WHO; 2014. Available from: <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index.html>
2. Esserman LJ, Thompson IM, Reid B. Overdiagnosis and overtreatment in cancer: an opportunity for improvement. JAMA 2013; 310(8):797-8.
3. Fan L, Zheng Y, Yu KD, Liu GY, Wu J, Lu JS et al. Breast cancer in a transitional society over 18 years: trends and present status in Shanghai, China. Breast Cancer Res Treat 2009; 117(2):409-416.

### סיכום

סרטן השד הוא המחלה הממאירה השכיחה ביותר בישראל בקרב נשים מכל קבוצות האוכלוסייה. לנשים יהודיות ייצוג-יתר בעוד שלנשים ערביות תת ייצוג בקרב החולות.

בשנים האחרונות התייצבו שיעורי ההיארעות של המחלה ושיעורי התמותה נמצאים במגמת



# סריקה יזומה לגילוי מוקדם של סרטן השד - נקודות למחשבה

פרופ' גד רנרט

מנהל המרכז הארצי לבקרת סרטן שירותי בריאות כללית, מנהל המחלקה לרפואת הקהילה ואפידמיולוגיה מרכז רפואי כרמל והפקולטה לרפואה הטכניון, חיפה, יועץ האגודה למלחמה בסרטן

השאלה העולה מכאן היא האם כל הירידה שנצפתה היא אכן בעקבות בדיקת הסריקה הממוגרפית? שאלה זו מסתמכת על העובדה שהמחקרים האקראיים מצאו ירידה משמעותית בתמותה כעשר שנים לאחר התחלת הסריקה. בתקופה זו יכלו לחול שינויים מהותיים בהתערבויות אחרות, כמו למשל הטיפול בסרטן השד (באמצע שנות השמונים של המאה הקודמת הוחל בטיפול ההורמונלי שהביא לשיפור מהותי בהישרדות מסרטן השד). מבחינה מעשית שאלה זו היא תיאורטית בלבד משום שמטרת כל ההתערבויות היא להביא לירידה בתמותה. גילוי גידול בשלב מוקדם יותר מאפשר טיפול הורמונלי (או אחר) אפקטיבי יותר, ללא קשר לכך שהוא גם מעלה את מספר הנשים שאינן זקוקות לטיפול כלשהו.

חשוב לציין שהירידה בתמותה עקב הסריקה היזומה היא יחסית לתמותה שהייתה מקובלת לפני התחלת הסריקה, ואין לצפות להמשך ירידה בתמותה בנשים שנסקרות באופן קבוע ושוטף. האומדנים הנוכחיים שחישבו את התועלת המיוחסת לממוגרפיה קבעו ירידה בתמותה של לא פחות מ-10% ולא למעלה מ-20%.

### 3. האם יש לצפות לאפקט דומה לזה שנמצא

**במשתתפות המחקרים, בנשים צעירות יותר או מבוגרות יותר?**

המידע המדעי הנדרש כדי לענות על שאלות אלו מצומצם יותר. לגבי גיל הנבדקות, למגוון השיקולים המתייחסים לנשים צעירות מגיל 50 או נשים מבוגרות מגיל 70, נכנס גם שיקול נוסף של עלות

ידי איש מקצוע לא נמצאה כבדיקת סריקה אפקטיבית (בניגוד למקומה בבירור האישה הסימפטומטית) ובליווד בדיקת שד עצמית, לא נמצאה תועלת במדינות מתפתחות ודלות אמצעים בהן נבחנה.

### הוויכוח מתמקד במספר נקודות עקרוניות:

#### 1. האם המחקרים האקראיים המבוקרים תקפים?

דעת מיעוט קבעה שבכל המחקרים נמצאו כשלים מהותיים, אולם קשה לקבל גישה ביקורתית מוקצנת המנתחת כל מחקר בתנאי מעבדה, ולא בתנאי שטח רגילים שבהם אמורה הסריקה להתקיים ממילא. בסך הכל נמצאו תוצאות דומות על ידי כעשר קבוצות מחקר מובילות בכל חלקי העולם המערבי, ויש בממצא זה בפני עצמו כדי לתרום לתיקוף האינדיבידואלי של כל מחקר. כל תוצאות מחקרי המקרה-בקהר התצפיתיים הראו כצפוי מגמה זהה של ירידה בתמותה, וכצפוי, לאומדן ירידה בסיכון קיצוני יותר.

#### 2. האם אומדן הירידה בסיכון של 30% הוא ריאלי?

יש הגיון בהערכה כי בתוכניות המתייחסות לאוכלוסיות רחבות היקף, יש לצפות לתוצאה הפחותה מהתוצאה המקסימלית שהתקבלה על ידי המומחים המובילים בעולם בתחום המדובר, ובתנאי ניסוי מדעי מאורגן וממומן היטב. זו הסיבה שמרבית ההערכות בתוכניות הלאומיות בעולם שאפו להגיע לירידה של 20% ולא לירידה בשיעור של 30% בתמותה.

בשנים האחרונות מתנהל דיון סוער לגבי התועלות שבבדיקות סריקה לגילוי סרטן בכלל וסרטן השד בפרט. הדיון ברובו מתמקד לא בשאלת התועלת הנקודתית והקשר לירידה בתמותה מסרטן השד, אלא בשאלת הנזק הנלווה לפעולה, בדיון שיש לקיים עם הנבדקת הפוטנציאלית ביחס להגדרת הצורך האינדיבידואלי שלה בבדיקת הסריקה, ובשאלה האם, בסך הכל, התועלת גדולה מן הנזק.

### התועלת בבדיקת ממוגרפיה

בשורה ארוכה של מחקרים אקראיים מבוקרים שנערכו לאורך תקופה של כ-20 שנה באזורים שונים של העולם, הגיעו למסקנה כמעט אחידה, והיא שבדיקת סריקה על ידי ממוגרפיה יכולה להוביל לירידה משמעותית בתמותה מסרטן השד. המחקרים נבדלו זה מזה בחוזק האפקט שנמצא, בקבוצת הגיל שנבדקה וברוח הזמן בין הבדיקות. הבדל נוסף בין המחקרים בא לידי ביטוי בשאלה האם במחקרים אלה, נבחנה התערבות על ידי טכנולוגיה בודדת בלבד, או על ידי מספר טכנולוגיות. תוצאות המחקרים הללו זכו לתמיכה גם מתוצאות שורה ארוכה של מחקרים תצפיתיים.

הקביעה המדעית המדויקת ביותר שניתן לקבוע בהסתמך על מכלול המאמרים היא, כי בדיקת ממוגרפיה בטכנולוגיות שהיו נהוגות בשנות ה-70-90 במאה הקודמת שבוצעה אחת לשנתיים, בנשים בגיל 50-69 (ללא בידול דרגת סיכון), הובילה בידי המומחים המובילים בתחום בעולם, לירידה של עד 30% בתמותה מסרטן השד, שנצפתה כעשר שנים לאחר התחלת הסריקה. בדיקת שד ידנית על



את נזקי הסריקה ניתן לחלק לשלושה: נזקים פסיכולוגיים, נזקים גופניים הנובעים מבדיקה חיובית שגויה (כולל איבחון יתר) ונזקים גופניים הנובעים מבדיקה שלילית שגויה.

### נזקים פסיכולוגיים

בכל תוכנית הקוראת לאישה לעצור בנקודת זמן מסוימת ולבחון האם מקנן בגופה סרטן, ולעשות זאת באופן חוזר ונשנה, ותוך התייחסות לאיברים שונים בגוף, יש סיכון לנזק נפשי לחלק מהאוכלוסייה, שיש לו קושי להתמודד עם חיפוש המחלה. בנוסף, כ-10% מכלל הנבדקות כיום מקבלות המלצה לבירור נוסף, שכולל בדרך כלל אולטרסאונד בלבד. עם זאת, המלצה כזאת, המעלה חשש שמא יש ממצא חשוד בבדיקה הממוגרפית, יכולה להיות אחראית למתח ניכר שיימשך עד שהבירור יושלם וימצא תקין (אצל 95% מהנשים שלהן הומלץ על בירור נוסף).

### נזקים גופניים הנובעים מבדיקה חיובית שגויה (כולל איבחון יתר)

לבדיקות שבעקבותיהן מתעורר חשד לממאירות המתברר אחר כך כשגוי עלול להיות, מעבר למחיר הפסיכולוגי, גם מחיר גופני שיכול להיות משמעותי. לבדיקות המשך יכולות להיות לא פולשניות (כמו אולטרסאונד או צילומים מיוחדים) אך עלולות להיות גם פולשניות (בדרך כלל ביופסיית TRUCUT) ואפילו לערב ניתוחים מיותרים. החשש העיקרי בקטגוריה זו הוא איבחון גידולים שהפוטנציאל הממאיר שלהם הוא למעשה נמוך. אלו גידולים שלא היו מאובחנים בעתיד לולא התגלו בתוכנית סריקה והגם שהם עונים מורפולוגית על הגדרות ממאירות, לרוב לא פולשנית, הרי התנהגותם הקלינית אינה אגרסיבית והפוטנציאל המטסטטי שלהם הוא אפסי. בתוכנית סריקה יש חשש שנשים תאובחנה עם ממאירות, תעבורנה את הדרך הקשה של האיבחון, הטיפול הכירורגי ואולי אפילו טיפול כימוטרפי או קרינתי כולל המרכיבים הנפשיים של התהליך, כאשר

ללא ממצא גנטי, או ממצא אישי בשד בבדיקות קודמות. בנשים בסיכון גבוה על בסיס גנטי (מוטציות בגנים BRCA) אין כנראה הגיון בביצוע בדיקות סריקה בעזרת ממוגרפיה. הדבר נובע משילוב של גורמים: צורך בבדיקה מגיל צעיר מאד וסמיכות שד גבוהה (הנובעת מנוכחות המוטציה או מהגיל הצעיר) ורגישות יתר לקרינה (בשל אופי המוטציה הגנטית), שאף נקלטת ביתר, בשד הסמיך, ובמיוחד לאור מספר הרב של הבדיקות התקופתיות הצפויות לאשה הנמצאת בסיכון גבוה במהלך חייה.

בנשים נשאיות מומלץ לבצע בדיקות MRI שנתיות החל מגיל 30, אלא אם יש סיבה להקדימן. לבדיקות אולטרסאונד ובדיקות ידניות אין תועלת מוכרת בנשים אלו. בנשים עם סיפור משפחתי של סרטן השד וללא מוטציה גנטית, מומלץ להתחיל בבדיקת ממוגרפיה שנתית בגיל 40. בהיעדר עדות מדעית מחקרית מבוססת, ההמלצה על הקדמת גיל התחלת הבדיקה והגברת האינטנסיביות שלה על "דעת מומחים" בלבד, מתבססת על ההסתברות הגבוהה יותר לממצאים בנשים אלו. נשים שאצלן נמצא ממצא קודם של דיספלזיה או פירואדנומה חוזרת או מרובה, תבצענה סריקה בטכנולוגיה ובתדירות לפי החלטה קלינית פרטנית.

### הנזקים האפשריים

בשנים האחרונות הוסבה תשומת לב ניכרת לצד האפל יותר של הערכת תוכניות סריקה והתערבויות אוכלוסייתיות אחרות. בכל המלצה לפעולה אוכלוסייתית יש, במידה מסוימת, משום ביטול טובת הפרט בפני טובת הכלל. בקרב כחצי מיליון הנבדקות בממוגרפיה בשנה בישראל תתגלנה בשנה נתונה "רק" כ-4,000 נשים עם סרטן (שחיהן של מספר משמעותי מהן יינצלו עקב הבדיקה), כלומר לכאורה 496,000 נשים נבדקו לריק.

מול תועלת. שיקול זה נסמך על מספר הנבדקות הצפוי, על שיעור הגידולים הצפוי ועל תוחלת החיים הצפויה. לגבי נשים בגילאי 40-49, יש עדות במחקרים בודדים לאפשרות של ירידה בתמותה, אך על מנת לממשה יש לסרוק אוכלוסיית נשים גדולה במיוחד תוך גילוי מספר גידולים קטן במיוחד (רק כרבע ממקרי סרטן השד הלא תורשתי מופיעים לפני גיל 50) - כלומר, יש פער גדול מאד בין מספר הנבדקות ומספר המפיקות תועלת מהבדיקה. למען הדיוק המדעי יש לציין שגיל החיתוך של 50 שנה נקבע מלאכותית, וככל הנראה תועלות זהות תתקבלנה אם תכללנה בתהליך הסריקה נשים כבר מגיל 48, למשל. יש קשר בין גיל הנבדקת לסמיכות השד כאשר בקרב נשים צעירות מאוד יש סמיכות שד גבוהה המגבילה את השימוש בממוגרפיה ככלי גילוי מוקדם אפקטיבי, ומשפיעה גם על כמות הקרינה הנספגת בשד, ולכן מקובל להימנע מבדיקה זו מתחת לגיל 40. בנשים מעל גיל 70 יש שיעור תחלואה גבוה, גידולים המוזנחים לעיתים בשל חוסר תשומת לב - מסיבה זו יש לסריקה פוטנציאל חיובי. עם זאת, בגיל המבוגר מתערבת שאלת תוחלת החיים הצפויה בשל נוכחות של מחלות אחרות שיכולות להיות מקצרות חיים או מרעות את איכות החיים, במיוחד כאשר אפקט הבדיקה צפוי להופיע כעשר שנים לאחר הביצוע, ולכן לעיתים בגבול תוחלת החיים הצפויה. בישראל נקבע גיל חיתוך של 74 שנה המאפשר להרחיב את חלון התועלת בהתחשב בתוחלת החיים הארוכה יחסית של האישה הישראלית.

### 4. האם יש לצפות לתועלת דומה בנשים

#### בסיכון גבוה?

המידע לגבי מקומה של הממוגרפיה בנשים הנמצאות בסיכון גבוה הוא דל. סיכון גבוה יכול לנבוע ממצב של נשאות גנטית, מסיפור של סרטן משפחתי





בין מדינות שונות בעולם, הרי שבכל המדינות המקיימות תוכניות סריקה הוחלט להמשיך בקיומן גם לאחר הערכת אומדני הנזק. השינוי העיקרי בגישת התוכניות הלאומיות (ובכללן התוכנית הישראלית) ביידוע האישה על הנזקים האפשריים למרות הקושי באומדן היחס בין תועלת לנזק.

### מה נאמר לנשים בקבוצת היעד לסריקה?

גישת השיטוף היא גישה מודרנית שהפכת מקובלת יותר ויותר במערכת הבריאות בעולם. לפי גישה זו יש לתת לאישה מידע על היקף התועלת ועל היקף הנזק הצפויים לקבוצה (מאחר שאין מידע כזה עבור הפרט המסוים) על מנת שתוכל לקבל החלטה פרטנית אם יש לה עניין לקחת חלק בתוכנית הסריקה ולהיבדק.

הקושי העיקרי בגישה זו הוא שבהיעדר דרך לכימות הנזק מול כימות התועלת, ובהתקיים ויכוח מקצועי נמרץ בין אנשי מקצוע שעיסוקם בתחום הסריקה, אנחנו מטילים את האישה למעגל מקבלי ההחלטות בלי כלים מספיקים או מתאימים לקבלת ההחלטה, ובמידה לא מועטה של חוסר הגינות. במצב כזה של הטלת כובד ההחלטה על כתפי הנשים יש חשש שתפיסות בריאות ודפוסי אישיות יכתיבו את ההחלטה במקום הנסיון למדידה אובייקטיבית של התועלת הצפויה (כמו 25% מהנשים בסקר שדורשות שערך הנזק האפשרי, יהיה אפס מוחלט על מנת להיכלל בסריקה).

נראה שאין מנוס למקבלי ההחלטות הלאומיים מלקבל החלטת מדיניות המבוססת על מיטב שיפוטם המקצועי והאובייקטיבי להציג לנשים בקבוצת היעד, לציין את האפשרות לנזק בהיקף שנאמד כנמוך מהיקף התועלת (שהרי אחרת לא הייתה מתקבלת החלטה לקיים את הסריקה) ולהמליץ לנשים אם לבטוח בשיקול הדעת של מקבלי ההחלטות, תוך מתן אוטונומיה לנשים להחליט שלא להיבדק.

הגילוי (שיעור הגילוי, גודל הגידול המתגלה) וגם את הקטנת הנזקים על ידי שמירה על שיעורי קריאה חוזרת נמוכים ושיעור איבחון גידולים לא פולשניים בגבול נורמה בינלאומית מקובלת (כ-15% מכלל הגידולים המתגלים בסריקה פוסט-מנופאוזלית).

כאמור, התועלת בסריקה ממוגרפית איכותית בנשים פוסט-מנופאוזליות הֶנְכָּה, ותרומתה להורדת התמותה מסרטן השד היא כ-10%-15% בתוכניות סריקה אוכלוסייתיות. המאזן תלוי אם כן באופן בו מחשבים את שיעור גילוי-היתר, וכימות הנזקים האפשריים בסריקה, במונחי שנות חיים איכותיות. בהקשר זה נמצא את מתנגדי הסריקה באירופה ובארה"ב מחמירים מאד את אומדני הנזק (שהם אומדנים מחושבים מתימטית ולא ניתנים לזיהוי פיזי), ואילו תומכי הסריקה בעולם מקטינים או מבטלים את אומדני הנזק. בסקר אחד נמצא כי כ-50% מהנשים היו מוכנות לסבול מצב של 0 גידולים או גידול אחד באיבחון יתר, מול כל מקרה של מוות שנמנע, בעוד כ-30% מהנשים היו מוכנות ל-5-10 גידולים באיבחון יתר מול כל מקרה מוות שנמנע ו-20% מהנשים אף ליחס תועלת/נזק - גרוע יותר. מכאן שאין גישה העונה לרצון כולן.

חשוב לציין שיחס התועלת לנזק תלוי גם במדינה בה מתבצעת הסריקה. בארה"ב למשל מקובלים שיעורי גילוי סרטן של כ-3/1000 נבדקות לבנות (לעומת 4.5/1000 בישראל), שיעורי בדיקות נוספות/קריאה חוזרת של כ-20% (לעומת כ-10% בישראל), ושיעורי DCIS של עד 30% מכלל הגילוי בנסרקות (לעומת כ-15% בישראל). נתוני ישראל עומדים בסטנדרט התוכניות הלאומיות העולמי בצורה טובה בהרבה לעומת נתוני ארה"ב ולפיכך הסיכון לנזק שיהיה גדול מהתועלת בישראל, נמוך בהרבה, למשל, מאשר בארה"ב. למרות הבדלים בין מערכת הבריאות ותפיסת תהליך האיבחון בסריקה

אם לא היו נסרקות לא היו סובלות אי-פעם, סימפטומטית, מהגידול שהתגלה, וכמובן שתוחלת החיים שלהן לא הייתה מושפעת מאי-גילוי הגידול הזה. הדרך להעריך את היקף הגידולים הלא רלבנטיים היא מתמטית מורכבת, משום שנכון להיום טרם זוהו מאפיינים גנוטיפיים או פנוטיפיים אשר יבדלו אותם מגידולים אחרים, ובעיקר לא בשלב האיבחון הרדיולוגי.

### נזקים גופניים הנובעים מבדיקה שלילית שגויה

לבדיקות שפורשו כתקינות בעוד שבצד השני שליליות-שגויות, יש השפעה שלילית נוספת מאחר שמשמעותן איחור באבחנה אשר עלול להיות בעל חשיבות קלינית. עם זאת, רוב הגידולים הממאירים צומחים באיטיות, ומרווחי הבדיקה מחושבים כך שחוסר זיהוי של גידול מוקדם בבדיקה נוכחית וזיהוי בבדיקה התקופתית הבאה (שנתיים בנשים פוסט-מנופאוזליות), לא ישנה מהותית את גודל הגידול ואת פוטנציאל הריפוי שלו. הסיכון קיים בעיקר בנשים אשר מקבלות תחושת ביטחון שגויה שבעקבותיה הן עלולות להחליט שלא לשמור על מרווחי הבדיקה המומלצים, "לדלג" על בדיקה, ובכך להיכנס לחלון סיכון משמעותי.

### מאזן הכוחות

יש לפיכך חשיבות רבה לבחון את מאזן הכוחות בין העשייה החיובית של תוכנית סריקה לבין הפוטנציאל לנזקים בתוכנית כזאת. מאחר שהתועלות בסריקה הממוגרפית מחד, והפוטנציאל לנזק מאידך, ידועים ומקובלים על הכל, מתנהל עיקר הויכוח על ממדי התועלת וממדי הנזק ועל הדרכים להשוות בין תועלת של מניעת מוות לעומת נזק של מתן כימותרפיה מיותרת, על כל הכרוך בכך גופנית ונפשית. כדי לשמור על מאזן חיובי יש חשיבות קריטית להפעלת מערך בקרת איכות קפדני המבטיח גם את צד



# יעילות סריקה לאומית מבוקרת בממוגרפיה - הניסיון הישראלי - סקירה היסטורית

מירי זיו<sup>1</sup>, ד"ר ליטל קינן-בוקר<sup>2</sup>, פרופי אליעזר רובינזון<sup>3</sup>  
<sup>1</sup> מנכ"ל האגודה למלחמה בסרטן, <sup>2</sup> סגנית מנהלת המרכז הלאומי לבקרת מחלות, משרד הבריאות, <sup>3</sup> יו"ר האגודה למלחמה בסרטן

## רקע

בשנים האחרונות פורסמו מאמרים רבים המעלים ספק לגבי יעילות הסריקה בממוגרפיה להפחתת התמותה מסרטן השד [1,2,3,4]. במאמר ננסה להדגים כיצד הניסיון הישראלי מצביע על יעילות הסריקה בממוגרפיה, שבא לידי ביטוי בתוכנית סריקה לאומית מבוקרת, שיזמה האגודה למלחמה בסרטן (האגודה) בסוף שנות ה-80.

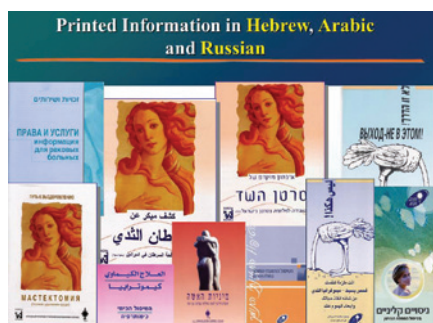
סרטן השד, הוא מחלת הסרטן השכיחה ביותר בישראל. מדי שנה מאובחנות כ-4,500 נשים. בשנת 2010 על פי רישום הסרטן הלאומי, ההיארעות היתה בשיעור של 91.6 למאה אלף יהודיות, ו-53.9 למאה אלף ערביות [5]. האגודה למלחמה בסרטן, כגוף שיעודו - הפחתת התחלואה והתמותה מסרטן בישראל, מיקדה רבות מפעילויותיה בקידום המאבק הכוללני בסרטן השד - החל מקידום המחקר, דרכי המניעה, האבחון המוקדם ושיפור דרכי הטיפול והשיקום של החולות והמחלימות.

במאמר זה נתמקד בפעילויות ביחס לקידום האבחון המוקדם של סרטן השד בישראל.

החל משנות ה-60 האגודה למלחמה בסרטן הפעילה רשת תחנות לאבחון מוקדם של סרטן השד ברחבי ישראל. בשנות ה-80 פעלו כ-80 תחנות כאלה, שאוישו ע"י כירורגים ורופאים אחרים המיומנים בבדיקות שד ידניות. בכל בתי-החולים פעלו תחנות כאלה במימון האגודה, וברחבי הארץ פעלו בצמוד לסניפי האגודה למלחמה בסרטן, תחנות שאוישו ע"י רופאים מתנדבים. במהלך כ-30 שנות פעילותן של תחנות אלה, שיעורי

התמותה מסרטן השד לא השתנו, וההערכות שביצע לבקשת האגודה, האפידמיולוג, ד"ר סלייטר, לא הצביעו על תועלת ממשית כלשהי למאמץ זה.

בתחילת שנות ה-80 הוטל על מירי זיו, ליישם תוכנית הדרכה לבדיקה עצמית ברחבי ישראל. יחד עם כירורגים שצורפו אליה, לפחות אחת לשבוע, ממחלקתו של פרופ' רוני רוזין ז"ל, ששימש כיועץ האגודה לאבחון מוקדם, נערכו ברחבי הארץ ימי עיון לרופאי משפחה - להם הבהירו את חשיבות האבחון המוקדם וריענו את ידיעותיהם וכישריהם ביחס לביצוע בדיקות שד ידניות. במקביל, נערכו סדנאות לאחיות, כדי שהן תדרכנה ותלמדנה את המטופלות שלהן. הן גם קיבלו הדרכה והדגמה של טכניקת הבדיקה העצמית, שבאותה עת רווחה הדעה שבכוחה לאפשר אבחון מוקדם של סרטן השד. מאז בוצעו 2 מחקרים מבוקרים גדולים [6,7] שמצאו כי אין תועלת להוראת ביצוע הטכניקה לבדיקה עצמית. כיום בקהילה האירופאית ממליצים שלא לעודד נשים לבצע [8] וכן גם ב-USPTF [9].



תמונה מס. 1

הופק חומר הסברה (תמונה מס. 1), וקמפיין בטלוויזיה ובעיתונות, והועבר המסר של חשיבות האבחון המוקדם שבכוחו להביא לסיכויי ריפוי גבוהים. אלפי סדנאות נערכו ברחבי הארץ, בשיתוף כל קופות החולים. אכן, מיתוסים הופרכו, נשים התחילו להפנים שגש אינו בהכרח סרטן, וסרטן אינו בהכרח גזר דין מוות.



תמונה מס. 2

בעזרת מתנדבות "יד-להחלמה" (תמונה מס. 2) של האגודה למלחמה בסרטן - נשים שהתמודדו עם סרטן השד, והודרכו לסייע לחברותיהן שזה עתה אובחנו - הצליחה האגודה לכלול באמצעי התקשורת, סיפורי התמודדות עם מחלת סרטן השד, תוך הדגשת חשיבות האבחון המוקדם, ושבירת "קשר השתיקה" שרווח באותה עת, לפיו לא מדברים על "המחלה" ולא נוקבים בשמה.

כאחראית על ההסברה וההדרכה זכורה לזיו שיחת הטלפון של אישה שהתקשרה בהתרגשות לספר, שבזכות התשדיר בנושא בטלוויזיה, הוסר "ענן כבד" מעל ראשה. לדבריה מזה כשנה הרגישה גוש והחליטה שלא לספר לאף אחד, מכיוון שהייתה בטוחה



מיד לאחר מכן נערכו מספר סדנאות אינטנסיביות בהשתתפות פרופ' אדוארד סיקלס ופרופ' דניאל קופנס מהמרכז הרפואי של הארוורד, לרדיולוגים מרחבי הארץ, כדי להכשיר אותם באבחון צילומי סריקה בממוגרפיה.

עד אז הרדיולוגים בישראל היו מיומנים רק בפענוח צילום הממוגרפיה ככלי לאבחון ממצאים שאותרו. עשרות רדיולוגים השתתפו בסדנאות, ובמקביל טכנאיות מיומנות באדיבות חברת General Electric (ממנה רכשה האגודה את מכשירי הממוגרפיה החדשים) עברו בין מכוני הממוגרפיה והדריכו, "בהדגמה חיה", את הדרך הנכונה למיקום השד להשגת בדיקה מיטבית, כמו גם כיצד לבצע את בדיקות בקרת האיכות היומיות והתקופתיות של המכשור.



תמונה מס. 3

רק כשהושלם תהליך זה, החלה האגודה בקמפיין לציבור הנשים שהבהיר את חשיבות הבדיקה (תמונה מס. 3). משרד הבריאות נענה להמלצת האגודה והורה לכל קופות החולים לזמן בכתב את כל הנשים מעל גיל 50 ועד לגיל 75, אחת לשנתיים, לבדיקות חיסום. (נשים בסיכון גבוה זכאיות לבדיקה אחת לשנה מגיל 40, או מוקדם יותר עפ"י המלצת הרופא. בהמשך, נכללה לנשאיות גם בדיקת M.R.I.). כמה שנים לאחר מכן, משרד הבריאות כלל את הבדיקה כחלק ממדדי האיכות על פיהם מנטרות הקופות.

הקמפיין לווה בתוכנית הערכה, עפ"י הנחיות הקהילה האירופאית ולשם כך האגודה גייסה את האפידמיולוג פרופי גד רנטט שמונה פורמלית ע"י ד"ר ברלוביץ ששימש אז כראש

הממוגרפיה שפעלו באותה עת, בעיקר במסגרת בתי-החולים. הסתבר שהאגודה "עלתה" על נקודה רגישה - למשרד הבריאות לא היה המכשור הנדרש לבדיקת תקינות מכשירי הממוגרפיה, ולכן גם לא היה לגביהם כל מידע. במקום לצאת בכותרות לעיתונות ביחס למחדל שנתגלה, האגודה בחרה להגיע להסדר עם הנהלת משרד הבריאות לפיו, האגודה תממן סקר בסיס ביחס ל-20 מכוני הממוגרפיה הקיימים ותרכוש עבור משרד-הבריאות את המכשור הנדרש לבדיקתם, ובמקביל, משרד הבריאות התחייב ליישם מיידית את מסקנות מחקר הבסיס, ולחייב את המכונים מאותה עת להיבדק עפ"י הנחיות ה-ACR.

יום לאחר שהתקבלו תוצאות בדיקות הבסיס, ניתנה הוראה ע"י מנכ"ל משרד הבריאות דאז, פרופ' משה משיח, לסגור 5 יחידות ממוגרפיה [13]. הסתבר שלחלקן היו שיעורי קרינה גבוהים ביותר, שוודאי אינם מתאימים לאבחון נשים בריאות. מדובר במכשירי ממוגרפיה שהיו ממוקמים בבתי-חולים גדולים. כאמור, האגודה עדיין לא החלה בקריאה לנשים ללכת להיבדק, כך שרק נשים מעטות נבדקו במכשירים אלה (כתוצאה מממצא חשוד שנמוש, וכד').

יו"ר מבצע ההתרמה השנתי של האגודה באותה שנה (1989) ליאון רקנאטי (מאז סגן יו"ר האגודה) קיבל על עצמו את המשימה לרכוש מכשירי ממוגרפיה חדשים, במקום אלו שהושבתו. האתגר שהוא הציב לעצמו הושג ולמעשה נרכשו 8 מכשירים חדשים בעזרת התרומות שגייס. המהלכים של האגודה בנושא, מוזכרים בדו"ח מבקר המדינה שבמסגרת הדיווח שלו על משרד הבריאות, ציין את פעילות האגודה למלחמה בסרטן בנושא [נספח א'].

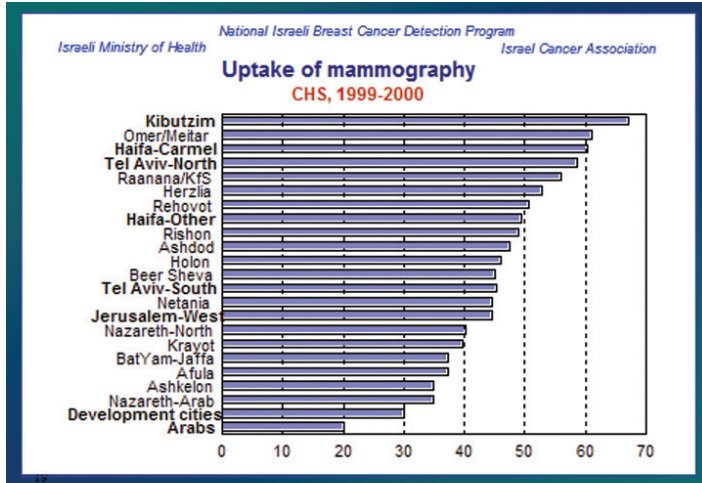
בשלב זה דאגה האגודה גם לעדכון מובילי דעה מבין אנשי המקצוע ביחס לחשיבות הבדיקה, וערכה יום עיון לכירורגים, לאונקולוגים ולרופאי משפחה בכירים, בהשתתפות פרופ' אדוארד סיקלס - רדיולוג מ-UCSF (University of California, San Francisco).

כי ממילא נגזר דינה למות, ואין לה עניין לסבול מהטיפולים במחלה. מאז לא חייתה ממש, לדבריה, אלא תפקדה מיום ליום עד שצפתה בתשדיר, ובפעם הראשונה שמעה על אפשרויות של ריפוי מהמחלה, לכן אזרה אומץ ופנתה לרופא, והוא שאב לה ציסטה שפירה, ובכמה דקות, נעלם "הענן" שהעיב על חייה.

כלומר, הפעילות האינטנסיבית שיזמה האגודה, שיפרה את המודעות לחשיבות האבחון המוקדם, והפריכה מיתוסים, אך הנתונים ברמה הלאומית לא השתנו, לא היה שיפור בשיעורי המאובחנות מוקדם יותר, ולא חל שינוי משמעותי בשיעורי התמותה.

ב-1987 בכינוס אליו הוזמנה זיו על ידי ה-ACS (American Cancer Society) בנושא: Cancer Prevention & Early Detection, דווחו הממצאים הראשונים שהוכיחו, במחקרים מבוקרים, את יעילות הסריקה בממוגרפיה [10, 11, 12]. ההמלצה הייתה לקיים סריקה ארצית מבוקרת.

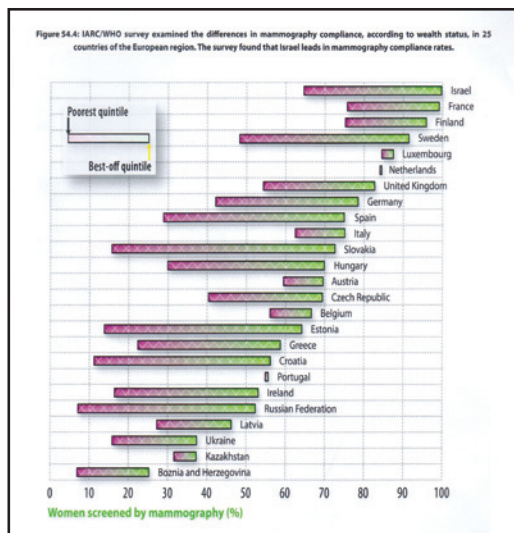
דווח גם על PILOT שנערך ע"י ACS באזור לוס-אנג'לס. בהתייעצות איתם ההמלצה הייתה לקיים בקרה של המכשור במכוני הממוגרפיה, על פי עקרונות ה-ACR (American College Of Radiology) לפני שמפנים אליהם את הנשים לבדיקה. על בסיס המידע המעודכן ובעידודו של פרופ' רוני רוזין ז"ל ופרופ' נתן טריינין ז"ל שעמד בראש הוועדה לגילוי מוקדם באגודה, התקבלה בהנהלת האגודה ההחלטה ליזום בישראל תוכנית סריקה ארצית בממוגרפיה. נקבעה לפרופ' רוזין ולזיו פגישה עם מנכ"ל משרד הבריאות והתגובה הראשונה לרעיון הייתה, שהנושא לא נמצא כרגע בסדר העדיפויות של משרד הבריאות, יש מחסור חמור בתקציב המשרד, אין מספיק רדיולוגים ופתולוגים בישראל וכד'. הנהלת האגודה הודיעה להנהלת המשרד שהיא רואה עצמה מחוייבת לעדכן את נשות ישראל ביחס לאפשרות להסרק בבדיקה שהוכחה כיעילה לגילוי מוקדם, ולהפחתת התמותה מסרטן השד. האגודה ביקשה רק לדעת, על בסיס ההמלצות מארה"ב, מה מצבן של 20 יחידות



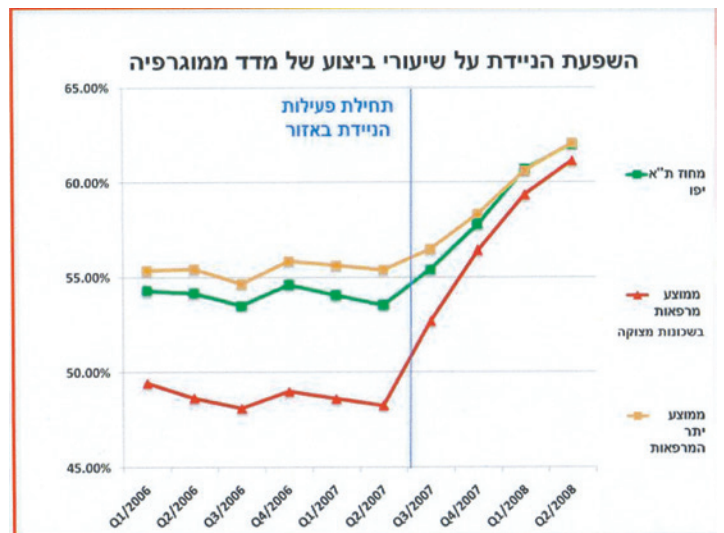
גרף מס. 1

מינהל הרפואה, כ"רופא ממשלתי" עפ"י סעיף 29 א' לפקודת בריאות העם של משרד הבריאות. עלויות תוכנית ההערכה הכוללנית שבוצעה על ידו, מומנו מאז 1992 ועד סוף 2013, על ידי האגודה למלחמה בסרטן (מדובר בהשקעה של למעלה מ-6 מיליון ₪).

מתוך נתוני התוכנית הסתבר, שיש הבדלים משמעותיים בשיעורי היענות בין מגזרים שונים באוכלוסייה, כמו גם בפריפריות גיאוגרפיות וחברתיות (גרף מס. 1). כך למשל, בשכונת היוקרה עומר, שליד באר-שבע שיעורי היענות היו גבוהים, לעומת שיעורים נמוכים מאד בשכונה בבאר-שבע, המאופיינת בתושבים מסטטוס סוציו-אקונומי נמוך.



גרף מס. 3



גרף מס. 2 [מקור מס. 14]

WHO (ארגון הבריאות העולמי) במקום ראשון מבחינת שיעורי היענות, תוך כדי צמצום פערים (גרף מס' 3).

ב-2010 דווח על צמצום נוסף בפערים [15] וב-2011 פרופ' רנרט דיווח על ביטול מוחלט של ההבדלים בשיעורי היענות לסריקה בממוגרפיה, בין נשים ערביות לבין יהודיות בישראל.



תמונה מס. 4

בשנים הראשונות הנשים היהודיות נענו מהר יותר לקריאה להיבדק ולכן כבר ב-2010 דווח על ירידה של כ-25% בשיעורי התמותה בין השנים 1998 ל-2010 (מ-23.6 ל-100 אלף ב-1998, ל-17.1 ל-100 אלף ב-2010) [16].

מס. 4), וזו אכן נרכשה בעיקר בסיוע תרומות של בני גאון ז"ל ששימש באותה עת כיו"ר מבצע "הקס בדלת", ולאחר מכן, עד לפטירתו, כנשיא האגודה. בזכות פעילותה של הניידת, ישראל הוצבה ע"י אזור אירופה של

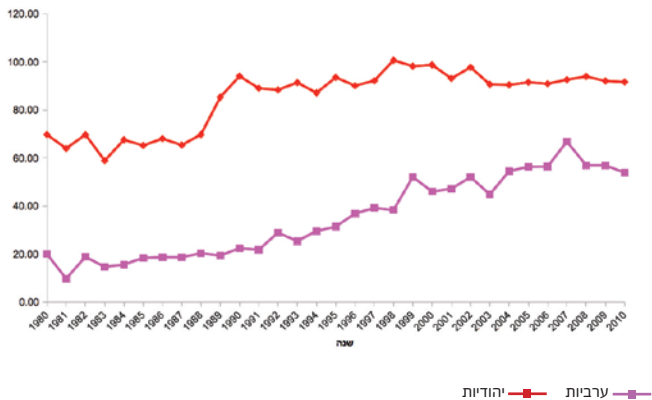
כלומר הסתבר, שלמרות שהבדיקה ניתנת בחינם, ישנן אוכלוסיות שחשוב להנגיש אליהן את השירות. מדובר במיוחד בכפרים ערביים, בפריפריות גיאוגרפיות וחברתיות, בהן ריכוז של נשים שפחות מודעות לחשיבות הבדיקה.

דוגמה לכך ניתנה בפועל במחוז תל-אביב של שירותי בריאות כללית, שעפ"י הנתונים, ב-8 מרפאות ביפו ובת-ים היו שיעורי היענות נמוכים משמעותית מממוצע המחוז, ובעזרת הניידת שנרכשה (כמפורט בהמשך) ופעילות משולבת של הצוות, הפער נסגר [14].

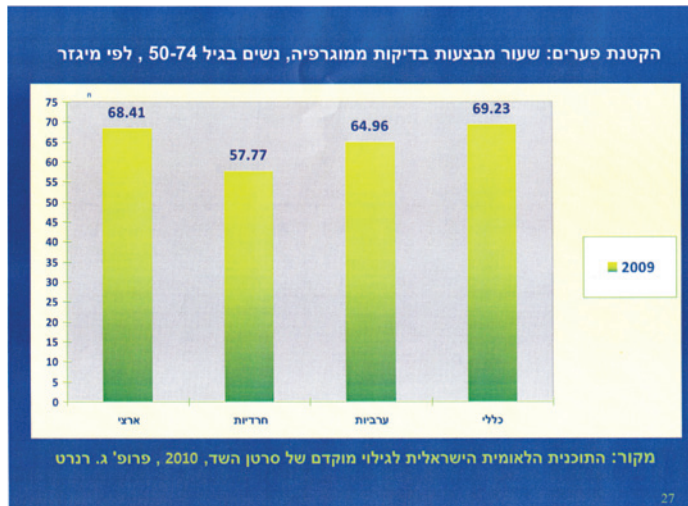
כאמור, הנהלת האגודה החליטה על הצורך ברכישת ניידת הממוגרפיה - מיכל (תמונה



היארעות של סרטן שד חודרני בנשים בישראל לפי קבוצת אוכלוסייה, 1980-2010



גרף מס. 5 [מקור מס. 16]



גרף מס. 4 [מקור מס. 15]

לטיפול זה, בעבר הן שרדו פחות, כי הן אובחנו בשלב מאוחר יותר של המחלה, המאפשר שיעורי ריפוי נמוכים. רק כאשר הנשים הערביות הגיעו לשיעורי היענות גבוהים לסריקה, כלומר הן אובחנו בזמן, וטופלו בזמן, **אנחנו רואים, גם אצלן ירידה משמעותית בתמותה.**

**לסיכום** - במקביל לשיפור בדרכי הטיפול, הניסיון בישראל, שימש במידה רבה, "כמעבדה" לבדיקת יעילות דרכי האבחון. המאמצים שנעשו ביוזמת האגודה למלחמה בסרטן במהלך השנים להפעלת עשרות תחנות לבדיקה ידנית של השד, ולהדרכה לבצוע בדיקה עצמית, אמנם שיפרו את המודעות לנושא, והפריכו מיתוסים ותפיסות מוטעות, אך לא הביאו לתוצאות של ממש. מאידך, תוכנית הסריקה בממוגרפיה שיזמה האגודה למלחמה בסרטן, המופעלת מאז עם משרד הבריאות ובשיתוף כל קופות-החולים, הובילה להשגת היעד של הורדת התמותה מסרטן השד בישראל.

התהליך שחל בקרב הערביות בישראל, מצביע על העובדה שרק לאחר ששופרו שיעורי ההיענות שלהן לבדיקה, והן אובחנו בשלב מוקדם, גם הן זכו לשיפור משמעותי בשיעורי ההישרדות שלהן, והחשוב מכל, רק אז חלה גם בקרב הנשים הערביות הפחתה משמעותית ביותר בשיעורי התמותה שלהן מהמחלה.

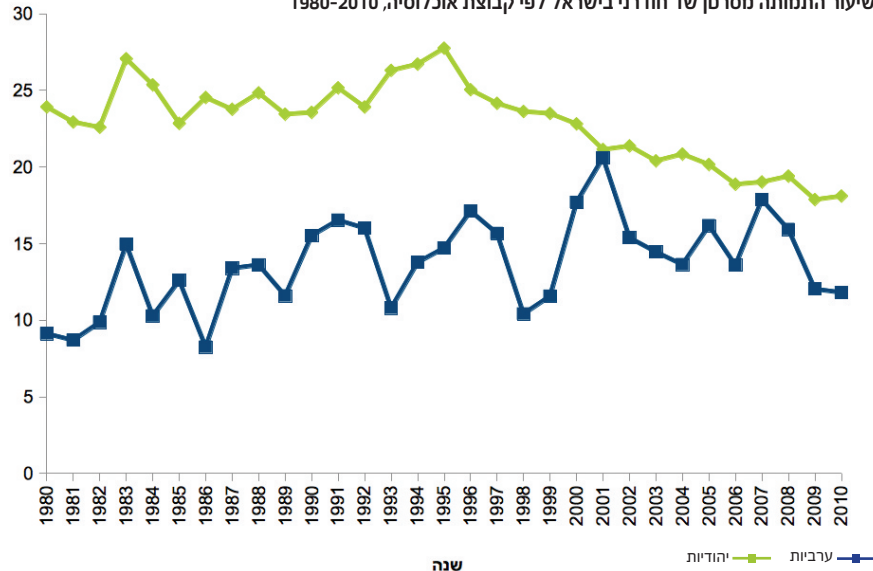
אלף ב-2010 עליה זו נובעת, כנראה, משינוי בסגנון החיים של הנשים הערביות - הן יולדות מאוחר יותר, יולדות פחות ילדים, מניקות פחות, משמינות יותר, עסוקות פחות בפעילות פיזית וכד'. רק ב-2011, לאחר שהנשים הערביות הגיעו לשיעור היענות זהה לזה של היהודיות, דווח כי לראשונה חלה ירידה בתמותה בקרב הערביות, משיעור של 20.6 למאה אלף ב-2001, ל-11.8 למאה אלף ב-2010 [16].

כלומר, למרות שהנשים הערביות זוכות

כידוע, בישראל כל האוכלוסייה מבוטחת וזכאית לכל התרופות והפרוצדורות הכלולות בסל השירותים. נשים יהודיות וערביות שאובחנו בסרטן השד, זכות לאותו טיפול, על ידי אותו צוות רפואי ובאותם בתי-חולים.

למרות זאת, עפ"י דווחי הלשכה המרכזית לסטטיסטיקה, ורישום הסרטן הלאומי, שיעורי התמותה של נשים ערביות עלו בין 1980 ל-2000. זאת במקביל לעליה בשיעורי ההיארעות בקרב הערביות, שעלו פי 2 ויותר: מ-22.5 למאה אלף ב-1990, ל-53.9 למאה

שיעור התמותה מסרטן שד חודרני בישראל לפי קבוצת אוכלוסייה, 1980-2010



גרף מס. 6 [מקור מס. 16]



## רשימת ספרות

- Raftery J, Chorozoglou M, Possible net harms of breast cancer screening: updated modelling of Forrest report. *BMJ*. 2011; Dec 8;343:d7627
- Marmot MG, et al. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *BJC* 2013;Jun 11;108(11):2205-40
- Independent UK Panel on Breast Cancer Screening, The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet*. 2012; Nov 17;380(9855):1778-86
- Autier P, et al. Breast cancer screening: the questions answered, *Nat Rev Clin Oncol* 2012; Oct;9(10):599-605
- אירנה ליפשיץ, יהודית פישלר, ריטה דיכטיאר, ד"ר ליטל בוקר-קינן, הרישום הלאומי לסרטן והמרכז הלאומי לבקרת מחלות, משרד הבריאות, אוקטובר 2012.
- Semiglazov V, et al. Interim results of a randomized study of self-examination for early detection of breast cancer. *Vopr Onkol*. 1999;45(3):265-71.
- Thomas, et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: methodology and preliminary results. *J Natl Cancer Inst*. 1997; Mar 5;89(5):339-340.
- McCready T, Breast self-examination and breast awareness: a literature review. *J Clin Nurs*. 2005; May;14(5):570-8.
- Screening for Breast Cancer, U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF), Release Date: November 2009, Updated: December 2009
- Tabár L, et al. Significant reduction in advanced breast cancer. Results of the first seven years of mammography screening in Kopparberg, Sweden. *Diagn Imaging Clin Med*. 1985; 54(3-4):158-64.
- Shapiro S, The status of breast cancer screening: a quarter of a century of research. *World J Surg*. 1989; Jan-Feb;13(1):9-18.
- Shapiro S, Periodic screening for breast cancer: the HIP Randomized Controlled Trial. *Health Insurance Plan. J Natl Cancer Inst Monogr*. 1997; (22):27-30.
- דו"ח מבקר במדינה, דו"ח שנתי 46 לשנת 1995 עמ' 229-234.
- ד"ר חנה שוורצמן, כינוס 'איגוד רופאי בריאות הציבור, רופאי המשפחה והאונקולוגים, נובמבר 2008.
- פרופ' נד רנט, התכנית הלאומית התוכנית הלאומית לגילוי סרטן השד בישראל, משרד הבריאות והאגודה למלחמה בסרטן, 2010.
- אירנה ליפשיץ, יהודית פישלר, ריטה דיכטיאר, ד"ר ליטל קינן בוקר, סרטן השד בנשים בישראל; עידכון נתוני תחלואה ותמותה, הרישום הלאומי לסרטן, המרכז הלאומי לבקרת מחלות, משרד הבריאות, אוקטובר 2013.

## נספח א'

מסוים. האגודה מימנה את רכישתם של 8 מכשירי ממוגרפיה חדישים, והשתתפה במימון רכישתם של עוד 3 מכשירים למוסדות רפואה ציבוריים ברחבי הארץ. כמו כן החלה במסע הסברה נרחב כדי ליידיע את ציבור הנשים בנושא. בארבע השנים האחרונות ארגנה האגודה ומימנה גם סדנאות לרדיולוגים ולטכנאים העוסקים בממוגרפיה, בהשתתפות מומחים ידועי שם מרחבי העולם.

אמינותו ואי התאמתו לתקן הקרינה הנדרש. כן הועלו ליקויים בנהולי הפעלה וברמת ההכשרה של מפעילי המכשירים. בעקבות ממצאי הסקר הורה המשרד לסגור חמישה מכונים... "במחצית השנייה של שנת 1991 החלה האגודה למלחמה בסרטן (להלן - האגודה) להפעיל תכנית סריקה ארצית לגילוי מוקדם של סרטן השד, שבמסגרתה עושים ממוגרפיה בפרקי זמן קבועים, בנשים מגיל

דו"ח מבקר במדינה, דו"ח שנתי 46 לשנת 1995 עמ' 229-234: "בתחילת 1989 נעשה, ביוזמת האגודה למלחמה בסרטן ובמימונה, סקר לבדיקת התאמתם של מכוני הממוגרפיה לסטנדרטים הנדרשים בדבר איכות הבדיקה - רמת מכשירי הממוגרפיה ונהולי הפעלתם. הועלו ליקויים חמורים שבעטיים נחשפו נשים במהלך הבדיקה לקרינת יתר. הליקויים שהועלו היו: תחזוקה בלתי נאותה של המכשיר, אי



# הקשר ההורמונלי של סרטן השד

## ד"ר איתן פאר

מנהל מרפאת גיל המעבר, הקריה הרפואית לבריאות האדם רמב"ם, חיפה, מכבי שירותי בריאות חיפה

### מבוא

כשני שלישים מהתאים הסרטניים בשד מכילים קולטנים להורמוני המין אסטרוגן ופרוגסטרון. בתרבויות בתנאי מעבדה נמצא שתוספת של פרוגסטרון בלבד מאיצה את קצב חלוקת תאים אלו. בהתאם לממצאים אלה, הטיפול ההורמונלי הניתן כיום לנשים בגיל המעבר מותאם למצבן באופן ספציפי. למסקנות אלה הגיעו החוקרים אחרי שורה ארוכה של מחקרים ועבודות שונות (פירוט חלק מהם בהמשך המאמר).

הטיפול ההורמונלי בנשים בתקופת המנופאזה צבר תאוצה עצומה בשנות השמונים והתשעים של המאה הקודמת, זאת מאחר שיעילותו הוכחה בתחומים רבים ביניהם, מניעה או הקלה על תופעות הלוואי המתרחשות בגיל המעבר, כגון גלי חום, הפרעות שינה, מצבים דיכאוניים ועוד. כתוצאה ממחסור בהורמונים.

הטיפול ההורמונלי מסייע בעיכוב תהליכי הזדקנות של העור, מניעת השמנה אנדרוגנית (בטנית), הקלה על כאבים בפרקים ובגב התחתון, מניעת ניוון רקמות אלסטיות בכלי דם (ועלייה בלחץ דם עקב כך) בנרתיק, ובשלפוחית השתן (יובש בנרתיק), דלקות שתן חוזרות ונשנות, בעיות בשליטה על שלפוחית השתן (נוקטוריה), מניעת אוסטיאופורוזיס, האטה ניכרת במחלת אלצהיימר ואפילו הפחתה בהתקפי לב ותעוקה קרדיאלית.

יעילות הטיפול ההורמונלי ויתרונותיו התערערו בצורה משמעותית בעקבות מחקר רחב היקף שתוצאותיו פורסמו ביולי 2002. המחקר המכונה "מחקר בריאות הנשים" (Women's Health Initiative), עורר הדים רבים בכלי התקשורת בעולם, ואף הופסק מוקדם מהמתוכנן - אחרי כ-5 שנים (המחקר

היה אמור להמשך 8 שנים), בעקבות טענת החוקרים כי ממצאיו הראו על עלייה בשכיחות מקרי סרטן השד בקבוצת הנשים שנטלו טיפול הורמונלי חלופי, לעומת קבוצת הביקורת שכללה נשים שלא קיבלו טיפול הורמונלי.

הממצאים עליהם דווח במחקר הצביעו על 8 מקרים נוספים של סרטן שד לכל 1,000 נשים (8/1000) או כפי שתואר במחקר: עלייה של 24% (32 מקרים במקום 24 לכל 1,000 נשים - נתון שנראה מרשים ומגמתו יותר מאשר נתונים במספרים אבסולוטיים) [1]. הפרסומים האלה גרמו נזק בריאותי אדיר לנשים (כמפורט בהמשך), שנטלו טיפול הורמונלי חלופי, וכתוצאה מהפרסום השלילי, הפסיקו את השימוש בו באופן מיידי.

הנזק שנגרם לנשים לאחר ההפסקה המיידית של הטיפול ההורמונלי, תואר בעבודה שפורסמה בשנת 2013, לפיה מעל 90,000 נשים בארצות הברית נפטרו- מוות מיותר שניתן היה למנוע אותו אילו נטלו טיפול הורמונלי חלופי בעשור שחלף מאז הפרסום. נוסף על כך, נשים רבות נשארו אמנם בחיים, אך נגרם להן כאמור נזק בריאותי רב ופגיעה קשה באיכות חייהן בשל הימנעות מנטילת הורמונים חלופיים בגיל המעבר במטרה להקל על התופעות שתוארו לעיל [2].

בעקבות פרסום המחקר מיולי 2002, התחדד הצורך לבסס את הטיפול הרפואי בגיל המעבר על עובדות מדעיות, ולא על סקרים אפידמיולוגיים בלבד. בנוסף, התעוררו שאלות רבות כמו למשל מדוע שכיחות סרטן השד עולה דווקא אחרי גיל חמישים (בגיל 50=1/52, בגיל 60=1/24, בגיל 70=1/14, בגיל 80=1/10, בגיל 85=1/9) וממשיכה לעלות ככל שהאשה מתרחקת מהגיל בו עדיין קיימת פעילות הורמונלית שחלתית. שאלה נוספת שעלתה

בעקבות מסקנה זו, היא האם להורמונים המיוצרים בשחלה יש אפקט מגן - שאלה מורכבת למדי, שכן כריתת שחלות לפני גיל 40 בקרב נשאות של מוטציות בנגנים, BRCA1 BRCA2, מפחיתה את הסיכון לפתח סרטן שד.

עובדה זו מעוררת שאלה נוספת - האם ייתכן שאצל נשאות BRCA ההורמונים מעלים את הסיכון לפתח סרטן שד, ואילו בקרב נשים שאינן נשאות הם מפחיתים סיכון זה? מבחינה היסטורית, בשנות השישים, הטיפול האונקולוגי בקרב נשים עם גרורות מסרטן שד כלל מתן אסטרוגן בעירוי - דבר ששיפר את מצבן של המטופלות באופן משמעותי. לאור זאת נשאלת השאלה כיצד הפך האסטרוגן ל"אויב העם".

בנוסף, הביולוגיה של סרטן השד מעידה שתאי החלוקה של סרטן השד מוכפלים מידי 90 יום ויש צורך בכ-40 חלוקות בכדי שהגידול יגיע לשלב בו הוא ניתן לזיהוי, כלומר נדרשים לכך 3,600 ימים, שהם כ-10 שנים [3]. הפסקת המחקר שבדק טיפול הורמונלי תחליפי אחרי 5 שנים עקב גילוי יתר של מקרי סרטן שד כאמור, עומדת בסתירה לעובדה ביולוגית זו. מסיבה זו, החלו חוקרים רבים בעולם לבדוק (בכל רמה אפשרית) את הקשר בין הורמוני המין לסרטן השד ובאיזה אופן נרקם קשר זה.

### המקור האסטרוגני של תאי סרטן השד

מספר מחקרים, בהם קיבלו הנשים עירוי של אסטרוגן מסומן 24 שעות לפני למפקטומיה, הראו שהאסטרוגן המסומן (בנוזל הפלזמה) לא זוהה בתאי הסרטן. בנוסף, רמות האסטרוגן התוך תאי בקרב נשים מנופאוזליות היו גבוהות באופן משמעותי מרמות האסטרוגן בפלזמה של אותן נשים. כמו כן, נמצא כי



במרבית גידולי השד בהן מעורבות צינוריות השד, יהיו קולטנים לאסטרוגן, ובחלקם יהיו גם קולטנים לפרוגסטרוגן. בגידולים לובולריים ישנם בעיקר קולטנים לפרוגסטרוגן.

נמצא שתאי שד המבטאים קולטני פרוגסטרוגן מפרישים חומר פאראקריני הגורם לפרוליפרציה גם של תאים סמוכים בשד שאין להם קולטני פרוגסטרוגן. חומר פאראקריני זה שבודד לפני כשלוש שנים - מכונה RANKL (Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand) ושייך לקבוצת TGF- $\beta$  Transforming Growth Factor) (Factor). לחומר זה המצוי בבלוטות הלימפה, בתימוס, בעצם, בשד ועוד, ביטוי נרחב מאד בתאי סרטן שד [9].

נוסף על כך, ה-RANKL מפעיל את הקולטן RANK וגורם לדיפרנציאציה של מאקרופאגים בפלסמה לאוסטאוקלאסטים פעילים ה"מעכלים" את העצם ומפנים מקום לתאי גידול, הן מהשד והן מהפרוסטטה, להתפשטות וחידירה לתוך העצם [10].

הפרוגסטרוגן, ובמיוחד ה-MPA מפעילים מערכת זו, בעיקר כאשר תאי סרטן השד חיוביים לקולטני פרוגסטרוגן. מערכת זו נתפסת כיום כמקשרת ברמה המולקולרית, בין פרוגסטנינים ובין תהליכים סרטניים אפיתיליאליים בשד. עיכוב של מערכת זו על ידי תרופה המכונה דנוסומאב (Denosumab) הוכח כטיפול יעיל מאד בסרטן השד, סרטן הפרוסטטה וכן בסרטן גרורתי לעצמות [11].

מבחינה ביולוגית, כדי שתא סרטני יתנתק מהגידול המרכזי, עליו לעבור טרנספורמציה: התא עוקף את הממברנה הבסיסית של כלי הדם ודרכי הלימפה מבלי לפגוע בשלמותם, יוצא מהם ו"נשתל" במקום מרוחק יותר, וכך נוצרות גרורות. בתהליך זה הציטופלזמה משתנה, נוצרים סיבים של מיזין ואקטין היוצרים Lamellipodia ו-Filopodia (בתנועות המזכירות תנועות אמבה) הסיבים הללו מתארכים, מוצאים את החללים בין תאי הממברנה הבסיסית, ועוברים דרכם. הליך זה משנה את מבנה התא כולו.

אחד המחקרים בהקשר של פרוגסטטיבים ותאי סרטן השד, ממנו ניתן ללמוד רבות,

באמצעות עירוי לנשים עם סרטן שד גרורתי, עזר במידה מסוימת.

עובדה זו תואמת את הממצא של מחקר בריאות הנשים: בקרב נשים ללא רחם, שטופלו באסטרוגן בלבד כטיפול הורמונלי תחליפי, ללא פרוגסטרוגן, נמצאה ירידה של 34% בהירעות סרטן השד. תופעה זו אומתה במחקר רחב היקף בקליפורניה, המכונה מחקר המורות, שם נעשה מעקב במשך 11 שנים אחרי נשים המקבלות טיפול באסטרוגן בלבד, ונמצאה ירידה משמעותית במקרי סרטן השד (והקולון), לעומת קבוצת הביקורת [7].

מכאן ניתן להסיק כי לאסטרוגן אפקט הגנתי מפני סרטן שד (וסרטן המעי).

### תפקיד הפרוגסטרוגן בסרטן השד

כאמור, למרבית סרטני השד ישנם גם קולטנים לפרוגסטרוגן, מכאן שגם להורמון זה תפקיד בהתפתחות סרטן השד. מחקרים רבים ניסו לבדוק את השפעת הפרוגסטרוגן על הסיכון להיווצרות סרטן שד, אולם מסתבר שקיימת בעיה אמיתית לחקור את השפעת הפרוגסטרוגן היות שישנם כיום למעלה מעשרים סוגים שונים של תכשירים פרוגסטטיביים הנמצאים בשימוש, וככל הנראה אין להם אפקט אחיד, ואילו במחקר בריאות הנשים נעשה שימוש אך ורק בתכשיר מדרוקסי פרוגסטרוגן אצטט (MPA), שהשימוש בו אינו נפוץ באירופה.

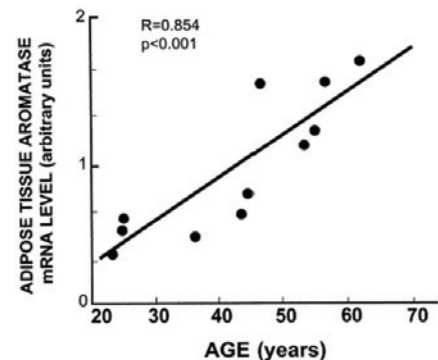
במחקר רחב היקף שנערך בצרפת (E3N) במשך עשור, התברר כי מרבית הנשים משתמשות בסוגים אחרים של פרוגסטנינים, ולא נמצאו אותם הממצאים שתוארו במחקר בריאות הנשים. מחקר זה הראה שפרוגסטנינים ממקור צמחי לא העלו את השכיחות של סרטן השד. עוד התברר שכאשר הפרוגסטנינים ניתנים לאישה באמצעות ספיגה עורית, השפעתם על התפתחות סרטן השד הייתה קטנה יותר ממתן הטיפול דרך הפה [8].

בתהליך ההתפתחות הפיזיולוגית של השד, האסטרוגן אחראי על התפתחות מערכת צינורות השד (Ducts) ואילו הפרוגסטרוגן אחראי על ההסתעפויות של אותן צינוריות וכן על המערכת הלובולרית של השד. לכן,

גם בתאים הסרטניים, רמות האסטרוגן היו גבוהות יותר מאשר בתאים הלא ממאירים הסמוכים לגידול [4].

ניתן להבין תופעה זו באמצעות התחקות אחר מקורות האסטרוגן בתאי סרטן השד הנובעים מייצור עצמי של אותם תאים.

אצל האישה הפוסט-מנופאוזלית ישנם שני מקורות המייצרים אנדרוגנים: טסטוסטרון, המיוצר בשחלות המנופאוזליות מתאי הטקה תחת גירוי LH, והאדרנל המייצר דהידרו-אפי-אנדרוסטרון אצטט (DHEA). אנדרוגנים אלו נקלטים באופן אקטיבי על ידי תאי השד, דרך מנגנון אנזימטי של ארומטאז בתחילה, וסולפטאז לאחר מכן, הופכים האנדרוגנים לאסטרוגן סולפטאט (E1S), הפועל על רצפטורי האסטרוגן בתאי השד הסרטניים ומאיץ את תהליך הפרוליפרציה ואת קצב חלוקתם [5].



גרף מס. 1  
Bulun SE, et al. Aromatase in aging women. Semin Reprod Endocrinol. 1999;17(4):349-58 [6]

גילוי זה הוביל לתפנית חשובה בטיפול בסרטן השד באמצעות תרופות המעכבות את פעילות הארומטאז. כמו כן תולים החוקרים תקוות גדולות בתרופות נוספות המעכבות את הסולפטאט ונמצאות בבדיקות קליניות בשלב זה.

רמת הארומטאז מושפעת מרמת האסטרוגן בדם. כל עוד מתקיימת פעילות שחלתית היוצרת אסטרוגנים, ישנו דיכוי יחסי של הארומטאז. בתקופת המנופאוזת רמת האסטרוגן יורדת ורמת הארומטאז עולה לינארית וכך גם יצירת האסטרוגן סולפטאט בשד.

תופעה זו מסבירה מדוע ישנה עלייה בשכיחות סרטן השד עם הגיל, וכן מדוע מתן אסטרוגן





רשימת ספרות

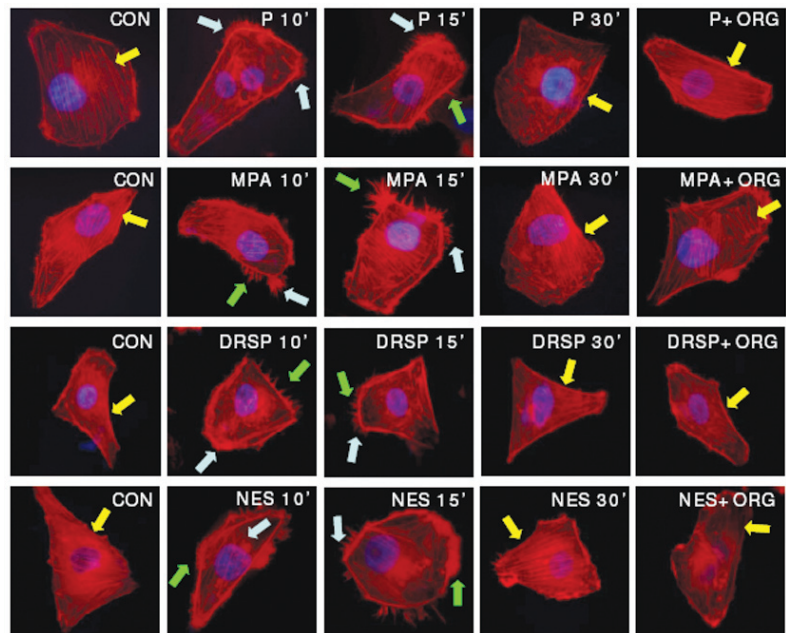
- Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA. 2003 Jun 25;289(24):3243-53.
- Sarrell PM, Nijke VY, Vinante V, Katz DL. The mortality toll of estrogen avoidance: an analysis of excess deaths among hysterectomized women aged 50 to 59 years. Am J Public Health. 2013 Sep;103(9):1583-8. Epub 2013 Jul 18.
- Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne K. 2nd ed. Breast Diseases. Philadelphia: JB Lippincott; 1991:165-189.
- Pasqualini JR, et al. Concentrations of estrone, estradiol, and estrone sulfate and evaluation of sulfatase and aromatase activities in pre- and postmenopausal breast cancer patients. J Clin Endocrinol Metab. 1996 Apr;81(4):1460-4.
- Sasano H, Harada N. Intratumoral aromatase in human breast, endometrial, and ovarian malignancies. Endocr Rev. 1998 Oct;19(5):593-607.
- Bulun SE, et al. Aromatase in aging women. Semin Reprod Endocrinol. 1999;17(4):349-58.
- Saxena T, Lee E, Henderson KD, et al. Menopausal hormone therapy and subsequent risk of specific invasive breast cancer subtypes in the California Teachers Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010 Sep; 19(9):2366-78. Epub 2010 Aug 10.
- Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. Breast Cancer Res Treat. 2008 Jan;107(1):103-11. Epub 2007 Feb 27.
- Gonzales-Suarez E, Jacob AP, Jones J, et al. RANK ligand mediates progestin-induced mammary epithelial proliferation and carcinogenesis. Nature. 2010 Nov 4;468(7320):103-7. Epub 2010 Sep 29.
- Schramek D, Leibbrandt A, Sigl V, et al. Osteoclast differentiation factor RANKL controls development of progestin-driven mammary cancer. Nature. 2010 Nov 4;468(7320):98-102. Epub 2010 Sep 29.
- McClung MR, Lewiecki M, Cohen SB, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. N Engl J Med. 2006 Feb;354:821-831.
- Fu XD, Giretti MS, Goglia L, et al. Comparative actions of progesterone, medroxyprogesterone acetate, drospirenone and nesterone on breast cancer cell migration and invasion. BMC Cancer. 2008 Jun 9;8:166.
- Reichardt HM, Horsch K, Gröne HJ, et al. Mammary gland development and lactation are controlled by different glucocorticoid receptor activities. Eur J Endocrinol 2001; 145:519-527.

סיכום

לאור האמור לעיל, ניתן לסכם ולומר שאכן קיים קשר בין הורמונים וסרטן שד, אך קשר זה מורכב מאוד ולא ברור לחלוטין עדיין.

כפי שצויין, לטיפול באמצעות אסטרוגן בלבד אפקט מגן המפחית את הסיכון לפתח סרטן שד. מנגד, הורמון הפרוגסטרוגן מגביר את קצב החלוקה של תאי סרטן השד והן את יכולת ההתפשטות הגרורתית שלהם. לסוגי פרוגסטינים שונים יש אפקט שונה, התלוי הן

היה מחקר בו הוסיפו סוגים שונים של פרוגסטיבים במינונים שונים, עם או בלי אסטרוגן, לתרבויות של תאי סרטן שד [12]. בניסוי זה, שנעשה בתנאי מעבדה, נמצא שכל הטרנספורמציה המתוארת לעיל נתמכת ומואצת בהשפעת פרוגסטרוגן. כמו כן נמצא שלפרוגסטינים שונים יכולות שונות להגביר או למזער טרנספורמציה זו. בנוסף, נמצא שתוספת אסטרוגן מאיצה את האפקט האמור של הפרוגסטרוגן. מכאן נוצר מושג חדש בתחום - Invasion index of progestatives.



תמונה 1: אינדקס ההתפשטות של MPA נמצא כגבוה יותר מכלל הפרוגסטיבים שנבדקו.

Fu XD, Giretti MS, Goglia L, et al. Comparative actions of progesterone, medroxyprogesterone acetate, drospirenone and nesterone on breast cancer cell migration and invasion. BMC Cancer. 2008 Jun 9;8:166 [12]

באופן בו הם ניתנים לאישה והן במינון שנקבע לה. מסיבה זו לא ניתן ליחס כיום "Class Effect" לטיפול הורמונלי בהקשר של סרטן השד.

לסיום, לעניות דעתי, קרוב לוודאי שהמילה האחרונה בסוגיה טעונה זו, טרם נאמרה. עם זאת, מניעה גורפת של מתן טיפול הורמונלי לנשים, על כל התועלת הטמונה בו, היא בגדר טעות רפואית. המסקנה היא שיש לשקול כל מקרה לגופו ולהתאים את הטיפול באופן ספציפי לתלונות המטופלות.

בנוסף ובמקביל, הפרוגסטינים מפעילים את ה-Mineralocorticoid Receptors. רצפטורים אלו מהווים קו-פקטור משמעותי בהתפתחות סרטן השד. הפעלה של קולטנים אלו מאיצה את תהליך הפרוליפרציה של תאי הסרטן - זהו הבדל משמעותי בין הסוגים השונים של הפרוגסטינים. ישנם כאלו המפעילים בעוצמה רבה יותר את הרצפטורים הנזכרים לעיל, עקב אפיניות גבוהה אליהם, ובראשם ה-MPA המפעיל במידה רבה יותר (למעלה מפי 2,000) את הרצפטורים הללו, בהשוואה ליתר הפרוגסטינים. לעומת זאת ישנם פרוגסטינים אחרים שאף מדכאים רצפטורים אלו [13].



# גנטיקה של סרטן השד

ד"ר רחל מייקלסון-כהן<sup>1</sup>, פרופ' אפרת לוי-להד<sup>2</sup>

<sup>1</sup> רופאה בכירה, המכון לגנטיקה רפואית, המרכז הרפואי שערי צדק, <sup>2</sup> מנהלת המכון לגנטיקה רפואית, המרכז הרפואי שערי צדק, ירושלים

בשנים האחרונות הפכה הגנטיקה לכלי עזר חשוב באמצעותו ניתן לזהות נשים בסיכון גבוה לחלות בסרטן השד והשחלות, ולהציע להן מעקב וטיפול מניעתי שתורמים משמעותית להורדת התחלואה והתמותה ממחלות אלה.

## מבוא

מרבית מקרי סרטן השד המתרחשים על רקע גנטי הם ספורדיים (אקראיים), אולם ב-5%-10% מהמקרים ישנו סיפור משפחתי המעלה חשד לקיום גורם סיכון תורשתי [1], קרי, ריבוי מקרי סרטן שד באותה משפחה, אבחון המחלה בגיל צעיר (נמוך מ-50 שנה) והופעת מספר ממאירויות אצל אותה חולה (לדוגמה: סרטן שד וגם סרטן שחלה).

הגורם השכיח ביותר לסרטן שד תורשתי הוא מוטציות בשני גנים הנקראים BRCA1 ו-BRCA2 [2]. גנים אלו שובטו באמצע שנות ה-90 באמצעות מחקר שבדק משפחות עם מקרים מרובים של סרטן שד ושחלה [3-5]. ממצאי המחקר הראו שהגנים BRCA1 ו-BRCA2, ממלאים תפקידים שונים וחשובים בתא (ביניהם תיקון נזקים לדנ"א) [6-7]. הודות למחקרים הרבים בתחום זה, אנו יודעים על מאות מוטציות בגנים אלה, המעלות את הסיכון להתפתחות סרטן השד וסרטן השחלה באופן משמעותי. מוטציות אלה מסבירות עד 50% ממקרי סרטן השד המתרחשים במשפחות שבהן ידוע על סרטן שד תורשתי. משמעות הנתון זה היא, שקיימים גנים נוספים הגורמים לסרטן שד תורשתי, שחלקם טרם התגלו. ישנם גם גנים שהמוטציות שלהם מעלות מעט את הסיכון לחלות בסרטן שד (גנים בעלי חדירות נמוכה), ויתכן שדווקא גנים אלה הם בעלי חשיבות

במקרים הנראים כספורדיים [8]. מעבר לשילוב המוכר של סרטן שד ושחלה, קיימים שילובים של סוגי גידולים אחרים או תופעות גופניות נלוות שונות, העלולים להצביע על קיומן של תסמונות תורשתיות אחרות, הכוללות בין השאר סיכון יתר לסרטן השד. תסמונות אלה נדירות ביותר.

זיהוי הגנים הגורמים לסרטן שד תורשתי חשוב הן מבחינה מחקרית והן מבחינה קלינית. מבחינה מחקרית, זיהוי הגנים חשוב להבנת הפתוגנזה של סרטן השד. קלינית, זיהוי הגנים מאפשר לאתר נשים בריאות המצויות בסיכון גבוה במיוחד. מעקב נכון ושימוש באמצעי מניעה המפחיתים את הסיכון לסרטן השד והשחלה, עשויים להיות יעילים ביותר, עבור מרבית הנשים הנמצאות בסיכון. בנוסף, קיימות כיום השלכות טיפוליות, לזיהוי הרקע הגנטי של המחלה.

## צורת ההורשה

צורת ההורשה של מוטציות בכל הגנים המוכרים לסרטן השד התורשתי היא אוטוזומלית דומיננטית, כלומר שדי בכך שאחד משני העותקים (האללים) של הגן הוא מוטנטי מלידה, כדי שהסיכון לפתח סרטן יעלה באופן משמעותי. לנשאים יש מוטציה מורשת על אחד משני האללים בכל תאי הגוף (מוטציה בתאי הנבט), והם מפתחים ממאירות כאשר באלל השני (התקין) של אותו גן, מתרחשת מוטציה נרכשת. תא שקרתה בו מוטציה נרכשת (מוטציה סומאטית) אין בו עותק תקין של הגן, דבר ההופך את התא לממאיר ומוביל להתפתחות גידול. מכיוון שישנם מיליוני תאים בסיכון, הנשא נמצא בסיכון גבוה לפתח ממאירות במהלך חייו. עם זאת, אין וודאות שתתרחש

מוטציה נרכשת בעותק השני של הגן, ולכן לא כל נשא יפתח סרטן. לכל קרוב משפחה מדרגה ראשונה של נשא (צאצא, הורה ואח/ות) קיים סיכון של 50% להיות גם הוא נשא של המוטציה.

**חשוב להדגיש כי נשאות קיימת גם אצל גברים וגם אצל נשים, ולכן גם גבר יכול להעביר את**

**המוטציה באותה מידה שבה אישה יכולה להעבירה. לכן בהערכת הסיכון לסרטן שד ושחלה הסיפור המשפחתי מצד האב, זהה בחשיבותו לסיפור המשפחתי מצד האם.**

## מוטציות ב- BRCA1 ו-BRCA2 בישראל, לעומת אוכלוסיות אחרות

בארץ, המוטציות הידועות והשכיחות ביותר (ברמת האוכלוסייה) הן מוטציות בגנים BRCA1 ו-BRCA2. מצב זה הוא ייחודי לישראל, לעומת המצב במדינות אחרות (אוכלוסיות שונות) שבהן שכיחות הנשאות מוערכת בשיעור של כ-1/300, ואילו באוכלוסייה היהודית האשכנזית, השכיחות הכוללת של מוטציות BRCA1/BRCA2 היא 1/40 או 2.5% [9]. שוני זה נובע מקיום שלוש מוטציות שכיחות: המוטציות 185delAG (1.0%) ו-5382insC (0.1%) ב-BRCA1, והמוטציה 6174delT (1.4%) ב-BRCA2. המוטציה 185delAG מופיעה בשכיחות דומה (1.0%) גם ביהודים יוצאי עיראק. ישנן גם מוטציות אופייניות, ששכיחותן נמוכה יותר בעדות אחרות, כגון מוטציות ביוצאי תימן, אפגניסטן, פרס והקווקז.

בקרב חולות סרטן שד עוקבות (כלומר שלא נבחרו על סמך גיל, אבחנה, או סיפור משפחתי) ממוצא אשכנזי, נמצא שכ-10%



לחולות סרטן שד או שחלה, שיש להן סיכון של 10% או יותר, לקיום מוטציה.

**יתרונות וחסרונות של סריקה מלאה של הגנים BRCA1 ו-BRCA2**

היתרון הטמון בסריקה מלאה של גן, נעוץ ביכולת של בדיקה זו לגלות כל שינוי אפשרי באזורים המקודדים לחלבון. החיסרון בביצוע ריצוף של גנים לעומת בדיקת מוטציות ידועות, הוא שייתכן וימצאו שינויים גנטיים שמשמעותם לא ידועה- שינויים אלה נקראים (Variants Of Unknown Significance) VOUS הסיכון למציאת VOUS בבדיקת גן בודד הוא 10%-15%. כאשר מתקבלת תשובה עם VOUS, ישנה אי ודאות לגבי ההשלכות של הימצאות שינוי זה מבחינת השפעתו על תפקוד הגן, ולכן קיים קושי במתן יעוץ מעשי לנבדקים ובני משפחתם, על סמך השינוי.

**ג. פאנלים חדשים לבדיקת הרצף של מספר גנים הקשורים בסרטן השד והשחלה**

מלבד הגנים שהוזכרו, ישנם גנים נוספים הקשורים לנטייה תורשתית לסרטן השד, שחלקם התגלו בשנים האחרונות (לדוגמה CHEK1, PALB2, RAD50 ואחרים), הודות לטכנולוגיות ריצוף חדשות, הנקראות ריצוף של הדור החדש - NGS (Next Generation Sequencing), המאפשרות בדיקת רצף של גנים רבים במקביל. כיום ישנן בדיקות הכוללות פאנלים של גנים, הקשורים לנטייה משפחתית לממאירויות שונות. היתרון הבולט בטכנולוגיה זו הוא יכולת הגילוי הנרחבת הטמונה בשימוש בה. מסיבה זו מומלץ למשפחות עם נטייה תורשתית לסרטן, לבצע את הבדיקות שהוזכרו לעיל. החיסרון טמון בפוטנציאל למציאת VOUS מרובים, מכיוון שלכל בדיקת גן הנכלל בפאנל, קיים כאמור סיכון של כ-10%-15% למציאת VOUS. כמו כן, חלק מהגנים הנכללים בפאנלים הינם גנים בעלי חדירות נמוכה יחסית לסרטן, ולא קיימות עדיין הנחיות קליניות ברורות, לנשאים עם מוטציות בחלק מהגנים הללו. בנוסף,

**חידושים בסרטן שד ושחלה תורשתי בישראל:**

1. שיפור משמעותי ביכולת הגילוי המוקדם של סרטן השד בנשאיות, עקב כניסת בדיקת הסקירה מסוג MRI לסל הבריאות לנשאיות מוטציה בגנים BRCA1/2, וכן לנשים אשר להן סיכון מעל 20% להיות נשאיות למוטציה, הנקבע לפי תוכנות לחיזוי סיכון.
2. עלייה ביכולת הזיהוי של נשים הנמצאות בסיכון לסרטן השד והשחלה, בשל 2 טכנולוגיות גנומיות פורצות דרך.
  - א. ריצוף מלא ובדיקת חסרים/הכפלות בגנים BRCA1/2. בדיקה זו נכנסה ב-2012 לסל הבריאות, עבור נשים עם סיכון מעל 10% להיות נשאיות למוטציה, הנקבע לפי תוכנות לחיזוי סיכון.
  - ב. בדיקת פאנלים של גנים רבים הקשורים לנטייה תורשתית לסרטן, באמצעות טכנולוגיית NGS. בדיקה זו אמנם איננה בסל הבריאות כיום, אך ניתן לבצע.

סריקה מלאה של הגנים BRCA2/BRCA1, במקרים בהם קיים סיכוי של 10% ומעלה לזיהוי מוטציה כלשהי, שלא נמצאה בבדיקת המוטציות השכיחות לפי מוצא עדתי. סריקה זו כוללת בדיקת רצף וחיפוש אחר שינויים מבניים (חסרים/תוספות). עם זאת, בדיקת רצף אינה מזהה שינויים מבניים המהווים כ-10%-15% מהמוטציות ב-BRCA1/2, ובדיקתם דורשת שימוש בשיטות אחרות. ישנן תוכנות חיזוי מקובלות להערכת הסיכוי לזיהוי מוטציה, המתבססות על הסיפור המשפחתי והאישי של הנבדקות, קרי האם קיימת במשפחתן נטייה לפתח גידולים ממאירים [14-16].

יש לציין שאצל אשכנזים, לאחר שלילת המוטציות השכיחות, נותר סיכוי קטן (הנמוך מ-5%), לזיהוי מוטציה אחרת בגנים BRCA1 או BRCA2 [17], ולכן אין התוויה ברורה לסריקה מלאה במקרים אלה. בדיקת רצף נמצאת כיום בסל הבריאות, והיא מיועדת

הן נשאיות של אחת המוטציות השכיחות (כך עולה ממחקר שבוצע בארה"ב) [10]. שכיחות המוטציות גבוהה יותר ככל שגיל האבחנה של סרטן השד צעיר יותר - עד 25% בקרב חולות שאובחנו לפני גיל 40, לעומת כ-5% בקרב המאובחנות מעל גיל 50.

נתונים דומים נצפים גם בארץ [11]. יציין כי רוב חולות סרטן השד מאובחנות בגילאים מבוגרים, ולכן מספר הנשאיות המוחלט גבוה יותר בקבוצות הגילאים המבוגרים. **מסיבה זו ישנה חשיבות לברור גנטי לכל אישה שחלתה בסרטן שד (אם היא ממוצא בו ידועות מוטציות), ללא תלות בהיסטוריה המשפחתית או בגיל האבחנה אצלה.**

בקרב חולות סרטן השחלה ממוצא אשכנזי, כ-40% הן נשאיות של אחת המוטציות השכיחות [12-13]. זיהוי מוקדם של נשאיות אלה, עשוי לאפשר איתור מוקדם ו/או מניעה של חלק ממקרי סרטן השד, וכן של חלק משמעותי ביותר מסרטן השחלה בארץ. לכן, בדומה לנשים שחלו בסרטן השד, מומלץ לכל אישה עם סרטן שחלה בישראל לבצע ברור גנטי, ללא תלות בגילה ובסיפור המשפחתי שלה.

**הברור הגנטי לסרטן שד ושחלה על רקע תורשתי בישראל**

**א. בדיקת מוטציות שכיחות בגנים BRCA1 ו-BRCA2**

מקובל להתחיל את הברור הגנטי על ידי בדיקת נשאיות למוטציות אופייניות למוצא העדתי של האישה. כאמור מוטציות אלו קיימות בעיקר בנשים ממוצא אשכנזי, אך מצויות גם בנשים ממוצא אחר. איגוד הגנטיקאים הרפואיים בישראל פרסם הנחיות בנושא המוטציות המומלצות לבדיקה לכל מוצא. בדיקת מוטציות אופייניות נעשית בטכנולוגיה פשוטה וזולה יחסית, והיא זמינה במעבדות המכונים הגנטיים ובקופות החולים בישראל.

**ב. בדיקת ריצוף ושינויים מבניים בגנים BRCA1 ו-BRCA2**

לפי ההתוויה הקיימת היום, מקובל להציע



## הסיכון לסרטן שד ושחלה בנשאות

מדובר בבדיקה שאיננה בסל הבריאות, והיא מבוצעת במעבדות פרטיות בעלות גבוהה יחסית.

נשאות של מוטציות בגנים BRCA1 ו-BRCA2, מצויות כאמור בסיכון גבוה לחלות בסרטן שד ובסרטן שחלה. רמת הסיכון המדויקת תלויה בגורמים רבים, כולל גורמים סביבתיים. מורכבותם של הגורמים המשפיעים על הסיכון בשילוב עם הבדלים מתודולוגיים בין המחקרים, הוביל לטווח הערכות רחב ביותר. במחקרים שנערכו בעולם, נמצא כי הסיכון לסרטן שד עד גיל 80 מוערך ב-67%-87% לנשאות BRCA1 [18,13,5] וב-28%-84% [20,19,18] לנשאות BRCA2 (לעומת 12% באוכלוסיה הכללית). הסיכון לסרטן שחלה במהלך החיים הוא 22%-44% לנשאות BRCA1 [18,13,5] ו-10%-20% לנשאות BRCA2 [21,18] (לעומת 1.5% באוכלוסיה הכללית) [23,22].

במחקר משותף של מספר מרכזים רפואיים בארץ (הקונסורציום הישראלי-ראה פירוס במסגרת) נבדקו שיעורי התחלואה בסרטן שד ושחלה בקרובות משפחה נשאות של נשים אשר זהו כנשאות BRCA1/2 במרפאות הגנטיות. נתוני מחקר זה הראו כי הסיכון לפתח סרטן שד עד גיל 75 בקרובות המשפחה הנשאות היה 79% לנשאות BRCA1 ו-34% לנשאות של BRCA2. לעומת זאת, הסיכון לסרטן שחלות עד גיל 75 היה 54% לנשאות של BRCA1 ו-59% לנשאות של BRCA2. במחקר זה נצפה אפקט של גיל (שנת הלידה) כאשר לנשאות צעירות שנולדו בשנים מאוחרות יותר, הסיכון היה גבוה יותר. אפקט זה מרמז על השפעתם של גורמים סביבתיים. בנוסף, נצפתה נטייה משפחתית לסוג הסרטן: קרובות משפחה נשאות של נשים עם סרטן שחלה היו בסיכון גבוה יותר לפתח את המחלה, ובדומה לכך, קרובות משפחה נשאות של נשים שחלו בסרטן השד היו

בסיכון גבוה יותר לחלות במחלה זו. נטייה זו מרמזת על השפעתם של גורמים גנטיים אחרים על הסיכון לסוג סרטן מסויים [24].

## ממאיריות אחרות בנשאי הגנים BRCA1 ו-BRCA2

מעבר לסיכון המוגבר לסרטן שד ושחלה בנשאות, לנשאים ולנשאות של מוטציות בשני הגנים, יש עלייה בסיכון לסרטן הלב, אך הסיכון האבסולוטי לממאירות זו נמוך (אחוזים בודדים). בנוסף ייתכן, שלנשאי BRCA2, יש גם סיכון מוגבר למלנומה. לגברים נשאי BRCA2 סיכון מוגבר לסרטן הערמונית מעל גיל 50, ולסרטן השד (כ-7%), אולם עיקר ההשלכה עבורם היא הסיכונים הקיימים לקרובות משפחתם.

## אמצעי המעקב והמניעה לנשאות של מוטציות BRCA2/BRCA1 - ב

במקרים בהם מדובר בנשאות של מוטציות לגנים BRCA2/BRCA1 הידועים כגורמים המעלים את הסיכון ללקות בסרטן השד, ישנם מספר אמצעי מעקב ומניעה המפורטים להלן.

### מעקב:

ההמלצה לנשים נשאות, להתחיל במעקב לסרטן השד, בגיל 25-30. המעקב כולל בדיקת רופא פעמיים בשנה, הדמיה באמצעות ממוגרפיה פעם בשנה, ו-ביצוע בדיקת סריקה מסוג MRI פעם בשנה. אם אין הדמיה טובה בממוגרפיה, ניתן גם לבצע מעקב באמצעות אולטרסאונד (בעיקר לנשים צעירות).

ההמלצה לבדיקת MRI מבוססת על מחקרים המראים שבדיקה זו רגישה יותר מאמצעי ההדמיה האחרים בגילוי מוקדם של סרטן שד [27,26] (רגישות של 77%-94% לעומת רגישות של 33%-59% לממוגרפיה בנשים צעירות) [28].

מעקב באמצעות MRI אכן מוביל לאבחון מוקדם יותר של סרטן השד [29], והוא מומלץ ע"י איגודים בינלאומיים שונים [30]. בישראל, על פי המלצת משרד הבריאות וחוזר מנהל רפואה (30/2009), ישנה התוויה רפואית לביצוע בדיקת סקירה באמצעות

MRI לנשאות מוטציה בגנים BRCA1/2 (או PTEN, p53), וכן בנשים אשר להן סיכון מעל 20% להיות נשאות מוטציה על פי מודלים מקובלים, במקרה שהאישה אינה שייכת לקבוצה אתנית בה מוכרת מוטציית מייסד.

### מניעה:

ישנם שני ניתוחים מניעתיים המקטינים את הסיכון לסרטן השד בנשאות BRCA1 ו-BRCA2: כריתת שד וכריתת שחלות.

**כריתת שד מניעתית, דו-צדדית** שניתן ללוותה בשחזור (בו-זמני) של השד, מורידה משמעותית את התחלואה בסרטן שד, בשיעור של 90%-100%, ואף מצמצמת את התמותה מסרטן שד בכ-80% [32,31]. לפחות.

למרות היעילות הגבוהה, היחס בישראל לכריתת שד מניעתית, הוא אמביוולנטי. זהו ניתוח בעל השלכות גופניות ונפשיות, שמטרתו למנוע גידול שייטכן שכלל לא יתפתח, וגם אם יופיע, סביר שניתן לאתרו (בפרט על ידי MRI שד) בשלב מוקדם שבו הטיפול יעיל ביותר. בנוסף, קיימת לכאורה סתירה בין הגישה לטיפול בסרטן השד, שבה המגמה היא צמצום הפרוצדורה הכירורגית, לעומת הגישה המניעתית שבה מוצעת כריתת שד מלאה. הניסיון מלמד שהבחירה בכריתת שד מניעתית תלויה בנסיבות החיים האישיות של האישה, וכן ברקע התרבותי, הן של המטופלת והן של המטפלים. בהולנד, לדוגמה, כ-50% מהנשאות עוברות כריתת שד מניעתית [33]. בישראל בוצעו בעבר ניתוחים כאלה לעיתים רחוקות בלבד, אולם שכיחותם עולה בהתמדה. מיותר לציין כי חלה חובה על הרופאים המטפלים ליידע את הנשאות על קיומה של אפשרות זו הנחשבת כאמור כאמצעי מניעה.

### כריתת שחלות וחצוצרות מניעתית

בנשאות, הוכחה כמורידה תמותה כללית של נשאות בכ-75% [35,34], בנוסף להיותה אמצעי המניעה היעיל ביותר לסרטן השחלות (ראה בהמשך). כריתת שחלות וחצוצרות מורידה את הסיכון לסרטן שד בכ-50%, ואת התמותה מסרטן שד בכ-90% [34], בתנאי שהיא מתבצעת בתקופה



### הקונסורציום הישראלי לאבחון גנטי בסיוע האגודה למלחמה בסרטן



שיעור התחלואה בסרטן השד ובסרטן השחלה בישראל הינו מהגבוהים בעולם, ובחלקו נובע משיחות גבוהה של מוטציות בגנים BRCA1/2 באוכלוסייה בארץ. מצב ייחודי זה הוביל את האגודה למלחמה בסרטן להקים בחסותה את הקונסורציום הישראלי לסרטן השד התורשתי, כאשר אחת ממטרותיו היא לבדוק את הסיכון לסרטן שד ולסרטן שחלה בקרב נשאות בארץ, בין השאר משום שיתכן שרמת הסיכון בארץ תהיה שונה מרמות הסיכון שתוארו במדינות אחרות (לדוגמה בשל תנאי סביבה שונים, ודפוסים שונים של פריין וילודה).

הקונסורציום הוקם מתוך הבנה שניתן להגיע למסקנות משמעותיות רק על ידי ריכוז כוחות משותף, כאשר תוצאות המחקר תקפות באופן ספציפי לנשאות בארץ, אך יש להן משמעות חשובה גם לנשאות ולחולות ברחבי העולם.

המכונים הגנטיים העוסקים בגנטיקה של מחלות הסרטן, ממשיכים בקיום המחקר המשותף והרב-מרכזי בנושא הגנטיקה של סרטן השד והשחלה בישראל. את הקונסורציום מנהלת פרופ' אפרת לוי - להד מהמרכז הרפואי שערי צדק, ושותפים בו 12 בתי החולים שיבא, רמב"ם, רבין, סוראסקי, וולפסון, קפלן, סורוקה, שערי צדק, אסף הרופא, נהריה, בני ציון והעמק. לאחרונה ביקשו להצטרף המרכז הרפואי פוריה בטבריה והמרכז רפואי זיו בצפת.

במסגרת הקונסורציום נערך מחקר בראשות פרופ' אפרת לוי-להד ופרופ' מרי קלייר-קינג מאוניברסיטת וושינגטון בסיאטל. במהלך המחקר נבדקו יותר מ-660 נשים נשאות של מוטציות ב- BRCA1 ו-BRCA2 בישראל ובארצות הברית. המחקר, שזכה לפרסום מדעי בכתב עת יוקרתי ביותר, הראה כי גורמים משפחתיים עשויים להשפיע באופן משמעותי על הסיכון לסוג הממארות הספציפי בנשאות של המוטציות. למסד הנתונים הישראלי הוכנסו למעלה מ-4,000 נשאים ונשאות. האגודה למלחמה בסרטן תומכת בפעילות הקונסורציום וסייעה במימון רכישת תוכנה, ותקן לאחות מחקר המרכזת את הפעילות.

בהקשר זה, חשוב לציין את תוכנית "הסיכוי שבסיכון" שהוקמה במטרה להעלות את המודעות לחשיבות ביצוע בירור גנטי לחולות סרטן שד וסרטן השחלה, ולסייע בביצוע.

התוכנית הוקמה על ידי האגודה למלחמה בסרטן בשיתוף הקונסורציום הישראלי ובסיוע The Northern Charitable Foundation (NCF). התוכנית, בניוהלה של פרופ' אפרת לוי-להד הושקה בתחילת ספטמבר 2014 במרכז הרפואי שערי צדק בירושלים.

באמצעות ניתוח לכריתת השחלות והחוצצרות כמפורט להלן.

#### מניעה באמצעות ניתוח לכריתת השחלות

**והחוצצרות - ניתוח כזה מומלץ לנשאות לקראת גיל 40, אך יש לשקול את הקדמתו להשגת מניעה מירבית של סרטן השד. כריתת החוצצרות (בחלקן החוץ-רחמי) חשובה משום שהן עשויות להיות מקור לממארות, כפי שנצפה במחקרים אשר הדגימו כי הפימבריה (מכלל צד של הרחם מתחברת חוצצרה, שאורכה כ-7.5-10 ס"מ, ומסתיימת בקרבת**

#### 1. מעקב:

עד גיל 40 הסיכון להתפתחות סרטן השחלה בנשאות הוא נמוך, ולכן עד גיל זה (או עד להשלמת המשפחה), מומלץ לבצע בדיקות מעקב לסרטן השחלות הכוללות בדיקה גניקולוגית, אולטרסאונד וגינאלי ובדיקת הסמן CA125 בדם אחת לחצי שנה. יש לציין שיעילותו של מעקב זה מוגבלת [46].

#### 2. מניעה:

ניתן להפחית את הסיכון ללקות בסרטן השחלה באמצעות טיפול תרופתי, או

הפרה-מנופאוזלית [36]. יעילות המניעה לסרטן השד עולה ככל שהניתוח מבוצע בגיל צעיר יותר [37].

**מניעה תרופתית:** כמו בנשים המצויות בסיכון בינוני לחלות בסרטן שד, גם בנשאות הועלתה האפשרות למתן טמוקסיפן. מנייתוח של תת-קבוצה מתוך מחקר פרופקטיבי שנערך על ידי NSABP-P1 (National Breast Cancer-Prevention Trials), שבו טמוקסיפן הודגם כיעיל במניעת 50% מסרטן השד בנשים בסיכון בינוני, התקבל הרושם שטמוקסיפן יעיל בנשאות BRCA2 אולם לא בנשאות BRCA1 [39,38]. יתכן שהדבר נובע מכך שטמוקסיפן מונע רק גידולים בעלי קולטנים לאסטרוגן בעוד שאצל נשאות BRCA1 הגידולים האופייניים הם חסרי קולטנים לאסטרוגן. במחקרים רטרופקטיביים נמצא שטיפול בטמוקסיפן הקטין את הסיכון לסרטן שד קונטרה-לטרלי בנשאות, דבר המרמז, אך לא מוכיח, על יעילות במניעה ראשונית של סרטן השד [41,40]. תרופה נוספת שהוכחה כיעילה בהורדת הסיכון לסרטן השד היא הרלוקסיפן, אך גם היא לא נבדקה ספציפית בנשאות BRCA1/2 [43,42].

מכל האמור לעיל ניתן לומר כי מתן תרופות מונעות לנשאות BRCA1/2 עודנו שני במחלוקת, והוא מקובל בעיקר בנשאות של מוטציות ב-BRCA2. קווים מנחים עדכניים [44] מורים להציע טיפול זה כאופציה לנשאות. ממחקר שפורסם לאחרונה [45] עולה, כי היעילות בהפחתת הסיכון לסרטן שד בתכשירים הללו, תלויה בשינויים פולימורפיים במספר גנים, ולכן יתכן שבעתיד הטיפול יותאם לנשים על סמך פרמטרים אישיים.

#### סרטן השחלה

על מנת למנוע התפתחות סרטן השחלה אצל נשאות הגנים העלולים להעלות את רמת הסיכון לפתח מחלה זו, יש לנקוט במספר אמצעים: ביצוע בדיקות מעקב במטרה לאתר ממאירויות בשלב מוקדם, וכן ביצוע פעולות מניעה באמצעות טיפול תרופתי וניתוחים מפחיתי סיכון.



**טבלאות**

**טבלה 1 - אמצעי מעקב ומניעה לסרטן השד והשחלה בנשאות BRCA1/BRCA2**

גיל התחלה	תדירות ו/או משך	פרוצדורה מקובלת			
25 שנה	אחת לשנה	ממוגרפיה	מעקב	סרטן השד	
25 שנה	פעם בשנה	בדיקת MRI שד			
25 שנה	פעמיים בשנה	בדיקת שד ע"י רופא			
לאחר המנופאוז	משך לא ידוע	תרופתית: טמוקסיפן או רלוקסיפן (שנוי במחלוקת, מקובל בעיקר בנשאות BRCA2)	מניעה		
מגיל 30	כירורגית: כריתת שדיים מניעתית				
גיל 35-40		כריתת שחלות מניעתית			
30 שנה	פעמיים בשנה	U/S וגינאלי, CA-125 בדם	מעקב		סרטן השחלה
בגיל הפוריות	נטילה < 6 שנים	תרופתית: גלולות למניעת הריון (בנשאות - שנוי במחלוקת)	מניעה		
מגיל 40 ו/או לאחר השלמת המשפחה.		כירורגית: כריתת שחלות מניעתית			

השחלה במבנה דמוי אצבעות, הנקרא פימבריה) היא המקור של סרטן הצפק בנשאות מוטציות BRCA1/2 [47]. מחקרים רטרוספקטיביים ופרוספקטיביים הראו כי כריתת שחלות מניעתית מורידה בכ-80%-95 את התחלואה מסרטן שחלות/חצוצרות הקשור לגנים BRCA1/2 [49,48,36] נוסף על הירידה בתחלואה, כריתת שחלות מניעתית מורידה גם את התמותה הכללית בנשאות בכ-75% [34]. לאחר כריתת שחלות וחצוצרות קיים סיכון שארי של כ-3%-5 להתפתחות סרטן פריטוניאלי ראשוני בעל מאפיינים קליניים ופתולוגיים דומים מאוד לזה של סרטן השחלה [50].

כריתת שחלות נעשית במרבית המקרים באמצעות טכניקת לפרוסקופיה, ההתאוששות ממנה מהירה, ומאחר ומדובר בניתוח פנימי, היא קבילה על נשאות רבות. כריתת שחלות בנשים פרה-מנופאוזליות גורמת למנופאוז מוקדמת - מסיבה זו מומלץ לשקול מתן טיפול הורמונלי חליפי (HRT). לפי הדיווחים בספרות עד כה, מתן HRT אינו מבטל את הפחתת הסיכון לסרטן אשר מושג בעקבות הניתוח [51]. יש לציין כי בכ-2%-12 מהמקרים מתגלה גידול בשחלות או בחצוצרות בעת הניתוח המניעתי [53,52,49,36], לכן חשוב לבצע שטיפות של חלל הצפק, ולוודא שתבוצע בדיקה פתולוגית מדוקדקת של השחלות והחצוצרות כדי לשלול נוכחות ממאירות מיקרוסקופית [54].

**מניעה תרופתית:** ישנם דיווחים סותרים על יעילות הטיפול בגלולות למניעת הריון כאמצעי למניעת סרטן השחלה. באופן מעשי, אין מניעה לשימוש בגלולות למניעת הריון כאמצעי למניעת הריון בנשאות [55], אולם אין המלצה לנטילת גלולות אלה רק כמניעה תרופתית לסרטן השחלה, בשל החשש מהעלייה בסיכון לסרטן שד, שהוא הגידול השכיח יותר בנשאות [57,56], והעובדה שממילא מומלץ לנשאות לבצע כריתת שחלות מניעתית.



סיכום

למי מומלץ ייעוץ וביורור גנטי לסרטן שד ושחלה תורשתי?

למרות שהבנת הבסיס הגנטי לסרטן השד אינה שלמה, ניתן כבר היום לזהות חלק משמעותי ממקרי סרטן השד התורשתיים, בפרט בארץ. בעזרת בדיקות גנטיות שהשימוש בהן גדל באופן משמעותי בשנים האחרונות, ניתן לזהות נשים בסיכון גבוה עוד בטרם חלו, ולהציע להן אמצעי מעקב ומניעה שהוכחו כיעילים בהורדת כלל התמותה, וכן בהורדת התחלואה והתמותה הספציפיים מסרטן השד והשחלה.

כריתת שחלות וחצוצרות מניעתית מגיל 35 ואילך, נחשבת לאמצעי המקובל והיעיל ביותר, להשגת מניעה אפקטיבית בנשאות BRCA2/BRCA1. לאור זאת, ישנה חשיבות רבה באיתור נשים בסיכון גבוה, על ידי הפנייתן לייעוץ גנטי, המבוסס על הנחיות עדכניות של ה-NCCN מ-2013 [25] (המלצות להפניה לייעוץ גנטי מסוכמות בטבלה מס. 2). חשוב להפנות לייעוץ גנטי כל אישה עם סיפור משפחתי של סרטן שד/שחלה במשפחת האב ו/או במשפחת האם. במשפחות בהן לא זוהתה מוטציה, מומלץ להרחיב את הביורור הגנטי על ידי בדיקות מקיפות יותר של הגנים BRCA1/2 (קביעת רצף ובדיקת חסרים והכפלות בגן), וכן על ידי בדיקת פאנל של גנים בשיטת NGS. גם אם לא מתבצע ביורור גנטי נרחב, או שבבדיקות נוספות לא מזוהה מוטציה, ניתן להעריך את הסיכון לחלות בסרטן השד, המבוסס על הסיפור המשפחתי, ולהמליץ על אמצעי מעקב ומניעה בהתאם.

- א. אנשים שבמשפחתם מוטציה מזוהה - בני משפחה שבמשפחתם זוהתה מוטציה בגנים BRCA1/2 (או גנים אחרים הקשורים לתסמונת מאירות תורשית).
- ב. נשים שחלו בסרטן שד:
  - כל חולת סרטן שד ממוצא אשכנזי / עיראקי
  - כל חולת סרטן שד שחלתה בשני גידולים נפרדים בשדיים
  - כל אישה שחלתה בסרטן שד שאובחן מתחת לגיל 45
  - כל אישה שחלתה בסרטן שד מתחת לגיל 60, בסרטן מסוג triple negative, כלומר שלילי לקולטנים לאסטרוגן, פרוגסטרון HER2
  - כל חולת סרטן שד+שחלה
  - חולת סרטן שד עם סיפור משפחתי של:
    - א. סרטן שחלה במשפחה
    - ב. שני קרובים עם סרטן שד/לבלב/ערמונית מפושט
    - ג. קרוב משפחה גבר שחלה בסרטן השד
    - ד. נשים שחלו בסרטן שחלה
    - ה. כל אישה שחלתה בסרטן שחלה
    - ו. אנשים עם ממאירויות אחרות
- ג. אדם עם סרטן לבלב או סרטן ערמונית מפושט, שיש לו/לב 2 קרובים שלהם סרטן שד/שחלה/לבלב/ערמונית מפושט.
- ד. כל גבר שחלה בסרטן השד
- ה. נשים בריאות עם סיפור משפחתי של סרטן שד/שחלה (במשפחת האב ו/או במשפחת האם):
  - אדם אשר לו קרוב משפחה מדרגה ראשונה או שניה הממלא אחר אחד הקריטריונים הנ"ל, ואין אפשרות לבדוק את החולים עצמם
  - אדם עם קרוב משפחה מדרגה שלישית עם סרטן שד או שחלה, ולו שני קרובים נוספים עם סרטן שד, אחד מהם לפני גיל 50, ו/או סרטן השחלה

רשימת ספרות

1. Claus EB, Schildkraut JM, Thompson WD, Risch NJ, et al. The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer. *Cancer*. 1996 Jun; 77(1):2318-24.
2. Ford D, Easton DF, Peto J, et al. Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Genet*. 1995 Dec;57(6):1457-62.
3. Easton DF, Bishop DT, Ford D, et al. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. *The Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet*. 1993 Apr;52(4):678-701.
4. Easton DF, Narod SA, Ford D, Steel M. The genetic epidemiology of BRCA1. *Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet*. 1994 Sep;344(8924):761.
5. Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Golgar DE. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. *Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet*. 1994 Mar 19;343(8899):692-5.
6. Scully R, Livingston DM. In search of the tumour-suppressor functions of BRCA1 and BRCA2. *Nature*. 2000 Nov;408(6811):429-32.
7. Deng CX, Brodie SG. Roles of BRCA1 and its interacting proteins. *Bioessays*. 2000 Aug;22(8):728-37.
8. Rebbeck TR. Inherited genetic predisposition in breast cancer. A population-based perspective. *Cancer*. 1996 Dec 1;86 (11 Suppl):2493-501.
9. Roa BB, Boyd AA, Volcik K, Richards CS. Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2. *Nat Genet*. 1996 Oct 1;14(2):185-187.
10. King MC, Marks JH, Mandell JB, et al. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science*. 2003 Oct 24;302(5645):643-6.
11. Bruchim Bar Sade R, Chetrit A, Figer A, et al. Hormone replacement therapy is more prevalent among Jewish BRCA1/2 mutation carriers. *Eur J Cancer*. 2006 Mar;42(5):650-5. Epub 2006 Feb 7.
12. Levy-Lahad E, Catane R, Eisenberg S. Founder BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jews in Israel: frequency and differential penetrance in ovarian cancer and in breast-ovarian cancer families. *Am J Hum Genet*. 1997 May;60:1059-67.



## רשימת ספרות

13. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet.* 1991 Feb;48(2):232-42.
14. van Harsseel JJ, van Roozendaal CE, Detisch Y, et al. Efficiency of BRCAPRO and Myriad II mutation probability thresholds versus cancer history criteria alone for BRCA1/2 mutation detection. *Fam Cancer.* 2010 Jun;9(2):193-201.
15. James PA, Doherty R, Harris M, et al. Optimal selection of individuals for BRCA mutation testing: a comparison of available methods. *J Clin Oncol.* 2006 Feb 1;24(4):707-15.
16. Antoniou AC, Hardy R, Walker L, et al. Predicting the likelihood of carrying a BRCA1 or BRCA2 mutation: validation of BOADICEA, BRCAPRO, IBIS, Myriad and the Manchester scoring system using data from UK genetics clinics. *J Med Genet.* 2008 Jul;45(7):425-31.
17. Stadler ZK, Saloustros E, Hansen NA, et al. Absence of genomic BRCA1 and BRCA2 rearrangements in Ashkenazi breast and ovarian cancer families. *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Sep;123(2):581-5.
18. Whittemore AS, Gong G, Itnyre J. Prevalence and contribution of BRCA1 mutations in breast cancer and ovarian cancer: results from three U.S. population-based case-control studies of ovarian cancer. *Am J Hum Genet.* 1997 Mar;60(3):496-504.
19. Warner E, Foulkes W, Goodwin P, et al. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in unselected Ashkenazi Jewish women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:1241-7.
20. Ford D, Easton DF, Stratton M, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet.* 1998 Mar;62(3):676-89.
21. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science.* 1994 Sep 30;265(5181):2088-90.
22. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 222 studies. *Am J Hum Genet.* 2003 May;72(5):1117-30. Epub 2003 Apr 3.
23. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2006 Dec;98(23):1694-706.
24. Simchoni S, Friedman E, Kaufman B, et al. Familial clustering of site-specific cancer risks associated with BRCA1 and BRCA2 mutations in the Ashkenazi Jewish population. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2006 Mar 7;103(10):3770-4. Epub 2006 Feb 28.
25. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian [Internet]. Version 1.2014. 2014; NCCN. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physicians\\_g/pdf/geneticscreening.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physicians_g/pdf/geneticscreening.pdf)
26. Bermejo-Perez MJ, Marquez-Calderon S, Llanos-Mendez A. Cancer surveillance based in imaging techniques in carrier of BRCA1/2 gene mutations: a systematic review. *Br J Radiol.* 2008 Mar;81(963):172-9.
27. Robson M, Offit K. Clinical practice. Management of an inherited predisposition to breast cancer. *N Engl J Med.* 2007 Jul 12;357(2):154-62.
28. Riedl CC, Pohlhold L, Flöry D, et al. Magnetic resonance imaging of the breast improves detection of invasive cancer, preinvasive cancer, and premalignant lesions during surveillance of women at high risk for breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2007 Oct 15;13(20):6144-52.
29. Warner E, Hill K, Causer P, et al. Prospective study of breast cancer incidence in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation under surveillance with and without magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol.* 2011 May 1;29(13):1664-9. Epub 2011 Mar 28.
30. Daly MB, Axilbund JE, Buys S, et al. National Comprehensive Cancer Network. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010 May;8(5):562-94.
31. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2001 Nov 7;93(21):1633-7.
32. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE study group. *J Clin Oncol.* 2004 Mar 15;22(6):1055-62. Epub 2004 Feb 23.
33. Meijers-Heijboer EJ, Verhoog LC, Brekelmans CT, et al. Presymptomatic DNA testing and prophylactic surgery in families with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Lancet.* 2000 Jun 10;355:2015-20.
34. Domchek SM, Friebel TM, Neuhausen SL, et al. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2006 Mar;7(3):223-9.
35. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA.* 2010 Sep 1;304(9):967-75.
36. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med.* 2002 May 23;346(21):1616-22. Epub 2002 May 20.
37. Eisen A, Lubinski J, Klijn J, et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. *J Clin Oncol.* 2005 Oct 20;23(30):7491-6.
38. King MC, Wieand HS, Hale K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: A genomic resequencing study in the NSABP-P1 Breast Cancer Prevention Trial (BCPT). *JAMA.* 2001 Nov 14;286(18):2251-6.
39. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Nov 16;97(22):1652-62.
40. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2012;30(22):2328-35, 2004.
41. Gronwald J, Tung N, Foulkes WD, et al. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update. *Int J Cancer.* 2006 May 1;118(9):2281-4.
42. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2006 Jul 13;355(2):125-37.
43. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA.* 2006 Jun 21;295(23):2727-41. Epub 2006 Jun 5.
44. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Familial breast cancer: Classification and care of people at risk of familial breast cancer and management of breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. NICE guidelines [CG164]. 2013 Jun; London: NICE. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG164/NICEGuidance/pdf/English>
45. Ingle JN, Liu M, Wickerham DL, et al. Selective estrogen receptor modulators and pharmacogenomic variation in ZNF423 regulation of BRCA1 expression: individualized breast cancer prevention. *Cancer Discov.* 2013 Jul;3(7):812-25. Epub 2013 Jun 13.
46. Carlson JW, Miron A, Jarboe EA, et al. Serous tubal intraepithelial carcinoma: its potential role in primary peritoneal serous carcinoma and serous cancer prevention. *J Clin Oncol.* 2008 Sep 1;26(25):4160-5.
47. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al. Risk reducing salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med.* 2000 May 23;346(21):1609-15. Epub 2002 May 20.
48. Finch A, Beiner M, Lubinski J, et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *JAMA.* 2006 Jul 12;296(2):185-92.
49. Piver MS, Jishi MF, Tsukada Y, Nava G. Primary peritoneal carcinoma after prophylactic oophorectomy in women with a family history of ovarian cancer. A report of the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. *Cancer.* 1993 May 1;71(9):2751-5.
50. Eisen A, Lubinski J, Gronwald J, et al. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Oct 1;100(19):1361-7.
51. Carcangiu ML, Peissel B, Pasini B, et al. Incidental carcinomas in prophylactic specimens in BRCA1 and BRCA2 germ-line mutation carriers, with emphasis on fallopian tube lesions: report of 6 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 2006 Oct;30(10):1222-30.
52. Laki F, Kirova YM, This P, et al. Prophylactic salpingo-oophorectomy in a series of 89 women carrying a BRCA1 or a BRCA2 mutation. *Cancer.* 2007 May 1;109(9):1784-90.
53. Movahedi-Lankarani S, Baker PM, Gilks B, Soslow RA, Oliva E. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the ovary [Internet]. Revision Ovary 3.0.0.0. Based on AJCC/UICC TNM, 7th Edition. 2009 Oct. College of American Pathologists (CAP). Available from: [http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer\\_protocols/2009/Ovary\\_09protocol.pdf](http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2009/Ovary_09protocol.pdf)
54. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2010 Aug;46(12):2275-84. Epub 2010 May 27.
55. Narod SA, Risch H, Moslehi R, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *N Engl J Med.* 1998 Aug 13;339(7):424-8.
56. Modan B, Hartge P, Hirsh-Yechezkel G, et al. Parity, oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med.* 2001 Jul 26;345(4):235-40.





# הנטייה המורשת לפתח סרטן שד ושחלות - קבוצות סיכון מעבר ל-BRCA

## פרופ' איתן פרידמן

מנהל היחידה האונקוגנטית ע"ש סוזן לוי גרטנר מכון גנטי מנהל מרפאת מרכז מירב לנשים בסיכון גבוה לפתח סרטן שד, מרכז רפואי ע"ש שיבא, תל השומר, רמת גן

בסיכון גבוה למדי, בהשוואה לכלל הנשים באוכלוסייה, המצויות בסיכון של 13%, לחלות בסרטן שד, כאשר הסיכון לחלות בסרטן השחלה במהלך חייהן, עומד על 1.4% בלבד. ממחקרים שנערכו בעולם, על טווח מוטציות נרחב, נמצא טווח סיכונים רחב יותר לחלות בסרטן שד או שחלה. ההבדלים נובעים ככל הנראה משיטות המחקר ומאופי המוטציות שנבדקו, אך באופן כללי ניתן לומר שנשאות מוטציות בגנים מסוג BRCA, מצויות בסיכון גבוה משמעותית לחלות בסרטן השד ובסרטן השחלה, בהשוואה לנשים שאינן נשאות של הגנים הללו.

### איתור מוטציות משפחתיות-ייחודיות

במשפחות בהן לא אותרו המוטציות השכיחות בגנים BRCA1 ו-BRCA2, אבל הסיפור המשפחתי יכול להצביע על רקע תורשתי העלול לגרום לסרטן השד, יש מקום להרחיב את הברור הגנטי ולנסות לאתר מוטציות "פרטיות" בגנים אלה, קרי מוטציות ייחודיות לכל משפחה ומשפחה. ממחקרים שונים בנושא זה התברר, כי במשפחות ממוצא אשכנזי, כ-5% מהנשאות של מוטציות בגנים BRCA1 ו-BRCA2, אינן נושאות את אחת משלוש המוטציות השכיחות שהוזכרו לעיל. מסיבה זו אותן נשאות אינן מאותרות על ידי הבדיקות המתבצעות באופן שגרתי, ולפיכך איתור המוטציה המשפחתית - מחייב ריצוף שלם של שני הגנים הללו, כאשר ישנה עדיפות לבדוק את הנושא לעומק במשפחות בהן התגלו מקרי סרטן בעבר. לגבי נשים

המוטציות הללו מאותרות בכ-12%-10% ממקרי סרטן השד בנשים ממוצא אשכנזי, ובכ-40% ממקרי סרטן השחלה בנשים ממוצא זה. שיעורים גבוהים יותר מתגלים במשפחות בהן מאותר צבר לא שיגרתי של סרטן שד, יחד עם סרטן שחלות. יתרה מזו, אחת משלוש המוטציות הללו מאותרת בקרב 2.5% מהאוכלוסייה האשכנזית הכללית, ללא קשר לנוכחות מקרים אישיים או משפחתיים של סרטן.

### השוני בין נשאות של מוטציות בגן BRCA1 לנשאות של מוטציות בגן BRCA2

איתור מוטציה בגנים BRCA1, BRCA2 מהווה ללא ספק, מדד טוב ואובייקטיבי בעזרתו ניתן לנבא מהי רמת הסיכון לפתח סרטן שד וסרטן שחלות, ומהי מידת הסיכון בקרב נשים בריאות שנמצאו נשאות של מוטציות בגנים אלה לחלות בסרטן. מחקר מקיף שנעשה בארץ (מטעם הקונסורציום הישראלי לגנטיקה - The Israel Genetics Consortium, הפועל בחסות האגודה למלחמה בסרטן) מצביע על הבדלים בין נשאות של מוטציות ב-BRCA1 לעומת נשאות של מוטציות ב-BRCA2 (מדובר כאמור במוטציות השכיחות באוכלוסייה האשכנזית). לנשאות של המוטציה BRCA1 יש סיכון של כ-80% לחלות בסרטן שד עד גיל 80, וסיכון של כ-50% לחלות בסרטן שחלה עד גיל 75. לנשאות של המוטציה BRCA2 יש סיכון של כ-35% לחלות בסרטן שד עד גיל 80, וסיכון של כ-50% לפתח סרטן שחלה עד גיל 75. מדובר

סרטן השד הינה מחלת הסרטן השכיחה ביותר בקרב נשים בישראל: כ-4,000 נשים מאובחנות מדי שנה כחולות במחלה זו. במרבית המקרים, לחולות הלוקות בסרטן השד, אין קרובות משפחה מדרגה ראשונה או שנייה, שחלו אף הן בסרטן השד או השחלות (למעט מקרים ספוראדיים). עם זאת, אצל כ-15-20% מחולות סרטן השד, ישנה חולה נוספת במשפחה שחלתה בסרטן שד. מקרים אלה נקראים מקרים משפחתיים, אצל כ-10-5% מחולות אלו ניתן לזהות צבר של מקרי סרטן משפחתי המתאים לתבנית הורשה אוטוזומלית דומיננטית (מקרים מורשתיים).

במקרים המשפחתיים אין עדיין זיהוי מדויק של הגנים הקשורים לצבר לא שיגרתי זה, של מקרי סרטן שד. בחלק מהמקרים המורשתיים ניתן לאתר מוטציות העוברות בתורשה בתאי האב, במספר גנים. שני הגנים העיקריים והמוכרים שזוהו כמעט לפני 20 שנה, הנם הגנים BRCA1 ו-BRCA2.

ישנן מספר נקודות ייחודיות שכדאי לזכור בהקשר של מוטציות בתאי האב בשני הגנים הללו, בעיקר בהשוואה בין המצב הכללי-עולמי למצב בישראל: בעולם תוארו (בספרות המקצועית) קרוב ל-4,000 מוטציות שונות בגנים אלה, כשבמרביתן קיימת מוטציה ייחודית לכל משפחה. לעומת זאת בקרב נשים יהודיות תוארו כ-100 מוטציות בגנים אלה, מתוכם רק כעשר תוארו ביותר משתי משפחות. מתוך עשר המוטציות הללו, שלוש נחשבות לשכיחות ביותר:

BRCA1 185delAG 5382InsC בגן BRCA1,  
BRCA2 6174delT בגן BRCA2. אחת משלוש



היא מצויה בסיכון רגיל לפתח סרטן שד ושחלות.

המחקר העכשווי בתחום איתור מוטציות בגנים לא מוכרים העלולים לגרום לסרטן שד או סרטן השחלות, מתמקד במשפחות בהן קיים חשד סביר לקיום רקע מורש לפתח סרטן שד ושחלות, המתבסס על מספר מאפיינים הקיימים באותה משפחה: צבר לא שיגרתי של מקרי סרטן ביותר מדור אחד, גיל אבחנה צעיר יחסית לגיל האבחנה באוכלוסייה הכללית מחד, והיעדר שינוי גנטי חד משמעי מאידך, וכן אבחון של סרטן שד דו-צדדי באותה משפחה. המחקרים בתחום זה התמקדו תחילה בגנים שהנם "גנים מועמדים" (גנים החשודים כקשורים לתהליך הסרטני של השד) שעלולים להיות קשורים בגנטיה המורשת לפתח סרטן שד בשל תפקודם הביולוגי, הקשר שלהם לגנים הידועים, או שהם קשורים למסלולי תיקון פגמי ד.נ.א ועוד. החלק הארי של מחקרים אלה, לא הניב את התוצאות המיוחלות ולא אותר גן נוסף כלשהו, שעלול להיות הגורם לגנטיה המורשת לפתח סרטן שד ושחלות.

במחקרים נוספים שנעשו בשלב מאוחר יותר (אמצע שנות ה-2000), נעשה שימוש בסמנים רבים הפזורים בגנום האנושי, במטרה למצוא בסיס לאזור כרומוזומי מסוים שנמצא בעיקר בקבוצת חולות סרטן שד ושחלות, בהשוואה לנשים בריאות. מחקרים אלה, הקרויים GWA (Genome-wide Association) אכן איתרו כמה אזורים בגנום האנושי הקשורים לגנטיה המורשת לפתח סרטן שד, אך הם נותרו בלתי מזהים. בשנים האחרונות נעשה שימוש הולך וגובר בטכנולוגיה חדשה בשם WES (Whole Exome Sequencing). מדובר בטכנולוגיה המאפשרת לרצף את כל האזורים המקודדים לחלבון בגנום האנושי, ולמעשה לקבוע בכך את הרצף של כל 23,000 הגנים הקיימים בגנום האנושי.

במחקר שנערך ביחידה האונקוגנטית בשיבא וכלל קבוצה גדולה של נשים המצויות בסיכון גבוה לפתח סרטן שד, לא אותרו מוטציות פתוגניות כלשהן, באף אחד מהגנים הללו.

בדומה לישראל, גם באוכלוסיות אחרות בעולם, המוטציות בגנים הידועים עד עתה, אינן שכיחות והן מסבירות רק חלק קטן יחסית מהמקרים של סרטן שד משפחתי - תורשתי. חשוב לציין שבטכנולוגיה חדישה הנקראת 'רצוף של הדור הבא' - Next Generation Sequencing (שיטות בדיקה המספקות אינפורמציה לגבי שינויי רצף בכל הגנים הנבדקים), ניתן לרצף במהירות ובדייקנות, את כל הגנים הידועים הקשורים לגנטיה המורשת לפתח סרטן שד ושחלות, בבדיקה אחת. אולם למרות הפיתוח הטכנולוגי המתקדם, קיימת בעיה משמעותית ברמת פענוח תוצאות האנליזה, שמאופיינת בריבוי גנים: חלק מהשינויים הגנטיים המאותרים אינם בעלי משמעות קלינית ברורה. אצל חלק מהם עלולות להיות מוטציות פתוגניות אמיתיות, ובכך להעלות את הסיכון לפתח סרטן, וחלק מהמוטציות שאותרו יכולות להיות שינויי רצף נדירים, הקיימים גם באוכלוסייה הכללית ללא קשר לגנטיה המורשת לפתח סרטן. שינויים אלה הקרויים שינויי רצף בעלי משמעות לא ברורה (VUS - Of Unknown Significance Variants) - מאותרים בחלק לא מבוטל (עד 15%) מהנבדקות בבדיקה הכוללנית.

**מבחינה קלינית ישנה חשיבות עליונה לבדיקה גנטית על מנת לאתר מהי המוטציה המשפחתית, וזאת מכמה סיבות:**

- במידה ונשללה מוטציה כלשהי בגנים BRCA1, BRCA2, RAD51C ובהיסטוריה המשפחתית אין נשים שאובחנו כחולות סרטן שד או סרטן שחלות, המסקנה היא שהנשים במשפחה אינן נמצאות בסיכון גבוה לפתח סרטן שחלות. לאור זאת הנשים שעברו בדיקה גנטית שתוצאותיה שליליות כאמור, אינן חייבות לשקול כריתת שחלות המפחיתה באופן משמעותי את הסיכון ללקות בסרטן השחלות.
- איתור מוטציה בבנות משפחה שלא חלו, מאפשר כימות אובייקטיבי המבוסס על קיום המוטציה המשפחתית או היעדרה, וזאת על מנת להעריך מי נמצאת בסיכון גבוה מאותה משפחה ומי מהנשים במשפחה שנבדקה, אינה נשאית ולכן

שאינן ממוצא אשכנזי, לא קיימים נתונים רבים בנוגע לשיעור המוטציות "הפרטיות", אבל במחקר שנערך ביחידה האונקוגנטית בבית החולים תל השומר (ע"ש שיבא) אותרו מוטציות "פרטיות" בכ 9% מהנשים ממוצא אחר (לא אשכנזי), שהיו בסיכון גבוה לפתח סרטן שד או סרטן שחלה. יש לציין שגם במקרים בהם מתבצעת קביעת רצף של כל בסיס ובסיס בשני הגנים, היא אינה מזהה את כל המוטציות האפשריות בגנים BRCA1 ו-BRCA2, מאחר ובחלק מהמקרים קיימות מוטציות הנובעות משינויים מבניים בתוך הגן (חוסרים או תוספות) שאינם מתגלים על ידי קביעת רצף. בחלק מהמעבדות בהן מתבצעות בדיקות אלה, נבדקים גם השינויים המבניים בגנים, בטכניקה הנקראת MLPA (Multiplex Ligation - dependent Probe Amplification). עד כה אותרו בשיטה זו שינויי מבנה בגנים BRCA1, BRCA2 אצל כמה משפחות יהודיות (פחות מחמש).

יודגש שהמוטציות בגנים BRCA1 ו-BRCA2 מאותרות רק בכ-30% מהמשפחות שבהן ישנה עדות קלינית לקיומו של סרטן שד מורש. השיעור הזה גבוה בהרבה במשפחות שבהן ישנו שילוב בין סרטן שד וסרטן שחלות, והוא עומד (בחלק מהמקרים) על כ-85%.

לאור זאת, המסקנה המתבקשת היא, שישנם גנים נוספים בהם קיימות מוטציות שונות במשפחות בהן מתגלה סרטן שד מורש, ובמשפחות בהן נמצא סרטן שד וסרטן שחלות העובר אף הוא בתורשה.

יצוין כי מאז שהגנים BRCA1 ו-BRCA2 בודדו בשנת 1994 ו-1995, נעשו מחקרים רבים שמטרתם איתור אותם גנים עלומים בהם התרחשו שינויים מבניים והם אלה שגרמו - לפחות בחלק מהמקרים - לסרטן שד משפחתי ולסרטן שד/שחלות מורש-משפחתי.

בטבלה מס' 2 (המופיעה בהמשך המאמר) מצוינות כמה מוטציות בחלק מגנים אלה, עליהם דווח בהתייחס לאוכלוסייה היהודית המצויה בסיכון גבוה לפתח סרטן שד או סרטן שחלה. קבוצת הסיכון נבדקה, וממצאי הבדיקות פורסמו בספרות המדעית המקובלת.



**טבלאות**

**טבלה מס. 1: Breast cancer susceptibility genes**

Apostolou P, Fostira F. Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. Biomed Res Int. 2013;2013:747318. Epub 2013 Mar 21 [1]

Syndrome	Gene or locus (chromosomal location)	Neoplasm	Lifetime risk
<b>Genes with high-penetrance mutations</b>			
Hereditary breast/ovarian cancer syndrome	BRCA1 (17q12-21)	Female breast, ovarian cancer	40-80%
	BRCA2 (13q12-13)	Male and female breast, ovarian, prostate, and pancreatic cancer	20-85%
Li-Fraumeni syndrome	TP53 (17p13.1)	Breast cancer, sarcomas, leukemia, brain tumours, adrenocortical carcinoma, lung cancers	56-90%
Cowden syndrome	PTEN (10q23.3)	Breast, thyroid, endometrial cancer	25-50%
		Other: benign hamartomas, macrocephaly	
Peutz-Jeghers syndrome	STK11 (19p13.3)	Breast, ovarian, cervical, uterine, testicular, small bowel, and colon carcinoma	32-54%
		Other: Hamartomatous polyps of the small intestine, mucocutaneous pigmentation	
Hereditary gastric cancer	CDH1 (16q22.1)	Hereditary diffuse gastric, lobular breast, colorectal cancer	60%
<b>Moderate-penetrance mutations</b>			
ATM- related	ATM (11q22.3)	Breast and ovarian cancers	15-20%
CHEK2- related	CHEK2 (22q12.1)	Breast, colorectal, ovarian, bladder cancers	25-37%
PALB2-related	PALB2 (16p12.1)	Breast, pancreatic, ovarian cancer, male breast cancers	20-40%
Moderate risk breast/ovarian cancer	BARD1 (2q34-q35), BRIP1 (17q22-q24), MRE11A (11q21), NBN (8q21), RAD50 (5q31), RAD51C (17q25.1), XRCC2 (7q36.1), RAD51D (17q11), ABRAXAS (4q21.23)	Breast and ovarian cancers	variable

**טבלה מס. 2: מוטציות בגנים הקשורים לסרטן שד ושחלות (שאינם BRCA1, BRCA2) באוכלוסייה בישראל**

פרסום	מספר המוטציות	הגן
Laitman et al 2007	missense 3	CHEK2
Catucci et al 2012 [4]	missense 1	BRIP1
Figer et al 2002 [2]	None	PTEN
Ohayon et al 2005 [3]	None	TP53
Catucci et al 2012 [4]	PALB2 None	
Kushnir et al 2012 [4,5]	None	RAD51C

אחת המסקנות מגישה זו היא, שיתכן והנטייה המורשת לסרטן שד ושחלות בגנים שונים מ-BRCA1 BRCA2, היא מורכבת יותר: קרוב לודאי שתהייה מוטציות פתוגניות שיאותרו במספר בודד של משפחות, בכמות גנים רבה, כשבכל משפחה יאותר גן אחר. אפשרות נוספת היא שהרקע הגנטי נובע משינויים במבנה ובמספר עותקי ה-DNA, ולא משינויי רצף. אפשרות נוספת היא שקיימים שינויים באזורי הבקרה של הגנים, ולא שינויי רצף בתוך הגנים עצמם.



### סיכום

החיפוש אחרי הגורמים הגנטיים הנוספים, מלבד הגנים המוכרים, האחראיים לנטייה המורשת לפתח סרטן שד ושחלות הנו שטח מחקרי עכשווי, שביישום נכון ומושכל של הטכנולוגיות הקיימות והמתפתחות, יכול להגדיל משמעותית את מספר המשפחות בהן מאותר שינוי גנטי. מידע זה יאפשר מתן ייעוץ אונקוגנטי המבוסס על הגנטיקה ולא רק על הקליניקה, כדי להתוות את המעקב המתאים לנשים הנמצאות בסיכון, ולהציע אפשרויות של ניתוחים מפחיתי סיכון. נוסף על כך ייעוץ כזה יאפשר להסיר את התג 'אישה בסיכון גבוה', מנשים שאינן נושאות את השינוי הגנטי המשפחתי. בכך ניתן יהיה להקל על נשים אלו בהיבט הנפשי-פסיכולוגי, ולמנוע מהן את הצורך בביצוע בדיקות מעקב רבות ותכופות, על כל המשתמע מכך.

### רשימת ספרות

1. Apostolou P, Fostira F. Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. *Biomed Res Int.* 2013;2013:747318. Epub 2013 Mar 21.
2. Figer A, Kaplan A, Frydman M, Lev D, Paswell J, Papa MZ, Goldman B, Friedman E, et al. Germline mutations in the PTEN gene in Israeli patients with Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome and women with familial breast cancer. *Clin Genet.* Oct;62(4):298-302.
3. Ohayon T, Gershoni-Baruch R, Papa MZ, Distelman Menachem T, Eisenberg Barzilai S, Friedman E. The R72P P53 mutation is associated with familial breast cancer in Jewish women. *Br J Cancer.* 2005 Mar 28;92(6):1144-8.
4. Catucci I, Milgrom R, Kushnir A, Laitman Y, Paluch-Shimon S, Volorio S, Ficarazzi F, Bernard L, Radice P, Friedman E, Peterlongo P. Germline mutations in BRIP1 and PALB2 in Jewish high cancer risk families. *Fam Cancer.* 2012 Sep;11(3):483-91.
5. Kushnir A, Laitman Y, Shimon SP, Berger R, Friedman E. Germline mutations in RAD51C in Jewish high cancer risk families. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 Dec;136(3):869-74.
6. Snape K, Ruark E, Tarpey P, Renwick A, Turnbull C, Seal S, Murray A, Hanks S, Douglas J, Stratton MR, Rahman N. Predisposition gene identification in common cancers by exome sequencing: insights from familial breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 Jul;134(1):429-33.

### טבלה מס. 3 : תוצאות הגישה המוזכרת לעיל (WES) במחקר אחד שנערך בקרב אוכלוסיית נשים בסיכון גבוה ממוצא אירופאי

Confirmed heterozygous truncating variants in familial breast cancer probands with mutations in known breast cancer predisposition genes.

ID	Gene	Truncating mutation	Disease Association
1	<b>BRCA2</b>	<b>c.7977-1G&gt;C</b>	Breast +ovarian cancer (monoallelic), FA-D1 (biallelic)
	BRX1	c.793-2_793-1insA	
	CASP5	c.1135+1C>T	
	CXCL6	c.239_240insT	
	FILIP1	c.303delG	
	HEATR7B	c.2214+5A>G	
	IGSF22	c.479-2T>A	
	MLL4	c.3059_3060dupG	
	PTCHD3	c.923_924dupG	
	SLAMF6	c.321G>C, p.Y107X	
	SMARCD2	c.574G>A, p.R136X	
	SSX9	c.110delC	
	TNFAIP6	c.90G>A, p.W30X	
	2	<b>CHEK2</b>	<b>c.1100delC</b>
C2orf63		c.1384+2A>T	
CFHR5		c.486_487insA	Membranoproliferative Glomerulonephritis, Type II
PPEF2		c.1960G>A, p.R654X	
SERPINI2		c.628_629delAC	
3	<b>CHEK2</b>	<b>c.658T&gt;A, p.K220X</b>	Breast cancer (monoallelic)
	ABCC11	c.2813C>G, p.S938X	
	DNMT3A	c.1025_1026insC	AML
	EPS8L1	c.1514_1515dupT	
	FTMT	c.436A>T, p.K146X	
	LOC64702	c.303_304delAT	
	MCAT	c.729+1G>T	
	NOD2	c.3019_3020dupC	Crohn disease (monoallelic)
	PRMT7	c.1056-1G>T	
	PRSS7	c.2042_2043dupT	Enterokinase deficiency (biallelic)
	VPS13B	c.6732+1G>A	Cohen syndrome (biallelic)
WRN	c.1230_1231insA	Werner syndrome (biallelic)	
ZNF451	c.488G>G/A, p.W163X		
ZNF582	c.136+1G>T		
4	<b>ATM</b>	<b>c.4396C&gt;T, p.R1466X</b>	Breast cancer (monoallelic), ataxia telangiectasia (biallelic)
	FETUB	c.127_128insCA	
	KIAA1919	c.614delT	
	SLC26A10	c.1483C>T, p.R495X	
	<b>ID</b>	<b>Gene</b>	<b>Truncating mutation</b>
	TAOK1	c.2544+5A>G	
	ZIM2	c.1513C>T, p.R505X	

Snape K, Ruark E, Tarpey P, Renwick A, Turnbull C, Seal S, Murray A, Hanks S, Douglas J, Stratton MR, Rahman N. Predisposition gene identification in common cancers by exome sequencing: insights from familial breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 Jul;134(1):429-33 [6]



# קבוצת סיכון לסרטן השד לפני גיל 40: נשים שהחלימו מסרטן בילדות לאחר הקרנות לבית החזה

ד"ר מוניק פרץ-נחום

מנהלת מרפאת מעקב ארוך טווח של המחלקה להמטו-אונקולוגיה ילדים,  
ביה"ח לילדים מאייר, הקריה הרפואית לבריאות האדם, רמב"ם, חיפה

## מבוא

טיפול קרינתי, אחד מאמצעי הטיפול כנגד מחלת הסרטן, מהווה גורם סיכון להתפתחות סרטן שני בשדה הקרינה. הסיכון הוא יחסי למינון וסוג הקרינה שניתנו לחולה. מסיבה זו נשים שחלו בסרטן בילדותן וקבלו טיפול קרינתי לבית החזה, מהוות קבוצת סיכון להתפתחות סרטן שד, ועלולות לפתח את המחלה כעבור פרק זמן שנע בין 10 ל-15 שנה לאחר קבלת הטיפול הקרינתי. הדבר נכון בעיקר לגבי חולות לימפומה מסוג הודג'קין.

## הישרדות לאחר מחלת סרטן בילדות

מרבית חולי הסרטן - כ-80% - שחלו בילדותם, והחלימו, נחשבים למחלימים. להגדרה זו עונים מי שאובחנו בעברם כחולי סרטן, טופלו, והם נקיים ממחלה ממארת פעילה, כחמש שנים לפחות לאחר האבחנה. יחד עם זאת, אצל כ-50% מהמחלימים עלולים להופיע סיבוכים מאוחרים רבים כתוצאה מהטיפולים בעבר, גם כעבור 25 שנה לאחר ההחלמה.

מסקירת הספרות העולמית בנושא עולה כי בשנת 2010 בארה"ב, אחד מ-600 ילדים חלה במחלה ממארת, ואחד מ-250 צעירים בטווח הגילאים שנע בין 15-40 החלים ממחלת הסרטן בילדות [1].

דיווח סטטיסטי נוסף [2] משנת 2009 חושף כי המחלימים ממחלת הסרטן בצפון אירופה מהווים 0.1% מהאוכלוסייה ולהם סיכון יחסי (Relative Risk) של 5.9% להופעת סרטן שני. במחקר [3] שפורסם בשנת 2009 על ידי קבוצת ה-CCSS (Childhood Cancer Survivors Study) גוף מחקרי העוקב אחר מחלימים ממחלת הסרטן בילדות מ-27 מרכזים רפואיים בקנדה וארצות הברית, במטרה לבדוק מה הן ההשפעות ארוכות טווח של הטיפולים במחלת הסרטן בתקופת הילדות, התגלה כי בקרב 14,358 מחלימים ממחלת הסרטן בילדות, הסיכון להופעת סרטן שני במהלך 30 שנה הינו 9.3%, עם שכיחות גבוהה במיוחד לפתח סרטן שד, עור, עצמות ובלוטת המגן.

## הנחיות למעקב וגילוי מוקדם

הסיכון להופעת סרטן שד לאחר הקרנות לבית החזה בילדות הוא 20% לעומת 13% באוכלוסייה הרגילה [4]. נשים שעברו טיפול קרינתי בגיל בו מתפתחים השדיים (לפני גיל 20) עלולות לפתח את המחלה כ-8 שנים לאחר מתן הטיפול הקרינתי. הסיכון גבוה יותר בקרב נשים שחלו בלימפומה מסוג הודג'קין וטופלו בהקרנות לבית החזה במינון גבוה [5-6]. הגיל החציוני (הגיל שמחצית האוכלוסייה מתחתיו והמחצית האחרת מעליו) של הופעת סרטן השד לאחר הקרנות לבית החזה בילדות הוא 32-35.

## קיימים כיום שלושה אמצעי הדמיה

### המאפשרים גילוי מוקדם של סרטן השד:

#### 1. בדיקת ממוגרפיה:

בדיקת הסקר המקובלת למרות שיעור תוצאות שליליות (False Negative) של מעל 15%, בעיקר עבור נשים צעירות עקב מבנה שד צפוף.

הקריטריונים לביצוע בדיקת ממוגרפיה לנשים צעירות מגיל 50 (לנשים הנמצאות בסיכון רגיל ההמלצה היא לבצע בדיקה זו מגיל 50, אחת לשנתיים) כוללים:

#### • סיפור משפחתי: ההמלצה לנשים

להן קרובת משפחה מדרגה ראשונה שחלתה בסרטן השד, לבצע בדיקת ממוגרפיה פעם בשנה, החל מגיל 40, או בהתאם להמלצת הרופא.

#### • ממאירויות אחרות: לנשים הנמצאות

במעקב בשל ממאירות במעי הגס, השחלה או הרחם, מומלץ לבצע בדיקת ממוגרפיה על פי שיקול דעתו של הרופא המטפל, בדרך כלל מגיל צעיר יותר ובתדירות גבוהה יותר.

#### 2. בדיקת אולטרסאונד שדיים: בדיקה

משלימה לממוגרפיה המתאימה במיוחד לנשים הנמצאות בסיכון גבוה, לרבות נשים עם רקע משפחתי, נשאות של מוטציות BRCA 1/2 ונשאות הגנים מסוג PTEN או P53.

#### 3. בדיקת תהודה מגנטית (MRI) של השדיים:

לבדיקה זו רגישות גבוהה (מעל 95%) לגילוי



הבריאות להכליל בדיקת MRI שדיים בכל שנה, כבדיקת סקר לסרטן שד לנשים שקיבלו טיפול קרינתי לבית החזה בילדותן.

3. **יש להדריך את הרופאים המטפלים הראשונים ולפרסם את הנושא בקהילה,** על מנת להגביר את המודעות לקבוצת סיכון זו המחייבת ביצוע בדיקות סקר במטרה לגלות את המחלה בשלביה הראשונים.

### סיכום

על פי ההנחיות לביצוע בדיקות סקר לגילוי מוקדם של סרטן השד, נשים ששרדו סרטן בגיל הילדות לאחר טיפול קרינתי לבית החזה, צריכות להכלל בקבוצה הנמצאת בסיכון גבוה לפתח סרטן שד בגיל צעיר (במקביל לקבוצת סיכון עקב סיפור משפחתי או גנטי).

מבחינה סטטיסטית הסיכון לפתח סרטן שד בגיל צעיר בקבוצה זו שווה לסיכון של קבוצת הנשים עם BRCA חיובי, ולכן נדרשת התייחסות שווה לקבוצה זו כמו ליתר קבוצות הסיכון, קרי ביצוע בדיקות סקר לגילוי מוקדם על פי ההנחיות העולמיות שפורטו לעיל (ממוגרפיה ובדיקת MRI של השדיים אחת לשנה מגיל 25, או החל משמונה שנים לאחר מתן הטיפול הקרינתי).

כמו כן מומלצת הדרכת הצוותים המקצועיים הראשונים, ופרסום מתאים בקהילה לשם הגברת המודעות לקיום קבוצה זו. פעולות אלה יש בכוחן לגרום לאבחון המחלה בשלב מוקדם, ובכך להעלות משמעותית את סיכויי הריפוי.

למרות הנחיות ברורות אלו [8-10] פורסם בשנת 2010 [7] כי שיעורי ביצוע בדיקת הממוגרפיה בקרב מחלימות סרטן בגיל הילדות לאחר הקרנות לבית החזה, נמוכים באופן יחסי: 67% מהמחלימות שמטופלות במרכזים האונקולוגיים בצעו בדיקות מעקב, ורק 46% מהמחלימות שמטופלות בקהילה בצעו מעקב זה.

### קבוצת סיכון לא מוכרת

מדי שנה מאובחנים בישראל כ-350 ילדים חולי סרטן [11] מתוכם כ-82% מחלימים, והם מצטרפים לקבוצה של כ-3,000 מחלימים, שנמצאים במעקב בבתי החולים השונים בארץ. כ-10% מהמחלימים, מהם 48% נשים, עברו הקרנות לבית החזה. נכון להיום ישנן כ-150 נשים הנמצאות במעקב. לקבוצה זו מצטרפות בכל שנה כ-14 נשים נוספות. נשים אלו נמצאות בסיכון גבוה לפתח סרטן שד לפני גיל 40, והן זקוקות למעקב קליני והדמייתי לצורך אבחון וגילוי מוקדם. קבוצה זו אומנם מוכרת בישראל כבעלת פוטנציאל גבוה לחלות בסרטן שד [12], אך היא כמעט שאינה מוכרת בקהילה בכלל ובקרב הרופאים המטפלים הראשונים בפרט.

### כיצד ניתן למזער את הסיכון הגבוה לחלות בסרטן שד לאחר טיפול קרינתי לבית החזה, ולשפר את האבחון המוקדם בקרב נשים אלו?

1. **יישום שיטות חדישות מדויקות יותר לתכנון ומתן טיפול קרינתי,** למשל שיטת Intensity Modulated Radiation (IMRT Therapy). בשיטה זו כמות הקרינה המגיעה לרקמות הסמוכות קטנה יותר, ובכך ניתן להפחית מהסיכון להופעת סרטן שני בשדה הקרינה.
2. **קבוצת המחלימות לאחר הקרנות לבית חזה, צריכה להכלל בקבוצה הנמצאת בסיכון גבוה לחלות בסרטן שד בגיל צעיר.** סיווג זה נחוץ לצורך ביצוע סקר קליני והדמייתי לגילוי מוקדם של סרטן השד, אחת לשנה מגיל צעיר (במקביל לנשים הנמצאות בקבוצת סיכון עקב סיפור משפחתי או גנטי). כמו כן, על משרד

סרטן השד. זוהי בדיקת הסקר היעילה ביותר עבור נשים צעירות (שלהן רקמת שד צפופה, כאמור) הנמצאות בסיכון גבוה לפתח סרטן שד. קיימת גם אפשרות לבצע ביופסיה בהנחיית MRI, על מנת לשלול את האבחנה באזורי האדרה בשד שעלולים להראות כגידול (False Positive).

### על פי ההנחיות במדינת ישראל [7] בדיקת MRI שדיים (הכלולה בסל הבריאות ונחשבת לבדיקת סקר עבור נשים הנמצאות בסיכון) תבצע במקרים הבאים:

- **מוטציה גנטית:** לנשאות מוטציה גנטית של הגנים BRCA1 ו-BRCA2 או מוטציות בגנים PTEN ו-p53 אושרה על ידי משרד הבריאות בדיקת MRI שדיים כבדיקת סקר. בדיקה זו מתאפיינת ברגישות גבוהה ולפיכך היא יעילה במיוחד בקרב נשים צעירות, אצלן מרקם השד צפוף יחסית (בדרך כלל).
- **נשים לאחר ייעוץ גנטי** שהוגדרו עם סיכון מעל 20% להיות נשאות מוטציה, ושאינן שייכות לקבוצה אתנית בה יש שכילות למוטציות המוכרות.
- **מעקב לשד שני,** לנשאות שחלו בסרטן השד.

על פי ההנחיות העולמיות משנת 2008 (ICCG - International Collaboration for Clinical Genomics Registry 2008) [8], יש לבצע מעקב ארוך טווח אחר המחלימים מסרטן בגיל הילדות. לגבי נשים שקבלו בילדותן טיפול קרינתי לבית החזה במינון העולה על 20Gy.

### ביצוע המעקב ייעשה בשלוש דרכים:

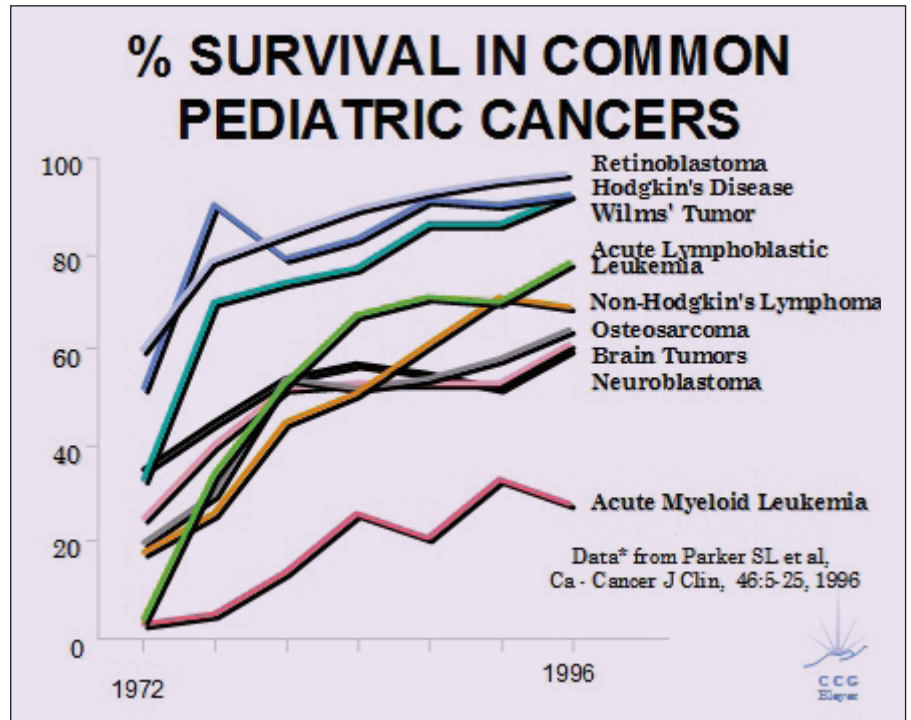
- **מומלץ למטופלת להכיר את מבנה שדייה** והשינויים החלים בהם. ככל שהמחלימה תכיר טוב יותר את גופה, היא תוכל להבחין בשינויים, אם קיימים, ולפנות לרופא/ה ולברר את טיבם.
- **בדיקת כירורג שד כל שנה,** עד גיל 25, וכל חצי שנה אחרי גיל 25.
- **בדיקת ממוגרפיה ובדיקת תהודה מגנטית של השדיים (Breast MRI)** אחת לשנה החל מגיל 25 או שמונה שנים לאחר מתן הקרינה.



רשימת ספרות

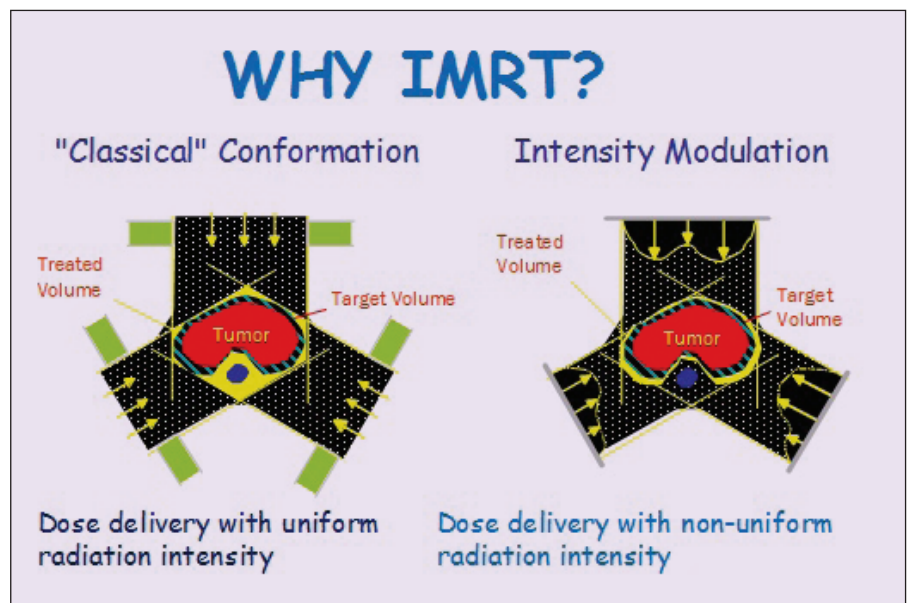
- Melissa M, et al. Development of risk-based guidelines for pediatric cancer survivors: the Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines from the Children's Oncology Group Late Effects Committee and Nursing Discipline. J Clin Oncol. 2004 Dec;22(24):4979-90. Epub 2004 Dec 2.
- Olsen JH, et al. Lifelong cancer incidence in 47,697 patients treated for childhood cancer in the Nordic countries. J Natl Cancer Inst. 2009 Jun 3; 101(11):806-13.
- Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, Mertens AC, Donaldson SS, Stovall M, et al. Second neoplasms in survivors of childhood cancer: findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. J Clin Oncol. 2009 May 10;27(14):2356-62.
- Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, Hudson MM, Meadows AT, Neglia JP, et al. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood adolescent or young adult cancer. Ann Intern Med. 2010 Apr 6;152(7):444-55; W144-54.
- Oeffinger KC, Ford JS, Moskowitz CS, Diller LR, Hudson MM, Chou JF, et al. Breast cancer surveillance practices among women previously treated with chest radiation for childhood cancer. JAMA 2009 Jan;301(4):404-14.
- Kenney LB, et al. Breast cancer after childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Ann Intern Med. 2004 Oct 19;141(8):590-7.
- Nathan PC, et al. Screening and surveillance for second malignant neoplasms in adult survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. Ann Intern Med. 2010 Oct 5;153(7):442-51.
- Children's Oncology Group (COG). Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent and young adult cancers. Arcadia, CA: Children's Oncology Group; 2008 Oct.
- Saslow D, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as adjunct to mammography. Ca Cancer J Clin. 2007 Mar-Apr;57(2):75-89.
- Absolom K, Greenfield D, Ross R, Davies H, Hancock B, Eiser C. Reassurance following breast screening recall for female survivors of Hodgkin's lymphoma. Breast. 2007 Dec;16(6):590-6. Epub 2007 June 19.
- Rabinowicz R, Barchana M, Liphshiz I, Futerman B, Linn S, Weyl-Ben-Arush M, et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents in Israel during the years 1998 to 2007. J Pediatr Hematol Oncol. 2012 Aug;34(6):421-9.
- Israel Cancer Association. נשים צעירות וסרטן השד (Young Women and Breast Cancer) [Internet]. Givatayim, Israel: Israel Cancer Association; [updated 2007 Mar]. Available from: <http://www.cancer.org.il/template/default.aspx?Pagelid=5997>

תמונה מס. 1: עקומה המצביעה על עלייה בהישרדות ממחלת הסרטן בילדים משנת 1972 עד 1996



Melissa M, et al. Development of risk-based guidelines for pediatric cancer survivors: the Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines from the Children's Oncology Group Late Effects Committee and Nursing Discipline. J Clin Oncol. 2004 Dec;22(24):4979-90. Epub 2004 Dec 2 [1]

תמונה מס. 2: מתן קרינה ממוקדת (בשיטת IMRT) לגידול במינון הנדרש, וקרינה פחותה בעוצמתה לרקמות הסובבות אותו



Nathan PC, et al. Screening and surveillance for second malignant neoplasms in adult survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. Ann Intern Med. 2010 Oct 5;153(7):442-51 [7]



# מעקב אחר נשים בסיכון מוגבר לסרטן שד

ד"ר תמי קרני

כירורגית בכירה, מנהלת המכון לבריאות השד במרכז הרפואי אסף הרופא, צריפין ומרפאת השד אסיא מדיקל בית חולים אסותא, יו"ר לשכת האתיקה הר"י

## מבוא

אבחון מוקדם של סרטן השד מוריד את הסיכון לתמותה ממחלה זו. על מנת לאתר גידול סרטני בשלביו המוקדמים, יש לבצע בדיקות מעקב אחר נשים הנמצאות בסיכון מוגבר לפתח את המחלה. נשאלת השאלה כיצד לאזן בין הצורך בביצוע בדיקות המעקב, התורמות לשקט הנפשי ותחושת הביטחון של האשה, לבין שמירה על השגרה.

בשנת 2002 פרסמו קולב (Kolb) וחבריו [1] מאמר שסקר תוצאותיהן של 27,285 בדיקות שנעשו ל-11,130 נשים, עם מבנה שד שהתגלה כסמיך בבדיקת ממוגרפיה קרי, רקמת שד בלוטית ורקמת חיבור רבה ביחס לרקמה שומנית. נשים אלו עברו בנוסף לממוגרפיה, גם בבדיקת אולטרסאונד. נמצא כי רגישות הממוגרפיה עמדה על 78%, ואילו רגישות האולטרסאונד היתה 75% בלבד. הספציפיות של בדיקת הממוגרפיה היתה 99%, ושל האולטרסאונד 97%. מנתונים אלה עולה, כי הממוגרפיה מאתרת רק כשלושה רבעים מהגידולים בשדיים, אולם כאשר קיים חשד לבעיה כלשהי בעקבות הבדיקה, מדובר במרבית המקרים (99%), בבעיה אמיתית.

גם בבדיקת האולטרסאונד, כאשר היא מתבצעת בידיים מיומנות, נחשבת למדוייקת עבור נשים בריאות הנמצאות בסיכון של אוכלוסייה כללית, לאיתור מוקדם של סרטן שד. ואכן, הנתונים הסטטיסטיים במדינת ישראל מצביעים על כך שתכנית הסקר יעילה, ותורמת לאיתור מוקדם של כשלושה רבעים מחולות סרטן השד בארץ.

סוגיית רגישות הבדיקה הנה אחת השאלות העולות בהקשר זה: מצד אחד כאשר מדובר בנשים הנמצאות בסיכון מוגבר לסרטן שד,

הרגישות הרצויה הנה רגישות גבוהה. מנגד, רגישות כזו מורידה את רמת הדייק: במקרים בהם תוצאות הבדיקה אינן ברורות דיין, ואנו נוטים לראות "צל הרים כהרים", נערכות לעיתים בדיקות מיותרות, כמו למשל בדיקות ביופסיה. עם זאת ראוי לציין, כי אפשר להתייחס אל הבדיקות האחרות, כאל אמצעי נוסף בעזרתו ניתן לראות תמונה ברורה יותר של המצב. פעמים רבות מציינות הנבדקות, כי הן מעדיפות להיבדק בבדיקה מיותרת שתוצאותיה תקינות, מאשר להימנע מבדיקה שיכולה להצביע על קיומו של גידול בשלבים מוקדמים.

נושא נוסף בסוגייה זו, הדורש התמודדות מסוג שונה, מתייחס למצבן הנפשי של נשים הנתונות במעקב רפואי, שכן רבות מהן שריוות במתח וחרדה שמא תחלנה בסרטן השד. תחושות אלה מתגברות בזמן ההמתנה בין ביצוע הבדיקה ועד קבלת תשובה פתולוגית השוללת אפשרות של קיום גידול ממאיר. מדובר במצב המהווה טראומה נפשית לא קלה. תחושות אלה של מתח וחרדה עלולות להתגבר לאור העובדה שבדיקות המעקב השונות נערכות מספר פעמים בשנה. לעיתים כתוצאה מכך, נפגע מהלך החיים השגרתי של האשה במישור הקוגניטיבי, במישור האישי משפחתי ובמישור הכלכלי: האשה נאלצת להיעדר ממקום העבודה, לספוג הפסדים כלכליים כתוצאה מכך, או אפילו לאבד את מקום עבודתה.

יש לזכור שכל התהליכים הללו מתרחשים אצל אשה שנמצאת אמנם בסיכון מוגבר לחלות בסרטן השד, אך היא עדיין בריאה. לאור זאת, חשוב לאבחן מי היא הנבדקת, וכיצד תצליח לנהל חיים נורמליים, למרות בדיקות המעקב התכופות שעליה לעבור. בנוסף כדאי לבדוק האם בדיקות רבות, או

מנגד, מרווחים סבירים בין הבדיקות השונות, יקלו עליה.

על מנת להתמודד עם הסוגיות הנזכרות לעיל נדרש תכנון קפדני של המעקב על מנת שיהיה מדוייק, ואמין ושיתבצע בתדירות סבירה, התלוייה בקצב צמיחת הסרטן, תוך שמירה כאמור על איכות חייה של האשה.

## סוגי הבדיקות הנדרשות

ישנן מספר בדיקות מעקב שמטרתן איתור גידולים אצל נשים שנמצאות בסיכון מוגבר לחלות בסרטן השד: בדיקה כירורגית, בדיקת ממוגרפיה ובדיקת אולטרסאונד.

**הבדיקה הכירורגית -** רגישות בדיקה זו תלויה בגודל השד, במרקם שלו, וגודלו של הגידול הסרטני. בבדיקה ידנית שמתבצעת על ידי כירורג מיומן, יעריך הרופא את מרקם השד וכן את היכולת שלו לחוש בגושים חשודים בשד, לאור גודלו ומרקמו. נוסף על כך, בבדיקה זו יחוש הכירורג לאיזה עומק ניתן להגיע, או שמא השד נוקשה מידי ולא ניתן למישוש. כאשר ניתן להרגיש את רוב השד, יש טעם להמשיך בבדיקות כירורגית. במקרים בהם קיים גוש סרטני, קל יותר להרגישו במהלך המישוש שכן גוש מסוג זה הנו שטחי וקרוב לעור.

הבדיקה אינה כרוכה בסיבוכים, ולפיכך ניתן לבצעה לפחות פעם בשנה. ישנם רופאים הממליצים על ביצוע בדיקה ידנית על ידי כירורג שד, פעמיים בשנה.

**בדיקת ממוגרפיה -** זוהי בדיקה המתאימה בדרך כלל לנשים בגיל מבוגר יותר, אז הרקמה החיבורית והבלוטית מתחלפות ברקמה שומנית, שהיא "שקופה" יותר בממוגרפיה. מסתבר כי ישנה קורלציה בין





ביצוע בדיקות המעקב בקרב נשים בסיכון קשור לשכיחות סרטן שד לפי גיל. בעשור השלישי בחיים, הסיכון ללקות בסרטן שד נמוך מאד, ועומד על אחת ל-2,312 נשים. מגיל 40 מדובר על פחות מאחוז אחד מהנשים - אשה אחת מתוך 124 נשים, תחלה. בדיקות הסקר לאוכלוסייה בסיכון רגיל בישראל נקבעה לגיל 50, אז עולה הסיכון לחלות בסרטן השד לכ-2%, כלומר אחת מכל 54 נשים עלולה לחלות במחלה זו. בעשור השמיני בחייה של האשה, עלולה אחת משמונה נשים לחלות בסרטן השד.

כיום ממליצים הגנטיקאים לבצע בדיקות מעקב לנשים בסיכון החל מגיל 25: פעם בשנה בדיקת ממוגרפיה ואולטרסאונד, ופעם בשנה MRI. באופן זה כל שישה חודשים, תתבצע אחת מהבדיקות.

המלצה זו יעילה למדי, אך נשאלת השאלה האם היא מתאימה לכל אשה הנמצאת במעקב. לאור האמור לעיל, מוטב להתאים את הבדיקות ותדירותן, לכל אישה על פי מבנה השד, הגיל, הסיכון לחולי, טיב המכשור ומיומנות הבודקים אותה, כפי שמציעה האגודה האמריקאית למלחמה בסרטן, לנשים בסיכון גבוה לסרטן שד.

• לאחר ייעוץ גנטי שבו הוגדרו עם סיכון מעל 20% להיות נשאיות מוטציה, ושאינן שייכות לקבוצה אתנית בה יש שכיחות למוטציות המוכרות.

### שיעורי האבחון בבדיקות מעקב

בשנת 2007 התפרסם מחקר בעיתון Eur Radiol, בו פרסמו הכותבים תוצאות מחקר במהלכו נבדקו 3,571 נשים בסיכון גבוה לסרטן שד עקב סיבה תורשתית, ב-9,652 בדיקות. מתוכן נמצאו 168 נשים שאובחנו כחולות בסרטן שד.

שיעור האבחון במהלך הבדיקות, של נשים שנמצא כי הן חלו בסרטן השד, עמד על 1.7% מידי שנה, כאשר אצל 49% מהן, קוטרו של הגידול היה פחות מ-1 ס"מ, ל-82% היה סרטן חודרני, ו-49% מהן אובחנו כחולות בסרטן בדרגה 3. רק אצל 19% מהנבדקות, נמצאו בלוטות לימפה נגועות במחלה.

שיעור הנשים שנבדקו בבדיקה גופנית ואובחנו כחולות עמד על 16%, ואילו בבדיקת האולטרסאונד אובחנו 43% מהן כחולות בסרטן השד.

בבדיקת ה-MRI נראו 81% מהגידולים. בדיקת סריקה זו מעלה את הרגישות לממצאים בשד, אך היא פחות ספציפית, ועלולה לגרום לביצוע בדיקות נוספות מיותרות, לצורך אפיון הנגע. בנוסף, בגיל צעיר תמונת ה-MRI משתנה בהתאם לתקופה במחזור החודשי, ולכן צריך לתזמן את הבדיקה לפי שלב המחזור בו נמצאת האשה.

### תזמון הבדיקות וגיל הנבדקות

הזמן בין הבדיקות נקבע לפי קצב הצמיחה של סרטן השד. ההערכה המקובלת היא כי משך הזמן הממוצע, הדרוש לסרטן שד להגיע לגודל של 1 ס"מ, הוא כחמש שנים. נדרשים עוד שנה ושבעה חודשים על מנת שהגידול יוכפל מסנטימטר אחד לשניים. צריך לזכור שהמילה ממוצע, מתייחסת הן לגידולים המתפתחים בקצב מהיר, והן לכאלה שקצב הגדילה שלהם איטי יותר.

שכיחות סרטן השד העולה עם הגיל, לבין רקמת השד. נוסף על כך אצל מרבית הנשים המבוגרות, השד פחות סמיך, ולכן קל יותר לאבחן גושים בבדיקת ממוגרפיה.

אצל נשים צעירות, שלהן מבנה שד סמיך, הממוגרפיה פחות יעילה. ישנן גם נשים מבוגרות שלהן מבנה שד סמיך, ובנוסף על כך, טיפול הורמונלי תחליפי, שניתן לעיתים לנשים בגיל המעבר, מעלה את צפיפות רקמת השד.

בבדיקת הממוגרפיה ניתן לאתר בקלות הסתיידויות, במיוחד כאשר ישנם צברים של סידן באיזור הגידול הסרטני. אולם, במקרים בהם השד סמיך, איתור גידול ללא שקיעת סידן באמצעות בדיקה זו, הנו בעייתי. במקרים כאלה, יש צורך בשיקול דעת משותף לרופאי ההדמיה ולכירורגים, על מנת שישקלו כל מקרה לגופו, ויחליטו האם ניתן לסמוך על המעקב באמצעות ממוגרפיה.

נוסף על כך ראוי לזכור, כי נשים צעירות עם מוטציה גנטית המעלה את הסיכון לגידול בשד, חשופות יותר מנשים אחרות לשינויים בשדיים, שנגרמים כתוצאה מבדיקת הממוגרפיה. מדובר בכמות קרינה מזערית בלבד, אך מצטברת. מסיבה זו צריך לחשב את כמות הקרינה אליה נחשפות נשים עם מוטציה גנטית, במהלך חייהן.

**בדיקת אולטרסאונד (US) -** בדיקה זו מהווה השלמה לבדיקת הממוגרפיה, באיזורים צפופים ברקמה הפיברוגלנדולרית התקינה של השד (ולא ככלי נפרד לסקר). בנוסף, בדיקת האולטרסאונד משלימה את הבדיקה הכירורגית, במקרים בהם ישנם גושים שצריך לברר ולאבחן מה טיבם. כיום קיימים בשוק מכשירי US לבדיקת כ"ל השד. מדובר אמנם במכשירים רגישים מאוד, אך הם טרם הוכחו ככלי סקר יעיל.

**בדיקת MRI -** בדיקת MRI של השד מומלצת לסריקה תקופתית, ונמצאת בסל הבריאות לנשים בריאות אשר הן:

- זוהו כנשאיות של מוטציות בגנים BRCA1, BRCA2.
- נשאיות מוטציה בגנים p53, PTEN.

### רשימת ספרות

1. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. MD Radiology. 2002; 225(1):165-75.
2. Smith RA, Cokkinides V, Brooks D, Saslow D, Shah M, Brawley OW. Cancer Screening in the United States, 2011: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. CA Cancer J Clin. 2011 Jan-Feb;61(1):8-30. Epub 2011 Jan 4.
3. Autier P, Boniol M, Gavin A, Vatten LJ. Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment: trend analysis of WHO mortality database. BMJ 2011 Jul 28;343:d4411.
4. Nyström L, Andersson I, Bjurstram N, Frisell J, Nordenskjöld B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. Lancet 2002 Mar 16;359(9310):909-19.
4. Thomas DB, Gao DL, Ray RM, et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. J Natl Cancer Inst. 2002 Oct 2; 94(19): 1445-57.
5. Cook NR, Rosner BA, Hankinson SE, Colditz GA. Mammographic screening and risk factors for breast cancer. Am J Epidemiol. 2009 Dec 1;170(11):1422-32.
6. Sardanelli F, Podo F. Breast MR imaging in women at high-risk of breast cancer. Is something changing in early breast cancer detection? Eur Radiol. 2007 Apr;17(4):873-87. Epub 2006 Sep 29.



# פעילות גופנית וסרטן שד

שחר נייס<sup>1</sup>, פרופ' נעמה קונסטנטיני<sup>2</sup>

<sup>1</sup> פיזיולוג מאמץ, <sup>2</sup> מומחית ברפואת משפחה ורופאת ספורט,

המרכז לרפואת ספורט-הדסה, מחלקה אורתופדית, מרכז רפואי-אוניברסיטאי הדסה

## חוסכים בפעילות - פוגעים בבריאות

התמורות הטכנולוגיות הרבות, שאפיינו את שלהי המאה ה-20 וממשיכות באופן מואץ גם במאה ה-21, גרמו להפחתה משמעותית של הצורך בפעילות גופנית בעבודה ובחיי היומיום. תת-פעילות גופנית נחשבת על ידי מומחים רבים, כבעיה הגדולה ביותר של בריאות הציבור בעולם המערבי, במאה הנוכחית. אנשים שאינם פעילים גופנית, נמצאים בסיכון גדול יותר מאנשים פעילים, לפתח מחלות כרוניות כמו מחלת לב כלילית, יתר לחץ דם, פרופיל לא תקין של שומני דם, השמנה, בעיות שריר-שלד וסרטן.

## פעילות גופנית והפחתת הסיכון לחלות בסרטן שד

נשים שמבצעות פעילות גופנית סדירה, נמצאות בסיכון הנמוך ב-25% לחלות בסרטן שד, בהשוואה לנשים שאינן פעילות. קיים קשר של מנה-תגובה בין היקף הפעילות הגופנית ותחלואה בסרטן שד [1, 7].

מדד MET (Metabolic Equivalent) מראה פי כמה גדולה עצימות המאמץ הגופני (צריכת אנרגיה) בהשוואה למצב מנוחה. ערכי ה-MET's אליהם מגיעים בעת ביצוע מאמץ גופני בעצימות מרבית, מהווים מדד להערכת הכושר האירובי. ככל שהערכים גבוהים יותר כך הכושר האירובי טוב יותר.

הגעה לערך של 8 MET's בעת מאמץ בעצימות מרבית, משקפת כושר אירובי ירוד מאוד, ומהווה את סף הכושר שמעליו חלה ירידה משמעותית בסיכון לחלות בסרטן שד. רמת כושר אירובי של פחות מ-8 MET's קשורה בסיכון הגבוה פי שניים וחצי לתמותה מסרטן שד, בהשוואה לרמת כושר אירובי של 10 MET's (בינוני) ויותר.

הקשר שבין פעילות גופנית להפחתה בסיכון לחלות בסרטן שד, נמצא חזק יותר כאשר הפעילות התבצעה באופן סדיר במשך כל החיים, או לפחות בשלוש השנים שקדמו לאבחון. עוד נמצא כי הסיכון פחת בקרב נשים בתקופת גיל המעבר (פוסט-מנופאזה), שהקפידו על פעילות גופנית באופן שוטף. גורמים נוספים שנמצאו כמפחיתי סיכון היו משקל תקין והיעדר סיפור משפחתי של סרטן השד.

בנוסף התברר כי על מנת להפחית את הסיכון לחלות בסרטן שד, מומלצת פעילות אירובית בעצימות בינונית, שמקבילה להליכה נמרצת, במשך 30 דקות לפחות בכל יום (כ-4 שעות בשבוע). כאשר הכושר משתפר, מומלץ לבצע פעילות גופנית לפרק זמן של 45-60 דקות ויותר, בעצימות בינונית, או לבצעה 30 דקות ויותר, בעצימות נמרצת, בכל יום.

לא ברור האם ההשפעה המיטיבה של הפעילות הגופנית משמעותית יותר כאשר היא נעשית ברצף, או כשהיא מצטברת במשך היום. נראה שבכדי לזכות ביתרון הבריאותי יש לבצע פעילות גופנית רצופה למשך 20-30 דקות. בנוסף, יש להפחית הרגלים שכרוכים בישיבה ממושכת, כמו למשל צפייה בטלוויזיה, שהייה מול המחשב, קריאה מרובה וכדומה [6, 7].

**ההשערה היא שהמנגנונים הבאים מסבירים את ההפחתה בסיכון לחלות בסרטן השד, בעקבות פעילות גופנית [7]:**

- שינוי במאזן האנרגטי והפחתה באחוזי/רמות השומן של הגוף.
- ירידה ברמת הורמוני המין.
- הקטנת הצפיפות של רקמת השד הנובעת

- משינויים הורמונליים. (רקמה צפופה בלמעלה מ-50% מהשד, קשורה בכ-1/3 ממקרי סרטן השד).
- ירידה ברמת האינסולין.
- ירידה ברמת הלפטין ועלייה ברמת ה-Adiponectin.
- עלייה ברמת ויטמין D.

## פעילות גופנית לאחר אבחון המחלה ובמהלך הטיפול

אימון גופני נחשב לפעילות בטוחה בתקופת הטיפול. מומלץ לעודד חולות סרטן להמשיך ולבצע פעילות גופנית שגרתית, ככל שניתן. ייתכן שיהיה עליהן להפחית את עוצמת המאמץ, את זמן הפעילות או את שניהם יחד, בהתאם להרגשתן. המטרה הכללית של האימון בזמן הטיפול, היא שימור הכושר האירובי (לב-ריאה), הכושר השרירי וכן שמירה על היכולת התפקודית הכללית. שימור הכושר הגופני בתקופה זו, חשוב יותר משיפור פרמטר זה אליו אנו שואפים במצב רגיל, ללא חולי [13].

ישנן עדויות עקביות לכך שאימון אירובי משפר כושר לב-ריאה בקרב חולות סרטן. ברוב המקרים השיפור משמעותי יותר אחרי סיום הטיפולים. חולות הנמצאות בטיפולים יכולות להראות ירידה בסבילות למאמץ גופני במהלך ימים מסוימים (ביום הטיפולים או בימים שמיד לאחר הטיפול). מסיבה זו יש להתאים את האימון לתחושתיה האישיות של האישה וליכולותיה בימים אלה. בנוסף, צריך לקחת בחשבון שעם התקדמות הטיפול, ייתכן שהסבולת למאמץ תלך ותפחת, עקב האפקט המצטבר של הטיפול. יחד עם זאת, נמצא כי אימון אירובי של חולות סרטן שנמשך 17 שבועות בעת הטיפול הכימותרפי, הצליח



תוספי סידן וויטמין D. הקבוצה שקיבלה את התרופה שמרה על צפיפות העצם. בקבוצה האירובית נצפתה ירידה בצפיפות העצם. ייתכן שההיענות לאימון ועצימות האימון לא היו מספיקים לגרימת תגובתיות של העצם. תפקידה העצמאי של הפעילות הגופנית בשיפור בריאות העצם או בשילוב עם טיפול תרופתי, מהווים תחום מחקר עתידי חשוב [7].

פעילות גופנית שמתבצעת בשלב שאחרי האבחון יכולה להפחית את הסיכון לתמותה מהמחלה. היתרון הגדול ביותר נצפה אצל נשים שביצעו הליכה בקצב ממוצע ובהיקף של 3-5 שעות בשבוע. אין עדויות מחקריות בהקשר של השפעת אימון גופני שגרתי על התקדמות סרטן השד, ועל ההחלמה מהמחלה [9].

### פעילות גופנית לאחר סיום הטיפולים

פעילות גופנית ואימון גופני נחשבים פעילויות בטוחות עבור החולות, גם בשלב שלאחר הטיפולים. חולות סרטן שביצעו פעילות גופנית, שיפרו את הפרוגנוזה שלהן, כלומר אצל אחוז קטן יותר של החולות חזרה המחלה, והתמותה ממנה פחתה, בהשוואה לאלה שלא היו פעילות.

במחקר שכלל 4,000 חולות סרטן שד, נמצא כי בקרב הנשים הפעילות ביותר ירד הסיכון לתמותה בשיעור של 51%. קשר זה, בין ירידה בתמותה לפעילות גופנית, היה תלוי מינון, ובהתאם לכך, נצפתה הפחתה בסיכון לתמותה, עם העלייה בהיקף הפעילות הגופנית לאחר האבחנה [7].

ממחקר פרוספקטיבי שנערך בין 1991-2000, וכלל 1,490 נשים שאובחנו כחולות בסרטן שד (בשלב התחלתי), עולה כי שרידותן של החולות, שצרכו תזונה עשירה בירקות ופירות וביצעו הליכה של 30 דקות בקצב בינוני, בתדירות של שש פעמים בשבוע- הייתה טובה יותר בטווח של 10 שנים. שיעור התמותה בקרב הנשים הפעילות עמד על כ-5%, בהשוואה לקבוצות האחרות בהן שיעור התמותה היה גבוה מ-8%. בקבוצה זו לא נמצא הבדל בין נשים עם משקל עודף, לנשים שמשקלן תקין. בקבוצות האחרות

תכניות התערבות להפחתה במשקל אצל חולות סרטן שד לאחר טיפולים, הביאו להצלחות מסוימות קצרות מועד. חלק מהתוכניות כללו ליווי תזונתי, אישי או קבוצתי, בהדרכת תזונאית, עם אימון גופני או בלעדיו. תוכניות שכללו אימון גופני בלבד, ללא ליווי תזונתי, הביאו לשמירה על המשקל אך לא להפחתה בו או ב-BMI (מדד מסת הגוף).

עקב הגורמים הייחודיים שמאפיינים חולות סרטן, ואשר גרמו לעלייה במשקל, יש צורך במידע מחקר נוסף שיאפשר לזהות את השיטה היעילה ביותר להפחתה במשקל של אוכלוסייה זו. היעד של השגת BMI תקין ובריא, נדחה בדרך כלל עד לסיום הטיפול [7].

טיפול אנטי הורמונלי ומנופאזה מוקדמת, גורמים לעלייה בשיעור האוסטיאופורוזיס והאוסטיאופניה (צפיפות עצם נמוכה), בקרב חולות סרטן שד. פעילות גופנית נושאת משקל כמו הליכה ואימוני כוח - התנגדות עם משקולות, ממתחי גומי וכדומה, שמפעילים עומס מכני על העצמות, מסייעים בשמירה על מסת העצם ובצבירת מינרלים חדשים. בנוסף, שיפור הכושר השרירי והתפקוד הפיזי באמצעות אימון גופני, מסייעים בהפחתת הסיכון לנפילות אצל אנשים שסובלים מאוסטיאופניה ואוסטיאופורוזיס.

במחקר התערבותי שנמשך 24 חודשים, חולקו חולות סרטן שד פוסטמנופאזליות לשתי קבוצות: קבוצה אחת קיבלה טיפול תרופתי בלבד בתכשיר Risedronate (מקבוצת הביספוספונטים) בשילוב סידן וויטמין D, והקבוצה השנייה קיבלה בנוסף לטיפול התרופתי גם אימון כוח. בשתי הקבוצות נמצא שיפור בצפיפות המינרלים בעצם. השיפור היה גדול יותר בקבוצת האימון, אך ההבדל לא היה מובהק סטטיסטית [7].

במחקר אחר שנמשך שנים-עשר חודשים חולקו הנשים, שעברו טיפול כימותרפי, לשתי קבוצות: קבוצה אחת קיבלה Zoledronic Acid (תרופה אחרת מקבוצת ה-Bisphosphonate הניתנת באמצעות הזרקה תוך-ורידית) והקבוצה השנייה ביצעה אימון אירובי בבית (בעיקר הליכה). בנוסף, לשתי הקבוצות ניתנו

לשמר את רמת הכושר האירובי שמתבטאת, כפי שצוין לעיל, ביחידות MET's, בהשוואה לירידה של 6% בקבוצת הביקורת.

במחקר דומה בהשתתפות חולות שטופלו בהקרנות, קבוצת האימון האירובי שיפרה את הכושר האירובי (MET's) ב-6%, לעומת ירידה של 5% בקבוצת הביקורת שביצעה תרגילי מתיחה בלבד.

במחקר התערבותי בו חולות סרטן שד ביצעו פעילות אירובית בתחילת הטיפולים (עם וללא כימותרפיה), לא נמצא שינוי בכושר האירובי אצל נשים שקיבלו כימותרפיה, בעוד שבקבוצת הנשים שלא קיבלו טיפול כימותרפי, נמצא שיפור [7].

קיימות עדויות משמעותיות ליתרונות של אימון כוח לחולות סרטן שד במהלך הטיפולים ולאחר סיומם, כאשר רוב ההתערבויות נעשו לאחר סיום הטיפולים. חולות סרטן שד שביצעו אימון כוח תוך כדי טיפולי כימותרפיה, הראו שיפור בפרמטר זה בתוכנית שכללה בנוסף גם קבוצה אירובית וקבוצת ביקורת. חולות רבות בקבוצה שביצעה אימון כוח, סיימו את הטיפולים על בסיס לוח הזמנים המקורי, ולא נזקקו לשינויים ולהארכת משך התוכנית [7].

אין עדויות חד משמעיות להשפעת אימון כוח או אימון אירובי, על תחושת העייפות במהלך טיפולי כימותרפיה. עם זאת, האימון הגופני לחולי סרטן במהלך הטיפולים גורם להשפעות חיוביות במדדים הבאים (בנוסף לאלה שצוינו לעיל) חרדה, דיכאון, יכולת תפקודית, דימוי גוף, מצב רוח ואיכות חיים [7,9].

אחת מתופעות הלוואי של סרטן השד היא עלייה במשקל, תופעה שנצפית בדרך כלל אחרי אבחון המחלה, ובמיוחד במהלך הטיפול הכימותרפי וההקרנות. הסיבה לכך נובעת כנראה משילוב של הפחתה ברמת הפעילות הגופנית השגרתית, והאצה בכניסה לתקופת המנופאזה אצל נשים שהיו בתקופת פרימנופאזה. יתכן גם שזוהי תופעת לוואי לטיפול הורמונלי כמו למשל טיפול בטמוקסיפן או בתכשירים מעכבי ארומטאז (Aromatase).



קבוצת ההתערבות דיווחה על שיפור משמעותי בסמפטומים של הלימפאדמה: מספר המקרים שבהם הייתה החמרה בלימפאדמה בקבוצת ההתערבות היה נמוך מזה שבקבוצת הביקורת. המפתח להצלחה במחקר היה התקדמות הדרגתית ואימון תחת השגחה של מדריכים מקצועיים. המתאמנות חבשו שרולי לחץ בעת האימונים - זאת למרות שאין עדויות מחקריות שמראות על יתרון בשימוש בשרולי לחץ. אולם, השימוש בשרולים יכול לעודד מחלימות סרטן השד, שמודאגות וחוששות לפתח לימפאדמה, לקחת חלק באימון גופני. פעילות עם היד הפגועה ואימוני התנגדות בעצימות מתונה, אינם משנים את רמת הסיכון לפתח לימפאדמה בטווח של שנתיים, שמתבטאת בנפח הגפה הפגועה [1]. מכאן, שנשים שעברו ניתוח לטיפול בסרטן שד עם הוצאת קשרי לימפה בבית השחי, אינן צריכות להגביל את פעילות היד הפגועה מחשש לפתח לימפאדמה.

אימון כוח לחולות סרטן, זהה להמלצה המקובלת לאוכלוסייה הרגילה, הכוללת 2-3 אימונים בשבוע לקבוצת השרירים הגדולות. עם זאת, יש לקחת בחשבון כי החזרה לכושר לאחר סיום הטיפולים, שנמשכים 6-12 חודשים, לוקחת זמן. בכדי להפחית מתחושת התסכול של המתאמנת, ולהימנע מתחושת העייפות שלאחר האימון, יש להתחיל בתוכנית האימונים בהיקף נמוך, ולהתקדם לאט ובהדרגתיות [7].

יתרון נוסף לפעילות גופנית אצל חולות סרטן השד, מתבטא בהפחתת הכאב במפרקים, הנגרם כתוצאה מהטיפולים, בפרט כאלה שניתנים באמצעות מעכבי ארומטאז. ידוע שאצל אנשים הסובלים מאוסטוארטריטיס ומפיבורומיאליגיה, פעילות גופנית מפחיתה את הכאב במפרקים, כאשר מנגנון הפעולה אינו ברור. לאור זאת, ייתכן שפעילות גופנית עשויה להפחית את הכאב גם בקרב חולי סרטן [7]. בעבר הגבילו חולות סרטן שד, שעברו כריתת בלוטות בית השחי כחלק מן הטיפול הניתוחי, בביצוע אימון כוח לפלג הגוף העליון, מתוך חשש שיפתחו לימפאדמה (בצקת לימפטית). ממצאים מהתקופה האחרונה הראו שאימון התנגדות הדרגתי משפר את כוח וסבולת השריר עם כל היתרונות הבריאותיים והתפקודיים הנלווים אליו, ללא עלייה בסיכון לפתח לימפאדמה בגפיים העליונות, או החמרה של לימפאדמה קיימת. קיימות עדויות לכך, שמאמץ גופני משפר את הספיגה החוזרת של החלבון, ואת הזרימה הלימפטית באמצעות הפעילות הנשימתית (משאבת הנשימה), והתכווצויות של שרירי השלד (משאבת השרירים). במחקר שבו נטלו חלק חולות סרטן שד עם לימפאדמה, הראתה קבוצת ההתערבות (בה נערך אימון כוח) שיפור בכוח של 29% בלחיצת חזה, ו-32.5% בלחיצת רגליים, לעומת 1.1% ו-7.6% בהתאמה, בקבוצת הביקורת.

השרדותן של הנשים שסבלו מהשמנה, הייתה טובה פחות [10].

ביצוע אימונים אירוביים לאחר סיום הטיפול הביא לשיפור גדול יותר בכושר האירובי בהשוואה לשינויים שחלים במהלך הטיפולים, ולשיפור ב-MET's המרבי בשיעור של 7%-19%, בעוד שבקבוצת הביקורת הראתה שינוי קטן ואף ירידה של עד 6% [7].

שיפור ב-MET's המרבי ב-2 יחידות, נצפה אחרי עשרה שבועות של אימון קבוצת נשים עם סרטן שד. בעקבות שיפור זה, רוב המטלות הפיזיות היומיומיות הפכו ללקלות יותר וברות ביצוע. לעומת זאת, לפני תוכנית האימון, הדרישות הפיזיות הנחוצות לתפקוד השגרתי היו כרוכות במאמץ מרבי ואף נבצר מהחולות לבצען [2].

למרות כל האמור לעיל, אין עדיין 'מרשם' אירובי מומלץ לחולות סרטן שסיימו את הטיפולים, מאחר שאין מספיק עדויות מחקריות על אוכלוסייה זו. ההמלצות לאימון אירובי למניעת סרטן ישימות גם באוכלוסייה זו, עם התאמות שמבוססות על המחלה וההשפעות הנלוות של הטיפול. יש לבצע את האימונים בסביבה ממוזגת על מנת למנוע עלייה בעומס החום, שעלולה להגביר את גלי החום הנובעים משינויים הורמונליים הנלווים לטיפולים (ירידה ברמת האסטרוגן) [7].

## רשימת ספרות

1. ידע, עמדות והתנהגויות בריאות בישראל 2011. המרכז הלאומי לבקרת מחלות, פרסום מספר 345.
2. Lucia A, Earnest C, Pérez M. Cancer-related fatigue: can exercise physiology assist oncologists? *Lancet Oncol.* 2003 Oct;4(10):616-25.
3. Peel JB, Sui X, Adams SA, Hébert JR, Hardin JW, Blair SN. A prospective study of cardiorespiratory fitness and breast cancer mortality. *Med Sci Sports Exerc.* 2009 Apr;41(4):742-8.
4. Durstine JL, Moore G, Painter P, Roberts S. ACSM's Exercise Management for Persons with Chronic Diseases and Disabilities. 3rd edition. Champaign: Human Kinetics, 2009.
5. Hayes SC, Reul-Hirche H, Turner J. Exercise and secondary lymphedema: safety, potential benefits, and research issues. *Med Sci Sports Exerc.* 2009 Mar;41(3):483-9.
6. Kushi LH, Byers T, Doyle C, et al. American Cancer Society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin.* 2006 Sep-Oct;56(5):254-81.
7. American College of Sports Medicine, Irwin M. ACSM's Guide to Exercise and Cancer Survivorship. Champaign: Human Kinetics, 2012.
8. Irwin ML, Aiello EJ, McTiernan A, et al. Physical activity, body mass index, and mammographic density in postmenopausal breast cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2007 Mar 20;25(9):1061-6. Epub 2007 Jan 29.
9. Pedersen BK, Saltin B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scand J Med Sci Sports.* 2006 Feb;16 Suppl 1:3-63.
10. Pierce JP, Stefanick ML, Flatt SW, et al. Greater survival after breast cancer in physically active women with high vegetable-fruit intake regardless of obesity. *J Clin Oncol.* 2007 Jun 10;25(17):2345-51.
11. Sagen A, Käresen R, Risberg MA. Physical activity for the affected limb and arm lymphedema after breast cancer surgery. A prospective, randomized controlled trial with two years follow-up. *Acta Oncol.* 2009;48(8):1102-10.
12. Schmitz KH, Ahmed RL, Troxel A, et al. Weight lifting in women with breast cancer-related lymphedema. *N Engl J Med.* 2009 Aug 13;361(7):664-73.
13. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc.* 2010 Jul;42(7):1409-26.



# תזונה, אלכוהול והשמנה - גורמי סיכון לסרטן השד, והדרכים להתמודד איתם

## ד"ר רונית אנדוולט

מנהלת המחלקה לתזונה, משרד הבריאות



### גורמי סיכון תזונתיים

שתיית אלכוהול מרובה ואכילה בלתי מבוקרת העלולה לגרום להשמנה, הם שני פרמטרים המהווים גורמי סיכון לסרטן השד.

### אלכוהול

צריכת אלכוהול מוגברת, קרי, שתייה מרובה של משקאות אלכוהוליים שונים כמו יין, בירה, וודקה וכו', נחשבת כאמור, לגורם המעלה את רמת הסיכון לפתח סרטן שד. המגמה של נשים צעירות המרבות בשתיית אלכוהול, עלולה להוביל לעלייה דרמטית בשכיחות מחלה זו. המצב מחמיר כפי הנראה, בקרב נשים בגיל המעבר.

בהקשר זה נושא הכמות הוא קריטי, אך שני במחלוקת: ישנם חוקרים הטוענים כי שתיה מתונה בכמות של כוסית אחת ליום, איננה מזיקה בעוד ששתיה של 5 כוסות לשבוע ויותר, עלולה לגרום לנזק לרקמת השד. מנגד קיימים מחקרים אפידמיולוגיים רחבים ותיאורטיים, המראים כי גם שתיה מתונה של כוסית אלכוהול ליום, עלולה לגרום לנזק מצטבר לרקמת השד, ומעלה את הסיכון לפתח סרטן שד [1].

היתה לבחון את הקשר בין רכיבי תזונה ודפוסי אכילה מסוימים, לבין היארעות של סוגים שונים של סרטן. בעקבות מחקר מקיף זה, פורסמו עשרות מחקרים וניירות עמדה של ארגון הסרטן הבינלאומי.

אחת המסקנות שעלו ממחקר זה מתייחסת לסרטן השד, מחלת הסרטן השכיחה ביותר בקרב נשים, המתאפיינת בצורה שונה בגיל הפריין ולאחריו. ישנם מספר גורמי סיכון שאינם תזונתיים, העלולים להעלות את הסיכון לפתח את המחלה, כמו למשל גורמי סיכון גנטיים, סביבתיים ועוד. אולם, בשנים האחרונות, נמצא כי קיימים רכיבים תזונתיים מסוימים, שנחשבים אף הם גורמי סיכון, ומהם ניתן להימנע. עוד התברר כי לתזונה נכונה ופעילות גופנית ישנה השפעה חיובית הן על חולות בסרטן השד, והן על נשים המחלימות ממחלה זו: תזונה מאוזנת, שמירה על משקל תקין והתמדה בפעילות גופנית סדירה תורמים למניעת הישנות המחלה.



ממחקרים שנערכו בשנים האחרונות עולה, כי תזונה המתבססת על תפריט ים-תיכוני, הימנעות מהשמנה, הקפדה על פעילות גופנית סדירה, וצמצום צריכת האלכוהול, יכולים לתרום להפחתת הסיכון לפתח את סרטן השד.



### מבוא

תזונה נכונה היא מרכיב חשוב וחיוני לבריאותנו. עודפי תזונה או חוסרים תזונתיים, עלולים להשפיע על גופנו, וכן על תהליך ההחלמה ממחלות שונות, ביניהן מחלת הסרטן. בשנים האחרונות נעשו מספר מחקרי עוקבה שבדקו לאורך שנים קבוצות גדולות של אוכלוסייה, בניסיון לאתר גורמי סיכון תזונתיים לסוגים שונים של סרטן. המחקר הגדול ביותר בתחום זה נערך במחקר ה-EPIC (The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition). המחקר נערך בכעשרים מרכזי מחקר, בעשר מדינות באירופה, וכלל אלפי נבדקים. מטרת המחקר



לגבי אכילה של ירקות עליים ועגבניות. במחקר שנערך בקרב נשים איטלקיות נמצא כי אכילה מרובה של ירקות אלה, המהווים חלק אינטגרלי מהתפריט היומיומי, הניבה את התגובה הטובה ביותר, בהקשר של הורדת הסיכון ללקות בסרטן השד.

ומה לגבי סויה? למרבית סוגי סרטן השד רצפטורים הורמונליים, ולכן סויה והאיזופלבונים (פיטואסטרוגנים) שמצויים בה, היכולים להקשר לרצפטורים אלו, אבל אינם מייצרים את ההורמון אסטרוגן, נחשבים כמגינים מפני סרטן השד. עדיין לא נעשו מחקרים בבני אדם שהוכיחו זאת. צריך לזכור כי השפעת הסויה על בני אדם, שונה מהשפעתה על בעלי חיים [14].



מובהקת, לעומת דיאטה המבוססת על מזונות, להם אינדקס גליקמי נמוך [8] (כמו למשל דגנים מלאים המעלים את רמת הסוכר בדם בצורה מתונה יותר, מאשר מזונות המכילים סוכר וקמח לבן).

### קשרים מיטיבים בין תזונה וסרטן השד

מחקרים שבוצעו במודלים של בעלי חיים, הראו קשר מיטיב בין אכילה של אומגה 3 בתפריט, וירידה בסיכון, לסרטן השד עם קולטן מסוג HER2 [9]. מטא-אנליזה של מחקרים נוספים הראתה כי אכילה של דגי ים, ובעיקר כאלה המכילים חומצת שומן מסוג אומגה 3, היא בעלת אפקט מגן מפני סרטן שד. צריכה מוגברת של אומגה 3 הורידה ב-14% את הסיכון לסרטן שד [10].

עוד התברר ממחקרים אחרים, כי דיאטה ים-תיכונית ובעיקר תזונה עשירה בשמן זית גרמו לשכיחות נמוכה יותר של סרטן השד, בקרב נשים שצרכו סוג זה של דיאטה. בנושא זה בלט הקשר בין תזונה ים-תיכונית, לירידה בסיכון ללקות במחלה זו, בקרב נשים לאחר גיל המעבר: ככל שהללו הקפידו יותר על עקרונות דיאטה זו, כך ירד הסיכון לפתח את המחלה. במחקר השתתפו נשים יווניות שתפריטן עשיר בדגים, ירקות, פירות ושמן זית. ממצאים אלו נצפו במחקרי עוקבה [11].

עוד נמצא במחקרי ה-EPIC, כי אכילה מרובה של ירקות העשירים בסיבים תזונתיים, מורידה סיכון לסרטן השד [12]. הדבר נכון במיוחד

מחקר שבדק נשים גרמניות אצלן שתיית אלכוהול שכחה ונחשבת לסמן תרבותי, הצביע על קשר חזק בין צפיפות רקמת השד (גורם סיכון לסרטן השד) ובין צריכה מוגברת של אלכוהול, לעומת תזונה שמתבססת על דיאטה ים-תיכונית הנחשבת כמגינה על צפיפות רקמת השד [2].

עוד נמצא כי קיים קשר בין השמנה, רמות נמוכות של חומצה פולית, וצריכה גבוהה של אלכוהול, להעלאת הסיכון לסרטן השד. המנגנונים הביולוגיים של הקשר בין אלכוהול ונזק לרקמת השד, עובדים דרך המערכת ההורמונלית של האסטרוגן. מסיבה זו מומלץ להפחית ככל האפשר בצריכת אלכוהול, בגיל המעבר [3].

מעניין לציין בנושא זה את הקשר בין צריכת אלכוהול וסרטן השד: נמצא שטיפול בסרטן שד מסוג HER2, מתנגש עם צריכה מרובה של אלכוהול [4].

### השמנה כגורם סיכון

בגיל המעבר עלולה לחול עליה טבעית במשקל, המתבטאת בעיקר בהשמנה בטנית. הדבר גורם להעלאת רמות האינסולין בדם, וברמת חלבון הקרוי C, המעיד על עלייה בפעילות מנגנון הדלקת בגוף, המחמירה ככל שהמשקל גבוה יותר.

ממחקרים שונים עולה כי קיים קשר בין תזונה להיארעות סרטן השד [6-7, 15], בגיל המעבר: התברר, כי אכילה המבוססת על דיאטה עשירה בפחמימות בעלות אינדקס גליקמי גבוה (מזונות המתפרקים במהירות ומעלים את רמת הסוכר בדם באופן חד) בגיל זה, מעלה את הסיכון לסרטן השד בצורה



תפריטים המבוססים על תזונה צמחונית או טבעונית, נמצאו כמפחיתים סיכון ללקות במחלות לב וכלי דם, בעיקר בשל השפעתם על רמות הכולסטרול, אך עדיין אין סימוכין לכך שתזונה צמחונית או טבעונית מפחיתה סיכון לסרטן השד. נוסף על כך, ישנן מספר עדויות כי שתייה של תה וצמחי מרפא יכולים לסייע במניעת פרוליפרציה (שגשוג) של תאים, אך יש צורך במחקרים נוספים על מנת להוכיח זאת בצורה חד-משמעית [13].

ממחקר עוקבה רחב היקף, שנערך בקרב מורות בארצות הברית במשך מספר שנים, נמצא כי לדפוסי אכילה יש קשר מיטיב או מרע על היארעות סרטן שד. המחקר כלל



בנוסף לשמירה על המשקל, יש להקפיד על פעילות גופנית סדירה של לפחות 150 דקות בשבוע, כאשר פעמיים בשבוע מומלץ לבצע פעילות מחזקת שרירים.

היצמדות להמלצות אלה המבוססות על הנחיות מוסדות מחקר שונים כמו WCRF (World Cancer Research Fund), ו-AICR (American Institute for Cancer Research), [15], יכולה לסייע הן בהורדת הסיכון ללקות בסרטן שד, והן בהפחתת הסיכון להישנות המחלה [16].



**סיכום**

לאור האמור לעיל, מומלץ לשמור על משקל תקין ולהמנע מהשמנה באמצעות היצמדות לתפריט המבוסס על אכילה מרובה של פירות, ירקות, דגנים מלאים וקטניות (דיאטה ים תיכונית) בכמות של לפחות 2.5 כוסות ליום, צמצום צריכה של משקאות אלכוהוליים, הימנעות מאכילת בשרים מעובדים, ומשימוש מוגבר במלח.

91,779 מורות מאזור קליפורניה, והוא נמשך 14 שנה, בשנים 2009-1995. בין המשתתפות אותרו כ-4,140 מקרים של סרטן שד חודרני. בניסיון לאתר את הקשר בין דפוסי אכילה והיארעות הסרטן, נצפה במחקרים שונים, קשר מגן בקרב נשים שאכלו הרבה פירות וירקות, וירידה של 15% בסיכון לסרטן השד. נוסף על כך נצפתה ירידה משמעותית, בשיעור של 44%, בסיכון להתפתחות סרטן השד ממקור הורמונלי, אצל נשים שהרבו כאמור, באכילת פירות וירקות. לעומתם נמצא כי נשים שאכלו סלט המורכב מחסה בלבד, והרבו בהוספת רטבים לסלט, שתיית קפה, תה, ויין, העלו את הסיכון שלהן לפתח סרטן שד ממקור הורמונלי ב-30% [14].

חשוב לציין כי עד כה נמצא קשר בודד בין תזונה והעלאת הסיכון לסרטן בכלל, ויתכן אף לסרטן השד: מתברר כי אכילת בשרים מעובדים, כמו נקניק, נקניקיות, שניצלונים, וכו', מעלה את הסיכון לפתח מחלות ממאירות.

**רשימת ספרות**

- Brooks PJ, Zakhari S. Moderate alcohol consumption and breast cancer in women: from epidemiology to mechanisms and interventions. *Alcohol Clin Exp Res*. 2013 Jan;37(1):23-30.
- Voevodina O, Billich C, Arand B, Nagel G. Association of Mediterranean diet, dietary supplements and alcohol consumption with breast density among women in South Germany: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2013 Mar7;13:203.
- Demark-Wahnefried W, Goodwin PJ. To your health: how does the latest research on alcohol and breast cancer inform clinical practice? *J Clin Oncol*. 2013 Jun 1;31(16):1917-9.
- Lemieux J, Diorio C, Côté MA, Provencher L, Barabé F, Jacob S, St-Pierre C, et al. Alcohol and HER2 polymorphisms as risk factor for cardiotoxicity in breast cancer treated with trastuzumab. *Anticancer Res*. 2013 Jun;33(6):2569-76.
- Pierobon M, Frankenfeld CL. Obesity as a risk factor for triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Jan;137(1):307-14.
- Cheraghi Z, Poorolajal J, Hashem T, Esmailnasab N, Doosti Irani A. Effect of body mass index on breast cancer during premenopausal and postmenopausal periods: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(12).
- Gaudet MM, Patel AV, Teras LR, Sun J, Campbell PT, Stevens VL, Jacobs EJ, et al. Obesity-related markers and breast cancer in CPS-II Nutrition Cohort. *Int J Mol Epidemiol Genet*. 2013 Sep 12;4(3):156-66.
- Romieu I, Ferrari P, Rinaldi S, Slimani N, Jenab M, Olsen A, et al. Dietary glycemic index and glycemic load and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Am J Clin Nutr*. 2012 Aug;96(2):345-55.
- Zou Z, Bidu C, Bellenger S, Narce M, Bellenger J. n-3 polyunsaturated fatty acids and HER2-positive breast cancer: interest of the fat-1 transgenic mouse model over conventional dietary supplementation. *Biochimie*. Epub 2013 Sep 6.
- Zheng JS, Hu XJ, Zhao YM, Yang J, Li D. Intake of fish and marine n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of breast cancer: meta-analysis of data from 21 independent prospective cohort studies. *BMJ*. 2013 Jun 27;346:f3706.
- Trichopoulou A, Bamia C, Lagiou P, Trichopoulos D. Conformity to traditional Mediterranean diet and breast cancer risk in the Greek EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) cohort. *Am J Clin Nutr*. 2010 Sep;92(3):620-5.
- Douglas CC, Johnson SA, Arjmandi BH. Soy and its isoflavones: the truth behind the science in breast cancer. *Anticancer Agents Med Chem*. 2013 Oct;13(8):1178-87.
- Li F, Li S, Li HB, Deng GF, Ling WH, Xu XR. Antiproliferative activities of tea and herbal infusions. *Food Funct*. 2013 Apr 25;4(4):530-8.
- Link LB, Canchola AJ, Bernstein L, Clarke CA, Stram DO, Ursin G, Horn-Ross PL. Dietary patterns and breast cancer risk in the California Teachers Study cohort. *Am J Clin Nutr*. Epub 2013 Oct 9.
- Romaguera D, Vergnaud AC, Peeters PH, van Gils CH, Chan DS, Ferrari P, et al. Is concordance with World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research guidelines for cancer prevention related to subsequent risk of cancer? Results from the EPIC study. *Am J Clin Nutr*. 2012 Jul;96(1):150-63.
- Chaudhry ZW, Brown RV, Fawole OA, Wilson R, Gudzone KA, Maruthur NM, et al. Comparative effectiveness of strategies to prevent weight gain among women with and at risk for breast cancer: a systematic review. *Springerplus*. 2013 Jun 26;2(1):277. Print 2013 Dec.



# שימוש בתרופות להורדת הסיכון לסרטן השד

## פרופ' גד רנרט

מנהל המרכז הארצי לבקרת סרטן שירותי בריאות כללית, מנהל המחלקה לרפואת הקהילה ואפידמיולוגיה מרכז רפואי כרמל והפקולטה לרפואה הטכניון, חיפה, יועץ האגודה למלחמה בסרטן

### מבוא

בעשורים האחרונים חל שיפור ניכר בהסתברות לתמותה מסרטן השד, שנבע בעיקר משיפור בשלב הגילוי של הסרטן - עקב המאמצים היזומים לגילוי מוקדם, ומשיפור בטיפול התרופתי שנשען על הכללה של תרופות, המבוססות על הבנה מעמיקה יותר של תהליכים ביולוגיים המובילים להתפתחות סרטן השד, שהתבטאו בזיהוי תת-קבוצות ביולוגיות המהוות יעד לטיפול מכוון. עם זאת, לא חל שיפור משמעותי בשיעורי התחלואה בסרטן השד, אשר במרבית מדינות המערב נשארו יציבים ובמדינות פחות מפותחות ממשיכים לעלות בצורה משמעותית.

עיקר המאמץ להורדת התחלואה מסרטן השד הסתמך על שינויים בהתנהגות, כולל שינויים בתזונה והשפעתם על גורמי סיכון כמו השמנת יתר, וכן על מדדים הורמונליים כמו גיל התחלת המחזור, התנהגות חברתית המתבטאת בשינוי בגיל הריון ראשון ומספר ילדים, מקובלות ההנקה ושימוש בתחליפי אסטרוגן בתקופה הפרימנופאוזלית. עם זאת, ההשפעה הנוכחית של שינויים אלו, בהחרגת ההשפעות המיידיות של הפסקת שימוש ב-HRT, לא הביאה לירידה המקווה בשיעורי התחלואה.

זיהוי קבוצות הנמצאות בסיכון גבוה היא גישה עם פוטנציאל מניעה ניכר, שטרם מומש. מסיבה זו יש הגיון בזיהוי תרופות שלהן יכולת להורדת שיעור התחלואה. השימוש בתרופות נתפס על ידי האוכלוסייה כפשוטו יותר מאשר הדרישה לשינוי הרגלי התנהגות ארוכי שנים, הדורשים גם תחזוקה ממושכת. תרופות בהן ניתן להשתמש למניעת סרטן בנשים בריאות שנמצאות בסיכון רגיל לתחלואה בסרטן השד, חייבות להיות כאלו שמעבר להדגמת יכולתן

להפחתת שיעור התחלואה, הן גם בעלות פרופיל תופעות לוואי נמוך מאד, משום שהן תינתנה באופן יזום לנשים בריאות, ולא כטיפול במחלה קשה ומסוכנת.

התרופות שנדונו בהקשר ליכולת להורדת סיכון לסרטן השד הן: מודולטורים של רצפטור לאסטרוגן (טמוקסיפן, רלוקסיפן), חוסמי ארומטאז, אספירין, סטטינים, מטפורמין, ביספוספונטים, ויטמין D וסידן.

### מודולטורים סלקטיביים של הרצפטור לאסטרוגן

טמוקסיפן (Tamoxifen) ורלוקסיפן (Raloxifene) הם שני מודולטורים סלקטיביים של הרצפטור לאסטרוגן SERM (Selective Estrogen Receptor Modulators), שהדגימו במחקרים אקראיים מבוקרים, יכולת למנוע סרטן שד פולשני בעל רצפטורים חיוביים.

נמצאו הבדלים בין התרופות בעוצמת יכולת המניעה שלהן, וביכולתן למנוע סרטן שד פולשני גם בקרב נשים פרה-מנופאוזליות ולא רק בנשים פוסט-מנופאוזליות, כאשר טמוקסיפן נמצאה יעילה יותר מרלוקסיפן במניעת סרטן השד, ואף נמצאה יעילה גם בנשים פרה-מנופאוזליות.

היקף הירידה בסיכון לסרטן השד שנמצא הוא של 7-9 מקרי סרטן לכל 1,000 נשים הנוטלות את התרופה במשך 5 שנים. לתרופות אלו אפקט מונע חיובי נוסף, כנגד שברים בעצמות (טמוקסיפן), או בחוליות עמוד השדרה (רלוקסיפן).

במקביל ליעילותן, לתרופות אלו תופעות לוואי מהותיות בדמות אירועים טרומבואמבוליים בהיקף של 4 מקרים ל-1,000 נשים שנטלו

טמוקסיפן ו-7 מקרים ל-1,000 נשים שנטלו רלוקסיפן.

נוסף על כך, לנשים שמשמשות בטמוקסיפן יש סיכון גבוה יותר לפתח סרטן רירית הרחם (5 מקרים ל-1,000 נשים), וקטרקט, מאשר לנשים המשתמשות ברלוקסיפן.

משום שסדרי הגודל של ההגנה מסרטן וההיפגעות מתופעות לוואי משמעותיות בקרב נשים המשתמשות ב-SERMS דומים, יש לשקול היטב מי הן הנשים שלגביהן יש הצדקה להמליץ על טיפול תרופתי מונע מסוג זה. באופן טבעי נשים שנמצאות בסיכון גבוה יותר לסרטן שד פולשני (ושאינן בסיכון מוגבר לאירועים טרומבואמבוליים או שהיו להם אירועים כאלו בעבר), הן הנשים שהסיכוי שלהן להינות מהטיפול המונע גדול יותר.

טיעון זה נמצא נכון הן במחקרים מבוקרים, והן במודלים מתמטיים, המצביעים על כך שעיקר התועלת נמצאה בקרב נשים שמשמשות ברלוקסיפן בקבוצת הגיל 50-59, אז התועלת נצפית כבר בדרגת סיכון לסרטן השד של 3.5%, בחמש השנים הקרובות.

לגבי נשים שעברו כריתת רחם, התועלת בשימוש בטמוקסיפן דומה לזו של רלוקסיפן, ומורחבת לנשים בגיל 50-69 בסיכון גבוה (טבלה 1). טיפול מונע באמצעות טמוקסיפן מתאים גם לנשים בגילאי 35-50, הנמצאות בסיכון גבוה מאוד לפתח סרטן שד. האפקט המונע נצפה במשך כ-3-5 שנים לאחר הפסקת הטיפול.

בקרב נשים הנמצאות בסיכון רגיל, המוגדר בדרך כלל כסיכון של כ-1.5% לחמש שנים (או ליתר דיוק 1.66% לפי BCPT), אין יתרון בשימוש בטמוקסיפן או ברלוקסיפן, בכל גיל.

חשוב לציין שסיכון הקשור לנשאות של מוטציות בגנים BRCA (במיוחד BRCA1) אינו





חשיפה לתרופה זו. מספר מחקרים בשלבים שונים בוחנים כעת את ההשפעה האפשרית של מטפורמין על היארעות סרטן שד בנשים שאינן חולות בסוכרת, אך המידע הקיים כיום, אינו מספיק כדי לתמוך בהמלצה על שימוש בתרופה למטרת מניעה.

### ביספוספונטים

תרופות ממשפחת הביספוספונטים מדור שלישי נוסו בשנים האחרונות פעמים רבות בהקשר ליכולתן למנוע הופעת גרורות בשלד בנשים חולות בסרטן השד, או לטפל בגרורות כאלו ולשפר את הישרדות החולות. עם זאת, מחקרים אלו אינם יכולים לענות על שאלת המניעה הראשונית. מספר מחקרים תיאוריים שבחנו את שכיחות סרטן השד בנשים שהשתמשו בביספוספונטים מדור שני לטיפול באוסטאופורוזיס, מצאו כולם קשר שלילי חזק בין השימוש הממושך בתרופות לבין הסיכון לסרטן השד. בנוסף לכך, נמצאה ירידה בשכיחות סרטן שד קונטרה-לטרלי בשד עם סרטן השד שטופלו בביספוספונטים מסיבה אחרת - תרופות ממשפחה זו חוסמות שלב קריטי במסלול המטבולי של Mevalonate, והם בעלי השפעה ביולוגית מוכחת על היווצרות תהליכים ממאירים בשד ובאיברים שונים במנגנון שאינו קשור לשלד, לאוסטאופורוזיס או להיווצרות תהליכים גרורתיים בשלד. כל העדויות הקיימות עד היום, נאספו מנשים פוסט-מנופאוזליות שהשתמשו ממילא בביספוספונטים באינדיקציה של אוסטאופניה או אוסטאופורוזיס. כיום, אין עדיין מידע לגבי השפעת התרופה בנשים פרה-מנופאוזליות, או בגברים.

לאור האמור לעיל, בהיעדר הוכחה מדעית ברורה ממחקרי התערבות, קשה להמליץ על השימוש השיגרתי בביספוספונטים למניעת סרטן כלשהו, ובכלל זה, סרטן שד בנשים הנמצאות בסיכון רגיל.

### ויטמין D, סידן ואחרים

המחקר הנוגע למרכיבי מזון שונים, תוספי מזון ובכללם תכשירים המכילים ויטמין D

יותר ממחקרי התערבות, קשה לקבוע כיום כי לאספירין תפקיד משמעותי במאמץ למניעת סרטן השד לסוגיו השונים.

### סטטינים

תרופות להורדת כולסטרול ממשפחת הסטטינים נמצאו - במחקרים לא מבוקרים רבים - כתרופות הקשורות לירידה בסיכון למחלות ממאירות שונות. קיימים מספר מנגנוני פעולה מוצעים להסברת האפקט האנטי-קרצינוגני של סטטינים המושתתים בעיקר על חסימת מסלול ה-Mealvonate, שאחראי גם על בקרת ייצור הכולסטרול בגוף וגם על יצירת מולקולות אונקוגניות קטנות כגון Rho-i Ras.

לגבי סרטן השד, קיימים מספר מחקרים תיאוריים שהדגימו ירידה משמעותית בסיכון לסרטן השד, בחולות שהשתמשו בסטטינים למשך מספר שנים לפחות. עם זאת, במטא-אנליזה שכללו מספר גדול של מחקרים מסוג מקרה-בקרה ועוקבה, נמצאו ממצאים מנוגדים ולכן לא ניתן לקבוע, בהיעדר מחקרים אקראיים מבוקרים שבחנו ספציפית שאלה זו, שיש יתרון מוכח בשימוש בתרופות אלו למניעת סרטן השד בחולים שהשתמשו.

### מטפורמין

בקרב נשים פוסט-מנופאוזליות החולות בסוכרת מסוג 2, נמצאה עלייה של כ-16% בסיכון לסרטן השד. ממצא זה הוביל לבדיקת השאלה האם תרופות לטיפול בסוכרת תשפעה גם על הסיכון לסרטן השד. נמצא, כי שימוש באינסולין לא קשור לירידה בסיכון לסרטן השד, אך במספר מחקרים תצפיתיים נמצאה ירידה קלה של כ-15% בהיארעות סרטן השד בקרב משתמשות במטפורמין, הפועל במנגנון המפחית את יצור הגלוקוז בכבד וספיגתו במעי, ללא היווצרות היפראאינסולינמיה שיתכן שאף היא כשלעצמה, תורמת לטומוריגנסיס.

במבחיני מעבדה שונים נמצאה בלימה של גידולים על ידי מטמורפין ושינוי בביטוי הגנטי של שורות תאים של סרטן השד, בעקבות

ניתן כנראה לשינוי על ידי שימוש ב-SERMS, בשל מטבוליזם האסטרוגן המשובש בנשאות, המביא ברוב המקרים להיווצרות סרטן שד שלילי לרצפטורים לאסטרוגן.

### חוסמי ארומטאז

מבין חוסמי הארומטאז נבחנו מספר תרופות בהקשר ליכולתן למנוע סרטן השד כאשר אקמסטן (Exemestane) נבחן במחקר אקראי מבוקר (MAP3) בנשים פוסט-מנופאוזליות מעל גיל 35 הנמצאות בסיכון גבוה, ונמצא כתורם לירידה של 63% בסיכון לסרטן שד פולשני, לאחר שלוש שנות מעקב חציוני. חוסם ארומטאז נוסף שנבחן במחקר אקראי מבוקר IBIS-II הוא האנסטרזול (Anastrozole) - אך תוצאות מחקר זה טרם פורסמו בהקשר להורדת הסיכון לפתח סרטן השד.

בשלב זה, על פי הידע המדעי הקיים, נראה כאילו לחוסמי ארומטאז יש אפקט מונע על סרטן השד, שעוצמתו אינה פחותה מהשפעת ה-SERMS, ועם פרופיל של תופעות לוואי מסכנות חיים, נמוך הרבה יותר. תופעות הלוואי המתוארות לגבי חוסמי ארומטאז קשורות למערכת השלד/עצמות והשריר. התרופות מקבוצה זו שמנגנון הפעולה שלהן מטבעו מתבסס על חסימת האנזים ארומטאז, מיועדות רק לנשים פוסט-מנופאוזליות.

### אספירין

אספירין ונוגדי דלקת לא סטרואידליים נחקרו רבות בהקשר של יכולתם למנוע התפתחות מחלות ממאירות. לעומת הקשר החזק שהודגם במחקרים שונים שבדקו מניעת מחלות ממאירות של מערכת העיכול ובמיוחד המעי הגס, הרי הקשר עם ממאירויות אחרות ובכללן סרטן השד עדיין לא ברור עד תומו. רוב מחקרי המקרה-ביקורת וחלק ממחקרי הקוהורט (עוקבה) הדגימו קשר בין צריכת אספירין, ובכלל זה אספירין במינון נמוך, לבין שיעור סרטן השד, אולם מספר מחקרי עוקבה גדולים ובכללם מחקר האחיות של הרווארד, ומחקר בריאות הנשים WHS, לא הצליחו לשחזר ממצאים אלו. בהיעדר מידע תקף



- In postmenopausal women, raloxifene (60 mg per day for 5 years) and exemestane (25 mg per day for 5 years) should also be discussed as options for BC risk reduction.
- Those at increased BC risk are defined as individuals with a 5-year projected absolute risk of BC  $\geq 1.66\%$  (based on the National Cancer Institute BC Risk Assessment Tool - <http://www.cancer.gov/bcrisktool> or an equivalent measure) or women diagnosed with lobular carcinoma in situ.
- Use of other selective ER modulators or other aromatase inhibitors to lower BC risk is not recommended outside of a clinical trial.
- Health care providers are encouraged to discuss the option of chemoprevention among women at increased BC risk. The discussion should include the specific risks and benefits associated with each chemopreventive agent.

### המלצת כח המשימה האמריקאי לרפואה מונעת:

- The USPSTF recommends that clinicians engage in shared, informed decision making with women who are at increased risk for breast cancer about medications to reduce their risk.
- For women who are at increased risk for breast cancer and at low risk for adverse medication effects, clinicians should offer to prescribe risk-reducing medications, such as tamoxifen or raloxifene (B recommendation).
- The USPSTF recommends against the routine use of medications, such as tamoxifen or raloxifene, for risk reduction of primary breast cancer in women who are not at increased risk for breast cancer (D recommendation).

### המלצת ASCO:

- In women at increased risk of BC age 35 years, tamoxifen (20 mg per day for 5 years) should be discussed as an option to reduce the risk of estrogen receptor (ER) – positive BC.

וסידין, הוא מחקר מורכב שקשה בדרך כלל להסיק ממנו מסקנות ישירות הנוגעות ליכולת המניעה שלהם, ובמיוחד קשה להסיק מה המינון הנדרש למניעה. עד היום לא זוהה תכשיר, תוסף או מרכיב מזון שהוכח לגבי כי הוא יכול למנוע סרטן שד, ושלגביו מינון המניעה ומשך השימוש מוכרים.

### סיכום

הכחה מדעית טובה ליעילות במניעת סרטן השד הודגמה עד היום רק לגבי תכשירי SERMS מסוימים ו-Aromatase Inhibitors ספציפיים.

גם אם קיימים רמזים חזקים להשפעה אפשרית של סטטינים, ביספוספונטים ואולי מטפורמין לא ניתן להמליץ עליהם רשמית, מכיוון שעד כה תכשירים אלו לא נבחנו במסגרת מחקר אקראי מבוקר. המקום של מרכיבי מזון שונים כמו ויטמינים, סידן, תה ירוק ואחרים עדיין לא הוברר דיו, ובתחום זה של מרכיבי תזונה ותוספי מזון קיים קושי בקביעת מינון המזון ומשך הצריכה הנחוצים למניעה.

רוב ההתערבויות בתחום המניעה מכוונות כיום לנשים הנמצאות בסיכון גבוה: ניתן להציע להן לעיתים (לאחר מכן), להשתמש גם בתכשירים שרמת ההוכחה שלהם ליעילות פחותה מהנדרש, ובלבד שאין להם תופעות לוואי או שפרופיל תופעות הלוואי שלהן נמוך מאד.

### רשימת ספרות

- 1 Thorat MA, Cuzick J. Role of aspirin in cancer prevention. *Curr Oncol Rep.* 2013 Dec;15(6):533-40.
- 2 Cook NR, Lee IM, Zhang SM, Moorthy MV, Buring JE. Alternate-day, low-dose aspirin and cancer risk: long-term observational follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013 Jul 16;159(2):77-85.
- 3 Hudis CA, Subbaramaiah K, Morris PG, Dannenberg AJ. Breast cancer risk reduction: no pain, no gain? *J Clin Oncol.* 2012 Oct 1;30(28):3436-8.
- 4 Zhang X, Smith-Warner SA, Collins LC, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Use of aspirin, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and acetaminophen and postmenopausal breast cancer incidence. *J Clin Oncol.* 2012 Oct 1;30(28):3468-77.
- 5 Visvanathan K, Hurley P, Bantug E, Brown P, Col NF, Cuzick J, Davidson NE, Decensi A, Fabian C, Ford L, Garber J, Katapodi M, Kramer B, Morrow M, Parker B, Runowicz C, Vogel VG 3rd, Wade JL, Lippman SM. Use of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2013 Aug 10;31(23):2942-62.
- 6 Reimers L, Crew KD. Tamoxifen vs Raloxifene vs Exemestane for Chemoprevention. *Curr Breast Cancer Rep.* 2012 Sep 1;4(3):207-215.
- 7 Dunn BK, Cazzaniga M, DeCensi A. Exemestane: one part of the chemopreventive spectrum for ER-positive breast cancer. *Breast.* 2013 Jun;22(3):225-37.
- 8 Fortmann SP, Burda BU, Senger CA, Lin JS, Whitlock EP. vitamin and mineral supplements in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: An updated systematic evidence review for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med.* 2013 Nov 12. doi: 10.7326/0003-4819-159-12-201312170-00729.
- 9 Moyer VA. Medications for Risk Reduction of Primary Breast Cancer in Women: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2013 Sep 24. doi: 10.7326/0003-4819-159-10-201311190-00718.
- 10 Gronich N, Rennert G. Beyond aspirin-cancer prevention with statins, metformin and bisphosphonates. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013 Nov;10(11):625-42.
- 11 Lavie O, Pinchev M, Rennert HS, Segev Y, Rennert G. The effect of statins on risk and survival of gynecological malignancies. *Gynecol Oncol.* 2013 Sep;130(3):615-9.
- 12 Saliba W, Barnett O, Rennert HS, Rennert G. The risk of all-cause mortality is inversely related to serum 25(OH)D levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Aug;97(8):2792-8.
- 13 Rennert G. Bisphosphonates: beyond prevention of bone metastases. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Dec 7;103(23):1728-9.
- 14 Rennert G, Pinchev M, Rennert HS, Gruber SB. Use of bisphosphonates and reduced risk of colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Mar 20;29(9):1146-50.
- 15 Rennert G, Pinchev M, Rennert HS. Use of bisphosphonates and risk of postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Aug 1;28(22):3577-81.



# אולטרסאונד אוטומטי תלת מימדי ואלסטוגרפיה בשימוש בבדיקת אולטרסאונד של השד

ד"ר מיה כהן

מנהלת מכון הדימות מרכז רפואי רבין- קמפוס בלינסון, פתח תקווה

הנחת המכשיר על גבי השד במספר מנחים קבועים, מאפשרת סריקה של כל אזורי השד, הצגה ופענוח של תמונות הסריקה במסכי פענוח, כאשר הרופא המפענח יודע כי כל רקמת השד מוצגת בפניו. ובכך מנוטרלת התלות בבודק עצמו.

בנוסף, האפשרות לביצוע הבדיקה על ידי טכנאית משחררת את הרופא לעבודת הפיענוח ולבדיקות נוספות, והיא עשויה לייעל את התהליך הארוך שעוברות המטופלות במכוני השד העמוסים לעיפה.

עם זאת, איכות הבדיקה תלויה במיומנות הטכנאית המבצעת, שכן עליה להניח בקפידה את המכשיר על מנת שכל אזורי השד הנבדק יכללו בתמונות.

למכשיר האוטומטי יכולת נוספת של שחזור כל המידע המתקבל מסריקות השד והפיכתו למיצג תלת-ממדי. תצוגה זו של הבדיקה אמנם אינה מוסיפה מידע, אך היא נותנת לרופא המפענח נדבך נוסף של עומק, וכן מבט נוסף על הממצאים שהתקבלו לצורך החלטה על טיבם.

מאז שהמכשיר האוטומטי הוכנס לשימוש, אנו נתקלים בתדירות גבוהה בשאלה האם מכשיר זה טוב יותר מהמכשיר הרגיל, שאינו אוטומטי. התשובה היא ששתי הבדיקות הן בדיקות אולטרסאונד - אם הבדיקה במכשיר שאינו אוטומטי בוצעה על ידי בודק מיומן וקפדן, במכשיר איכותי, היא שווה באיכותה לזו המתבצעת במכשיר האוטומטי.

בניגוד לרושם שמתקבל לעיתים מפרסומים במכונים פרטיים שונים, הטכנולוגיה בה נעשה שימוש במכשיר האולטרסאונד האוטומטי

מודגם היטב בבדיקת הממוגרפיה. בדיקת בתי השחי חשובה ביותר בנוכחות גושים בשד ומהווה חלק בלתי נפרד מהבדיקה. בעוד שהממוגרפיה מתבצעת באמצעות קרינת רנטגן, הרי שאולטרסאונד היא בדיקה באמצעות גלי על-קול, ללא קרינה. יחד עם זאת, האולטרסאונד לא מהווה תחליף לממוגרפיה, אלא כאמור בקרב נשים מתחת לגיל 30, אצלן אין מבצעים בדיקת ממוגרפיה, מלבד במקרים יוצאי דופן.

חשוב לציין כי איכותן של כל בדיקות האולטרסאונד ובכלל זה בדיקת אולטרסאונד שד, תלויות במיומנות הבודק. זוהי בדיקה דינמית, וקריאת התמונות מתבצעת על ידי הרדיולוג או הטכנאית בזמן אמיתי. הצילומים שמתקבלים מהבדיקה נותנים תמונה רק של אותם ממצאים שנראו על ידי הבודק. אם ישנם ממצאים שהוחמצו על ידי הבודק ולפיכך לא צולמו - הם לא יופיעו בתמונות, ולכן מי שיבדוק את התמונות שהתקבלו לאחר מכן, יחמיץ אף הוא ממצאים שונים, אם ישנם כאלה. לעומת זאת, בבדיקות דימות אחרות כמו ממוגרפיה, CT או MRI, כל הסריקה מתועדת בצילומים והפענוח מתבצע על סמך המידע המצוי בצילומים.

## אולטרסאונד אוטומטי לסריקת השד

הבעייתיות הכרוכה בבדיקת אולטרסאונד ידנית, התלות במיומנות הבודק, והזמן הנדרש לביצוע בדיקה מקיפה של כל השד באמצעות אולטרסאונד (כ-20 דקות), הביאו לפיתוחו של מכשיר אולטרסאונד אוטומטי לסריקת השד.

בדיקת אולטרסאונד של השד הינה חלק חשוב ובלתי נפרד מבדיקת הדימות של השד. ההתוויות לבדיקת אולטרסאונד משתנות לפי גיל הנבדקת: כאשר מדובר בילדות ובנשים מתחת לגיל 30 אצלן נמצא ממצא כלשהו במהלך מישוש ידני של השד, זוהי בדיקת הבחירה.

לעומתן, כאשר מדובר בנשים מעל גיל 40, המבצעות בדיקת ממוגרפיה כבדיקת סקר לגילוי מוקדם, ובה נראית רקמת שד סמיכה מחד, וכאשר ידוע כי רגישות הממוגרפיה לממצאים נמוכה יחסית בנוכחות רקמת שד סמיכה מאידך, יופנו נשים אלו לבדיקת אולטרסאונד כהשלמה - על מנת לגלות ממצאים העלולים להסתתר בממוגרפיה.

נוסף על כך, במקרים בהם בדיקת הממוגרפיה מזהה גוש בשד, היא אינה יכולה לאבחן - אם הוא נוזלי-ציסטי, או גוש מוצק ואילו לבדיקת האולטרסאונד יכולת אבחנה בין מוצק ונוזל. בבדיקת האולטרסאונד, ניתן לזהות מאפיינים מובהקים לגושים שאינם ממאירים, ולחלופין ניתן לזהות מאפיינים מחשידים, ואז ניתן לבצע ביופסיה בהנחית מכשיר האולטרסאונד ולקחת דגימה מהגוש.

האולטרסאונד מהווה את בדיקת הבחירה גם במצבים של דלקת בשד, לצורך זיהוי מורסות וניקוזן בהנחית אולטרסאונד.

התוויה נוספת לבדיקת אולטרסאונד הינה בדיקה של תקינות שתלי סיליקון, אם כי יש צורך לעיתים להמשיך את הברור בשל חשד לקרע של השתל, על ידי בדיקת MRI.

בבדיקת האולטרסאונד ניתן לבדוק את קשרי הלימפה בבית השחי, אזור שאינו

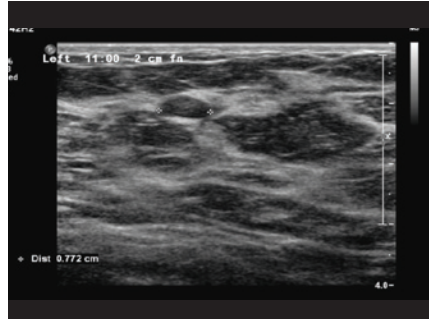


בשיטה הכמותית מוצגים ערכים של לחץ הנמדדים ביחידות של קילו-פסקל. המדידה הכמותית היא מדידה השוואתית בין רקמה תקינה (בעלת גמישות גבוהה) לחשודה (נוקשה יותר). האלסטוגרפיה אמורה לשפר את הסגוליות (Specificity) של האולטרסאונד, ובכך להפחית את הצורך בביופסיה של ממצאים שפירים, ולחדד את הצורך בביופסיה של ממצאים ממאירים.

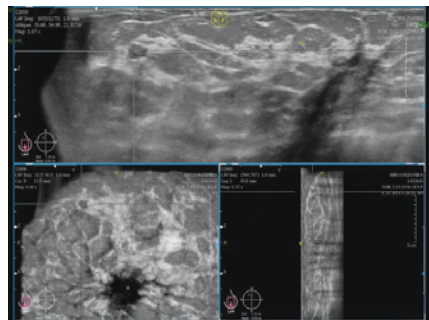
למרות האפשרות לבדוק את גמישות הגושים בבדיקת האלסטוגרפיה, בדיקה זו אינה עומדת בפני עצמה, אלא מהווה כלי עזר בלבד, המסייע לרופאים המטפלים בהערכת הממצאים הסונוגרפיים בשד, ובהחלטה לגבי הצורך בהמשך הבירור.

עם זאת, בסופו של דבר ההחלטה הסופית בדבר הצורך להמשיך את הבירור של ממצא כלשהו (קרי: ביצוע ביופסיה, מעקב קצר מועד, או מעקב רגיל) תתבצע בעיקר על פי המראה שמתקבל מבדיקת ממוגרפיה, ותוצאות האולטרסאונד או התוצאות של שתי הבדיקות יחד.

בנוסף, ההחלטה על המשך הבירור תלויה גם בפרמטרים קליניים נוספים שמשפיעים על מידת החשד של ממצא נתון, כמו למשל גיל הנבדקת, האם היא נמצאת בקבוצת סיכון כלשהי, והאם הממצא החדש קיים בשד זמן רב.



תמונה מס. 1: אולטרסאונד ידני



תמונה מס. 2: אולטרסאונד אוטומטי

מתמר, והיא יכולה להתבצע בשני אופנים: איכותית וכמותית. הבדיקה האיכותית מבוצעת על ידי הפעלת לחץ קל באמצעות מתמר האולטרסאונד על האזור או הגוש הנבדק. מתקבל תרשים צבע ובאופן זה פרמטרים כמו גמישות גבוהה או מוצקות גבוהה מוצגות בצבע שונה על גבי המסך.

("תלת ממד") אינה חדשה או שונה מזו של אולטרסאונד ידני רגיל. השוני בין שני המכשירים נעוץ בטכניקת איסוף התמונות.

נוסף על כך, אין אפשרות במכשיר אולטרסאונד אוטומטי לבדוק את בתי השחי באופן אופטימלי. אם בדיקה זו בוצעה במכשיר אוטומטי, יש להשלימה באולטרסאונד ידני. כמו כן, לא ניתן לבצע ביופסיות מונחות אולטרסאונד בעזרת המכשיר האוטומטי.

## אלסטוגרפיה

אלסטוגרפיה היא בדיקה של קשיות הרקמות או גמישותן. מכשירי האולטרסאונד המתקדמים מאפשרים לבצע בנוסף לבדיקת הדימות הסונוגרפית הרגילה, גם בדיקת גמישות של רקמה.

מכיוון שחלק מהגושים הממאירים פחות גמישים מרקמת השד התקינה, הרי שבדיקת גמישות הרקמות יכולה לסייע בהחלטה על החשד להימצאות גוש: אם מתגלה ממצא חשוד, יש לבצע ביופסיה, אם דרגת החשד נמוכה, אפשר להסתפק במעקב בלבד, או שהממצא אפילו לא דורש מעקב - כמו במקרים בהם מדובר בציסטת (גוש נוזלי צלול).

בדיקת האלסטוגרפיה מבוצעת תוך כדי בדיקה סונוגרפית רגילה ובעזרת אותו



# ממוגרפיה דיגיטלית וטומוסינתזים

## ד"ר פאני ספרבר

מומחית לרדיולוגיה אבחנתית ומנהלת יחידת הדמיית השד במרכז הרפואי ע"ש סוראסקי, תל אביב

בדיקת הממוגרפיה נחשבת במשך שנים רבות לבדיקת הסקר המקובלת והטובה ביותר במטרה לגלות סרטן שד בשלבים המוקדמים של המחלה - דבר התורם משמעותית להעלאת סיכויי הריפוי של המחלה והפחתת התמותה ממנה.

יחד עם זאת, יעילות הממוגרפיה לגילוי מוקדם של סרטן השד איננה אחידה לכלל הנשים. יעילותה גבוהה יותר בשד עם רקמה שומנית, מבנה האופייני לנשים לאחר גיל המעבר (בדרך כלל) ומגיעה עד ל 90%-85%. לעומת זאת, בשד בעל מבנה גלנדולרי הנקרא גם "שד סמיך", ואופייני לרוב נשים צעירות עד גיל 50, יעילות הבדיקה יורדת לכ 65%.

בשנים האחרונות מייחסים חשיבות גבוהה לסוג מרקם השד והסיכון לחלות בסרטן השד. בעבודות רבות נמצא שאצל נשים עם מבנה שד סמיך - סמיכות רקמה רדיוגרפית מעל 75% - הסיכון לחלות בסרטן השד גבוה פי חמש לעומת נשים להן סמיכות שד רדיוגרפית של פחות מ-5%, או שהשדיים שלהן בעלות מרקם שומני. סיכון זה מתקרב לסיכון של נשים עם מוטציות גנטיות [1].

לאחרונה נחקק במספר מדינות בארצות הברית, חוק המחייב את מכוני הממוגרפיה לדווח על סוג מרקם השד לפי ה-ACR (American College of Radiology) מבנה רקמת השד מסווג על ידי שיטה המכונה BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System), כאשר BIRADS1 מתייחס לשד בעל מבנה שומני ברובו, BIRADS2 מתייחס למבנה שבחלקו הוא גלנדולרי ובחלקו שומני, BIRADS3 מתייחס למבנה רקמה פיברוגלנדולרי במרביתו, ואילו BIRADS4

מאפיין שד סמיך מאד המגביל את פיענוח הבדיקה [2].

כרופאה רדיולוגית העוסקת בנושא זה מידי יום, אני מקווה כי חוק כזה ייושם גם בארץ, על מנת ליידע את הנבדקות מי מהן נמצאת בסיכון גבוה יותר, ומי זקוקה להדמיה נוספת כגון אולטרסאונד ו/או MRI, במטרה לשפר את יעילות בדיקות הממוגרפיה.

עקב המגבלות הידועות של בדיקות הממוגרפיה, ועל מנת להתגבר עליהן, הושקעו מאמצים רבים על ידי החברות המייצרות ציוד זה במטרה לשפרו. כפועל יוצא מכך פותח מכשור דיגיטלי הנמצא בשימוש ונחשב למדויק יותר.

### ממוגרפיה דיגיטלית (DM)

הממוגרפיה הדיגיטלית היא הטכנולוגיה החדשה והטובה ביותר הקיימת בתחום מכשירי הממוגרפיה כיום, ולה שתי מערכות שונות:

#### מערכות דיגיטליות עם המרה בלתי ישירה

**(CR)** - מכשיר ממוגרפיה רגיל בתוספת דטקטורים תוך שימוש בקסטות הממירות את קרני הרנטגן לאור הנקלט על ידי דטקטור שהופך אותו לאות אלקטרוני.

#### מערכות דיגיטליות עם המרה ישירה (DR)

- בשיטה זו התמונה מושגת על ידי מערכת אלקטרונית, ונשמרת במחשב במקום על סרט צילום. הטכנולוגיה הדיגיטלית מאפשרת עיבוד ממוחשב של התמונה לאחר ביצוע הצילום.

רוב המערכות היום בארץ הינם מערכות DR, למרות שקיימות עדיין מספר מערכות הפועלות בשיטה אחרת. מאז שנת 2006

היו מספר פרסומים שעסקו בטיב מערכות הממוגרפיה מסוג CR, ונעשו השוואות בין מערכות אלו למערכות ה-DR (Direct Digital Radiography) ומערכות ה-SFM (Screen film mammography) סרטי ממוגרפיה. כמו כן, לאחרונה פורסם, שאיכות הטכניקה בה נעשה שימוש במערכות ה-DR פחות טובה מיתר המערכות ובהשוואה למערכת DR היא פחות אפקטיבית עם אחוז גבוה למדי (21%) של תוצאות שליליות שגויות (False Negative) - כפועל יוצא מכך גידולים רבים אינם מתגלים [3]. לאור זאת חשוב ליידע את הנשים הנבדקות באיזה מכשור מתבצעת בדיקה.

### יתרונות הממוגרפיה הדיגיטלית

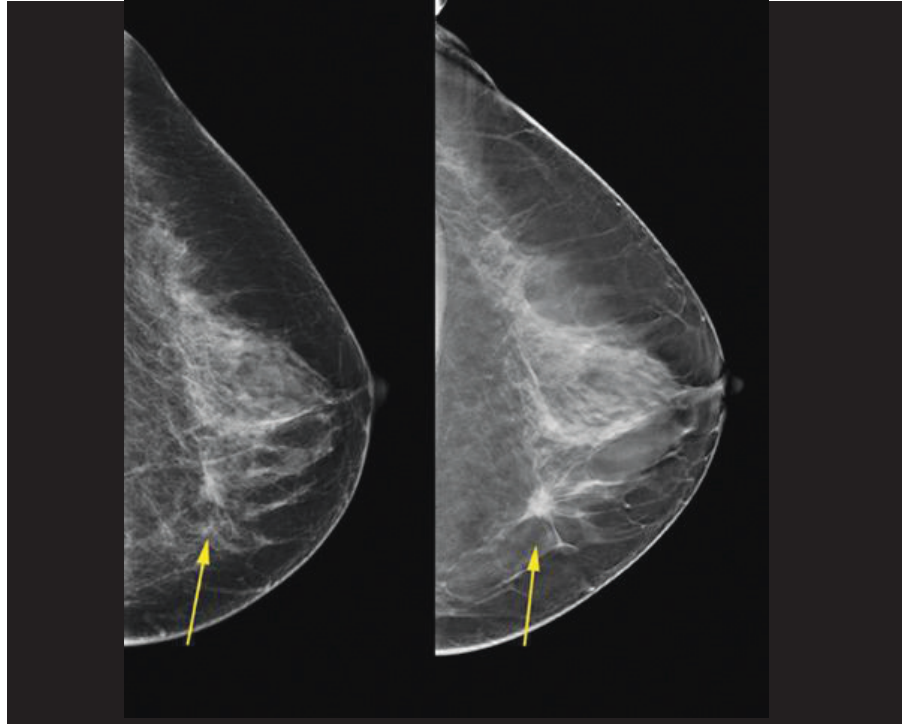
- לתמונה המתקבלת רזולוציה וניגוד גבוהים, וישנה אפשרות להדגיש את הממצאים, ובכך לשפר לעיתים את דיוק האבחנה.
- כמות הקרינה בבדיקה זו נמוכה.
- הטכנולוגיה הדיגיטלית מאפשרת עיבוד של בדיקה, וכך נמנע מדי פעם הצורך בביצוע צילומים נוספים.
- אחסון הבדיקות במחשב קל ונוח: הבדיקות נשמרות בארכיון הדיגיטלי וכך ניתן להשוותן לבדיקות קודמות ולאתר שינויים שיכולים להעיד על קיום גידולים בשלב מוקדם.
- שימוש במערכות CADD (Computer Assisted and Detection) לשיפור האבחון.
- אפשרות של פיתוח טכנולוגיות נוספות כגון הטומוסינתזים (Tomosynthesis) - ממוגרפיה תלת ממדית המאפשרת לבדוק את רקמת השד בשכבות דקות), ממוגרפיה עם חומר ניגודי ואפשרויות נוספות.



על שיפור משמעותי באבחון של גידולים חודרניים: במחקר הראשון נצפתה עלייה של 53% מ-2.8% ל-4.3% גידולים חודרניים. העלייה נצפתה לכל 1,000 בדיקות. כמו כן נמצא שיפור בגילוי הסרטן לרבות סרטן חודרני ובלתי חודרני, בשיעור של 35% מ-4.0% ל-5.4%, לכל 1,000 בדיקות. במחקר הנורווגי נצפתה עלייה של 27% בגילוי של כל סוגי הסרטן. חשוב לציין שהשיפור באבחון נצפה לא רק בנשים עם רקמה סמיכה, אלא גם בנשים עם מבנה שד שומני [4,5].

### סיכום

ניתן לומר ששיטת הטומוסינתזיס מראה תוצאות חיוביות ומבטיחות. המגבלה העיקרית ליישום נרחב של טכנולוגיה זו, הנחשבת לחדשה באופן יחסי, נעוצה בפרמטר העלות: הציוד יקר בעשרות אחוזים ממכשיר הממוגרפיה הדיגיטלי הסטנדרטי. התקווה היא כי שימוש גובר בעתיד יוזיל את עלויות המכשור, על מנת שהמכונים השונים בהם מתבצעת הבדיקה, יצטיידו בטכנולוגיה זו שיעילותה אינה מוטלת בספק.



תמונה בטומוסינתזיס של הגוש ממאיר - לפני השימוש בטכניקה זו לא ניתן היה לזהות את מאפייני הגוש

הקונבנציונלית, כאשר זמן הבדיקה ארוך מעט לעומת הבדיקה הרגילה. הבדיקה נמצאת בשימוש כבדיקה אבחנתית משנת 2008, בעיקר באירופה. בפברואר 2011 הפכה הבדיקה בארצות הברית לחלק מבדיקות הסקר והבדיקות האבחנתיות, עם קבלת האישור ממנהל המזון והתרופות האמריקאי (FDA (Food and Drug Administration).

לאחרונה פורסמו תוצאותיהם של שני מחקרים גדולים אחד בארצות הברית והשני באוסלו, בהם נעשתה השוואה בין בדיקות המבוצעות רק על ידי ממוגרפיה דיגיטלית קונבנציונלית, לבין בדיקות בהן נעשה שימוש בשתי הטכניקות: צילום ממוגרפיה רגיל, (כלומר ממוגרפיה DR). שני המחקרים הראו תוצאות דומות יחסית עם יתרון לשיטת הטומוסינתזיס: הפחתה של 11% במספר הביופסיות לממצאים שפירים, והפחתה בולטת בבדיקות חוזרות של 38% במחקר האמריקאי ו-15% במחקר הנורבגי. בשתי השיטות, הנתון המשמעותי ביותר שעולה מהמחקרים התמקד בכך ששניהם הצביעו

### טומוסינתזיס (Digital Breast Tomosynthesis)

הבעיה העיקרית בבדיקות הממוגרפיה נעוצה כאמור ביכולת נמוכה לאתר גידולים בשלב מוקדם אצל נשים עם רקמת שד צפופה - על מנת להתגבר על בעיה זו פותחו שיטות שונות ביניהן שיטת הטומוסינתזיס. בשיטה זו, הדטקטור של מכשיר הממוגרפיה, נע בצורה הדומה לקשת, או מניפה מעל השד ומאפשר עיבוד תלת מימדי של התמונות על ידי קבלת מספר רב של תמונות מזוויות שונות, בכמות קרינה נמוכה יחסית. מתקבלים מספר חתכים שעוביים כ-1 מילימטר ולאחר שחזור, מתאפשרת הפחתה משמעותית של הטשטוש הנגרם על ידי רקמת השד, עם שיפור באבחון וברגישות לאיתור נגעים קטנים בבדיקות הממוגרפיה. בבדיקה זו, בשונה מבדיקת הממוגרפיה הדיגיטלית הקונבנציונלית, שבה כל השד נכלל בתמונה אחת, מתקבלות תמונות רבות המשוחזרות בתחנת קריאה, בדומה לבדיקות הדמייה כמו CT או MRI. מבחינה טכנית, שיטת בדיקה זו זהה לממוגרפיה

### רשימת ספרות

1. Sandberg ME, et al. Change of mammographic density predicts the risk of contralateral breast cancer - a case-control study. Breast Cancer Res. 2013;15(4):R57.
2. American College of Radiology (ACR). ACR breast imaging reporting and data system (BI-RADS). Reston, VA: American College of Radiology, 2003. Updated 2013.
3. Chiarelli AM et al. Digital Compared with Screen-Film Mammography: Performance Measures in Concurrent Cohorts within an Organized Breast Screening Program. Radiology. 2013 Sep;268(3):684-93.
4. Skaane P, Bandos A & Gullien R. Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population based screening program. Radiology. 2013 Apr;267(1):47-56.
5. Rose SL, et al. Implementation of Breast Tomosynthesis in a Routine Screening Practice: An Observational Study. AJR Am J Roentgenol. 2013 Jun;200(6):1401-8.



# ממוגרפיה עם חומר ניגוד - טכנולוגיה חדשה בדימות שד

ד"ר מירי סקלייר-לוי

מנהלת היחידה לדימות שד, מחלקת הרנטגן המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר, רמת גן

מוזרק חומר ניגוד. התוצאה המתקבלת כוללת סדרת צילומים. שיטה זו מאפשרת בדיקה של שד אחד בלבד והיא אינה בשימוש קליני [6].

## 2. Dual-energy (DE) contrast-enhanced digital mammography (CEDM)

חומר הניגוד על בסיס יוד ניתן דרך הווריד במינון של 1.5 מ"ל/ק"ג -באמצעות מזרק אוטומטי, בקצב הזרקה של 3 מ"ל/דקה ובסיום ההזרקה, שטיפה עם סליין. חומר הניגוד ניתן שתי דקות לפני התחלת בדיקת הממוגרפיה. הבדיקה מבוצעת באופן דומה לבדיקת ממוגרפיה רגילה וכוללת 2 מנחים: קרניוקאודלי ואלכסון. בכל צילום מתקבלות שתי תמונות במינון קרינה נמוך - תמונת ממוגרפיה רגילה (26-31kVp) ובמינון קרינה גבוה, הרגיש ליוז (45-49kVp).

לווריד אולם זוהי בדיקה יקרה עם אחוז ניכר של False Positive (תוצאות חיוביות שגויות).

המעבר לממוגרפיה דיגיטלית אפשר לפתח טכנולוגיות חדשות כגון בדיקת ממוגרפיה עם חומר ניגוד. בבדיקה זו נצבע הגידול בחומר ניגוד - עיקרון הקיים בכל הבדיקות. באמצעות ממוגרפיה עם חומר ניגוד ניתן לראות אנגיוגנזיס, בדומה למידע שמתקבל בבדיקת תהודה מגנטית המתבצעת אף היא עם חומר ניגוד.

## בדיקת ממוגרפיה עם חומר ניגוד נבדקו שתי שיטות בדיקה:

### 1. Temporal contrast enhanced mammography

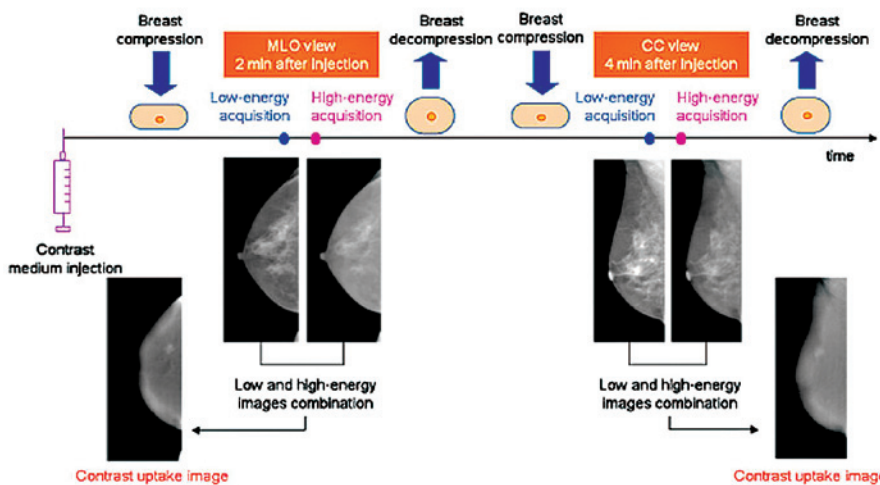
בבדיקה זו מבוצע בשלב ראשון צילום ממוגרפיה ללא חומר ניגוד, ולאחר מכן

בדיקת ממוגרפיה היא הבדיקה המקובלת והיחידה המשמשת לגילוי מוקדם של סרטן השד.

בשנים האחרונות חלו שינויים בטכנולוגיה של בדיקת הממוגרפיה עם המעבר לטכנולוגיה של ממוגרפיה דיגיטלית. שינוי זה תרם לשיפור באיכות התמונה [1-2]. יחד עם זאת, לבדיקה זו ישנן מגבלות המתייחסות לנשים שעברו ניתוח משמר שד, או לנשים שמבנה השד שלהן צפוף. כך למשל נמצא כי הרגישות של בדיקת סקר בממוגרפיה רגילה אצל נשים עם מבנה שד צפוף, היא בשיעור של 62% בלבד, בהשוואה ל 87% אצל נשים עם מבנה שד שומני. רמת הספציפיות של ממוגרפיה רגילה נמוכה יותר, ועומדת על 89% אצל נשים עם מבנה שד צפוף, ו-96.9% אצל נשים עם מבנה שד שומני [3].

בדיקת האולטרסאונד היא בדיקה משלימה לבדיקת הממוגרפיה, המתאימה במיוחד לנשים שמבנה השד שלהן סמיך [4]. עם זאת, זוהי בדיקה שאורכת זמן ויכולת האבחנה שלה תלויה במיומנות ובניסיון של המבצע.

בדיקת הממוגרפיה הרגילה ובדיקת האולטרסאונד הן בדיקות אנטומיות. שיטות הדמיה של השד עם חומר ניגוד כגון בדיקת MRI, (תהודה מגנטית), משמשות לגילוי אנגיוגנזיס (צמיחת כלי דם ושגשוגם - 'קווי האספקה' של תאי הסרטן), על ידי זיהוי הקליטה של חומר הניגוד והשטיפה שלו ברקמת השד. בדיקת ה-MRI שדיים נחשבת כיום לשיטה הרגישה ביותר לגילוי סרטן השד [5], המשלבת הדמיה אנטומית עם המרכיב המטבולי - תפקודי בעקבות הזרקת חומר ניגוד



תמונה מס. 1: שיטת ביצוע הבדיקה - ממוגרפיה עם חומר ניגוד

Dormain C, Thibault F, Muller S, et al. Dual-energy contrast-enhanced digital mammography: initial clinical results. Eur Radiol. 2011 Mar; 21(3):565-74. Epub 2010 Sep 14 [7]



תמונת ההחסרה מדגימה אזורים שקולטים חומר ניגוד ומבטלת את הרקע.

### חסרונות הבדיקה:

1. **אי ספיקת כליות Contrast Induced Nephropathy** - מתן יוד דרך הווריד עלול לגרום לפגיעה בתפקוד הכלייתי, שעלולה להופיע תוך שלושה ימים ממתן חומר הניגוד. לפני הבדיקה צריך לבדוק ולקבוע האם הנבדקת נמצאת בסיכון לפתח אי ספיקה כלייתית, על סמך בדיקת תפקודי כליה.
2. **רגישות ליוד** - הבדיקה לא תבוצע בקרב נשים עם רגישות ליוד. יחד עם זאת, כיום הרגישות לחומרי ניגוד על בסיס יוד (Low-Osmolality Agent - Non-Ionic) נמוכה (Iodine-Based Contrast Agents) ונחשבת לבטוחה. למרות זאת, מכונים המשתמשים בממוגרפיה עם חומר ניגוד, צריכים להיות ערים וערוכים לתגובות של רגישות יתר.
3. **העדר מכשור לביופסיה בהנחיית ממוגרפיה עם חומר ניגוד** - נכון להיום, אם מתגלה ממצא בממוגרפיה עם חומר ניגוד, שאינו נראה בממוגרפיה רגילה, יש צורך לדגום אותו בהנחיית אולטרסאונד, או בהנחיית MRI (מכשיר לביצוע ביופסיה

בבדיקה של זיהוי מוקדים נוספים של גידול, בדיקת ה-MRI הוכחה כרגישה יותר, ובאמצעותה זהו 88% מהמוקדים הנוספים, בהשוואה ל-56% בלבד, שזוהו בבדיקת ממוגרפיה עם חומר ניגוד.

ניתן לסכם ולומר כי עבודות אלו מצביעות על כך שהרגישות והדיוק בגילוי סרטן שד באמצעות בדיקת ממוגרפיה עם חומר ניגוד, טובה יותר בהשוואה לממוגרפיה רגילה, ומשתווה לזו של בדיקת ה-MRI.

### התוויות עתידיות לבדיקת הממוגרפיה עם חומר הניגוד

ההתוויות של בדיקת ממוגרפיה עם חומר ניגוד דומות להתוויות של בדיקת MRI (עם חומר ניגוד), כיוון שהעיקרון של בדיקת הממוגרפיה דומה לזה של בדיקת ה-MRI המאפשר הדמיה אנטומית, הדמיה תפקודית ואנגיוגנזיס.

#### להלן ההתוויות:

1. הערכה של ממצאים שאינם חד משמעיים בבדיקת ממוגרפיה רגילה ואולטרסאונד.
2. הערכה טרום ניתוחית של היקף המחלה.
3. זיהוי גידול בשד בנוכחות בלוטות לימפה חיוביות, וללא ממצא בממוגרפיה רגילה - Occult Disease.
4. הערכת התגובה לטיפול נאו-אדג'ובנטי.

מעט יותר (1.2) בהשוואה לממוגרפיה דיגיטלית רגילה.

אתמקד בבדיקות ממוגרפיה עם חומר ניגוד - Dual-energy, כיוון שהשיטה הטמפורלית אינה בשימוש קליני.

חוקרת בשם Dormain [7] פרסמה בשנת 2011 עבודה שבדקה 142 גושים בשד, מתוכם 62 גושים היו שפירים ו-80 ממאירים. נמצא כי רגישות בדיקת הממוגרפיה עם חומר הניגוד הייתה גבוהה מזו של ממוגרפיה רגילה: 93% לעומת 78%, ללא השפעה על הסגוליות (ספציפיות). כל הגידולים הרב-מוקדיים זהו בוודאות בממוגרפיה עם חומר הניגוד, ולא זהו בממוגרפיה הרגילה.

גם גודל הגידולים, בהשוואה לגודל כפי שנמדד בפרפרט הפתולוגי, היה מדויק יותר בבדיקת ממוגרפיה עם חומר ניגוד, בהשוואה לממוגרפיה רגילה ולבדיקת האולטרסאונד.

בעבודה נוספת, שהשוותה בין ממוגרפיה עם חומר ניגוד לבין MRI [8], נבדקו 52 גידולים. נמצא כי בבדיקת ממוגרפיה עם חומר ניגוד ובדיקת MRI שדיים, זהו 96% מהגידולים, לעומת בדיקת ממוגרפיה רגילה שזיהתה 81% מהגידולים בלבד. ניתן היה לזהות גושים שגודלם החל מ-4 מ"מ, כאשר הגודל הממוצע היה 7 מ"מ.

### טבלה מס. 1: הניסיון הקליני בשימוש בממוגרפיה עם חומר ניגוד

Relevant study information of the studies selected.

Author	Year	Ref.	Technique	Study population size (age, years)	Study population characteristics
Jong et al.	2003	17	TCEM	22 (range 40–74)	22 lesions (12 benign, 10 malignant)
Lewin et al.	2003	21	CESM	26 (mean 51)	26 breast lesions (12 benign, 14 malignant)
Diekmann et al.	2005	18	TCEM	21 (NA)	26 breast lesions (10 benign, 15 malignant, 1 borderline)
Dromain et al.	2006	19	TCEM	20 (median 63)	All malignant lesions, no benign entities
Diekmann et al.	2011	20	TCEM	70 (mean 55)	80 breast lesions (50 benign, 30 malignant)
Dromain et al.	2011	22	CESM	120 (mean 56)	142 breast lesions (62 benign, 80 malignant)
Dromain et al.	2012	23	CESM	110 (mean 57)	148 lesions (64 benign, 84 malignant)
Jochelson et al.	2012	24	CESM	52 (range 25–74)	All malignant lesions, no benign entities

TCEM, temporal contrast-enhanced mammography; CESM, contrast-enhanced spectral mammography; NA, not available.

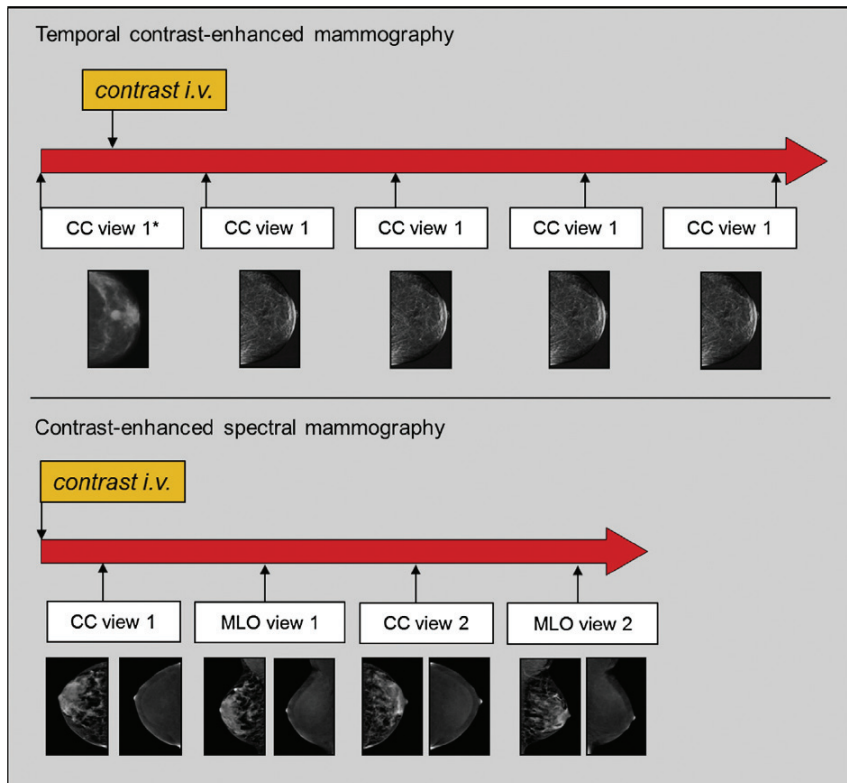
Lobbes MB, et al. Contrast enhanced mammography: techniques, current results, and potential indications. Clin Radiol. 2013 Sep;68(9):935-44. [9]

5. בדיקת הממוגרפיה עם חומר ניגוד מתאימה לנשים שבגופן הושתלו קוצבים, או שהן סובלות מקלאוסטרופוביה, או ממשקל יתר. מדובר בכ-15%-20%

בנוסף, נמצאו בבדיקת ה-MRI שלושה עשר מקרים של False Positive, ואילו בבדיקת ממוגרפיה עם חומר הניגוד הודגמו שני מקרים בלבד בהם התקבלו תוצאות חיוביות שגויות.

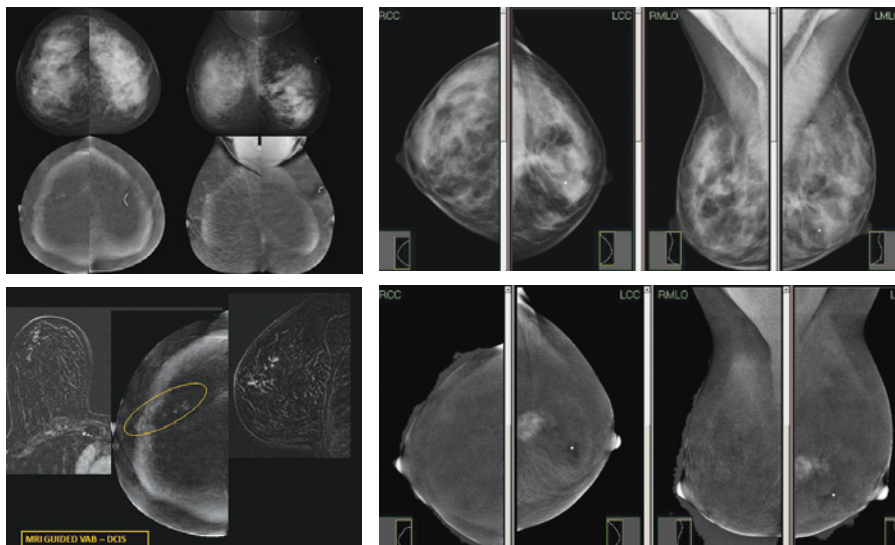
בהנחיית ממוגרפיה עם חומר ניגוד נמצא בשלב פיתוח. 4. **מנת הקרינה** - בבדיקת ממוגרפיה עם חומר ניגוד נמצא כי מנת הקרינה גבוהה





תמונה מס. 2: ממוגרפיה עם חומר ניגוד [9]

בשורה העליונה, תמונות רגילות המתקבלות מממוגרפיה דיגיטלית ללא חומר ניגוד. מודגם מבנה שד צפוף. שד ימין ללא ממצא, בשד שמאל נצפה במרכז אזור לא סדיר. בשורה התחתונה, תמונת הממוגרפיה לאחר הזרקת חומר ניגוד, תמונת ההחסרה, שד ימין ללא ממצא, שד שמאל גוש יחיד מרכזי, שנמצא בביופסיה, כקרצינומה של השד.



תמונה מס. 3: בת 53, ברקע סיפור משפחתי ענף: בשנת 2005 התגלתה קרצינומה של שד שמאל, עברה ניתוח משמר שד, ביצעה בדיקת מעקב ממנוגרפיה עם חומר ניגוד, בשורה העליונה בתמונות של בדיקת ממוגרפיה רגילה, מודגם מבנה שד צפוף, ללא ממצא פוקלי חשוד בשני השדיים.

בשורה התחתונה, תמונת ההחסרה לאחר מתן חומר ניגוד, שד שמאל ללא ממצא, בשד ימין ברביע חיצוני עליון, מספר מוקדי צביעה לאורך כ-2 ס"מ. בוצעה השלמת בדיקה עם MRI שדיים, בה הודגם ממצא דומה של צביעה בשד ימין. בביצוע ביופסיה בהנחית MRI שד ימין נמצא גידול מסוג DCIS (Ductal Carcinoma in situ).

מהנשים, שאינן יכולות לעבור בדיקת MRI. שיפור ביכולת להחליט מאילו ממצאים צריך לבצע ביופסיה.

### סיכום

בדיקת הממוגרפיה עם חומר ניגוד היא אחד מן החידושים בתחום הממוגרפיה הדיגיטלית. זוהי בדיקה מהירה, זמינה, עם מנת קרינה הדומה לבדיקת ממוגרפיה דיגיטלית רגילה ללא חומר ניגוד. בדומה לבדיקת ה-MRI וכתוצאה מהזרקת חומר הניגוד, מתקבל שילוב של הדמיה אנטומית מורפולוגית והדמיה תפקודית המדגימה אנגיוגנזיס בגושים שהתגלו בשד. עבודות ראשונות שבדקו את הנושא, מראות שיפור ניכר בגילוי גושים בשד בבדיקת ממוגרפיה עם חומר ניגוד, בהשוואה לבדיקת ממוגרפיה דיגיטלית ללא חומר ניגוד.

יש צורך בהשלמת המחקר לגבי ההתוויות של הבדיקה, ופיתוח מכשור מתאים לצורך ביצוע ביופסיות בהנחיית ממוגרפיה עם חומר ניגוד.

### רשימת ספרות

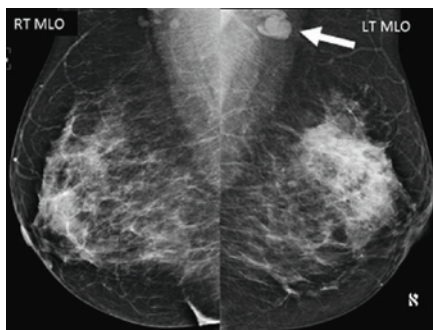
1. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast cancer screening. N Engl J Med. 2005 Oct 27;353(17):1773-83.
2. Carney PA, Miglioretti DL, Yankaskas BC, et al. Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography. Ann Intern Med. 2003 Feb 4;138(3):168-75.
3. Rosenberg RD, Hunt WC, Williamson MR et al. Effect of age, breast density, ethnicity and estrogen replacement therapy on screening mammographic sensitivity and cancer stage at diagnosis: review of 183, 134 screening mammograms in Albuquerque, New Mexico. Radiology. 1998 Nov;209(2):511-8.
4. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27, 825 patient evaluations. Radiology. 2002 Oct;225(1):165-75.
5. Peters NHGM, Borel Rinkes IHM, Zuithof NPA et al. Meta-analysis of MR imaging in the diagnosis of breast lesions. Radiology. 2008 Jan;246(1):116-24.
6. Jong RA, Yaffe MJ, Skarpathiotakis M et al. Contrast-enhanced digital mammography: initial clinical experience. Radiology. 2003 Sep;228(3):842-50.
7. Dormain C, Thibault F, Muller S, et al. Dual-energy contrast-enhanced digital mammography: initial clinical results. Eur Radiol. 2011 Mar; 21(3):565-74. Epub 2010 Sep 14
8. Jochelson MS, Dershaw DD, Sung JS, et al. Bilateral contrast-enhanced dual energy digital mammography: feasibility and comparison with conventional digital mammography and MR imaging in women with known breast carcinoma. Radiology 2013;266:743-51.
9. Lobbes MB, et al. Contrast enhanced mammography: techniques, current results, and potential indications. Clin Radiol. 2013 Sep;68(9):935-44.



# תהודה מגנטית (MRI) של השדיים: יתרונות, חסרונות, מגבלות והתוויות

ד"ר תמר סלע

מנהלת המרכז לאבחון מחלות שד ע"ש מרלין גרינבאום, בית החולים האוניברסיטאי הדסה עין כרם, ירושלים



תמונה מס. 2א: אישה עם גוש נמוש בשד שמאל בממוגרפיה מודגמת רקמת שד סמיכה ולא ניתן לאתר בתוכה את הגידול. בנוסף, מודגמת בממוגרפיה בלוטת לימפה מוגדלת בבית השחי (חץ).



תמונה מס. 1: מכשיר ה-MRI והסליל המיוחד אשר קולט את האות ומתרגם אותו לתמונה (חץ). בזמן הבדיקה האישה שוכבת על בטנה כאשר השדיים מונחים בתוך החורים שבמתקן.

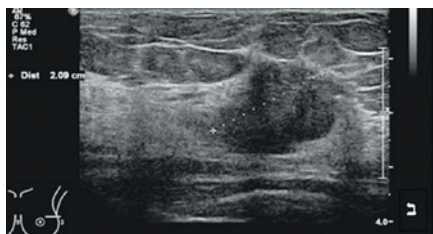
## מבוא

בעשור האחרון החלה בדיקת ה-MRI לתפוס מקום מרכזי בבדיקות ההדמיה השונות הנערכות לשדיים במטרה לגלות גושים או ממצאים חשודים בשד. בדיקה זו נחשבת לבדיקה הרגישה מכולן להדגמת סרטן שד הן בגילוי המחלה, והן בהערכת היקפה לאחר האבחון. לפניכם סקירה קצרה המתייחסת למהות הבדיקה, יתרונות מול חסרונות, התוויות השימוש בה, למי מתאימה בדיקה זו ולמי היא אינה מתאימה בשל מגבלות שונות.

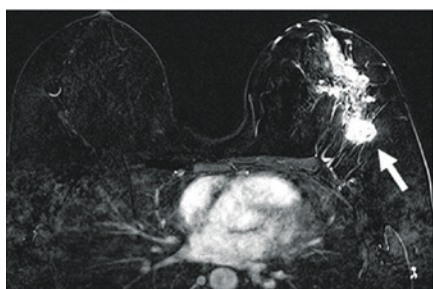
## מהי בדיקת MRI שדיים?

בדיקה זו, המתבצעת באמצעות תהודה מגנטית, אינה כרוכה בשימוש בקרני רנטגן. העיקרון העומד מאחורי טכנולוגיה זו, מבוסס על הכנסת הנבדקת/ל לסביבה מגנטית רבת עוצמה שמשפיעה על כיוון סיבוב אטומי המימן שבגופנו, מבלי לגרום לנזק כלשהו. בסדרה של מניפולציות לשדה מגנטי זה, ניתן לפרוע את כיוון סיבוב האטומים, ועל ידי כך לקבל סיגנלים שונים מאיברים ומרכיבים שונים של הגוף, המתורגמים לתמונה הניתנת לפיענוח על ידי רופאים המומחים בכך [1]. זוהי בדיקה מורכבת למדי שזיכתה את ממצאייה בשלושה פרסי נובל, אשר חולקו להם בשלבים שונים של המצאת טכנולוגיה זו במהלך 70 השנים האחרונות.

בדיקת MRI של השדיים מבוצעת כאשר הנבדקת שוכבת על בטנה, והשדיים מונחים בתוך מתקן מיוחד הקולט את הסיגנל ומתרגמו לתמונה (תמונה מספר 1). הנבדקת נכנסת לתוך צינור פתוח משני קצותיו שבתוכו מופעל השדה המגנטי. במהלך



תמונה מס. 2ב: בבדיקת האולטרסאונד מודגם בבירור גוש חשוד בשד שמאל חיצוני עליון שלא נראה בממוגרפיה. הגוש בגודל כ-2 ס"מ. בבייפסיה מונחית אולטרסאונד אובחן כי הגוש סרטני. היות שהגוש לא נראה בממוגרפיה, בוצע MRI להערכת היקף המחלה טרם ניתוח.



תמונה מס. 2ג: בבדיקת ה-MRI מודגם הגוש הידוע מבדיקת האולטרסאונד (חץ) אך בנוסף מודגמת מחלה מפושטת באותו השד שלא נראתה בממוגרפיה או באולטרסאונד.

הבדיקה מוזרק חומר ניגודי מבוסס גדוליניום לווריד הנבדקת (תמונה מספר 2), שאינו מסוכן ולרוב אינו גורם לתופעות לוואי. אורך הבדיקה נע בין 20-30 דקות.

בדיקת ה-MRI שדיים מדגימה סרטן שד באופן שונה מבדיקות שד אחרות כגון ממוגרפיה או בדיקת אולטרסאונד - בדיקות אלו מתייחסות בעיקר לשינויים מבניים אנטומיים בשד, הנגרמים עקב נוכחות גוש או כל תהליך חשוד אחר. בבדיקת ה-MRI, בנוסף לשינויים מבניים, ניתן לראות גם שינויים בכלי הדם כתוצאה מהגידול. תאים סרטניים מפרישים חומרים שגורמים לכלי דם קטנים (חדשים) לצמוח סביבו - באופן זה "דואג" הגידול הסרטני לאספקת דם וכך הוא ממשיך לגדול (תהליך המכונה אנגיוגנזה). בעזרת הזרקה של חומר ניגוד למחזור הדם וביצוע בדיקה מתוזמנת לשלבים שונים לאחר הזרקת חומר הניגוד, ניתן לאתר בבדיקת ה-MRI כלי דם ייחודיים המאפיינים גידולים סרטניים.



בגוף הנבדקת. הבדיקה מוגבלת גם עבור חלק מהנשים אצלן הושטל קוצב לב. לעומת זאת, שתלים אורתופדיים שכיחים או סיכות ניתוחיות לרוב אינם מפריעים לביצוע הבדיקה.

בשל הצורך בשימוש בחומר ניגוד תוך-וריד, לא ניתן לבצע את הבדיקה אצל מטופלת הסובלת מאי-ספיקת כליות. אם הנבדקת סובלת מפחד ממקומות סגורים (קלאוסטרופוביה) ניתן לבצע את הבדיקה בהרדמה כללית קצרת מועד.

### ההתוויות המקובלות לשימוש ב-MRI שדיים

בדיקת ה-MRI משמשת בהתוויות קליניות מגוונות, כמפורט להלן:

#### בדיקת סקר לגילוי מוקדם של סרטן שד

##### בקרב נשים הנמצאות בסיכון מוגבר

בדיקה זו מתבצעת בקרב נשים שלהן סיכון הגבוה מ-20% לחלות בסרטן שד במהלך חייהן על פי מודלים גנטיים שונים. המודלים הללו מתבססים על הרקע המשפחתי משני צדדיו וכן גורמי סיכון נוספים. נשים נשאיות של מוטציה גנטית המגבירה את הסיכון לחלות בסרטן שד (כגון נשאיות הגן BRCA) נכללות אף הן בקבוצת הנשים הנמצאות בסיכון לחלות בסרטן השד. במקרים אלו ההמלצה היא לבצע בדיקת MRI שדיים אחת לשנה כתוספת לבדיקות השגרתיות (ממוגרפיה ו/או אולטרסאונד) ולא במקומן. בשלב זה אין המלצה לשימוש ב-MRI שדיים כבדיקת סקר לגילוי מוקדם בקרב נשים הנמצאות בסיכון קטן (פחות מ-20%), ובכלל זה נשים הנמצאות בסיכון רגיל באוכלוסייה הכללית.

#### בדיקת סקר לגילוי מוקדם לנשים שעברו

##### הקרנות לבית החזה בעברן בשל מחלת הודג'קין

התווית זו מיועדת בעיקר לנשים שטופלו בקרינה לפני גיל 30. נשים אלו נמצאות בסיכון מוגבר לפתח סרטן שד החל משמונה שנים מתום הטיפול. לנשים אלו מומלץ לבצע MRI שדיים אחת לשנה, כתוספת לבדיקות השגרה (ממוגרפיה ו/או אולטרסאונד) החל משמונה שנים מגמר הטיפול, החל מגיל 25.

חומר הניגוד שמוזרק לנבדקת לפני ביצוע הבדיקה עלול לצבוע גם שיניים פיברוציסטיים בשד או גושים שפירים כגון פיברואדנומות - הללו עלולים להראות כממצאים חשודים גם אם אינם כאלה. בעבודות שונות, שתוארו בספרות המקצועית, בדקו כמה מהממצאים החשודים שנראו אך ורק בבדיקת MRI - ונדגמו בביופסיה מונחית, MRI אכן היו בסופו של דבר סרטן. התברר שכשליש בלבד מהממצאים שנראו חשודים בבדיקה היו סרטניים [5-7], כלומר, כ-70% מהממצאים שנראו חשודים בבדיקת ה-MRI התבררו בסופו של דבר כשפירים. פירוש הדבר, שאם בדיקת ה-MRI תשמש כבדיקת סקר לגילוי מוקדם אצל כלל הנשים, מירב הסיכויים שנגרום יותר נזק מאשר תועלת, כיוון שנמצא יותר ממצאים שפירים מאשר סרטניים. שימוש נרחב מדי בבדיקת ה-MRI שדיים יביא ל"אזעקות שווא" מרובות שעלולות לגרום לנשים עם ממצאים שפירים לחרדה מיותרת וכן לביצוע בדיקות וביופסיות שאינן נחוצות.

### נשים בסיכון גבוה

המצב שונה אצל אישה הנמצאת בסיכון גבוה במיוחד לחלות בסרטן שד: במקרה כזה התועלת עולה על הסיכון שכן המטרה העומדת לנגד עינינו היא גילוי המחלה בשלב מוקדם ומתן טיפול שיביא לריפוי מוחלט של האישה, גם אם ה"מחיר" גבוה מעט וכרוך בחרדה ובדיקות ביופסיה שרובן מיותרות.

מקובל היום להוסיף בדיקת MRI שדיים כבדיקת סקר נוספת על הממוגרפיה, לנשים שלהן סיכון הגבוה מ-20% לחלות בסרטן השד על פי מודלים גנטיים שונים [8]. התוויה זו כלולה בסל הבריאות.

יחד עם זאת, ולמרות יתרונותיה של הבדיקה ישנם גורמים המגבילים את השימוש בה כמו למשל העלות הגבוהה הכרוכה בה וזמינותה המוגבלת. כמו כן, בשל השדה המגנטי הגבוה המשמש לבדיקת ה-MRI, לא ניתן לבצעה במקרים בהם ישנם רסיסי מתכת

### הבדיקה הרגישה מכולן

בדיקת ה-MRI מאפשרת כאמור זווית הסתכלות שונה מבדיקות ההדמיה האחרות, בשל יכולתה לאתר כלי דם סרטניים בשד. מתברר שרמת הרגישות של בדיקה זו גבוהה בהרבה מהממוגרפיה והאולטרסאונד באיתור גידולים סרטניים בשד. במחקרים שהשוו את שלושת אמצעי הדמיות שהוזכרו לעיל בקרב נשים הנמצאות בסיכון גבוה לפתח סרטן שד, הדגימה בדיקת ה-MRI רגישות הגבוהה מ-90%, בהשוואה לבדיקת הממוגרפיה והאולטרסאונד שרגישותן נעה בין 30%-60%, כל אחת בנפרד [2-3].

בדיקת ה-MRI מאבחנת מוקדי מחלה נוספים, בקרב למעלה מ-15% מהנשים שחלו בסרטן השד ואובחנו באמצעות בדיקת ממוגרפיה או בדיקת אולטרסאונד - ולפיכך היא מגדירה את היקף המחלה בצורה מדויקת יותר בהשוואה לממוגרפיה ולאולטרסאונד בכ-15% מהמקרים. בעקבות הממצאים שנראים בבדיקת ה-MRI, תוכנית הטיפול משתנה אצל כ-10% מהנשים [4] (תמונה מס. 2 א-ג).

לאור האמור לעיל, נראה כי בדיקת MRI של השדיים היא הבדיקה המושלמת לאבחון ואפיון סרטן שד, בשל רגישותה הגבוהה מחד והעדר הקרינה מאידך. אולם לבדיקת דימות זו מספר מגבלות, המונעות מהרופאים המטפלים להשתמש בה כקו ראשון לאבחון ואפיון סרטן שד.

רגישותה הגבוהה של בדיקת ה-MRI - היא יתרונה הגדול ומאידך גם המגבלה הגדולה ביותר שלה. הבדיקה כל כך רגישה, שבנוסף לסרטן, מצבים פיזיולוגיים שכיחים או גושים שפירים מסוגים שונים, יכולים להראות כממצא חשוד כסרטן (False Positive Result). למשל, אצל נבדקת פרה מנופאוזלית, אפילו רקמת שד רגילה עלולה להראות חשודה (הרקמה נצבעת במהלך הבדיקה), אם הבדיקה מבוצעת בשלב המחזור החודשי שאינו מתאים לביצוע בדיקה זו (בשל שינויים הורמונליים המתרחשים בשד באופן טבעי בזמן המחזור החודשי).



**הערכה טרום ניתוחית של היקף המחלה אצל אישה שאובחנה לראשונה כחולה בסרטן השד** - התוויה זו נכונה בעיקר לגבי נשים עם סרטן שד מסוג לובולרי שנוטה להיות רב מוקדי, או בנשים שלהן שד צפוף - כשהגידול ממנו הן סובלות לא נראה בבדיקת ממוגרפיה.

**חיפוש גידול ראשוני אצל חולת סרטן שד גרורתי מוכח** בבלוטת לימפה בבית השחי או במקום אחר, אך ללא ממצא בממוגרפיה ו/או אולטרסאונד. במקרים אלו לבדיקת ה-MRI רגישות גבוהה במיוחד לזיהוי הסרטן הראשוני בשד.

**הערכת התגובה לטיפול נאו-אדג'ובנטי** בבדיקת ה-MRI הוכחה כרגישה מבין בדיקות ההדמיה להדגמת תגובה לטיפול כימותרפי הניתן לפני ניתוח שד, ולהערכת שארית המחלה לאחריו.

**ניתוח משמר שד** - הבדיקה בתהודה מגנטית יעילה גם בהערכת היקף שארית המחלה אצל אישה שעברה ניתוח משמר שד עם שוליים מעורבים.

**חשד להישנות** - בשל מאפייני שיטת ה-MRI, לצורת הדמיה זו יכולת טובה להבדיל בין צלקת ניתוחית להישנות של גידול בתוך צלקת, במקרים בהם קיים חשד להישנות, כאשר תוצאות הממוגרפיה והאולטרסאונד אינם חד משמעיים.

**הערכת ממצא לא ברור בממוגרפיה ואולטרסאונד** - כאשר ישנו ספק או חשד לקיום ממצא כלשהו בבדיקת הממוגרפיה או בבדיקת האולטרסאונד, בבדיקת ה-MRI יכולה להבהיר אם יש ממצא כלשהו או לא, ולסייע בכך לבחור בין מעקב בלבד או ביצוע בדיקת ביופסיה להמשך הברירה.

**הערכת חשד לקרע במשתל סיליקון (בשל שיחזור שד או ניתוח קוסמטי) בשד** - לבדיקת ה-MRI הרגישות הגבוהה ביותר מבין כל בדיקות ההדמיה להערכת המבנה של משתל סיליקון או שתל אחר בשדיים. ניתן להבחין בין קרע תוך קופסיתי של משתל לבין קרע מלא עם דליפת סיליקון לשד או לבלוטות בית השחי. בבדיקה זו היא היחידה מבין בדיקות ה-MRI של השדיים, שאיננה מצריכה הזרקה חומר ניגוד תוך-וריד. חשוב לדעת שישנם סוגים מסוימים של משתלי מותחן שבגינם אין לבצע בבדיקת MRI בשל המרכיב המתכתי במותחנים. בדרך כלל, אלו משתלים זמניים שאינם קבועים, ולפיכך יש צורך לברר עם הכירורג הפלסטי מהו סוג המשתל שהושתל באישה, טרם ביצוע בדיקת MRI.

### מה קורה כאשר מוצאים ממצא חשוד בבדיקת MRI?

כאמור, מרבית הממצאים החשודים שיודגמו בבדיקת MRI של השדיים יוכחו בסופו של דבר כממצאים שפירים ולא סרטניים. עם זאת, הרבה פעמים קשה להבדיל על סמך התמונות בלבד בין ממצא ממאיר לממצא שפיר. בשל כך, כאשר מתגלה ממצא חשוד בבדיקת MRI, לעתים קרובות יש צורך בביצוע בדיקת ביופסיה על מנת להגדיר את טיבו.

ביופסיות אלו צריכות להיות מדויקות ומכוונות מטרה. ניתן לבצע את הביופסיה בהכוונת MRI, אך פרוצדורה זו פחות נוחה למטופלת, זמינותה מוגבלת ועלותה גבוהה למדי. על כן, בשלב ראשון לאחר זיהוי ממצא חשוד בבדיקת MRI, יש לזמן את הנבדקת חזרה לבדיקת ממוגרפיה ו-US שדיים - בבדיקת ממוקדות לאזור החשוד. הסיכוי למצוא את

מוקד הממצא שנראה בבדיקת ה-MRI, בבדיקה חוזרת של אולטרסאונד ממוקד נע בין 50%-70% כתלות בסוג הממצא ב-MRI, גם במקרים בהם בוצעה בבדיקת אולטרסאונד זמן קצר קודם לכן שלא הדגימה ממצא חשוד כלשהו [9].

אם הממצא החשוד תואם גם בבדיקת אולטרסאונד, ניתן לבצע ביופסיה מונחית אולטרסאונד להערכת טיבו. ביופסיות אלו נוחות יותר עבור המטופלת, הן זמינות וזולות יחסית ועל כן עדיפות על פני ביופסיה בהכוונת MRI. קיימת חשיבות רבה לתאום בין בדיקת ה-MRI לבדיקת האולטרסאונד על מנת לוודא שהביופסיה אכן דוגמת את הממצא שהיה חשוד בבדיקת ה-MRI. אולם, היות שבדיקת ה-MRI רגישה יותר מממוגרפיה או אולטרסאונד, 30%-50% מהממצאים החשודים יודגמו רק בבדיקת MRI. לממצאים אלו נבצע ביופסיה מונחית MRI.

### סיכום

בדיקת MRI שדיים היא הבדיקה הרגישה ביותר מבין בדיקות ההדמיה לשד. עובדה זו מהווה את יתרונה העיקרי של הבדיקה, כמו גם את החיסרון הגדול ביותר שלה. עם זאת, בשימוש מושכל ועל פי ההנחיות, בבדיקת MRI שדיים יכולה לסייע באיתור מוקדם ומדויק של סרטן השד בקרב נשים הנמצאות סיכון גבוה וכן בהבהרת מצבים קליניים מגוונים כפי שתוארו.

חשוב לזכור כי בבדיקה זו היא בבדיקה אחת מבין מכלול בדיקות ההדמיה לשדיים ויש להשתמש בה בזירות תוך התאמתה למטופלת ולמצבה הקליני, בהתאם להמלצת הרופא המטפל או רדיולוג השד.

### רשימת ספרות

- Poustchi-Amin M et al. Principles and applications of echo-planar imaging: a review for the general radiologist. Radiographics. 2001 May-Jun;21(3):767-79.
- Lehman CD, Isaacs C, Schnall MD et al. Cancer yield of mammography, MR, and US in high-risk women: prospective multi-institution breast cancer screening study. Radiology. 2007;244(2):381-8.
- Sardanelli F, Podo F, D'Agnolo G et al. Multicenter comparative multimodality surveillance of women at genetic-familial high risk for breast cancer (HIBCRIT study): interim results. Radiology. 2007;242(3):698-715.
- Brasic N, Wisner DJ, Joe BN. Breast MR imaging for extent of disease assessment in patients with newly diagnosed breast cancer. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2013 Aug;21(3):519-32.
- Lieberman L, Mason G, Morris EA, Dershaw DD. Does size matter? Positive predictive value of MRI-detected breast lesions as a function of lesion size. AJR Am J Roentgenol. 2006;186:426-430.
- Viehweg P, Bernerth T, Kiechle M. et al. MR-guided intervention in women with a family history of breast cancer. Eur J Radiol. 2006;57:81-89.
- Fischer U, Kopka L, Grabbe E. Magnetic resonance guided localization and biopsy of suspicious breast lesions. Top Magn Reson Imaging. 1998;9:44-59.
- Lee CH, Dershaw DD, Kopans D, et al. Breast cancer screening with imaging: recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. J Am Coll Radiol 2010;7:18-27.
- Candelaria R, Fornage BD. Second-look US examination of MR-detected breast lesions. J Clin Ultrasound. 2011 Mar-Apr;39(3):115-21



# שד צפוף - אתגר רדיולוגי

## ד"ר זהבה גלימידי

מנהלת היחידה לדימום השד, הקריה הרפואית לבריאות האדם רמב"ם, חיפה

### מבוא

רקמת השד מורכבת מרקמה בלוטית, רקמת חיבור ושומן. בגיל צעיר ישנה כמות רבה יותר של רקמה בלוטית בשד, ואילו בגיל מבוגר יותר (לאחר גיל המעבר), ישנה כמות רבה יותר של רקמה שומנית. לעיתים, גם אצל נשים מבוגרות (באחוז מסוים) כמות רקמת השד הפיברוטית - חיבורית רבה יותר מכמות רקמת השומן [1]. ריבוי רקמה פיברוטית ובלוטית יוצר מראה של שד צפוף (ולבן) בממוגרפיה, ואילו רקמה שומנית נראית "שקופה" בצילום רנטגן, ושחורה יותר בממוגרפיה. על רקע זה קל יותר לראות הסתיידויות וגידולים, שמתאפיינים במרבית המקרים בצפיפות גבוהה.

### מהו שד צפוף ומה משמעותו?

שד צפוף מכיל כאמור יותר רקמה בלוטית/ פיברוטית ופחות רקמת שומן. קשה מאוד להעריך את צפיפות רקמת השד על ידי מימוש ההערכה מתבצעת בעיקר באמצעות בדיקת ממוגרפיה. הרדיולוג מעריך את צפיפות רקמת השד בהתאם ללקסיקון של הקולג' האמריקאי לרדיולוגיה (ACR- American College of Radiology), בו נקבע סולם בן ארבע דרגות הקרוי BI-RAD (Breast Imaging and Reporting System) [2].

- **BI-RAD דרגה 1:** פחות מ-25% רקמת שד צפופה
- **BI-RAD דרגה 2:** בין 26%-50% רקמת שד צפופה
- **BI-RAD דרגה 3:** בין 51%-75% רקמת שד צפופה
- **BI-RAD דרגה 4:** יותר מ-75% רקמת שד צפופה  
כאשר צפיפות רקמת השד היא בדרגה של 2-1 השד אינו נחשב צפוף. לעומת זאת כאשר

דוגמה לכך ניתן לראות בתמונות 1-4 בהן נראית רקמת שד צפופה (ללא גורמי סיכון נוספים), כפי שהיא משתקפת בממוגרפיה. בבדיקה זו לא נראה ממצא חשוד, אך בבדיקת האולטרסאונד נמצאה קרצינומה בגודל של 0.7 ס"מ בשד שמאל, ברביע החיצוני העליון. אותו ממצא נראה גם בבדיקת תהודה מגנטית (MRI). לעומת זאת, תמונה מס. 5 היא דוגמה של בדיקת ממוגרפיה בה נראית קרצינומה על רקע של רקמת שד שומנית, עובדה המקלה כאמור על גילוי גידול מסוג זה.

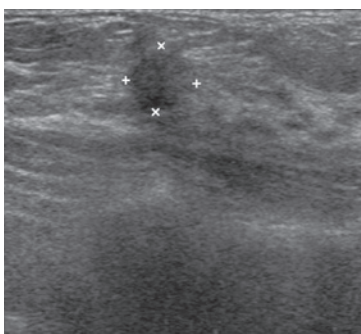
### צפיפות שד גבוהה כגורם המעלה את הסיכון לחלות בסרטן השד

הקשר בין צפיפות גבוהה של השד בממוגרפיה וסיכון מוגבר לפתח סרטן שד תואר על ידי

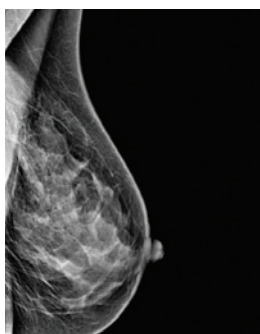
צפיפות רקמת השד מוערכת בממוגרפיה בדרגה 3-4 השד נחשב צפוף, גורם המעלה את הסיכון לפתח סרטן שד, ומוריד את רגישות בדיקת הממוגרפיה, כמפורט להלן:

### ירידה ברגישות בדיקת הממוגרפיה -

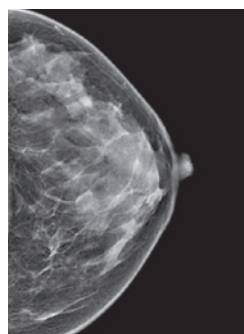
צפיפות רקמת שד גבוהה מורידה, כאמור, את רגישות בדיקת הממוגרפיה, שכן רקמת שד צפופה וגושים בשד, נראים בממוגרפיה לבנים. מסיבה זו, כאשר ישנו גוש ברקמת שד צפופה (לבנה), הוא "נבלע" ברקע הלבן ולא ניתן להבדיל ביניהם. במחקר שנערך על ידי מנדלסון ושותפיה [3] הראו החוקרים שכאשר רקמת השד היא בעיקר שומנית, רגישות בדיקת הממוגרפיה עומדת על כ-80%. רגישות זאת צונחת ב-30%, כאשר השד צפוף מאוד.



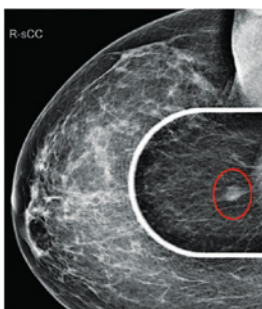
תמונה מס. 3: אולטרסאונד של הנבדקת עם שד צפוף - גוש ממאיר רביע חיצוני עליון



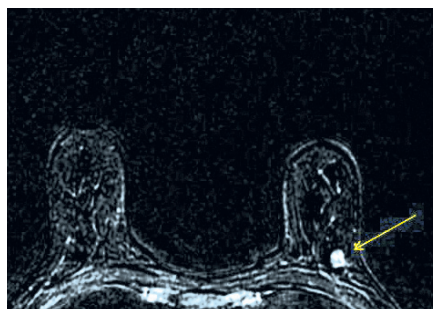
תמונה מס. 2: שד צפוף בממוגרפיה



תמונה מס. 1: שד צפוף בממוגרפיה



תמונה מס. 5: קרצינומה על רקע רקמת שד שומנית (קל יותר לזיהוי)



תמונה מס. 4: שד סמיך בממוגרפיה ב-MRI גוש ממאיר רביע חיצוני עליון משמאל (מסומן בחץ)



הוא כלי יעיל בגילוי סרטן השד בנשים עם שד צפוף, במיוחד כאשר מדובר בנשים הנמצאות בסיכון גבוה לפתח מחלה זו. במחקר אחר שנערך על ידי החוקר Blume, Imaging Network ACRI 6666 [16], נבדקו 2,809 נשים עם שד צפוף וסיכון מוגבר, לפתח סרטן שד. נמצא שהוספה של בדיקת אולטרסאונד מעבר לבדיקת הממוגרפיה, הביאה לגילוי מוגבר של סרטן השד, בשיעור של 1.1-7.2 מקרים, ל-1,000 נשים המצויות בסיכון. מאידך, שימוש בבדיקה זו עלול להגביר את שיעור התוצאות החיוביות השליליות (False Positive Result), דבר העלול לגרום לבדיקות מעקב רבות, ובדיקות ביופסיה מיותרות.

### אולטרסאונד אוטומטי

#### Automated Whole Breast

#### (Ultrasound System-AWBUS)

זוהי בדיקת אולטרסאונד המתבצעת באמצעות מתמר הנע בצורה אוטומטית - רובוטית על גבי משטח המונח על השד. לאחר מכן ניתן לבצע שחזור תלת מימדי של בדיקה זו (תמונות 6-7). בדיקה זו מהווה בדיקה משלימה לממוגרפיה, והיא אינה באה במקומה. לפי מחקרים שונים [17], שיעור גילוי סרטן השד בבדיקת אולטרסאונד אוטומטי לנשים עם שד צפוף, דומה לשיעור הגילוי בבדיקת אולטרסאונד ידנית, עומד על 3.6 מקרים של סרטן שד שמתגלים לכל 1,000 נבדקות, עם ערך חיזוי חיובי גבוה יותר, בשיעור של 38%.

חשוב לציין שמכשיר האולטרסאונד האוטומטי הוא אותו מכשיר באמצעותו מתבצעת סריקה ידנית. השוני היחיד בין שתי השיטות מתבטא בטכניקת איסוף התמונות, שמתבצעת על ידי המכשיר בצורה אוטומטית. בשיטה זו הרדיולוג אינו מבצע את הבדיקה בעצמו, אלא מפענח את הצילומים על גבי מסך אחרי הבדיקה. אם מתגלה ממצא חשוד בבדיקת האולטרסאונד האוטומטי, יש צורך לבצע בדיקה ידנית ממוקדת לממצא, על מנת להגדיר אותו ואת מאפייניו, ולבצע ביופסיה במידת הצורך.

אחת המסקנות שעולה ממחקר - DMIST (Digital Mammographic Imaging Screening) [12], בו בוצעה השוואה בין ממוגרפיה דיגיטלית ואנאלוגית באוכלוסייה של 49,528 נשים, שביצעו את שני סוגי הממוגרפיה, היא, שלממוגרפיה דיגיטלית יש יתרון בגילוי סרטן השד כאשר השד צפוף. בניגוד לממוגרפיה אנאלוגית, הדטקטור הדיגיטלי קולט את קרני הרנטגן כאותות חשמליים ולכן התמונה מתקבלת ישירות בצורה דיגיטלית, וניתן לפענחה על גבי תחנת עבודה ייעודית ולא על גבי סרטי צילום. הפענוח על תחנת העבודה מאפשר להגדיל ממצאים חשודים, לשנות את בהירות התמונה מבלי לחשוף את הנבדקת לקרינה נוספת, וכן לשמר את התמונה בארכיון דיגיטלי. כמו כן כשהתמונות דיגיטליות, ניתן להתקין תוכנות היכולות לשמש כלי עזר לאיתור ממצאים חשודים בשד.

### בדיקות סריקה נוספות לשד צפוף

#### אולטרסאונד ידני (HAND HELD US)

זוהי בדיקה נפוצה וזמינה שאינה דורשת הזרקת חומר ניגוד ואינה כרוכה בקרינה מייננת. בדיקת האולטרסאונד מבוססת על שליחת גלי קול על ידי מתמר לאיברים בגוף וקליטתם בחזרה. כמות האנרגיה החוזרת תלויה במאפיינים הספציפיים של כל רקמה וכך נוצרת תמונת האולטרסאונד. התהליך דומה לפעולת הרדאר. כדי לבצע אולטרסאונד של השד יש צורך במתמר היכול לשלוח גלי קול בתדר גבוה (לפחות 7 MHz המתאים להדמיית איברים שטחיים יותר כדוגמת השד).

#### חסרונות הבדיקה: הבדיקה ארוכה יחסית

ותלויה במידה רבה במיומנות המבצע. במחקר של Kolb [13], משנת 1998, נמצא שבבדיקת אולטרסאונד לנשים עם שד צפוף, שתוצאות בדיקת הממוגרפיה שלהן הייתה תקינה ניתן לאבחן עוד שלושה מקרי סרטן שד לכל 1,000 נשים. הגידולים שהתגלו באולטרסאונד לא היו שונים מבחינת גודלם והפיזור שלהם, לעומת הגידולים הלא-נמושים (שלא ניתן למשש אותם) שנמצאו בממוגרפיה.

במחקרים נוספים שבוצעו למשל על ידי קריסטל [14] או לקונט [15], נמצא שהאולטרסאונד

חוקרים שונים [4-8], כאשר הראשון שתיאר זאת היה וולף [9] בשנת 1976. מהנתונים שהתקבלו מ-CBDIG (California Breast Density Information Group) [10] עולה, כי ישנם חוקרים הטוענים שצפיפות גבוהה של השד מעלה את הסיכון לסרטן השד פי 4-6, ואילו אחרים סבורים שרמת הסיכון לפתח סרטן שד בשל שד צפוף, פחותה יותר.

נתונים נוספים שהתקבלו מה-CBDIG מצביעים על כך של-10% מהנשים יש שד צפוף מאוד (דרגה 4), והן נמצאות בדרגת סיכון כפולה לחלות בסרטן שד, מאשר נשים שאצלן רקמת השד צפופה פחות. כמו כן, נתון נוסף מצביע על כך שלנשים רבות (כ-40% מאוכלוסיית הנשים) יש שד צפוף הטרוגני (דרגה 3) ולכן יש סיכוי של פי 1.2 לחלות בסרטן השד.

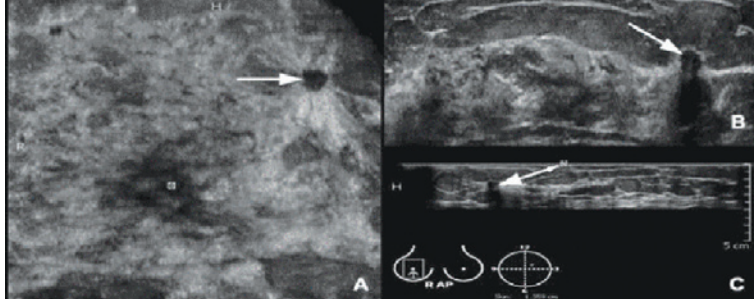
רקמת שד צפופה נחשבת לגורם סיכון בינוני המעלה את הסיכון לחלות בסרטן השד (גורם סיכון גבוה, כגון נשאות גנטית, מעלה את הסיכון לחלות בסרטן השד בשיעור של 20% ואף למעלה מזה). בשל מורכבות הנושא, הועבר במספר מדינות בארצות הברית חוק המחייב את הרדיולוגים לדווח לנשים שנבדקו בבדיקה זו, מהי דרגת צפיפות רקמת השד, על מנת שיופנו להתייעצות ובדיקות סריקה נוספות, כמו אולטרסאונד ותהודה מגנטית (כמפורט באתר D.E.N.S.E® Are You Dense Advocacy [11]). בישראל, לעומת ארצות הברית, לא קיים חוק כזה אולם נהוג לדווח לאישה לאחר הבדיקה, מהי דרגת צפיפות השדיים שלה. לפרמטר של צפיפות השד אין השפעה על היכולת לזהות גידולים ברקמת השד באמצעי דימות אחרים לרבות אולטרסאונד, תהודה מגנטית או מיפוי איזוטופי של השד.

### חשיבות הממוגרפיה הדיגיטלית בשד צפוף

הממוגרפיה היא שיטת הסריקה היחידה שהוכיחה את תרומתה בהפחתת התמונות מסרטן השד, באוכלוסייה רחבת היקף. אולם כאמור, רגישות הבדיקה יורדת מאוד כאשר מדובר בשד צפוף. עם זאת,



תמונה מס:7.00  
תמונת  
אולטראסאונד  
במכשיר  
אוטומטי



תמונה מס:6.00: בדיקה במכשיר אולטראסאונד אוטומטי

### MRI: בדיקה באמצעות תהודה מגנטית

לפי מחקרים שונים [18-20] ביניהם עבודותיה של Khul, נמצא כי בדיקת MRI (בדיקה באמצעות תהודה מגנטית) יעילה יותר מממוגרפיה ואולטראסאונד בגילוי מוקדם של סרטן השד, בקרב נשים הנמצאות בסיכון גבוה (בשל נשאות גנטית או סיפור משפחתי). עם זאת, MRI שדיים היא בדיקה בעלת שיעור גבוה מאוד של ממצאים חיוביים שגויים (False Positive Result), המגיעים עד ל-30%, ויש לקחת נתון זה בחשבון כאשר דנים ביתרונות ובחסרונות של הבדיקה.

במחקר שנערך על ידי Berg ושותפיה [21], נמצא שבדיקת MRI שדיים, בנוסף לבדיקות הסקר האחרות מממוגרפיה ואולטראסאונד, יעילה למדי לנשים בסיכון גבוה עם שד צפוף: היא יכולה לגלות עוד 14.7 מקרים של סרטן השד לכל 1,000 נשים. חשוב להדגיש שהנתונים בספרות המקצועית לגבי חשיבות בדיקת התהודה המגנטית כבדיקת סריקה בנשים עם שד צפוף, מתייחסים בעיקר לגבי נשים בסיכון גבוה, (המודלים לחישוב הסיכון לחלות בסרטן השד מפורטים במקורות [22-25]). בנוסף, לפי המלצות הקולג' האמריקאי לרדיולוגיה, לנשים בסיכון גבוה מומלץ לבצע בדיקת MRI כבדיקת סריקה [26]. יודגש שמרקם צפוף של השד בלבד (ללא גורמי סיכון נוספים), אינו נחשב כשלעצמו גורם סיכון גבוה המחייב הוספת בדיקת MRI כבדיקת סריקה באופן שגרתי.

### הקריטריונים לפיהם נקבע מי הן הנשים הנמצאות בסיכון גבוה ללקות בסרטן השד הם:

- נשים שהן נשאיות של מוטציות בגנים BRCA1/2.

- קרובת משפחה מדרגה ראשונה (שטרם נבדקה) של נשאית BRCA.
- נשים שקיבלו טיפול באמצעות קרינה לאזור בית החזה, בין הגילאים 10-30.
- נשים שלהן סיכון של למעלה מ-20% לפתח סרטן השד במהלך חייהן.

### נשים בסיכון בינוני וסיכון רגיל

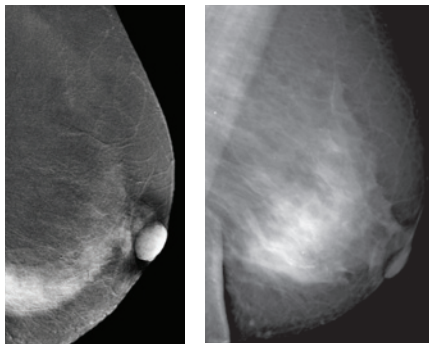
נשים שחלו בעבר בסרטן שד מסוג לובולר, ניאופליזיה ואטיפיה נמצאות ברמת סיכון בינוני. לפי האגודה האמריקאית לסרטן [27], שד צפוף מהווה גורם סיכון בינוני לפתח סרטן שד במשך החיים, בשיעור שנע בין 15%-20%. למרות זאת, לפי הנחיותיה של אגודה זו אין מספיק נתונים בקבוצת סיכון זאת על מנת לתמוך או לשלול ביצוע של בדיקת MRI. נכון לעכשיו, אין הנחיה של משרד הבריאות בישראל לבצע בדיקת תהודה מגנטית לנשים עם שד צפוף, ללא גורמי סיכון אחרים. על פי ארגוני בריאות אחרים בעולם אין צורך לבצע בדיקת תהודה מגנטית לנשים שלהן סיכון הנמוך מ-15% לחלות בסרטן השד ורקמת השד שלהן אינה צפופה.

### שיטות הדמייה נוספות

קיימות היום שיטות הדמייה אחרות באמצעות ניתן להתגבר על הבעיה של שד צפוף וגורמי סיכון נוספים:

### ממוגרפיה עם חומר ניגוד (Contrast Enhanced Mammography)

בשיטה זו מזריקים חומר ניגוד (על בסיס יוד) ומצלמים את השד בשתי רמות אנרגיה (Dual Energy). בדומה לתהודה מגנטית, ניתן לגלות בבדיקה זו, גושים או ממצאים שזרימת הדם אליהם מוגברת (תמונות 8-8א).



תמונה מס:8.00: הפרשה מפטמה שמאל. בממוגרפיה שד סימך  
תמונה מס:8.00: שד לאחר הזרקת חומר ניגוד יודי האדרה סגמנטרית פתולוגית בחלק התחתון של השד

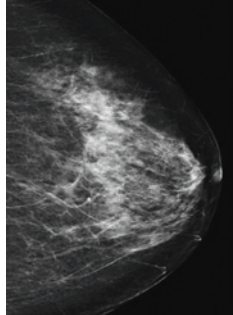
לפי מחקר שבוצע [28] בשנת 2012 על ידי החוקר Dromain, נמצא כי בדיקת ממוגרפיה עם חומר ניגוד המתווספת לבדיקת ממוגרפיה רגילה ולבדיקה באמצעות אולטראסאונד, יכולה לשפר את רגישות הבדיקה באופן משמעותי: מ-71% בלבד, ל-78%.

### טומוסינתזיס

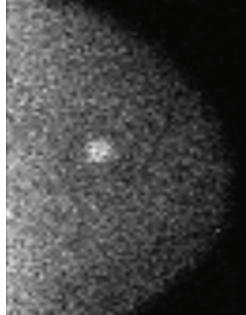
#### (Digital Breast Tomosynthesis)

טומוסינתזיס היא שיטה של ממוגרפיה דיגיטלית בה מצלמים את השד במספר זוויות במטרה למנוע חפיפה של רקמות השד אחת על גבי השנייה, כמו בממוגרפיה הרגילה. בשיטה זאת נוצרים חתכים טומוגרפים בדומה לבדיקת CT.

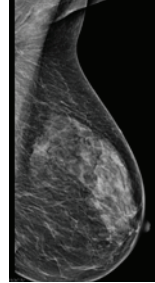
שיטה זאת הוכחה כמפחיתה הן את אחוז הקריאה החוזרת והן את אחוז התוצאה השלילית השגויה – False Negative (FN) (תמונה 9). חסרון השיטה מתבטא בכמות הקרינה; בבדיקה זו כמות הקרינה גבוהה יותר, לעומת כמות הקרינה בבדיקת ממוגרפיה דיגיטלית רגילה.



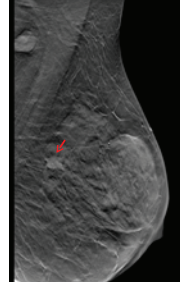
תמונה מ.ס.11: ממוגרפיה של שד סמיך (לא מודגם הגוש שנראה במיפוי)



תמונה מ.ס.10: מיפוי של הגוש מודגם גוש שאינו נראה בממוגרפיה



תמונה מ.ס.9: ממוגרפיה דיגיטלית הגוש לא מודגם בבירור



תמונה מ.ס.9: ממוגרפיה דיגיטלית הגוש מודגם בבירור

תמונה מ.ס.9: ממוגרפיה דיגיטלית מראה קרצינומה בשד סמיך שלא נראה בממוגרפיה רגילה

## מיפוי איזוטופי של השד

במיפוי איזוטופי של השד נעשה שימוש

בשתי שיטות:

1. Positron Emission Mammography - **PEM**
2. Breast Specific Gamma Imaging - **BSGI**

שתי השיטות מבוססות על פעילות מטבולית בשד, ולשתייהן ערך ניבוי חיובי (Positive Predictive Values) [9] גבוה וערך ניבוי שלילי (Negative Predictive Values) NPV נמוך. השיטות הללו אינן תלויות בצפיפות השד, כמות הקרינה בהן גבוהה יחסית, והן אינן נחשבות כבדיקות סריקה סטנדרטיות (תמונות 10-11).

## סיכום

שד צפוף מהווה אתגר רדיולוגי לא פשוט. רקמת שד צפופה מפחיתה במידה ניכרת את רגישות בדיקת הממוגרפיה ועדיין אין לוותר על בדיקה זו, מכיוון שהיא הבדיקה הטובה ביותר לזיהוי הסתיידויות בשד. גם אצל נשים

עם שד צפוף, ניתן לגלות הסתיידויות זעירות - מיקרוקלציפיקציות, היכולות להוות את הסימן הראשון לסרטן מסוג - Ductal DCIS (Carcinoma in Situ). עם זאת, במקרים של שד צפוף, כאשר יכולת בדיקת הממוגרפיה לגלות גושים נמוכה, יש צורך בבדיקות דימות נוספות לצרכי אבחון. במרבית המקרים

הבדיקה הראשונה שתבוצע היא בדיקת אולטרסאונד, ולנשים הנמצאות בסיכון גבוה, תתבצע גם בדיקה בתהודה מגנטית. טכנולוגיות חדשות שפותחו לאחרונה, פותחות בפנינו אפשרויות רבות, ביניהן ביצוע בדיקות המותאמות אישית לנבדקת, בהתאם לגורמי הסיכון ולמצבה הקליני.

## רשימת ספרות

1. Kopans DB. Breast Imaging. Third edition. Philadelphia: Lippincott Williams; 2007.
2. D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, et al. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston: American College of Radiology; 2013.
3. Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL, et al. Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers. J Natl Cancer Inst. 2000 Jul 5;92(13):1081-7.
4. Byng JW, Yaffe MJ, Jong RA, et al. Analysis of mammographic density and breast cancer risk from digitized mammograms. Radiographics. 1998 Nov-Dec;18(6):1587-98.
5. Vachon CM, van Gils CH, Sellers TA, et al. Mammographic density, breast cancer risk and risk prediction. Breast Cancer Res. 2007;9(6):217.
6. Schreer I. Dense breast tissue as an important risk factor for breast cancer and implications for early detection. Breast Care (Basel). 2009;4(2):89-92. Epub 2009 Apr 24.
7. Pinsky RW, Helvie MA. Mammographic breast density: effect on imaging and breast cancer risk. J Natl Compr Canc Netw. 2010 Oct;8(10):1157-64.
8. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. N Engl J Med. 2007 Jan 18;356(3):227-36.
9. Wolfe JN. Breast patterns as an index for developing breast cancer. AJR Am J Roentgenol. 1976 Jun;126(6):1130-7.
10. Lipson JA, Hargreaves J, Price ER, et al. The California breast density information group: a collaborative response to the issues of breast density, breast cancer risk, and breast density notification legislation. Radiology. 2013 Dec;269(3):887-92. Epub 2013 Oct 28. Available from: <http://breastdensity.info>
11. Are You Dense Advocacy. Are You DENSE? D.N.E.S.E® State Efforts [Internet]. Connecticut: Are you Dense Inc.; 2011 [Last updated 2014]. Available from: <http://www.areyoudenseadvocacy.org/>
12. Pisano ED, Hendrick RE, Yaffe MJ, et al. Diagnostic accuracy of digital versus film mammography: exploratory analysis of selected population subgroups in DMIST. Radiology. 2008 Feb;246(2):376-83.
13. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Occult cancer in women with dense breasts: detection with screening US--diagnostic yield and tumor characteristics. Radiology. 1998 Apr;207(1):191-9.
14. Crystal P, Strano SD, Shcharynski S, Koretz MJ. Using sonography to screen women with mammographically dense breasts. AJR Am J Roentgenol. 2003 Jul;181(1):177-82.
15. Leconte I, Feger C, Galant C, et al. Mammography and subsequent whole-breast sonography of nonpalpable breast cancers: the importance of radiologic breast density. AJR Am J Roentgenol. 2003 Jun;180(6):1675-9.
16. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. JAMA. 2008 May 14;299(18):2151-63.
17. Kelly KM, Dean J, Comulada WS, Lee SJ. Breast cancer detection using automated whole breast ultrasound and mammography in radiographically dense breasts. Eur Radiol. 2010 Mar;20(3):734-42. Epub 2009 Sep 2.
18. Plevritis SK, Kurian AW, Sigal BM, et al. Cost-effectiveness of screening BRCA1/2 mutation carriers with breast magnetic resonance imaging. JAMA. 2006 May 24;295(20):2374-84.
19. Kriege M, Breklmans CT, Boetes C, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. N Engl J Med. 2004 Jul 29;351(5):427-37.
20. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. J Clin Oncol. 2005 Nov 20;23(33):8469-76.
21. Berg WA, Zhang Z, Lehrer D, et al. Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. JAMA. 2012 Apr 4;307(13):1394-404.
22. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. J Natl Cancer Inst. 1989 Dec 20;81(24):1879-86.
23. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. Cancer. 1994 Feb 1;73(3):643-51.
24. Berry DA, Inversen ES Jr, Gudbjartsson DF, et al. BRCA1/2 validation, sensitivity of genetic testing of BRCA1/BRCA2, and prevalence of other breast cancer susceptibility genes. J Clin Oncol. 2002 Jun 1;20(11):2701-12.
25. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. Stat Med. 2004 Apr 15;23(7):1111-30.
26. Mainiero MB, Lourenco A, Mahoney MC, et al. ACR Appropriateness Criteria® breast cancer screening [Internet]. Reston: American College of Radiology (ACR); 2012. Available from: <http://www.acr.org/-/media/ACR/Documents/AppCriteria/Diagnostic/BreastCancerScreening.pdf>
27. American Cancer Society. Breast cancer: early detection [Internet]. Atlanta: American Cancer Society; 2014. Available from: <http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/moreinformation/breastcancerearlydetection/>
28. Dromain C, Thibault F, Diekmann F, et al. Dual-energy contrast-enhanced digital mammography: initial clinical results of a multireader, multicase study. Breast Cancer Res. 2012 Jun 14;14(3):R94.
29. Drukteinis JS, Mooney BP, Flowers CI, Gatenby RA. Beyond mammography: new frontiers in breast cancer screening. Am J Med. 2013 Jun;126(6):472-9. Epub 2013 Apr 3.





# פתולוגיה של סרטן השד

## ד"ר יהודית זנדנבנק

מנהלת המכון לפתולוגיה, המרכז רפואי אסף הרופא, צריפין

את האבחון המדויק של סרטן השד, לבדוק ולהגדיר במדויק את מרחק הגידול מן השוליים הניתוחיים, ולהעריך את הבדיקות האימונוהיסטוכימיות והבדיקות המולקולאריות המבוצעות על גידולי השד. בדיקות אלה דורשות עיבוד פרה-אנליטי מוקפד: נדרש קיבוע מידי של רקמת הגידול בתמיסת פורמלין לפרקי זמן המוגדרים לפי גודל הרקמה (בין 6 ל-72 שעות). לאחר מכן נדרשים פרוטוקולים מדויקים של עיבוד הרקמות ובחירת ריאגנטים איכותיים וכיולם. בסיום התהליך, על הפתולוג לדווח על הממצאים שהתקבלו בבדיקות, בדו"ח מפורט וממצה.

### סוגי גידולי השד

#### גידולים הממוקמים בצינורות השד

**DCIS (Ductal Carcinoma In Situ)** - גידול

מסוג DCIS הינו גידול סרטני של השד

שמקורו באפיתל המצפה של תעלות השד, הממוקם בתוך תעלות השד ואינו פולשני. על פי רוב ה-DCIS אינו יוצר גוש ולעיתים מאובחן בשל הסתיידויות המצויות בו ונראות בבדיקת הממוגרפיה.

גידול זה (DCIS) מתחלק לסוגים שונים של גידולים החל מטיפוס Low Grade (בעלי דרגת התמינות טובה, כגון Micropapillary Cribriform) וכלה בגידולים מטיפוס High Grade, בעלי דרגת התמינות נמוכה, כגון: Solid with Necrosis, Comedo, שלהם סיכון גבוה יותר להפוך לפולשניים.

#### גידולים פולשניים נחלקים לשתי קבוצות:

1. IDC - Infiltrating Duct Carcinoma

2. ILC - Infiltrating Lobular Carcinoma

מקור הגידולים הפולשניים מטיפוס IDC כמו מקור ה-DCIS, באפיתל הציפוי של תעלות

### הבדיקות המשמשות לאבחון היסטופתולוגי

1. **ביופסית מחט מטיפוס Trucut** - מתבצעת בדרך כלל בהנחיית אולטרסאונד ומכוונת להוצאת דגימה מגוש בשד.

2. **ביופסיות מחט מטיפוס Mammotome** - מתבצעות בדרך כלל בהנחיית ממוגרפיה ומכוונת להוצאת הסתיידויות בשד.

3. **הוצאה כירורגית של נגע מן השד** - מתבצעת בעזרת תיל סימון או ללא סימון עם או בלי קשרי לימפה: קשריות זקיף או דיסקציה אקסילרית בהתאם למקרה.

4. **כריתה** - כריתת שד עם או בלי קשרי לימפה: קשריות זקיף או דיסקציה אקסילרית בהתאם למקרה.

5. **קשרי לימפה** - בהתאם למקרה, כאשר יש צורך בכריתת קשר הזקיף, ניתן לבצע בדיקת חתך קפוא לשם אבחון תוך ניתוחי של מעורבות גרורתית של קשר הזקיף על

מנת לאפשר קבלת החלטה תוך ניתוחית אם להמשיך בכריתת קשרי לימפה נרחבת יותר.

• המשמעות המעשית של שני סוגי הרקמות הראשוניים (טרוקט וממוטום) המתקבלות לבדיקה פתולוגית, היא אבחון נגע שהתגלה בבדיקת הדמיה או באמצעות בדיקת שד ידנית המתבצעת על ידי כירורג שד (באמצעות מישוש). לעיתים היכולת להגיע לאבחנה פתולוגית מלאה מוגבלת, שכן כמות החומר המתקבלת מן הבדיקות לצורך אבחון בשיטות אלה קטנה מאוד.

בשעת הצורך, אם כמות הרקמה הגידולית מספקת, ניתן לבצע על דגימות אלה את הבדיקות הפרדיקטיביות המצוינות לעיל (ER, PR, HER2).

• בהוצאה הכירורגית של הנגע ו/או כריתת השד, נדרש הפתולוג לתת את האבחנה המדויקת והמפורטת ביותר שניתן: לתת

במאמר שלהלן אסקור מספר סוגיות בנושא סרטן השד: עקרונות בסיסיים של אבחון סרטן השד, סוגי הרקמות המתקבלות לצורך אבחון, סוגי הגידולים ושילוב תוצאות האבחון הפתולוגי עם החלטות טיפוליות, כחלק ממערך מולטי-דיסציפלינרי (מערך רב מחלקתי).

### העקרונות לפיהם מאבחנים סרטן שד ידע ומידע

- נדרש ידע מעמיק במבנה השד הבריא בכל שלבי ההתבגרות ובשלבי המחזור החודשי. בנוסף, נדרש מידע מדויק על הטיפולים ההורמונליים אותם מקבלת האישה הנבדקת.
- נדרש ידע מעמיק במבנים השונים של גידולי השד השפירים והממאירים, והנגעים שביניהם (טרומ ממאירים).
- יש צורך להכיר את הממצאים היכולים לחקות תהליכים סרטניים, הן ברמה הקלינית, והן ברמה המיקרוסקופית.

### הגדרות

- יש צורך להשתמש בקריטריונים מוסכמים ואחידים ולתת תשובות היסטופתולוגיות אחידות ככל שניתן.

### דיוק

- יש לדייק באבחון ובהערכת הגורמים הפרוגנוסטיים והפרדיקטיביים ולשלבם עם המידע הקליני:
- גודל התהליך הסרטני.
- מעורבות אנגיו-לימפטית.
- מעורבות קשרי לימפה בבית השחי.
- סטאטוס הרצפטורים בגידולי השד (רצפטורים לאסטרוגן (ER), לפרוגסטרוגן (PR) ול-HER2 (בדיקות פרדיקטיביות).
- קביעת רמת השגשוג התאי בגידולי השד.



(הבריא), חשוב לזהות תכונה זו כבר בביופסיה המוקדמת ולבצע את הבדיקות הנחוצות לפני ניתוח הוצאת הגידול (כגון MRI שדיים דו-צדדי). יש לתכנן את הכריתה באופן שיבטיח שוליים נקיים (חופשיים) מגידול.

גידולים מסוג ה-ILC מתאפיינים על פי רוב בדרגת התמינות גבוהה, דרגת פרוליפרציה נמוכה, ביטוי של הרצפטורים לאסטרון ולפרונטרון ובהיעדר ביטוי של חלבון ה-HER2. יש לציין שלגידולים אלה נטיה מוגברת (בהשוואה ל-IDC) לשלוח גרורות למערכת העיכול ולשלוחות, ועל כן יש צורך במעקב קליני בהתאם.

### סיכום

ניתן לסכם ולומר כי ישנה חשיבות רבה ביותר בשילוב תוצאות האבחון הפתולוגי, בין אם מדובר באבחון הראשוני (של ביופסיות טרוקט/ממוטום) ובין אם מדובר באבחון שלאחר ניתוח עם החלטות טיפוליות, ניתוחיות ואונקולוגיות כחלק ממערך מולטי-דיסציפלינרי. מסגרת זו כוללת את כל המערך המאבחן והמטפל - רדיולוג, פתולוג, מנתח, אונקולוג, עובד סוציאלי ואחיות/מתאמות שד. דיון מעמיק בכל מקרה במסגרת כזו, מאפשר אבחון מדויק יותר. בנוסף, קבלת החלטות הטיפוליות על ידי המטפלים השונים, מבוססת על ידע עדכני ומפורט.

סרטני השד הפולשניים על פי נוכחות או היעדר ביטוי של הרצפטור לאסטרון עם תת חלוקה פנימית של שתי קבוצות גדולות אלה לקבוצות עם שונות פרוגנוסטית:

1. Estrogen Receptor Positive - Luminal A, Luminal B

2. Estrogen Receptor Negative- Basal - Like, HER2+

ב. ILC - גידול המהווה כ-10% מכלל סרטני השד הפולשניים.

התהליך הממוקם של הבלוטות - LCIS (Lobular Carcinoma In Situ) אינו נחשב כיום לתהליך גידולי ממאיר כשלעצמו, ולכן לרוב אינו מכתוב החלטות טיפוליות, עם זאת, כאשר הוא נצפה ברקמה, על הפתולוג לחפש היטב ולבדוק אם לא מתקיים תהליך פולשני באזורים אחרים בין אם מדובר בטיפוס של גידול לובולרי ובין אם מדובר בגידול מטיפוס דוקטלי.

התכונה המאפיינת ביותר את התא הגידולי מן המקור הלוברלי הנה העדר כוח תאחיזה בין התאים כתוצאה ממוטציה בגן ה-E-cadherin. תופעה זו באה לידי ביטוי בצורת צמיחה מפורזת מאוד שלעיתים קרובות גורמת לקשיי אבחון - הן בבדיקה הקלינית, הן בבדיקות הדימות והן בזיהוי המיקרוסקופי של התאים.

מסיבה זו, ובשל הנטייה המוגברת בשיעור של כ-20% לצמיחה גידולית בשד השני

השד. מקור הגידולים הפולשניים מטיפוס ILC הינו באפיתל המצפה את בלוטות השד.

### מאפייני הגידולים

א. IDC - הגידול השכיח ביותר בשד המהווה 50%-60% מכלל סרטני השד.

מבחינה מיקרוסקופית, ישנם מספר סוגים של גידולים פולשניים השונים זה מזה במבנים שהם יוצרים (Tubular, Cribriform, Papillary, Micropapillary, Solid Mucinous etc). למבנים אלה כשלעצמם אין משמעות, ונדרש יישום של מספר עקרונות שיקבעו טוב יותר את דרגת ההתמינות שלהם (tumor grade).

קביעת ה-tumor grade נעשית על פי שילוב הגורמים הבאים:

1. התבנית הארכיטקטורלית של הגידול (על פי כמות התבניות הבלוטיות בגידול).
2. מידת השונות של גרעיני תאי הגידול מתאי רקמה תקינים.
3. כמות התאים המצויים בחלוקה (מספר המיטוזות) בגידול.

בשנים האחרונות, בעקבות זיהוי פרופילים גנטיים של סרטני שד מרובים (Gene Expression Profiling) התאפשרה חלוקה שונה מעט של סרטן השד הפולשני הנותן מידע פרוגנוסטי עם הערכה לגבי סיכוי התגובה לטיפולים. שיטה זו חילקה את

### רשימת ספרות

1. Kennecke HF, et al. Impact of routine pathology review on treatment for node-negative breast cancer. J Clin Oncol. 2012 Jun 20;30(18):2227-31.
2. Bhargava R et al. Pathology of breast carcinoma: Diagnostic prognostic and therapeutic issues and challenges. Patholog Res Int. 2011;2011:731470.
3. D.C. Sgroi et al. Preinvasive breast cancer. Annual review of Pathology: Mechanisms of Diseases. Annual reviews. 2010; (5):193-221.
4. Allegra CJ, et al. National Institute of Health State-of-the-Science Conference Statement: Diagnosis and Management of Ductal Carcinoma In Situ. J Natl Cancer Inst. 2010 Feb 3;102(3):161-9.
5. Kleer CG. Pathology re-review as an essential component of breast cancer management. Curr Oncol. 2010 Feb;17(1):2-3.
6. Paul Peter Rosen. Rosen's Breast Pathology. 2009, 3rd edition, Lippincot Williams and Wilkins.
7. CAP Cancer Protocol and eCC Summary of Changes for December 2013 Release.
8. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer.I.; The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology. 1991 Nov;19(5):403-10.
9. Gruver AM et al. Molecular pathology of breast cancer: the journey from traditional practice toward embracing the complexity of a molecular classification. Arch Pathol Lab Med. 2011 May;135(5):544-57.
10. Hammond ME et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. J Clin Oncol. 2010 Jun 1;28(16):2784-95.
11. Wolff AC et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: ASCO/CAP clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2013 Nov 1;31(31):3997-4013.
12. Tildabariya. "The molecular pathology of breast cancer progression". Pharmaceutical Intelligence. 2013. Jan 10, 2013.
13. Badve S et al. Basal-like and triple-negative breast cancers: a critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologists. Mod Pathol. 2011 Feb;24(2):157-67.
14. Penault-Llorca F, Viale G. Pathological and molecular diagnosis of triple-negative breast cancer: a clinical perspective. Ann Oncol. 2012 Aug;23 Suppl 6:vi19-22.



# גנומיקה - האם מדובר בתחליף לפתולוגיה מסורתית?

ד"ר אליהו גולומב<sup>1</sup>, 2 פרופ' יצחק חביבי<sup>2</sup>

<sup>1</sup> פתולוג במרכז הרפואי שערי צדק ומרצה בכיר באוניברסיטה העברית ירושלים  
<sup>2</sup> פרופ' לפתולוגיה וגנומיקה באוניברסיטת מלבורן ובפקולטה לרפואה של אוניברסיטת בר אילן בצפת

## מבוא

התא הסרטני מתאפיין בחוסר יציבות גנומית, הגורמת ליצירת שינויים ב-DNA שלו. שינויים אלו מקנים לתא תכונות סרטניות. טכנולוגיות ריצוף ה-DNA והמיחשוב מאפשרות כיום איבחון מדויק של שינויים ב-DNA בכל גידול סרטני-דבר המאפשר טיפול יעיל שמותאם אישית לכל חולה. לפיכך, החלטות על טיפול בסרטן מתבססות יותר ויותר על רצפי חומצות הגרעין ברקמה הסרטנית, ולא רק על המראה המיקרוסקופי של הרקמה המאובחן על ידי הפתולוג. עם זאת, רק לחלק קטן מהמידע המתקבל מרצפי ה-DNA יש רלבנטיות קלינית. לטכנולוגיות הגנומיות חסרונות מובנים הנובעים מריצוף סוגי תאים שונים, הקיימים בגידול. לדעתנו, על מנת להשיג את הניטור היעיל ביותר לטיפול בחולה, יש לשלב בין המידע הגנומי לפתולוגיה המסורתית. שילוב בין אבחנה פתולוגית קפדנית וטכנולוגיות גנומיות הוא הכרחי כדי לאבחן את הגידול ולטפל בחולה בצורה המיטבית ועל כן נדרשת שפה משותפת יעילה בין פתולוגים ואנשי גנומיקה. תנאי הכרחי ליצירת שפה משותפת הוא הטמעת ידע גנומי מעמיק בקרב פתולוגים.

ריצוף הגנום האנושי וההתפתחויות הטכנולוגיות שבאו בעקבותיו העמיקו את הידע על התפתחות התהליך הסרטני, שינו את אופן פיתוח התרופות כנגד מחלת הסרטן, העשירו את ארסנל התרופות לחולי הסרטן, ושיפרו את היכולת להתאים את התרופות לחולים. בעקבות התפתחויות אלו, ההחלטות הטיפוליות הפכו מורכבות יותר ואמצעי קבלת ההחלטות, המשמשים את הרופאים המטפלים, דורשים

ידע נרחב בתחומים רבים ושונים. לפיכך, על מנת לקבל כיום את ההחלטות הנכונות לגבי אופן הטיפול, יש צורך בהתייעצות עם צוות רב-תחומי. עם זאת, הנתון שלא השתנה מתייחס לכך שכל ההחלטות על אופן הטיפול, מתקבלות על סמך המידע שמופק מהרקמה הסרטנית עצמה, כפי שהיא מאובחנת על ידי הפתולוג.

## הסרטן בעיני המתבונן

אנסה להסביר בקצרה כיצד נראה הסרטן בעיניהם של המומחים השונים: הביולוג, הפתולוג, המומחה מתחום הגנומיקה והמדענים השוקדים על פיתוח תרופות. יש לזכור שעל מנת לטפל בחולה בצורה הטובה ביותר, נדרש כאמור שילוב בין המומחים מהתחומים השונים.

**בעיני הביולוג,** תא סרטני הוא תא מתאי הגוף שה-DNA, שלו שונה מתאי הגוף האחרים, במספר רב של אתרים קריטיים, המשפיעים על התפקוד התאי כפי שהוא מוכתב על ידי רצף ה-DNA. על פי עקרון התער של אוקאם (Ocam's Razor) העיקרון לפיו אם קיימים הסברים שונים לאותה תופעה, למשל תופעות טבע, אזי יש לבחור בהסבר שמשען על מינימום הנחות לא מוכחות. חוסר יציבות גנומית - כלומר המנגנון שגרם להצטברות השינויים הגנטיים הני"ל, הוא מאפיין מוקדם בתהליך היווצרות התא הסרטני, והוא הגורם לשונות רבה בין תאי הסרטן לבין עצמם. כתוצאה מהשונות הנרכשת על ידי תאי הסרטן, התא הסרטני רוכש תכונות המבדילות אותו מתאים תקינים [1], לרבות האפשרות להתרבות ללא בקרה וללא

תגובה לגירויים מדכאי צמיחה ואיבוד מנגנוני "התאבדות התא" (אפופטוזיס). על מנת להתקיים ולהתרבות בתנאים אלו, התא הסרטני צריך לייצר לעצמו אספקת דם עשירה (אנגיוגנזיס), לפתח מסלולים מטבוליים ייחודיים ולחמוק ממערכת החיסון. תכונות נוספות טרם הובילו לפיתוח תרופתי, אבל הן מהוות את המאפיינים העיקריים של הסרטן, כגון היכולת להרוס את הרקמה סביב התא, לחדור לתוכה ולהתיישב באתרים מרוחקים. לצערנו, במרבית המקרים, מידע זה על האטיולוגיה של הסרטן, אינו תורם ישירות לטיפול. גם מידע על חסר בחלבונים כגון p53 או RAS, אינו מוביל ישירות לבחירת תרופה ספציפית [2]. בכל זאת, תכונות אלו של התא הסרטני הן כיום הבסיס העיקרי לטיפול נגד סרטן.

**בעיני הפתולוג,** התא הסרטני מזוהה על פי מראהו בחייתני רקמה דקים, שעוביים מיקרוניים בודדים, כשהם צבועים בצביעות שונות. במרבית המקרים יוכל הפתולוג לזהות ע"פ צביעות אלו, את סוג התא שעבר התמרה סרטנית, ואת סוג הגידול הסרטני שהתרחש בו. השונות הרבה במראה התאים הסרטניים ובגרעיניהם, צביעת היתר של גרעיני התאים, איבוד תכונות המבנה והכיוונויות שמאפיינות את התא המקורי, ובראש כל אלו - כמות התאים בחלוקה פעילה (מיטוזות) ובמחזור תא פעיל (מחוץ ל-G0) הן התכונות הראשונות הבולטות הנראות על ידי הפתולוג. מראה התאים מאפשר בדרך כלל לפתולוג לא רק לזהות את סוג הסרטן והרקמה, אלא גם לקבוע בדיוק יחסי את חומרת הגידול (אם כי ישנם מקרים בהם הגידולים נראים 'רע' אולם בפועל,



## האם בכך הגנומיקה מחליפה את הפתולוגיה המסורתית?

המחשבה שהגנומיקה יכולה למלא את תפקיד הפתולוגיה, טומנת בחובה תקווה להצלחה מוחלטת של הטיפולים החדשניים בסרטן. אולם, מדובר בתקווה שאינה ריאליסטית: אף תרופה מהתרופות הספציפיות אינה יעילה עדיין כתרופה עצמאית, וגם היעילות שבהן מהוות תוספות מוצלחות לטיפול הכימותרפי הסטנדרטי, המוכתב על ידי אבחנות פתולוגיות. על מנת לבדוק אם הגנומיקה היא תחליף לפתולוגיה המסורתית או שהיא בגדר תוספת יקרת ערך בלבד, נשווה את המידע המגיע מבדיקה פתולוגית ומאנליזה גנומית, ונבחן את היתרונות והחסרונות של כל גישה.

הבדיקה הפתולוגית נעשית על ידי פתולוג מומחה, הרואה את תאי הסרטן, מעריך את השונות ביניהם, ורואה כיצד היא מתבטאת בכל תא ותא, בכל איזור של הגידול הסרטני. הפתולוג בוחן את הצורה המורפולוגית של יחסי הגומלין בין הגידול הסרטני והרקמה סביבו. עם זאת, הבדיקה הפתולוגית נותנת מידע מוגבל מאד: סוג הסרטן לפי מראה התאים, דרגתו, מידת החדירות שלו ומידת התפשטותו. בבדיקת הפתולוג, חסר מידע מולקולרי רב לגבי המולקולות הפעילות בכל גידול וגידול, ורק בחלק מהמקרים ניתן לבדוק בבדיקה פתולוגית אם הרקמה מכילה חלבון יעד לתרופה מסוימת, כששלב בדיקה נבדק חלבון מסוים אחד בלבד (כדוגמת בדיקה לקולטני אסטרוגן ולקולטני HER2/neu בסרטן השד). במילים אחרות: הבדיקה נותנת מידע מוגבל, שלרובו הגדול, רלוונטיות קלינית בלבד.

הבדיקה הגנומית נעשית על ידי הפקת DNA (וכן RNA וחלבונים) מתוך גוש של רקמה סרטנית ואין בה אבחנה בין תאים בודדים. הגוש שממנו מופק חומר לבדיקה הגנומית כולל תערובת של תאי סרטן שהשונות ביניהם רבה, רקמת תמך של הגידול הסרטני שכוללת רקמת חיבור, כלי דם ותאי דלקת שאינם סרטניים. בכך, לניתוח הגנומי חולשה עקרונית בהשוואה לניתוח הפתולוגי, המתבטא באובדן המידע המרחבי לגבי תא המקור של כל ממצא גנומי, הואיל והדוגמה מופקת בערבוביה [5-6].

פעילות קינאזות, יוביקויטין ועוד. מכאן עולה השאלה מהי דרגת הקדימות שיש לכל אחד מן השינויים הרבים, ובמיוחד כאשר כמות הרקמה הסרטנית מוגבלת. לדוגמה: גם כאשר מתקבל מידע על כל אתרי היעד הידועים, האקסום או הגנום של גידול סרטני בעומק אופטימלי, עדיין קשה לקבוע את הדרגה (Grade) של הגידול, ללא מידע על ביטוי הגנים או רמת ה-RNA.

**בעיני מפתחי התרופות**, השינויים הגנומיים המתרחשים בכל מחלות הסרטן והאפשרות לזהות אונקוגנים (בכלים של מדע הגנומיקה) מהווים כר נרחב לפיתוח תרופות שתוכלנה להשתיק אונקוגנים ספציפיים לסרטן, או לעכב מסלולים מטבוליים ספציפיים לסרטן. תרופות אלו יכולות לפעול רק ברקמות סרטניות המכילות את אונקוגן המטרה של התרופות, והן אינן מכילות אונקוגנים המפעילים מסלולים עוקפים שיבטלו את פעילות התרופה. פיתוח התרופות נמצא בעיצומו ואנו מקווים שיעילותן תהיה גבוהה, ותופעות הלוואי הכרוכות בשימוש בהן תהיינה מעטות.

הדוגמה הראשונה, הדרמטית והבולטת לתרופה כזו היא הטרסטוזומאב (Trastuzumab) המוכרת בשמה הרצפטין (Herceptin®). תרופה זו היא למעשה נוגדן הפועל כנגד הקולטן HER2/neu. היא יעילה רק באותם מקרי סרטן שד וקיבה בהם יש עודף של חלבון המטרה, דהיינו הנוגדן. במקרים אחרים אין לה ערך והיא אף עלולה להזיק.

## גנומיקה מול פתולוגיה

תרופות ממוקדות מטרה הופכות את הכלים המורפולוגיים בהם משתמש הפתולוג לצורך החלטה על הטיפול, לבלתי מספיקים ובכך האבחנה הניתנת על ידו, הנסמכת רק על מאפיינים מיקרוסקופיים של הגידול, אינה שלמה. הרופא המטפל שרואה במחלת הסרטן אינטגרציה של כל הנתונים המורפולוגיים, הביולוגיים והגנומיים של הרקמה הסרטנית, בשילוב מצבו הכללי של החולה, מצב רוחו וכאביו, אינו יכול להסתמך על האבחנה הפתולוגית לבחירת התרופה. ככל שמגוון התרופות רחב וספציפי יותר, האונקולוג נזקק לעוד ועוד מידע גנומי על כל סוג של סרטן.

מבחינה קלינית אין זה כך, ולהיפך), את מידת ההטרוגניות של התאים, מידת הצמיחה והנטייה שלו לחודרנות.

פרמטרים אלו ניתן לבדוק על ידי בדיקה פשוטה יחסית בעלות מינימלית. על פי תוצאות הבדיקה תקבע הדרגה (Grade) הפתולוגית. בעידן הפרה גנומי מידע זה הוא בגדר אבחנה המסייעת בהערכת הפרוגנוזה וקביעת הטיפול. הניסיון הרב שנצבר בתחום הפתולוגיה (כ-150 שנה) מסייע לפתולוג לאבחן את המידע הקליני הרלוונטי מהרקמה, לתמצת אותו, ולהעבירו לרופא המטפל.

**בעיני מומחי הגנומיקה**, התהליך הסרטני הוא תהליך מורכב של שינויים נרכשים ב-DNA של התא [3-4]. חלק מהשינויים הכרחיים להקניית התכונות הסרטניות [מכונים ה"נהגים" (Drivers)] ואילו שינויים רבים אחרים מתרחשים בתא הסרטני ללא תרומה משמעותית מיידית להתפתחות התהליך הסרטני (Passenger Alterations). התהליכים העיקריים המאפשרים צבירת שינויים בתא ומקנים לו תכונות סרטניות כוללים אי יציבות גנומית והפרעות בתיקון ה-DNA ובהגנה על שכפולו.

אנו מבחינים בשני סוגים של שינויים בפעילות גנים שתורמים להתפתחות הסרטן: שינויים מפעילים ושינויים מדכאי פעילות. גנים שהשינויים בהם גורמים להגברת פעילותם ובכך מפעילים את היווצרות הסרטן והתקדמותו מכונים אונקוגנים. גנים שהשינויים בהם גורמים להפחתת פעילותם, ובדרך זו מפעילים את היווצרות הסרטן והתקדמותו, נקראים גנים מדכאי סרטן (Tumor Suppressor Genes).

טכנולוגיות הגנומיקה מאפשרות היום מיפוי של השינויים המולקולריים בכל רקמה סרטנית - בזכות ריצוף מהיר של ביליוני בסיסי DNA ואנליזה ממוחשבת יעילה של המידע המתקבל. מיפוי זה מאפשר לזהות באופן מסוים את האונקוגנים והגנים מעכבי הסרטן הפועלים ספציפית בכל סוג של סרטן. למרות זאת, התועלת הרפואית שניתן להפיק מכך עדיין מוגבלת מאוד. סוגי המידע הגנומי כוללים ואריאציה של מספר עותקים, רצף בסיסי, טרנסלוקציה, ביטוי, אפיגנטיקה,



פעולה בין מומחי הגנטיקה למומחים מתחום הפתולוגיה המסורתית. פתולוגיה יעילה הכרחית להשגת מידע גנומי בעל משמעות, וניתוח גנומי יכול להשלים מידע חסר, שלא מתקבל מבדיקה פתולוגית בלבד. בעשור הקרוב יהיה צורך בשינוי הפתולוגיה באמצעות התאמה לעידן הגנומי. על הפתולוגים ללמוד נושאים חדשים, לעבוד בשילוב עם אנשי גנטיקה, ולהבין שהאבחנה וההחלטה הסופיים לגבי הטיפול, לא ימשיכו בעתיד להתלות במורפולוגיה בלבד. במקביל, יתעורר הצורך בשינוי ושיפור הדיווח הגנומי הנמסר לרופאים, במטרה להפיק את המקסימום מהמידע שיתקבל.

הדוחות שהפתולוגים מפיקים כיום, מובנים לרופא המטפל, אך ערכו של המידע הגנומי הרב הנמסר כיום לרופא המטפל, טרם הוכח. אופי הדיווח של מידע גנומי אינו מאפשר עדיין הטמעה בתשובה הפתולוגית ללא אינטגרציה הולמת.

תהליך ההטמעה של ידע גנומי עלול להיות לא קל, אך הוא תהליך פשוט יותר מהאלטרנטיבה: להפוך אנשי אינפורמטיקה לפתולוגים - תהליך שלכל הדעות, אינו אפשרי.

מבחינים. בחלוקה המולקולרית, סרטן השד היא מחלה המתאפיינת בשונות רבה, ולכן אין כמעט מקרים זהים זה לזה. עם זאת סמנים מסוימים, כגון הקולטן לאסטרוגן והקולטן HER2/neu הכרחיים לקבלת החלטה טיפולית. נוכחותם של סמנים חלבוניים מהווה בסיס לקביעת סוג הטיפול שניתן לחולה - אם באמצעות טמוקסיפן (Tamoxifen) ודומיו או בהרצפטין (Herceptin®) בהתאמה (Respectively) - טמוקסיפן מתאים לקולטני אסטרוגן והרצפטין מתאים ל-HER2/neu).

עשר שנים של ניתוח גנומי של ביטוי גנים ברקמה החולה, מגלה שני צירים מבחינים: האחד מעריך את חומרת המקרה, והשני מחלק את מקרי הסרטן לעשר קבוצות שונות [7]. קיימת מחלוקת האם ניתן להגיע לממצאים דומים גם בנייתוח פתולוגי מסורתי, או שהמידע הגנומי באמת משקף מידע חדש. הניתוח המולקולרי מקל על ההדירות, הסטנדרטיזציה והרגולציה של האבחנה הפתולוגית.

האופי הייחודי של כל גנום סרטני בכל חולה, מצריך מספרים עצומים של דגימות על מנת ששתי דוגמאות בעלות רקע גנומי זהה תוכרנה כדומות. הצמדה של מספר דוגמאות דומות נחוץ לצורך רכישת מידע אמפירי שכולל היסטוריה רפואית ותגובה לתרופות. רק כך יכול להתקבל מידע מוכח בסטנדרטים מדעיים מקובלים (Evidence Based). ריבוי התוצאות המתקבלות מכל פעולה של ניתוח גנומי מציבות אתגר קשה של הצמדת הממצא הגנומי לאופי הקליני של המחלה והחולה [8]. אתגר זה קשה גם ברמה העקרונית - תאורטית, בעטייה של בעיית המדידה רבת המשתנים: מספר המשתנים הרב המתקבל בבדיקה הגנומית מחליש את הסיכוי שממצאים משמעותיים יוכחו סטטיסטית בטווח הזמן הנראה לעין. לנוכח הייחודיות של כל סרטן וסוגיו השונים, יש למצוא את הדרך לשיתוף מידע מבלי לפגוע בפרטיות החולה.

**סיכום**

על מנת להשיג את הטיפול המתאים ביותר לכל חולה וחולה יש צורך בשיתוף

הגורם העיקרי הקובע את התוצאה של האנליזה הגנומית, יותר מכל גורם אחר, הוא הבחירה של תאי הסרטן שמהם יופק ה-DNA לצורך האנליזה. זאת לנוכח השונות הרבה בתוך כל גידול, ושיעור התאים שאינם תאי סרטן באזור הנבחר. לדוגמה: אם נמצא שכ-10% מהתאים בדגימה מסוימת מכילים אונקוגן מסוים, או אם רק 10% מתאי האיזור שנבחר הם תאים סרטניים, או ש-10% בלבד מכלל תאי הסרטן מכילים את האונקוגן, והשאר אינם מכילים אותו למידע מסוג זה ערך רב.

אחת הסיבות להיעדר יישום קליני למידע גנומי רב המתקבל כיום, היא שאין מידע גנומי ברמת הסטנדרטים הנדרשים ברפואה [Validated Laboratory Developed Tests] (LDTs) or FDA approved Tests.

ניתוח תוצאות גנומיות כשלעצמו אינו עובר אקרידיטציה, ולגורם זה כשלעצמו השפעה משמעותית על ההדירות (Precision - הדירות מבטאת את הקרבה בין שתי תוצאות חוזרות או יותר) של תוצאות האנליזה הגנומית. אין עדיין סטנדרטים לגבי עומק הקריאה הנחוץ ולגבי האחוז המשמעותי של תאים נושאי מוטציה (כדוגמת 5% מ-ER בצביעה של סרטן שד).

סוגיות נוספות העולות בהקשר זה הן: כיצד מזהים זיהום מדוגמה שונה, זיהום מהפורמלין והשפעה בלתי ידועה של וריאנטים (Variants Of Unknown Significance). כדי לענות על כל השאלות הללו יש צורך ביצירת הנחיות מוגדרות על בסיס מדידה. בנוסף עדיין נשארות שאלות פתוחות: מתי מידע מולקולרי משנה סיכון, אבחנה, פרוגנוזה או טיפול? הבדיקה הגנומית מפיקה מידע מולקולרי רב, כמעט אינסופי, על אוכלוסיית התאים ברקמה הנבדקת. תוצאת הבדיקה אינה משייכת את המידע לתא המקור. כמו כן המידע המתקבל רב מאוד ורק לחלק קטן ממנו רלוונטיות קלינית.

תפקיד הפתולוגיה בטיפול בסרטן השד, הוא הערכת חומרת המקרה, כאמצעי לניטור הטיפול היעיל ביותר בחולה ובחירתו. סרטן השד הוא אוסף של מחלות שניתנות להבדלה בעיקר על ידי ביטוי של מספר סמנים

**רשימת ספרות**

- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011 Mar 4;144(5): 646-74.
- Stephen AG, et al. Dragging ras back in the ring. Cancer Cell. 2014 Mar 17;25(3):272-81.
- Alexandrov LB, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. Nature. 2013 Aug 22;500(7463):415-21.
- Stratton MR. Journeys into the genome of cancer cells. EMBO Mol Med. 2013 Feb;5(2):169-72.
- Fidler IJ. Genomic analysis of primary tumors does not address the prevalence of metastatic cells in the population. Nat Genet. 2003 May;34(1):23; author reply 25.
- Marusyk A, Polyak K. Tumor heterogeneity: causes and consequences. Biochim Biophys Acta. 2010 Jan;1805(1):105-7. Epub 2009 Nov 18.
- Perou CM, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2000 Aug 17;406(6797):747-52.
- Kashiyama T, et al. Antitumor activity and induction of TP53-dependent apoptosis toward ovarian clear cell adenocarcinoma by the dual PI3K/mTOR inhibitor DS-7423. PLoS One. 2014 Feb 4;9(2): e87220.



# הגישה המודרנית בטיפול הניתוחי בסרטן שד עם בלוטות לימפה נגועות

פרופ' דן הרשקו

מנהל מחלקה כירורגית א', מרכז רפואי העמק, עפולה

## מבוא

בלוטות הלימפה האקסילריות, הנמצאות בבית השחי, משמשות כאתר הניקוז הראשוני והעיקרי של הלימפה מהשד. מידת מעורבותן בסרטן השד, הוא אחד הגורמים המשמעותיים ביותר בהערכת הסיכון לחזרת המחלה, ושעורי ההישרדות ממנה [1]. לדוגמה, נמצא כי אצל חולות עם גידולים ראשוניים הקטנים משני סנטימטרים, וללא מעורבות בלוטות לימפה, שיעורי ההישרדות לחמש שנים עומדים על 99%. אחוזים אלה יורדים בהדרגה ככל שמספר הבלוטות הנגועות עולה, גם כאשר מדובר בגידול הקטן משני סנטימטרים. במקרים בהם נמצאה עדות לגרורות באחת עד שלוש בלוטות לימפה - יורדים אחוזי ההישרדות ל-77%, ואילו כאשר קיימת מעורבות של למעלה מארבע בלוטות, יורדים אחוזים אלה ל-64% בלבד. מסיבה זו קביעת מעורבות הבלוטות האקסילריות הינו שלב חשוב ביותר בהערכה הראשונית של מטופלת עם סרטן שד.

בשנת 1894 תואר לראשונה על ידי חוקר בשם Halsted ניתוח לבתירת בלוטות הלימפה האקסילריות (ALND Axillary Lymph Node Dissection), המהווה חלק בלתי נפרד מהניתוחים המתבצעים במטרה למגר את סרטן השד, מאז תואר לראשונה בספרות המקצועית. בשלבים הראשוניים נחשב הניתוח המוזכר לעיל כגורם מרכזי בשיפור ההישרדות של החולות, אך במשך השנים הוכח כי הוא אינו תורם משמעותית להשרדות, וחשיבותו מתבטאת בעיקר בשליטה מקומית, וכגורם מנבא חשוב [2].

נוסף על כך התברר כי למרות שפרוצדורת ה-ALND היא בגדר שיטה יעילה לשליטה מקומית, ולמתן הערכה מדויקת על מידת מעורבותן של בלוטות הלימפה, היא אינה תורמת לשליטה מקומית בנשים אצלן לא נמצאה מעורבות של קשרי לימפה, והיא טומנת בחובה שיעורים גבוהים של סיבוכים מאחרים ובהם לימפאדמה (15%), הגבלה בתנועת הכתף (28%) וכאבים נירופטיים (31%) [4,3]. ההכרה כי מצד אחד האבחון המוקדם הוריד משמעותית את מעורבות קשרי הלימפה, ומצד שני פעולה זו (שנחשבת כאמצעי לאבחון מעורבות בלוטות הלימפה) כרוכה בסיבוכים גבוהים, הביאה לחיפוש חלופות אבחנתיות בשנות התשעים של המאה הקודמת. מחקרים שונים הראו ששיעורי הדיוק של בדיקות ההדמיה השונות ובהן אולטרסאונד MRI או PET-CT, אינן חלופות ראויות מאחר ששיעורי הדיוק בהערכת מעורבות בלוטות הלימפה אינם מספקים, והם עומדים על 44% בלבד. לאור זאת, התעורר הצורך לאתר בדיקה חלופית מדויקת יותר.

## אבחון בלוטות הזקיף, ומידת מעורבותן של בלוטות הלימפה

בלוטות הזקיף היא הבלוטה הראשונה המנקזת את הלימפה מאזור הגידול. במידה שחל פיזור לבלוטות לימפה אזוריות, בלוטות הזקיף תהיה הראשונה שתהיה מעורבת, ובהיעדר מעורבות כזו הסיכוי שישנן בלוטות אחרות מעורבות, נמוך מאוד. מאז פרסום מחקרם פורץ הדרך של Giuliano וחבריו לפני כעשרים שנה [5] שעסק בנושא זה,

הצטבר מידע מדעי רב המוכיח שוב ושוב את אמינותה של דגימת בלוטות הזקיף ורמת הדיוק שלה בהערכת מעורבותן של בלוטות הלימפה האקסילריות. שיעורי הזיהוי של בלוטות הזקיף (Sentinel Lymph Node Biopsy) - כאשר האבחנה מתבצעת על ידי מנתחים מיומנים מתקרבים ל-100%, והסיבוכים הנתונים - ניתוחיים הם נמוכים ביותר [6-8]. התוויית הנגד לשיטה זו הן מועטות, וכוללות בעיקר מעורבות ידועה של בלוטות בית השחי ורגישות מוכרת לחומרי המיפוי. החשש המשמעותי הראשוני שליווה שיטה ניתוחית זו, היה שיעור ה-False Negative Result (תוצאה שלילית שגויה), אולם מחקרים רבים מראים כי שיעור זה עומד על כ-7% בלבד, וכי שיעורי ההישנות של גרורות באקסיליה, לאחר דגימת בלוטות זקיף תקינה, נמוכים מאחוז אחד. לאור האמינות של בדיקה זו, במצבים בהם לא נראו גרורות בבלוטות הזקיף, נמנעים המנתחים מכריתה נרחבת של בלוטות הלימפה האקסילריות.

נכון להיום, דגימת בלוטות הזקיף היא הגישה המקובלת להערכת מצב בלוטות הלימפה בנשים ללא חשד קליני לבלוטות מעורבות. דגימה זו חוסכת למטופלות אצלן נמצא כי בלוטות הזקיף אינן מעורבות בתהליך גרורתי, את הסבל והתחלואים הכרוכים בכריתה נרחבת.

## שינוי הגישה הטיפולית

הגישה הטיפולית שהיתה מקובלת בשנים האחרונות, גרסה כי במצבים בהם אובחנו



הלימפה, אין ויכוח לגבי הצורך בביתור מלא של בלוטות אלה.

מטרת מחקר ACOSOG 20011 הייתה לענות על שאלת הצורך בהשלמת ALND, בנשים אצלן נמצאה דגימת בלוטות הזקיף, חיובית. מחקר זה הוא מחקר פרוספקטיבי רנדומלי, שהשווה את שיעורי החזרה המקומית וההישרדות בין חולות שעברו השלמה ל-ALND, לעומת אלו שלא עברו ניתוח זה. קבוצת המחקר כללה נשים שאובחנו עם גידולים ראשוניים הקטנים מחמישה סנטימטרים, ובלוטות לימפה שאינן חשודות קלינית, כפי שנמצא בבדיקה פיזיקלית. המחקר כלל נשים עם מעורבות מקסימלית של שלוש בלוטות זקיף. כל הנשים עברו ניתוח משמר שד. המחקר שאף לגייס 1,900 נשים אולם בפועל גויסו רק כמחצית מהחולות, בשל העובדה שרופאים רבים, ומרכזים רפואיים רבים, חששו ואף נמנעו מההשתתפות במחקר, שאף נסגר מוקדם מהמתוכנן, מאחר שההיארעות של מקרי חזרה או תמותה, היו נמוכים משמעותית מהצפוי בזרוע המחקר שבדקה/בשתי זרועות המחקר. לאחר מעקב ממוצע של למעלה משש שנים (6.3), לא נמצאו הבדלים בשיעורי ההישנות בבלוטות הלימפה (0.5% בהשוואה ל-0.9%), חזרה מקומית בשד (3.6% בהשוואה ל-1.9%), העדר הופעת מחלה גרורתית מרוחקת (82.2% בהשוואה ל-83.8%) או הישרדות כללית (91.9% בהשוואה ל-92.5%). תוצאות אלו מדגימות בצורה משכנעת כי בקרב הנשים שנכללו במחקר, לא נמצאה הצדקה קלינית בהשלמה לבתירת בלוטות הלימפה, אפילו אם ישנה נוכחות של גרורות מאקרסקופיות. יתרה מזאת, לא נמצאה תת קבוצה בתוך המחקר, שהמסקנות אינן תקפות לגביה. מכאן עולה כי המסקנות הללו ברורות יישום גם לסרטן שד פולשני לובולרי, בנוכחות רצפטורים שליליים לאסטרון, או פרוגסטרון, או HER-2 חיובי, או סרטן שד שהתגלה בגיל צעיר.

חיזוק נוסף למחקר ACOSOG 20011 מגיע מהמחקר האירופאי IBCSGT 23-01 [12],

לימפו-וסקולריים. שיטות אלו לא אומצו בסופו של דבר, לאור הקושי בהערכת הדיוק של השיטה, והחשש משארית המחלה באקסילה, והשלכותיה [10]. בהצהרת הקונצנזוס של ה-NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ו-ASCO (American Society of Clinical Oncology) משנת 2008, הודגש על סמך מטא-אנליזה שבוצעה על ידי גורמים אלו, כי יש מקום לביצוע ALND כפרוצדורה משלימה לכל חולה עם גרורות בבלוטות הזקיף, בין אם מדובר בגרורה מיקרוסקופית או מאקרסקופית.

עם זאת, למרות ההצהרה הברורה, הסתבר כי בפועל הייתה נטייה גוברת בקרב מנתחים ואונקולוגים לוותר על בתירת בלוטות הלימפה בנוכחות גרורות בבלוטות הזקיף. מנתוני ה-SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) עולה כי 16% מהנשים עם גרורות מאקרסקופיות ו-38% מהחולות עם גרורות מיקרוסקופיות, אינן עוברות השלמה לתהליך הביתור. תוצאות דומות לכך, עולות מנתוני ה-NCDB (National Cancer Data Base): בהסתמך על 97,000 מטופלות עם סרטן שד שנכללו בסטטיסטיקה, מתברר כי אצל 21% מהחולות עם גרורות בבלוטות הזקיף, לא הושלמה בתירה מלאה.

מנתוני מחקר שבדק רטרופסקטיבית את ההבדל בין השלמת בתירה מלאה של בלוטות לימפה להימנעות מפעולה זו, בנשים עם בלוטות לימפה חיוביות, לא נמצא הבדל סטטיסטי משמעותי בשיעורי החזרה המקומית או בשיעורי ההישרדות בין שתי הקבוצות [11]. מאחר שהמטרה של כירורגיה מודרנית של השד היא מזעור הנזקים הניתוחיים מחד, ומתן תשובה אונקולוגית הולמת מאידך, הנתונים האחרונים הציפו פעם נוספת את שאלת ההצדקה של בתירת בלוטות הלימפה, גם בחולות עם גרורות. חשוב להדגיש, כי מדובר בחולות שמבחינה קלינית בלוטות הלימפה לא היו חשודות, ועל כן עברו דגימה של בלוטות הזקיף. במקרים בהם ישנה מעורבות קלינית של בלוטות

בלוטות הלימפה כנגועות, אצל נשים שלקו בסרטן השד, יש לבצע ביתור מלא של בלוטות אלה (ALND). לאחרונה חל שינוי במגמה זו, כאשר השינוי המשמעותי ביותר החל בשנת 2011, לאחר פרסום המחקר ACOSOG 20011 (American College of Surgeons Oncology Group) [9].

על מנת להבהיר את הסיבות לשינוי הגישה, חשוב להגדיר בשלב הראשון, את מידת מעורבותה של הגרורה בבלוטות הלימפה. במצבים בהם גודל הגרורה המקסימלי נע בין 0.2-2.0 מילימטרים, ההגדרה המקובלת היא של גרורה מיקרוסקופית. מתחת לגודל זה, ההגדרה היא של תאים בודדים (Isolated Tumor Cells), ומעל לשני מילימטר, מדובר בגרורה מאקרסקופית. כבר בשלבים הראשונים של השימוש בדגימת בלוטות הזקיף, הוסכם כי במקרה בו נמצאו תאים בודדים נגועים, ובמיוחד כאשר אבחון זה נעשה על ידי אימונוהיסטוכימיה (שיטה לאיתור אנטיגנים/חלבונים על גבי חתך של רקמה), אין צורך בביתור בלוטות הלימפה האקסיטריות. בשאר המקרים, בהם גודל הגרורות עולה על 0.2 מ"מ, הייתה הסכמה כי יש מקום לביצוע ביתור מלא של הבלוטות.

חשוב לציין עם זאת, כי במקרים בהם הייתה מעורבת בלוטות הזקיף, שיעורי המעורבות של בלוטות לימפה נוספות שאינן בלוטות זקיף, עמד על כ-50% כאשר הייתה גרורה מאקרסקופית, ושיעורים אלה ירדו ל-20% בלבד, במקרים בהם מדובר בגרורה מיקרוסקופית. תוצאות אלה עוררו שוב את השאלה האם ישנה הצדקה לביצוע השלמה לבתירה מלאה, לנוכח שיעורי התחלואה הגבוהים, והספק הרב לגבי תרומתה של הפעולה למניעת הישנות המחלה ושיפור ההישרדות [10].

בשלב הראשון ניסו החוקרים לפתח שיטה שעשויה לזהות את המקרים בהם נשללה מעורבותן של בלוטות נוספות, מעבר לבלוטות הזקיף. פותחו מספר נמוגרמות המבוססות על גודל הגידול, מספר בלוטות הזקיף המעורבות וחדירת הגידול לחללים



בהם אין חשד קליני למעורבות בלוטות לימפה אקסילריות לפני הטיפול הכימותרפי, ניתן לבצע דגימת בלוטת הזקיף במהימנות רבה, לאחר מתן כימותרפיה מקדימה. בכינוס הדו-שנתי של St. Gallen (כנס במהלכו מתגבשות הנחיות קליניות לטיפול בסרטן שד מוקדם), שנערך בשנת 2009, יצאה הצהרת מומחים אשר תמכה בביצוע דגימת בלוטת הזקיף בקבוצות חולות אלה, אם לא נמצאה עדות לגרורה, אין צורך כאמור בביתור הבלוטות.

לקבוצת החולות השנייה עם סרטן שד מתקדם מקומי, משתייכות הנשים אצלן נמצאו בלוטות קליניות נגועות, והן הופנו לטיפול כימותרפי ראשוני בעקבות זאת. בקבוצה זו אין עדות לשארית גידול בבלוטות הלימפה לאחר הטיפול בכ-40%-50% מהמקרים. במקרים אלו החולות נחשפות לסיבוכים הפוטנציאליים הכרוכים בביצוע פרוצדורת ה-ALND, ללא הוכחה ממשית לתרומה הקלינית בביצוע הניתוח. בשנת 2013 פורסם המחקר ACOSOG Z1071 אשר בדק את אמינות דגימת בלוטת הזקיף לאחר סיום טיפול כימותרפי, בנשים שאובחנו עם סרטן שד מתקדם ובלוטות נגועות. נמצא כי אצל 42% מהחולות הייתה תגובה פתולוגית מלאה, ללא עדות מיקרוסקופית לשארית גידול בבלוטות הלימפה. עם זאת נמצא כי שיעורי ה-False Negative Result הינם גבוהים מהמצופה (12.6%). לאור זאת, אין עדיין המלצה בספרות המקצועית להימנע מביתור בלוטות הלימפה על סמך בדיקת בלוטת הזקיף בחולות אלו.

### סיכום

הגישה לטיפול בבלוטות לימפה נגועות תלויה במספר גורמים: האם מדובר בסרטן שד מוקדם או בסרטן שד מתקדם מקומי, האם בלוטות הלימפה נגועות או לא וכן סוג הניתוח המתוכנן לשד (כריתה חלקית או שלמה). במקרים בהם קיים חשד קליני לגרורות בבלוטות הלימפה, יש מקום לבצע דגימה היסטולוגית מחטית של הבלוטה. אם קיימת עדות לגרורה, מומלץ להמשיך

בנשים עם סרטן שד מוקדם, חשוב לזכור כי בשלב זה מסקנותיו אינן ישימות לקבוצות אחרות של חולות עם סרטן שד, כמו למשל נשים שעברו כריתת שד מלאה, ומרביתן אינן מקבלות טיפול קרינתי משלים. אחת ההשערות מתוצאות המחקר היא שהקרינה שמקבלות המטופלות בשד משפיעה על האקסילה, ובכך מונעת את התקדמות המחלה או חזרתה. בדומה לכך, אין ליישם בשלב זה את מסקנות המחקר לגבי נשים עם בלוטות נגועות קלינית, נשים שמקבלות טיפול קרינתי ממוקם בלבד, חולות שלהן שלוש או יותר בלוטות זקיף עם גרורות, חולות עם סרטן שד מתקדם מקומי, או נשים לאחר טיפול כימותרפי ראשוני.

קבוצת חולות נוספת לגביה מתקיים דיון בנושא הגישה הניתוחית לבלוטות הלימפה האקסילריות, הן נשים עם סרטן שד מתקדם מקומי שהופנו לטיפול כימותרפי ראשוני. לצורך הבהרת הבעיה, נפצל את החולות הללו לשתי קבוצות:

**קבוצה אחת** עם בלוטות לא חשודות, ו**קבוצה שניה** עם בלוטות חשודות, או בלוטות הידועות כנגועות על סמך ביופסיה. בקבוצת הנשים עם סרטן שד מתקדם מקומי, ביצוע דגימת בלוטות הזקיף הוגדרה בתחילת דרכה, כהתוויית נגד מוחלטת. ואולם, בשנים האחרונות הצטבר מידע לגבי נשים עם בלוטות לימפה לא חשודות, לפיו ניתן לשקול דגימה של בלוטת הזקיף. מרבית המחקרים התרכזו בביצוע הדגימה לפני התחלת הטיפול הכימותרפי. הסיבה לביצוע דגימת בלוטת הזקיף לפני תחילת הכימותרפיה, נבע מהחשש כי לאחר הטיפול עלולה להתפתח תגובה דיפרנציאלית של בלוטות הלימפה, כך שבלוטת הזקיף לא תייצג נאמנה את מצב בלוטות הלימפה האחרות. עם זאת, מספר מחקרים, הכוללים ביחד למעלה מ-1,000 מקרים, הראו כי גם במצב זה בדיקת בלוטת הזקיף משקפת נאמנה את מצב בלוטות הלימפה, וכי אין צורך בביתור הבלוטות בתום הטיפול הניאו-אדג'ובנטי, אם בלוטות הזקיף אינן נגועות. מנתונים שנאספו ממחקרים שונים בשנים האחרונות עולה, כי במקרים

אשר פורסם ב-2013. המחקר בדק באופן פרוספקטיבי ורנדומלי את הצורך בהשלמת ALND בחולות עם גרורות מיקרוסקופיות. קבוצת המחקר כללה נשים עם סרטן שד מוקדם ובלוטות לימפה שאינן חשודות קלינית. במחקר זה נכללו גם נשים שעברו כריתת שד מלאה. ממצאי המחקר שכללו 931 נשים, ומעקב ממוצע של חמש שנים, לא הראו יתרון בהשלמת ALND בחולות עם מיקרוסטטות בבלוטות הזקיף.

מחקר אירופאי נוסף, אשר טרם פרסם סופית את תוצאותיו, הינו ה-AMAROS [13]. מחקר זה משווה את יעילות השלמת ALND לטיפול קרינתי מכוון ללא ביתור מלא של הבלוטות הנגועות. תוצאות ראשוניות שפורסמו לאחרונה לאחר מעקב ממוצע של חמש שנים, לא הראו הבדלים משמעותיים בשיעורי חזרת המחלה באקסילה בין קבוצת הניתוח (ALND) ובין קבוצת הקרינה ללא ניתוח (0.54% לעומת 1.03%), חזרת המחלה (13.1% לעומת 17.4%), או בשיעורי ההישרדות (93.3% לעומת 92.5%). עם זאת, נמצא הבדל משמעותי בשיעורי הלימפאדמה בין שתי הקבוצות: בקבוצת הניתוח 40% סבלו מלימפאדמה לאחר שנה, בהשוואה ל-28% בלבד בקבוצת הנשים שעברו הקרנה. פער דומה בין הקבוצות נמצא גם לאחר חמש שנים (28% לעומת 14%).

המסקנה הכוללת העולה ממחקרים אלה אינה שונה באופן משמעותי מהמסקנה אותה ניתן היה להסיק מתוצאות מחקר ה-NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B04) שנערך לפני למעלה מ-30 שנה והראה שביתור הבלוטות לא תורם להישרדות נשים שלקו בסרטן שד, אך נמצא כי בלוטות הלימפה שלהן נקיות. עם זאת, בהשוואה למחקר הישן של ה-NSABP, במחקר של ACOSOG Z11, שיעורי התחלואה והתמותה בנשים עם בלוטות לימפה חיוביות היו נמוכים משמעותית, עובדה המעידה על התקדמות בטיפול הכוללני בסרטן השד.

למרות שמחקר ACOSOG Z11 הוא מחקר פורץ דרך ששינה את הגישה הכירורגית





רשימת ספרות

1. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989 Jan; 63(1): 181-187.
2. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N. Engl. J. Med.* 2002 Aug;347(8):567-575.
3. Erickson VS, Pearson ML, Ganz PA, et al. Arm edema in breast cancer patients. *J. Natl. Cancer Inst.* 2001 Jan; 93(2):96-111.
4. McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, et al. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: objective measurements. *J. Clin. Oncol.* 2008 Nov;26(32):5220-5226.
5. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, et al. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1997 Jun; 15(6):2345-2350.
6. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol.* 2007 Oct; 8(10):881-888.
7. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 2006 May;98(9):599-609.
8. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann. Surg.* 2010 Apr;251(4):595-600.
9. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2011 Feb 30;305(6):569-575.
10. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg. Oncol.* 2003 Dec 10(10):1140-1151.
11. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Hansen NM, et al. Comparison of sentinel lymph node biopsy alone and completion axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009 Jun; 27(18):2946-2953.
12. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013 Apr;14(4):297-305.
13. Donker M, Straver ME, van Tienhoven G, et al. Comparison of the sentinel node procedure between patients with multifocal and unifocal breast cancer in the EORTC 10981-22023 AMAROS Trial: Identification rate and nodal outcome. *Eur J Cancer.* 2013 Jun;49(9):2093-2100.

ישירות לבתירת הבלוטות, אך אם דגימת המחט שלילית, יש מקום לבצע חתך קפוא של בלוטת הזקיף, והשלמה לבתירת בלוטות מלאה, אם זו נמצאת חיובית. לגבי נשים שהבלוטות שלהן אינן חשודות קלינית, וההליך הניתוחי המתוכנן עבורן הנו כריתה חלקית של השד, אין צורך בהשלמת בירור על ידי אולטרסאונד או ביופסיית מחט, וכן אין צורך בחתך קפוא, מאחר שתוצאותיו לא ישפיעו על המשך הניתוח בבית השחי.

בקרוב נשים שאינן מתאימות לקבוצת המחקר המתוארת לעיל, יש לנהוג בשלב זה לפי ההמלצות הקודמות הדרושות ביצוע הליך ALND, במקרים בהם בלוטות הזקיף נבדקו ונמצאו חיוביות.

מחלימים לחיים בריאים®

סדנאות "מחלימים לחיים בריאים" מלוות מחלימים מסרטן בהתמודדות לאחר המחלה, בשיפור איכות חייהם, בהדרכה לחיים בריאים ועידוד בדרכם חזרה לשגרת חיים בריאה ופעילה.

המשתתפים לוקחים חלק בסדרת מפגשים בנושאים שונים:

- חזרה לשגרה ולמשפחה
- אינטימיות ומיניות
- בריאות לאחר הטיפולים והתמודדות עם תופעות לוואי
- צעדים לאיכות חיים - ביצוע פעילות גופנית מותאמת למחלימים מסרטן
- תזונה מותאמת ורפואה משלימה למחלימים

המפגשים מתקיימים בהנחיית ובהדרכת אנשי מקצוע מתחום הפסיכו-אונקולוגיה, עבודה סוציאלית, סיעוד, פיזיותרפיה, תזונה ועוד. במרכזי התמיכה "חזקים ביחד" של האגודה למלחמה בסרטן ברחבי הארץ.

למידע נוסף פנו למחלקת שיקום באגודה למלחמה בסרטן. טל': 03-5721678.



# שאלת השוליים בניתוח משמר שד

ד"ר תנור אלויס

כירורגית שד, מנהלת המרכז לבריאות השד ע"ש שרה מרקוביץ', המרכז הרפואי קפלן, רחובות

## מבוא

טיפול מקומי בסרטן שד הכולל כריתה חלקית עם שוליים נקיים, מהווה במשך שנים רבות את האלטרנטיבה הטובה ביותר עבור חולות סרטן השד, שנמצאו מתאימות להליך זה. עם זאת, ההגדרה של שוליים נקיים השתנתה לאורך השנים.

כיום אנו יודעים כי מעורבות השוליים מהווה את גורם הסיכון העיקרי לחזרה מקומית במיטת הגידול. נוכחות גידול בשולי התכשיר, מעלה באופן משמעותי את הסיכון לחזרה מקומית של המחלה הן בגידולים חודרניים והן בגידולים מסוג DCIS. הערכה תוך ניתוחית של נוכחות גידול מיקרוסקופי בשולי פרפרט אינה מדויקת, ועל פי מחקרים שונים, בין 15% ל 40% מן הנשים שעוברות ניתוח משמר שד, נזקקות לניתוח חוזר בשל מעורבות שוליים [1]. קיימות כיום מספר טכנולוגיות המסייעות למנתח לבצע הערכה תוך ניתוחית של השוליים, ובכך להוריד את הסיכון לניתוח חוזר (פירוט בהמשך).

ניתוח משמר שד הוא הניתוח הנפוץ ביותר לטיפול בסרטן השד, והוא מתבצע בתדירות גבוהה - 60%-70% מן המאובחנות החדשות תעבורנה ניתוח משמר שד. מספר מחקרים שנערכו בשנות ה-70 של המאה הקודמת הראו כי טיפול בסרטן השד באמצעות כריתה שד חלקית בתוספת טיפול קרינתי משלים, יעיל כמו כריתה שד מלאה, בהתייחס לסיכויי ההחלמה והסיכון להישנות המחלה [2-3] הבשורה על ניתוחים אלה יצאה אמנם ממילנו ומפילדלפיה, אך עד מהרה התפשטה בעולם. נשים שחלו בסרטן השד העדיפו באופן טבעי לשמר את השד ככל שניתן. הדרישה מצד החולות לניתוחים משמרי שד, השפיעה על כירורגים רבים, ביניהם כאלה שנחשבו

## מה הם שוליים תקינים?

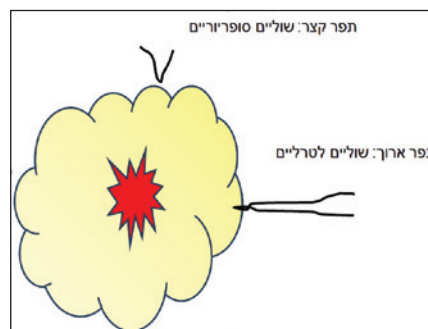
ארגון ה-NCCN (National Comprehensive Cancer Network), המפרסם מידי שנה המלצות קליניות לטיפול בסוגי סרטן שונים, על סמך ספרות עדכנית ופרסומים אחרונים, ממליץ על שוליים שאורכם עולה על מילימטר אחד, לגידולים חודרניים וטרומ חודרניים (DCIS). במקרים בהם הגידול הוא טרום חודרני ממקור אוניות השד (LCIS Lobular Carcinoma In Situ), הגידול נחשב כסמן של סיכון מוגבר בלבד ולא מצב טרום סרטני ולפיכך אין צורך בשוליים נקיים. לאחרונה פורסמו הנחיות חדשות מטעם האיגודים האמריקאים לכירורגיה אונקולוגית ורדיותרפיה [4] המבוססות על מטא-אנליזה של 33 מחקרים בהשתתפות למעלה מ-28,000 חולות. ממחקרים אלה עולות שתי נקודות חשובות:

- היעדר תאי גידול בשולי הכריתה מהווים שוליים נקיים בניתוחי שד, גם כאשר מדובר בשוליים צרים ביותר (שכבת תאים בודדת).
- נוכחות של תאי גידול בשוליים מהווה גורם סיכון משמעותי לחזרה מקומית של גידול ומצריכה ניתוח חוזר.

לשמרנים, ובמהרה הפך ניתוח זה, לטיפול הנפוץ ביותר כנגד סרטן השד.

המטרה בניתוח משמר שד, הנה כריתה מלאה של הגידול מחד, ושמירה אופטימלית על צורת השד, מאידך. מטרה זו מהווה אתגר לכל כירורג שעוסק בניתוחי שד: ככל שהכריתה רחבה יותר, הסיכון להיווצרות עיוות בשד, גבוה יותר. שתי המטרות הללו - כריתה מקסימלית, לעומת שימור מקסימלי - הן לכאורה מטרות סותרות, ומציאת האיזון המיטבי בין שתי המטרות הללו הוא האתגר העיקרי בניתוחים משמרי שד.

תשובה פתולוגית מלאה אחרי כריתת שד חלקית, כוללת מדידה של המרחק מן השוליים, בכל אחת משש הפאות של התכשיר (קדמי, אחורי, עליון, תחתון, מדיאלי ולטרלי). על מנת לקבל תמונה מלאה לגבי מעורבות השוליים, חשוב לסמן את התכשיר באופן כזה, שהאוריינטציה של התכשיר תהיה ברורה לפתולוג. הסימון נעשה בדרך כלל על ידי סימון שולי התכשיר בתפרים באופן מוסכם (איור 1). סימון זה מאפשר לפתולוג לדווח מהו המרחק מהשוליים, הן של הגידול החודרני והן של המרכיב הטרומ סרטני הקיים בחלק גדול מן הגידולים החודרניים.



איור מס. 1: אוריינטציה של הפרפרט על ידי תפרים (קצר-סופרוריו, ארוך-לטרלי), שמטרתה לסייע לפתולוג להבין מהו הכיוון אליו פונה כל פאה של התכשיר.

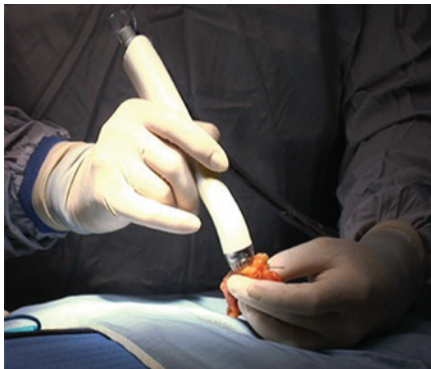
## הערכה של השוליים במהלך הניתוח

מידע מלא לגבי מרחק הגידול מן השוליים הניתן במהלך הניתוח, מפחית את הצורך בניתוחים חוזרים. ישנם מספר כלים העומדים לרשות המנתח בזמן הניתוח, באמצעותם ניתן להעריך את המרחק מן השוליים:

**מישוש:** בגושים הניתנים למישוש, אפשר להעריך אם הגוש קרוב לשולי הכריתה. במקרה כזה יש צורך להרחיב את הפאה



הפחית את הצורך בנייתוחים חוזרים ב-56% [5,6]. לאחרונה קיבל המכשיר את אישור מנהל המזון והתרופות האמריקאי - FDA (Food and Drug Administration) והוא משווק בארצות הברית ובארץ.



איור מס. 3: מדידה תוך ניתוחית של תכשיר למפקטומי בעזרת ה-MarginProbe

**סיכום**

ישנה חשיבות רבה להשגת שוליים נקיים בנייתוחים לכריתת שד חלקית, בשל סרטן השד. שוליים נקיים מפחיתים באופן משמעותי את הסיכון להישנות מקומית של המחלה. על מנת לדעת היכן לבצע הרחבה במקרים בהם השוליים מעורבים, חשוב לקיים אוריינטציה של התכשיר שמוצא בניתוח. ניתן להפחית את הסיכון לביצוע ניתוח חוזר בשל מעורבות השוליים, באמצעות מספר אמצעים הקיימים כיום. עם זאת חשוב לעדכן את המטופלות מראש שייתכן מצב בו יהיה צורך בניתוח נוסף.

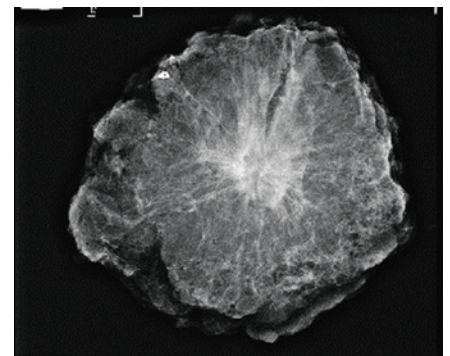
**הערכה מיקרוסקופית תוך ניתוחית של השוליים**

חיתוך של הפרפרט שהוצא אפשרי אך אינו מדויק (כמפורט בהמשך) וכך גם הערכה מיקרוסקופית של מרחק הגידול מן השוליים - הערכה כזו במהלך הניתוח אינה מעשית ממספר סיבות: ראשית יש צורך בהערכה של כמות רקמה גדולה, דבר שעשוי לקחת זמן רב. בנוסף, רקמת השד שומנית ברובה, ולכן ישנו קושי טכני משמעותי לקבל חתכים קפואים באיכות טובה מרקמה כזו. כמו כן, בחתך קפוא ייתכנו ארטיפקטים רבים, והרקמה שנבדקת באמצעותו אינה יכולה לשמש לחתכים קבועים ולכן למעשה - הולכת לאיבוד.

**MarginProbe: מכשיר חדיש להערכת השוליים במהלך הניתוח**

מכשיר ה-MarginProbe הוא פרי פיתוח ישראלי, שייחודו מתבטא בכך שהוא מסוגל להבחין ברמת דיוק גבוהה בין רקמת גידול לרקמה תקינה על סמך תכונות חשמליות של הרקמה. אחרי כריתת הגוש, המנתח מודד באמצעותו את שולי התכשיר מכל הכיוונים (איור 3). המכשיר נותן משוב לכל מדידה תוך פחות משנייה, ובפאות בהן הוא מזהה גידול קרוב לשוליים, המנתח יכול לבצע הרחבה מידית ואף למדוד אותה בעזרת המכשיר. במחקר מבוקר רנדומלי נמצא שהשימוש ב-MarginProbe

הנגועה מייד. הבעיה נעוצה בכך שמימוש אינו מזהה אזורי גידול שאינם גושיים, ולכן הסתמכות על מימוש בלבד - אינה אמינה. **צילום פרפרט:** ניתן לבצע צילום רנטגן של התכשיר שהוצא בניתוח, על מנת להעריך את המרחק מן השוליים. צילום רנטגן של הפרפרט יעיל רק במקרים בהם הגידול נראה בממוגרפיה (איור 2), כשם שאולטרסאונד של הפרפרט, יעיל רק בגידולים שנראו במקור באולטרסאונד. צילום של התכשיר חיוני בעיקר בגידולים שאינם ניתנים למישוש, אך הוא יכול לתרום גם כאשר מדובר בגידולים אותם ניתן למשש. צילום רנטגן אינו מדגים גידול מיקרוסקופי, ולכן גם במקרים בהם הצילום מדגים מרחק טוב מהשוליים, תתכן תשובה פתולוגית בה נראה כי הגידול מגיע לשוליים, ולפיכך יש צורך בניתוח חוזר.



איור מס. 2: צילום של תכשיר למפקטומי, במרכזו נראה גוש כוכבי

**רשימת ספרות**

1. Veronesi U et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients Eur J Cancer. 1995 Sep;31A(10):1574-9.
2. Fisher B et al. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. N Engl J Med. 1995 Nov 30;333(22):1456-61.
3. McCahill LE, et al. Variability in reexcision following breast conservation surgery JAMA. 2012 Feb 1;307(5):467-75.
4. Moran MS et al. Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Stages I and II Invasive Breast Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014 Mar 1;88(3):553-64.
5. Allweis TM, et al. A prospective, randomized, controlled, multicenter study of a real-time, intraoperative probe for positive margin detection in breast-conserving surgery Am J Surg. 2008 Oct;196(4):483-9
6. Schnabel F, et al. A Randomized Prospective study of lumpectomy Margin Assessment with Use of MarginProbe in patients with nonpable breast malignancies. Ann Surg Oncol. 2014 May;21(5): 1589–1595.



# הכירורגיה הפלסטית בשירות סרטן השד

ד"ר יואב ברנע

מנהל היחידה לשחזור שד, המחלקה לכירורגיה פלסטית המרכז הרפואי תל-אביב, ע"ש סוראסקי

## מבוא

נשים שלקו בסרטן השד נאלצות להתמודד לא רק עם המחלה המאיימת על חייהן, אלא גם עם הפגיעה בגופן ובנשיותן. במקרים רבים קשה לקבל את הפגם הגופני - אסתטי בשד, והוא מהווה עדות נצחית למחלה. לפיכך ניתוח לשחזור שד אינו רק ניתוח קוסמטי, אלא הוא מסייע לשקם את האשה גופנית ונפשית, ותורם משמעותית לשיפור איכות חייה.

המטופלות המועמדות לניתוחים כמו כריתת שד מלאה או כריתה חלקית זכאיות לקבל לפני הניתוח, הסבר ומידע מפורט על אופן הניתוח, תהליך ההחלמה וכו'. נוסף על כך, המטופלת אמורה להיות שותפה לדייונים הנערכים עם הצוות האונקולוגי, הכירורגי והפלסטי לגבי אפשרויות הטיפול (האם לבצע כריתה חלקית או מלאה), הטיפולים המשלימים השונים, האופציות לשחזור השד והתאמתן למטופלת.

מספרן של הנשים שצריכות לעבור כריתת שד בישראל נמצא בעליה מתמדת: אחת מכל שמונה נשים תחלה בסרטן שד במהלך חייה, ולמעלה מחמישית מחולות סרטן השד בארץ עוברות כריתת שד מלאה כחלק מהטיפול במחלה. בנוסף, נשאות המוטציה בגן מסוג BRCA (אשר קיומה מעלה בצורה משמעותית את הסיכון לחלות בסרטן השד) בוחרות פעמים רבות לעבור כריתה מלאה של השדיים - הליך שמפחית משמעותית את הסיכון לפתח סרטן שד. מוטציה זו נפוצה בקרב נשים יהודיות ממוצא אשכנזי - עובדה המסבירה את שכיחותו הגבוהה של הגן בישראל.

אחוז הנשים שעוברות כריתת שד בישראל, ובעקבות זאת שחזור השד, עומד על כ-30% בלבד. אצל חלק מהן ניתוח השחזור מתבצע

בו זמנית יחד עם ניתוח הכריתה, וחלקן עוברות ניתוח לשחזור השד בשלב מאוחר יותר. שכיחות הניתוחים לשחזור שד בישראל נחשבת למומצעת ביחס לארצות הברית ומדינות מערביות אחרות. רוב הנשים שלא עוברות שחזור שד אינן עושות זאת עקב חוסר מודעות ומידע בנושא שחזור שד, ולא מסיבות רפואיות.

מבחינה רפואית הובהר ללא צל של ספק כי ניתוח לשחזור שד אינו מעכב או מסתיר גילוי סרטן במקרה של הישנות מקומית, ואף אינו פוגע במטופלת מבחינה אונקולוגית. בנוסף, שחזור שד אינו מפחית מיעילות הטיפול ואינו מצמצם את אופציות הטיפול במחלה. ביקורת ומעקב כירורגי ו/או אונקולוגי אחרי נשים שעברו שחזור שד, אינה שונה ממעקב אחר נשים שלא עברו שחזור.

שיפור הטכניקות הכירורגיות הכוללות שימוש במשתלים ויריעות ביולוגיות, האפשרויות הניתוחיות בשחזור שד והתוצאות האסתטיות, גרמו לכך שיותר ויותר נשים שעוברות כריתת שד בוחרות לעבור שחזור שד ובמועד מוקדם יותר מאשר בעבר.

## הגדרת יעדי שחזור השד

במהלך ניתוח לשחזור שד 'מפסלים' המנתחים ומעצבים מבנה תלת-מימדי הנראה כמו שד. במהלך הניתוח נעשים מאמצים רבים על מנת שהשד שייבנה יהיה דומה ככל האפשר לשד השני, תוך השגת סימטריה תפקודית ואסתטית לאורך זמן וברמה שתשפר את איכות חייה של האישה.

**אופי שחזור השד ותזמונו** - ההחלטה האם ניתוח השחזור ייעשה עם כריתת השד או בשלב מאוחר יותר - תלויה בחומרת המחלה,

בתוכנית הטיפול המשלים, בגישה הטיפולית של המנתח והאונקולוג וכמובן - ברצונה של האשה ואופייה.

שיטת השחזור נקבעת במשותף על ידי המנתח הפלסטי והמטופלת לפי מספר גורמים: מבנה גופה של המטופלת, מצב בריאותה הכללי והצלקות שנתרו בשד שנתח והשריר שמתחתיו. השאלה האם המטופלת עברה טיפול קרינתי משלים לשד ולבית השחי או שהיא עומדת לקבל טיפול זה, מהווה גורם נוסף המשפיע על שיטת השחזור.

מרבית הנשים שזקוקות לכריתת שד מלאה מתאימות לשחזור שד מיידית שיתבצע בו זמנית יחד עם ניתוח הכריתה. לשחזור המיידית מספר יתרונות: שמירה על מעטפת העור, תוצאה קוסמטית טובה יותר, חסכון במספר הניתוחים שעל המטופלת לעבור וכמובן יתרון משמעותי נוסף - האשה מתעוררת מהניתוח עם שד, דבר שיוצר יתרון פסיכולוגי המקל עליה בצורה משמעותית בתהליך ההתמודדות עם הפגיעה בשלמות הגוף שתוארה לעיל. נוסף על כל אלה, בשחזור שד מיידית ניתן לשמר את עור השד ובחלק מהמקרים ניתן לשמר אפילו את הפטמה והעטרה (תלוי בסוג הגידול ובמיקומו, וכן בצורת השד ובמיקומו הפטמה).

## שיטות שונות לשחזור השד

שחזור השד כולל שני מרכיבים בסיסיים: האחד, יצירת מעטפת עורית מספקת, והשני מילוי נפח השד. אפשרויות השחזור כוללות שחזור על ידי הכנסת שתל סיליקון או שחזור באמצעות רקמה עצמונית של המטופלת. ישנם מצבים בהם משלבים רקמה עצמונית עם שתל סיליקון.



**שחזור באמצעות שתל סיליקון**

בניתוח שחזור שד מיידי, שמתבצע בזמן הכריתה, משמרים את מרבית עור השד, ולכן ניתן לבצע שחזור שד עם שתל סיליקון קבוע. לצורך כך נבנה כיס לשתל שבחלקו העליון הוא מכוסה על ידי שריר בית החזה (Pectoralis Major) ובחלקו התחתון הוא מכוסה ביריעה ביולוגית, כדוגמת אלודרם. היריעה תומכת בחלקו התחתון של השתל, ויוצרת מראה טבעי ואסטטי של השד המשוחזר.

במקרים בהם אין מספיק מעטפת עורית (במיוחד בשחזורים מאוחרים שנעשים זמן רב לאחר ניתוח הכריתה), יש צורך בשלב ביניים של הכנסת מותחן רקמות מתחת לשריר בית החזה. המותחן הוא בלון אשר בנוי ממעטפת חיצונית של יריעת סיליקון ומליבה פנימית ובה מי מלח, אותה ניתן לנפח בנוזלים, דרך ססתום תת עורי.

במשך תקופה קצרה יחסית מוזרקים מי-מלח לתוך המותחן, על מנת למתוח את השריר ואת העור שמעליו, וליצור כיס שגודלו יאפשר הכנסת שתל סיליקון בגודל הרצוי. לאחר השלמת הניפוח, המטופלת עוברת ניתוח קצר של החלפת המותחן לשתל סיליקון קבוע.

שיטת שחזור זו באמצעות מותחן/שתל סיליקון נפוצה מאד ומיועדת לנשים שמעוניינות בניתוח קצר יחסית ובהחלמה מהירה.

נשים שעברו כריתת שד נרחבת יותר או שיש להן נזקי קרינה ניכרים באזור המנותח (שגרמו לנזק והצטלקות לעור ולרקמות שמתחתיו) אינן מתאימות ברוב המקרים לשחזור מסוג זה. למרות זאת מומלץ לשקול אצל כל מועמדת לשחזור שד את נתוני הייחודיים ולהציע לה את שיטת השחזור הטובה ביותר עבורה.

יצוין כי אין בעיה רפואית להשתמש בשתלי סיליקון (על אף הפרסומים השליליים משנות ה-90 של המאה הקודמת) ואין עדות כלשהי כי סיליקון גורם למחלת סרטן או למחלות פרקים.

בשיטת זו עלולים להווצר סיבוכים, אך הם נדירים יחסית:

- **זיהום הדורש טיפול אנטיביוטי ממושך:** במקרים בהם נוצר זיהום והטיפול האנטיביוטי שניתן למטופלת אינו פותר את הבעיה, יש צורך להוציא את השתל ולעבור לשיטת שחזור אחרת, או להוציאו ולהחזירו בשלב מאוחר יותר.
- **הצטלקות קופסית:** הקופסית הינה צלקת דקה שנמצאת מסביב לכל משתל בגוף כתגובה טבעית לגוף זר. צלקת זו עלולה להתכווץ ולהתהדק על גבי השתל, להדגיש את צורתו או לעוות אותה, לגרום לחוסר נוחות, לחץ ואף כאבים. במצבים קשים אלה מנסים לפתור את הבעיה באמצעות ניתוח במטרה להוציא את הקופסית באופן מלא או חלקי, לשחררה ולהחליפה בשתל.

למרות חסרונות אלה, תוצאות השחזור עם שתלי סיליקון טובות ואסטטיות, אם כי הן מצריכות לעיתים קרובות ניתוח נוסף על מנת להתאים את צורת השד הבריאה (הקטנה, הרמה או אף הגדלת שד) לצורת השד המשוחזר.

**שחזור שד באמצעות רקמות עצמוניות של המטופלת (ללא שתלים)**

גישה שונה לשחזור השד אשר תלויה במידה רבה בתכונות גופה ובמאוייה של המטופלת, היא גישת השחזור באמצעות רקמות עצמוניות של המטופלת. בניתוחים אלו, ברוב המקרים, לא נעשה שימוש בשתלי סיליקון.

מבחינה אסטטית התוצאות הקוסמטיות של שחזורים מסוג זה הן טובות למדי הודות לשימוש ברקמות טבעיות היוצרות תחושה ומראה טבעיים. השד המתקבל משחזור כזה, מרגיש ונראה טבעי יותר משד המשוחזר באמצעות שתל. כמו כן הסימטריה שמתקבלת אינה משתנה עם הזמן - תופעה ששיחיתה גבוהה במקצת בשחזור שד עם שתלים.

- **שימוש בעור ושומן מהבטן התחתונה** שיטה זו מתאימה לנשים אצלן יש עודפי שומן (קלים עד גדולים) בשיפולי הבטן התחתונה. מראה הבטן לאחר הליך כזה, יהיה דומה למראה שמתקבל בעקבות מתיחת בטן. את העור והשומן הנלקחים מהבטן ניתן לנייד אל השד ללא פגיעה בשרירי הבטן (לעומת הדור הקודם של ניתוחים אלו) וללא כניסה לתוך חלל הבטן. את הרקמות הללו מחברים מחדש לכלי דם בבית החזה (בעזרת מיקרוסקופ בטכניקות של מיקרוכירורגיה) ויוצרים מבנה חדש של שד הדומה בגודלו ובצורתו לשד הבריאה. במידה והשד הבריאה גדול או קטן במיוחד, ניתן להתאימו לשד המשוחזר כאמור, על ידי הקטנתו או הגדלתו בניתוח השחזור.

ניתוח זה ארוך יותר משמעותית מניתוח השתלים, והוא משאיר צלקות באזור לקיחת הרקמה. בנוסף, משך האשפוז ותקופת ההחלמה אחריו ארוכים יותר, אך מבחינה קוסמטית ותחושתית, השד נראה ומרגיש "טבעי" יותר.

- **שימוש בעור ובשומן מהעכוז או מהירך הפנימית** במקרים בהם אין למטופלת עודפי שומן בבטן תחתונה, ניתן להשתמש בעודפי שומן מהעכוז או מהירך הפנימית העליונה. התוצאות האסטטיות יהיו דומות לשיטה הקודמת, עם צלקת באזור הירך או העכוז.

- **שימוש בשריר הגב ובשתל** במצבים בהם אין אפשרות להשתמש בשתל בלבד (בעקבות קרינה לבית חזה, צלקות או כאשר מדובר בנשים רזות מאד) ואין רקמות עודפות בבטן לשחזור רקמות עצמוני, או כאשר המטופלת אינה מעוניינת בניתוח גדול, ניתן לשחזר את השד בשיטה קצרה וקלה יותר, בה משלבים נטילת עור ורקמות עצמוניות מהשריר בגב, ומתחתיו מוכנס שתל להשלמת נפח השד. השריר והעור מהגב מועברים לחזה דרך תעלה תת-עורית, ומתחתם מכניסים שתל סיליקון להשלים את נפח השד.

נטילת השריר אינה גורמת לנכות כלשהי או לפגיעה תפקודית, ותוצאותיה טבעיות



מאוחר. נוסף על כך המטופלת זכאית לקחת חלק בדיונים על השיטות השונות לשחזור השד יחד עם המנתח הפלסטי המומחה בתחום זה - פגישה עמו תסייע לה לקבל החלטה מודעת עוד בטרם הוחלט על מתווה הטיפול כולו, ואף תסייע בתכנון וביצוע הניתוח הראשון, גם אם לא מתוכנן ניתוח שחזור באותו מעמד.

מומלץ שההחלטה על אופן שחזור השד תתקבל בגישה צוותית מולטי-דיסציפלינארית (כירורג השד, האונקולוג והכירורג הפלסטי) בשיתוף האשה כאמור, בהתאם למצבה הקליני ותוך התחשבות ברצונה ומאוויה האישיים.

אונקופלסטיקה מורידה משמעותית את הסיכון שהשד יתעוות בעקבות הטיפול הקרינתי. ניתן לבצע נידוד רקמות של השד עצמו (באמצעות תבנית הקטנה או הרמה) או להביא רקמות עצמוניות מאזור אחר (גב, בטן וכו'). ברוב המקרים, צריך לבצע גם התאמה של השד השני על ידי הרמתו או שינוי גודלו, כפי שהוזכר לעיל.

### סיכום

כפי שהודגש בתחילת המאמר, כל אשה שחלתה בסרטן השד זכאית לקבל מידע עדכני ומפורט לגבי אפשרויות הטיפול בה, כולל כריתת שד המלווה בשחזור מיידיו או

ואסתטיות. עם זאת, גם שיטה זו כרוכה לעיתים בהתאמת השד הבריא לשד המנותח.

### שחזור שד לאחר כריתת שד חלקית - אונקופלסטיקה

כיום מרבית ניתוחי סרטן השד כוללים כריתה חלקית של השד (למפקטומי) ולאחריו טיפול קרינתי לשד (טיפול משמר שד). בחלק מהמקרים הטיפול הקרינתי גורם לעיוות של השד, במיוחד אם השד קטן והאזור שיש לכרות, גדול יחסית. קיימת אפשרות לבצע שחזור שד אונקופלסטי על ידי נידוד רקמות בזמן הניתוח הלמפקטומי, כדי לצמצם את החלל הריק הנשאר בשד.

Breast cancer



## Myocet®

(liposomal doxorubicin)



- **Significantly less cardiotoxicity compared with conventional doxorubicin, even in high risk patients<sup>1,2</sup>**
- **Higher response rate and time to treatment failure compared with doxorubicin for anthracycline pre-treated patients<sup>1</sup>**



Delivering innovative healthcare



Myocet®, in combination with cyclophosphamide, is indicated for the first-line treatment of Metastatic Breast Cancer in adult women<sup>3</sup>

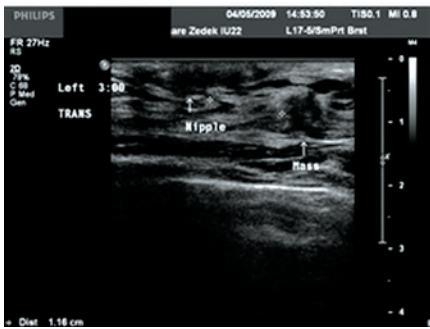
References : 1. Batist G, et al. Improved anti-tumor response rate with decreased cardiotoxicity of nonpegylated liposomal doxorubicin compared with conventional doxorubicin in first-line treatment of metastatic breast cancer in patients who had received prior adjuvant doxorubicin. *Anti-Cancer Drugs* 2006;17:587-95. 2. Batist G, et al. Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:1444-54. 3. Israeli Prescribing Information, as approved by the MoH.



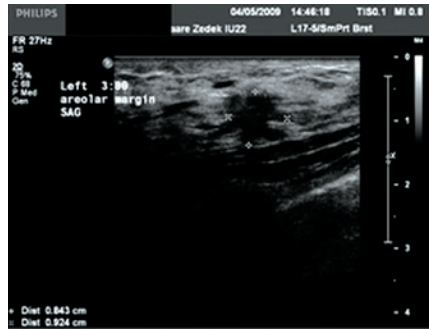
# אולטרסאונד תוך ניתוחי ככלי עזר בנייתוחי שד

ד"ר עודד אולשה<sup>1</sup>, ד"ר איתמר אשכנזי<sup>2</sup>  
<sup>1</sup> המרכז הרפואי שערי צדק, ירושלים, <sup>2</sup> המרכז הרפואי הלל יפה, חדרה

תמונה מס. 1: בדיקת אולטרסאונד כחלק מהבדיקה קלינית לפני ניתוח



היחס האנטומי של הגידול לגבעת הפטמה



גידול לובולרי שמראה שלוחות המבטאות את האופי התלת ממדי של הגוש

## מבוא

בשנת 1954, תואר לראשונה בספרות המקצועית, השימוש הקליני באולטרסאונד ככלי עזר לאבחון מחלות שד [1]. בד בבד עם התפתחויות טכניות (מתמרים עם זרוע גמישה, שיפור ברזולוציה, Grey Scale, Real Time imaging, ועוד), יחד עם מזעור המכשור [2], הפך השימוש באולטרסאונד לכלי חשוב, בו משתמשים אנשי מקצוע רבים: רדיולוגים, גניקולוגים, מיילדים, קרדיולוגים, כירורגים, גסטרואנטרולוגים, רופאי עיניים, אורתופדים ורופאים מרדימים.

אזרי, המתבצע לא רק על ידי רדיולוגים, אלא גם בהנחיית רופאים מרדימים [26]. כאשר מדובר במטופלות עם גוש בשד, מהווה בדיקה זו מימד נוסף, בין אם מדובר בסרטן השד ובין אם מדובר בגידול שפיר [27]. הבדיקה הקלינית מוגבלת פעמים רבות, ותוצאותיה עלולות להיות שגויות, כתוצאה מסמיכות של רקמת השד. הוספת בדיקת אולטרסאונד בהמשך לבדיקה קלינית, נותנת לבודק מידע מדויק על גודל הגוש, צורתו, מיקומו, עומקו ועוד (תמונה 1). בבדיקה זו ניתן ללמוד על האופי התלת ממדי של הגידול - מידע חיוני למנתח.

שולי כריתה שאינם חופשיים מגידול. שיעור הניתוחים החוזרים אחרי ניתוח משמר שד יכול להגיע עד ל-41% [5-17]. במטרה לצמצם את מספרם של הניתוחים החוזרים, וכדי להפחית את שיעור השוליים הנגועים, הוצעו מספר שיטות ליישום במהלך הניתוח, כגון, בדיקה ידנית של התכשיר, חתך קפוא של השוליים, הערכה פתולוגית של השוליים הניתוחיים, צילום התכשיר, ביצוע אולטרסאונד, וכן שימוש בכלים חדשים וניסויים [18], כולל פיתוחי ישראלי [19], שהוכח כיעיל בצמצום היקף הניתוחים החוזרים [20].

כיום משתמשים המנתחים בטכנולוגיה זו להשלמת הבדיקה הקלינית, וככלי עזר בהנחיית ניתוחים לכריתת גידולים בשד. שימוש זה, של ביצוע אולטרסאונד במהלך ניתוח שד, פורסם לראשונה בשנת 1988 [3]. בעשור האחרון נערכו בעולם, מספר קורסים בנושא אולטרסאונד שד, המיועדים לא רק לרנטגנולוגים אלא גם למנתחי שד. בנובמבר 2012, נערך קורס בנושא זה גם בישראל, והועבר על ידי בית הספר הבינלאומי לאולטרסאונד של השד (www.ibus.org).

## ניתוחים משמרי שד

משנת 1988 ועד היום, פורסמו מאמרים רבים המתארים את השימוש באולטרסאונד תוך ניתוחי, כדי להבטיח כריתת גידולים עם שוליים חופשיים. אנו יודעים כיום, כי אין הבדל בהישרדות לאחר כריתה שלמה של השד, לעומת ניתוח משמר שד [4]. יחד עם זאת, אחד החסרונות הבולטים בנייתוח משמר שד, הנו הסיכון לניתוח חוזר, בשל

## תפקיד האולטרסאונד בנייתוחים משמרי שד

במצב בו מאובחן גידול בשד שאינו ניתן למישוש, יש צורך בהכוונת המנתח לאזור הגידול. עד לאחרונה בוצעה הכוונה כזו, באמצעות סימון הממצא בתיל שמחוחר לגוש בהנחיית אולטרסאונד. במקרה כזה, המנתח

## השימוש באולטרסאונד

השימוש באולטרסאונד תוך ניתוחי ככלי להבטחת שוליים תקינים, תואר במספר תחומים בנוסף לכירורגיה של השד: כירורגיה הפטוביליארית, ניתוחי לבלב, אורולוגיה, נירורכירורגיה ועוד [21-25]. כיום נעשה שימוש באולטרסאונד לצורך אלחוש



וכן הקרינה הנוספת הדרושה בצילום לאחר הסימון [38].

### שימוש באולטרסאונד בשערי צדק

במרכז הרפואי שערי צדק נעשה שימוש באולטרסאונד תוך ניתוחי מאז 2008. שיעור הניתוחים החוזרים במהלך מתבצעות כריתות בנין קרצינומות של השד (למעט בגידולים מסוג Ductal Carcinoma in Situ טהור), ירד מ-11% לפני השימוש באולטרסאונד תוך ניתוחי, ל-7% בלבד, לאחר השימוש בשיטה זו (השוואה רטרוספקטיבית) [32]. בבדיקת ביצוע הניתוחים בהם נעשה שימוש באולטרסאונד תוך ניתוחי, הגדרנו את הצורך ברווח של שוליים סונוגרפיים בגודל של 0.5 סנטימטר כדי להשיג שוליים היסטולוגיים של 0.2 סנטימטר, ב-95% מהכריתות כאשר מדידת השוליים נעשתה על ידי המנתח על שולחן הניתוחים, לאחר כריתת הגוש [32]. הממצאים שלנו לא אומתו במחקר עם אוכלוסייה של מטופלות עם נתונים דומים למטופלות שלנו על ידי קבוצה אחרת, אבל במחקר הוא נעשה שימוש באולטרסאונד, על מנת למדוד את השוליים רק לאחר הוצאת הגוש, ולא במהלך הניתוח; נוסף על כך, בדיקת השוליים נעשתה על ידי רדיולוג ולא על ידי המנתח על שולחן הניתוחים [39].

### קריטריונים להצלחת השימוש באולטרסאונד תוך ניתוחי ופרטים טכניים

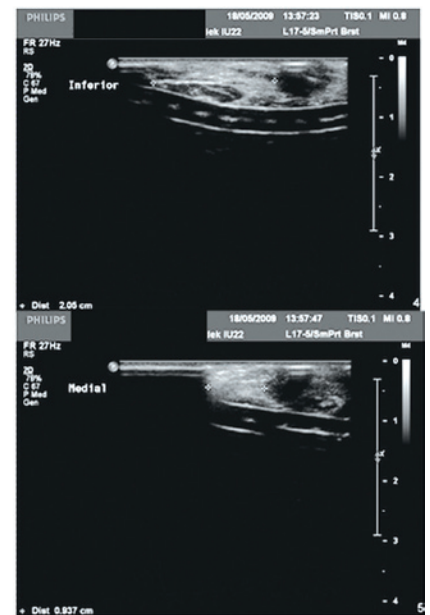
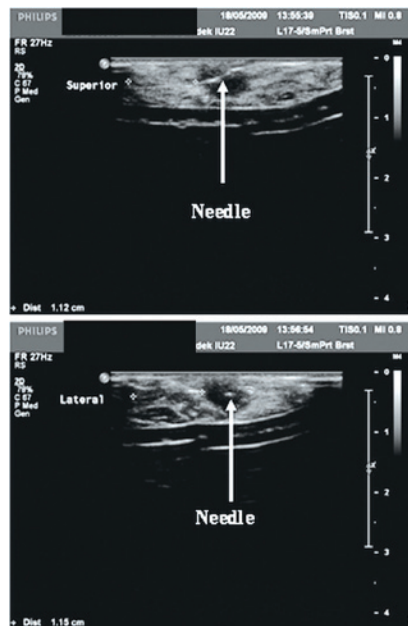
תנאי בסיסי לשימוש באולטרסאונד תוך ניתוחי, הוא היכרות עם הציוד והדרכה כונה על אופן השימוש בו. במידה ואין מכשיר אולטרסאונד ייעודי לניתוחי שד, נחוץ שיתוף פעולה עם רדיולוגים, מרדמים ומנתחי כלי דם שלהם מכונות אולטרסאונד. תנאי טכני נוסף, הנו זמינות המכשיר לשימוש בחדר הניתוחים. כמו כן קיים תנאי הכרחי נוסף, הדרוש על מנת להסתמך על אולטרסאונד תוך ניתוחי, ללא שימוש במחטי סימון: הדמייה של הגוש על ידי המנתח מראש

נפח הכריתה קטן יותר [30,29]. המחקרים הללו מתווספים למחקרים רטרוספקטיביים אחרים, שהראו תוצאות דומות [31-34].

לגבי גידולים שאינם ניתנים למישוש, קיים מחקר פרוספקטיבי רנדומלי אחד [35] בלבד, שהראה יתרון מובהק לטובת השימוש באולטרסאונד. במאמר אחר, פורסמה מטאנליזה שבדקה את כל המחקרים הרטרוספקטיביים ההשוואתיים. נמצא הבדל משמעותי בשימוש באולטרסאונד תוך ניתוחי, בשיעור השוליים המעורבים, עם סיכון יחסי של 0.52%, לעומת כריתה שבוצעה בהנחיית תיל בלבד [36]. ישנה גם עדות שהשימוש באולטרסאונד במהלך הניתוח יעיל יותר משימוש בזירעונים רדיואקטיביים לסימון גושים שלא ניתן למשש [37] - שיטה בעייתית

מתכנן את החתך ואת הניתוח על פי צילומי רנטגן, לפי המקום המשוער של הגידול, אך הוא אינו יכול לזהות את הגידול עצמו, או לראות אותו. כאשר ניתן לזהות את הגידול בקלות בעזרת אולטרסאונד, השימוש בטכנולוגיה זו במהלך הניתוח, יכול לסייע בתכנון החתך והניתוח, הן כאשר מדובר בגידולים נמושים, והן כאשר ישנם גידולים שאינם ניתנים למישוש.

שימוש באולטרסאונד מאפשר הערכה של רוחב השוליים מיד לאחר הכריתה על שולחן הניתוחים (תמונה 2). לאחרונה פורסמה עבודה לפיה המנתח יכול לרכוש בקלות את הכישורים הדרושים להפעלת אולטרסאונד תוך ניתוחי, בכריתת גידולים הניתנים למישוש, פיכך ניתן להגיע לתוצאה אופטימלית לאחר עקומת למידה של שני ניתוחים בלבד [28].



תמונה 2.00: מדידות המרחקים מהקצה של הגידול לשולי הכריתה בארבעה כוונים

בשל הצורך במציאת הזירעון ברקמה שהוצאה, ולאחר מכן טיהור וסילוק הזירעון הרדיואקטיבי. בנוסף ליעילות האולטרסאונד התוך ניתוחי, קיימים מספר יתרונות נוספים על פני סימון עם תיל: היעדר תלות ברדיולוג וצורך לתאם ולתזמן פרוצדורות, הפחתת עלויות של הסימון כולל הציוד הנדרש לפרוצדורה, וכן מניעת אי הנוחות הכרוכה בקיומו של התיל בשד, עד למועד הניתוח

### השפעת השימוש באולטרסאונד תוך ניתוחי לפי הספרות המקצועית

קיימים כיום שני מחקרים פרוספקטיביים רנדומליים שהשוו בין שימוש באולטרסאונד ושימוש במישוש בלבד, שהצביעו על יתרון משמעותי לשימוש באולטרסאונד: טכנולוגיה זו מצמצמת את שיעור השוליים המעורבים בגידול, ולכן הצורך בניתוחים חוזרים, פוחת, ובנוסף





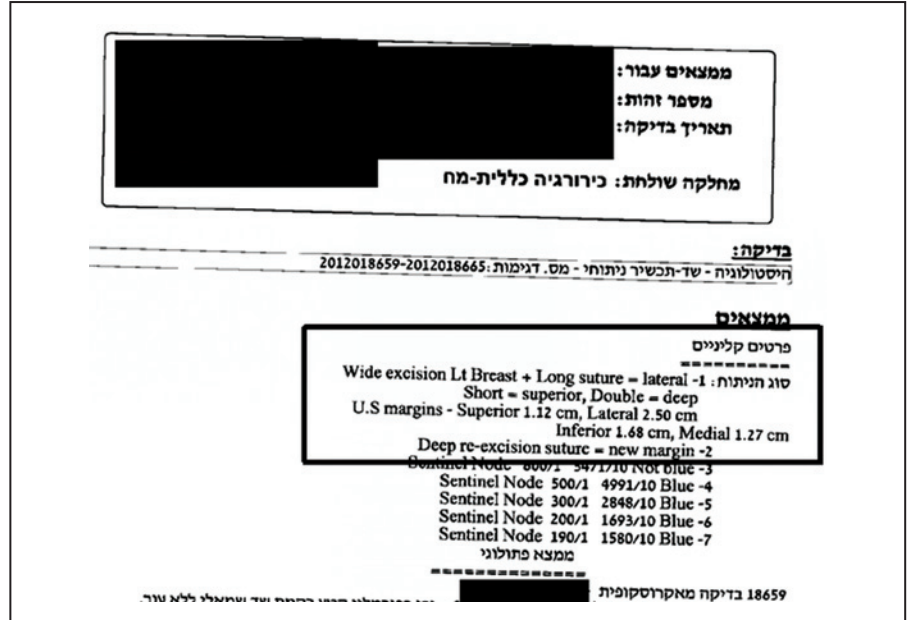
תמונה מס. 4: המתמר התוך ניתוחי

בפתולוגיה. על פי ניסיונו הנסמך על המחקר, על מנת לקבל תוצאה אופטימלית, יש לוודא כי המרחק הנמדד באולטרסאונד, יהיה מעל 0.5 ס"מ [32]. בבדיקה לאחר הוצאת התכשיר, ניתן להרחיב את הכריתה בכיוונים הרצויים, לפי בדיקת האולטרסאונד החוץ גופית, באופן מדויק יותר מאשר בניתוח חוזר, כאמור, בגלל שוליים נגועים. ניתן לתעד את המדידות בהפנייה לבדיקה פתולוגית, המחייבת התייחסות מצד הפתולוגים לשולי הכריתה, בדו"ח הפתולוגי הסופי [תמונה 4].

בשלבי הלימוד הראשונים, אנו ממליצים למנתח להשתמש באולטרסאונד תוך ניתוחי, בשילוב עם תיל סימון, עד לצבירת ניסיון המאפשר לזנוח את תיל הסימון בגידולים לא נמושים, שנראים בבירור באולטרסאונד. ניתן ואף רצוי להשתמש בטכנולוגיה זו במהלך הניתוח, גם כאשר מדובר בגידולים שניתנים למישוש, שכן לא תמיד אנו מדייקים בשאלת מיקום השוליים.

**סיכום**

האולטרסאונד התוך ניתוחי נותן למנתח מימד נוסף בטיפול הכירורגי בסרטן שד. לפי כל העדויות, הן במחקרים פרוספקטיביים והן במחקרים רטרוספקטיביים, השימוש באולטרסאונד במהלך הניתוח, משפר את היכולת להשיג שולי כריתה תקינים, שאינם מעורבים בגידול. נוסף על כך השימוש בהדמיה זו, יעיל גם במקרים של גידולים שאינם נמושים, ויכול להחליף את הסימון המקובל בתיל. נוסף על יתרונות אלה, המכשור נמצא בהישג יד, והטכנולוגיה קלה ללמידה.



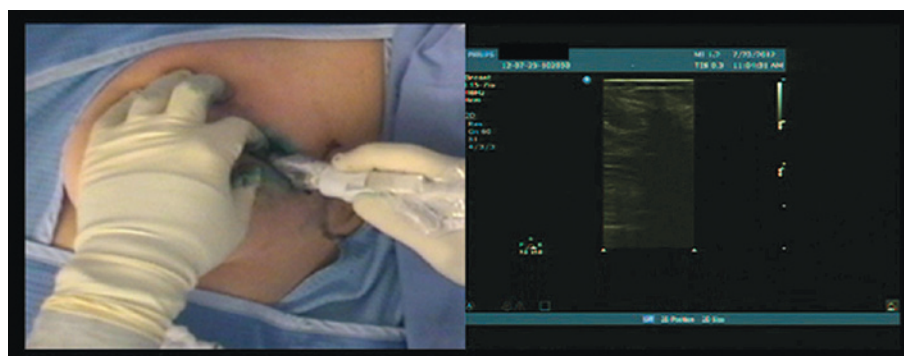
דוח פתולוגי סופי שמכיל את נתוני המדידה באולטרסאונד

הרקמה, נעלם. חשיבות האולטרסאונד התוך ניתוחי הנו הדמיית הגידול בחדר הניתוח המאפשרת למנתח לתכנן את החתך הניתוחי. זהו כלי עזר המסייע למנתח בתכנון המשך מהלך הניתוח [תמונה 3] [35].

בתום הכריתה, עם הוצאת הגוש ורקמת השד שנכרתה סביבו, יכול המנתח להעריך (תוך כדי ניתוח), את מרחק החתך הכירורגי מהגוש הגידולי, ולהחליט האם יש צורך בכריתה נוספת של שוליים. כריתת השולים נעשית באותו ניתוח, דבר שלדעתנו, הרופאים המטפלים, מדויק יותר מניתוח חוזר, בשל שוליים נגועים המתגלים בהערכה סופית

(מומלץ לבדוק את החולה במרפאה), ותיעוד הממצאים בתמונות שהתקבלו מבדיקת האולטרסאונד. חשוב לזכור שבדיקת אולטרסאונד על ידי המנתח איננה בדיקה אבחנתית, אלא היא בגדר בדיקה ממוקדת לזיהוי התהליך הפתולוגי בו צריך לטפל (אבחון הוא תפקידו של הרדיולוג).

אחת הבעיות המוכרות במהלך הניתוח היא בעיית הסימון, בין אם מדובר בצירוף על העור, ובין אם מדובר במחט סימון: ברגע שהעור נפתח, נפתחים גם הליגמנטים ע"ש קופר (סיבי התמיכה המעניקים לשד את צורתו הזקופה) והקשר בין החלקים השונים של



תמונה מס. 3: השימוש במתמר ייעודי (intraoperative probe) בתוך פצע הניתוח יחד עם התמונה שנראית על מסך מכונת האולטרסאונד



## רשימת ספרות

- Wild JJ, Reid JM. Echographic visualization of lesions of the living intact human breast. *Cancer Res.* 1954;14:[4] 277-82.
- Woo J. A short History of the development of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. <http://www.ob-ultrasound.net/history1.html>
- Schwartz GF, Goldberg BB, Rifkin MD, D'Orazio SE. Ultrasonography: an alternative to x-ray-guided needle localization of nonpalpable breast masses. *Surgery* 1988;104:870-873.
- Yang SH, Yang KH, Li YP, et al. Breast conservation therapy for stage I or stage II breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol.* 2008;19:1039-1044.
- Smitt MC, Nowels K, Carlson RW, Jeffrey SS. Predictors of reexcision findings and recurrence after breast conservation. *Int J Radiation Biol Phys* 2003; 57(4):979-985.
- Freedman G, Fowble B, Hanlon A, Nicolaou N, Fein D, Hoffman J, Sigurdson E, Boraas M, Goldstein L. Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1999; 44:1005-1015.
- Leong C, Boyages J, Jayasinghe UW, Bilous M, Ung O, Chua B, Salisbury E, Wong AY. Effect of margins on ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy for lymph node-negative breast carcinoma. *Cancer.* 2004; 100:1823-1832.
- Anscher MS, Jones P, Prosnitz LR, Blackstock W, Hebert M, Reddick R, Tucker A, Dodge R, Leight G Jr, Iglehart JD, Rosenman J. Local failure and margin status in early-stage breast carcinoma treated with conservation surgery and radiation therapy. *Ann Surg.* 1993; 218:22-28.
- Ghossein NA, Alpert S, Barba J, Pressman P, Stacey P, Lorenz E, Shulman M, Sadarangani GJ. Breast cancer. Importance of adequate surgical excision prior to radiotherapy in the local control of breast cancer in patients treated conservatively. *Arch Surg.* 1992;127:411-415.
- Ooi CW, Serpell JW, Rodger A. Tumour involvement of the re-excision specimen following clear local excision of breast cancer with positive margins. *ANZ J Surg.* 2003;73:973-974.
- Jenkinson AD, Al-Mufti RA, Mohsen Y, Berry MJ, Wells C, Carpenter R. Does intraductal breast cancer spread in a segmental distribution? An analysis of residual tumour burden following segmental mastectomy using tumour bed biopsies. *Eur J Surg Oncol.* 2001; 27:21-25.
- Heimann R, Powers C, Halpem HJ, Michel AG, Ewing CA, Wyman B, Recant W, Weichselbaum RR. Breast preservation in stage I and II carcinoma of the breast. The University of Chicago experience. *Cancer.* 1996; 78:1722-1730.
- Solin LJ, Fowble BL, Schultz DJ, Goodman RL. The significance of the pathology margins of the tumor excision on the outcome of patients treated with definitive irradiation for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991; 21:521-522.
- Park CC, Mitsumori M, Nixon A, Recht A, Connolly J, Gelman R, Silver B, Hetelekidis S, Abner A, Harris JR, Schnitt SJ. Outcome at 8 years after breast conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol* 2000; 18:1668-1675.
- Dooley WC, Parker J. Understanding the mechanisms creating false positive lumpectomy margins. *Am J Surg* 2005; 190:606-608.
- Ohsumi S, Sakamoto G, Takashima S, Koyama H, Shin E, Suemasu K, Nishi T, Nakamura S, Iino Y, Iwase T, Ikeda T, Teramoto S, Fukutomi T, Komaki K, Sano M, Sugiyama K, Miyoshi K, Kamio T, Ogita M. Long-term results of breast-conserving treatment of early-stage breast cancer in Japanese Women from multicenter investigation. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33:61-67.
- Renton SC, Gazet JC, Ford HT, Corbishley C, Sutcliffe R. The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22:17-22.
- Pleijhuis RG, Graafland M, de Vries J, Bart J, de Jong JS, van Dam GM. Obtaining adequate surgical margins in breast-conserving therapy for patients with early-stage breast cancer: current modalities and future directions. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:2717-2730.
- Karni T, Pappo I, Sandbank J, Lavon O, Kent V, Spector R, Morgenstern S, Lelcuk S. A device for real-time, intraoperative margin assessment in breast-conservation surgery. *Am J Surg.* 2007;194:467-473.
- Allweis TM, Kaufman Z, Lelcuk S, Pappo I, Karni T, Schneebaum S, Spector R, Schindel A, Hershko D, Zilberman M, Sayfan J, Berlin Y, Hadary A, Olsha O, Paran H, Gutman M, Carmon M. A prospective, randomized, controlled, multicenter study of a real-time, intraoperative probe for positive margin detection in breast-conserving surgery. *Am J Surg.* 2008;196:483-489.
- Zacherl J, Scheuba C, Inhof M, Zacherl M, Langle F, Pokieser P, et al. Current value of intraoperative sonography during surgery for hepatic neoplasms. *World J Surg* 2002;26:550-554.
- Falconi M, Bettini R, Boninsegna L, Crippa S, Butturini G, Pederzoli P. Surgical strategy in the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *JOP.* 2006;7:150-156.
- Doerfler A, Cerantola Y, Meuwly JY, Lhermitte B, Bensadoun H, Jichlinski P. Ex vivo ultrasound control of resection margins during partial nephrectomy. *J Urol.* 2011;186:2188-2193.
- Shinoura N, Takahashi M, Yamada R. Delineation of brain tumor margins using intraoperative sononavigation: implications for tumor resection. *J Clin Ultrasound.* 2006;34:177-183.
- Kodama M, Khanal A, Habu M, Iwanaga K, Yoshioka I, Tanaka T, Morimoto Y, Tominaga K. Ultrasonography for intraoperative determination of tumor thickness and resection margin in tongue carcinomas. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68:1746-1752.
- Marhofer P, Harrop-Griffiths W, Kettner SC, Kirchmair L. Fifteen years of ultrasound guidance in regional anaesthesia: part 1. *Br J Anaesth.* 2010;104:538-546.
- Whitehouse PA, Baber Y, Brown G, Moskovic E, King DM, Gui GP. The use of ultrasound by breast surgeons in outpatients: an accurate extension of clinical diagnosis. *Eur J Surg Oncol.* 2001;27:611-616.
- Krekel NM, Lopes Cardozo AM, Muller S, Bergers E, Meijer S, van den Tol MP. Optimising surgical accuracy in palpable breast cancer with intra-operative breast ultrasound—feasibility and surgeons' learning curve. *Eur J Surg Oncol.* 2011;37:1044-50.
- Moore MM, Whitney LA, Cerilli L, Imbrie JZ, Bunch M, Simpson VB, Hanks JB. Intraoperative ultrasound is associated with clear lumpectomy margins for palpable infiltrating ductal carcinoma. *Ann Surg* 2001; 233:761-768.
- Krekel NM, Haloua MH, Lopes Cardozo AM, de Wit RH, Bosch AM, de Widt-Levert LM, Muller S, van der Veen H, Bergers E, de Lange de Klerk ES, Meijer S, van den Tol MP. Intraoperative ultrasound guidance for palpable breast cancer excision (COBALT trial): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:48-54.
- Eichler C, Hübner A, Zarghooni V, Thomas A, Gluz O, Stoff-Khalili M, Warm M. Intraoperative ultrasound: improved resection rates in breast-conserving surgery. *Anticancer Res* 2012; 32: 1051-56.
- Olsha O, Shemesh D, Carmon M, Sibiryk O, Abu Dalo R, Rivkin L, Ashkenazi I. Resection margins in ultrasound guided breast conserving surgery. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18:447-452.
- Fisher CS, Mushawah FA, Cyr AE, Gao F, Margenthaler JA. Ultrasound-guided lumpectomy for palpable breast cancers. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 3198-203.
- Davis KM, Hsu CH, Bouton ME, Wilhelmsen KL, Komenaka IK. Intraoperative ultrasound can decrease the re-excision lumpectomy rate in patients with palpable breast cancers. *Am Surg* 2011;77:720-725.
- Rahusen FD, Bremers AJ, Fabry HF, van Amerongen AH, Boom RP, Meijer S. Ultrasound-guided lumpectomy of nonpalpable breast cancer versus wire-guided resection: a randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol.* 2002;9:994-998.
- Ahmed M, Douek M. Intra-operative ultrasound versus wire-guided localization in the surgical management of non-palpable breast cancers: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;140:435-446.
- Krekel NM, Zonderhuis BM, Stockmann HB, et al. A comparison of three methods for nonpalpable breast cancer excision. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:109-115.
- Thompson M, Klimberg VS. Use of Ultrasound in Breast Surgery. *Surg Clin N Am* 2007;87: 469-484.
- Londero V, Zuiani C, Panozzo M, Linda A, Girometti R, Bazzocchi M. Surgical specimen ultrasound: is it able to predict the status of resection margins after breast-conserving surgery? *Breast.* 2010;19:532-537.



# DCIS סרטן שד לא חודרני

## פרופ' שלמה שניבאום

מנהל המרכז לבריאות השד, מנהל היחידה לכירורגיה מונחת איזוטופים, החטיבה הכירורגית המרכז הרפואי תל אביב, ע"ש סוראסקי, הפקולטה לרפואה ע"ש סקאלר אוניברסיטת תל אביב, יו"ר החברה הישראלית למחלות שד

שני מחקרים רנדומליים בדקו תוספת TAMOXIFEN - אחד בחולים שטופלו בניתוח וקרינה ואחד בכריתה בלבד. המחקר הראשון NASBP B27 השווה בין שתי קבוצות של חולות שעברו ניתוח וקרינה. קבוצה אחת טופלה בטמוקסיפן והקבוצה השנייה באינבו.

במעקב של 82 חודשים נמצא כי הוספת TAMOXIFEN הפחיתה את חזרת המחלה ב-31% ואת החזרה בשד הנגוע IBTR ב-47%. כאשר מצרפים את ההפחתה של 50% בשל קרינה, מקבלים הפחתה של 75% לעומת כריתה בלבד. המחקר לא הראה יתרון לחולות עם גידולים שהם ללא קולטנים לאסטרוגן ER-Negative [6].

המחקר השני, מחקר אנגלי, בדק הוספת TAMOXIFEN לחולות שעברו כריתה בלבד ללא קרינה, מחקר זה לא הראה יתרון למתן TAMOXIFEN בהפחתת IBTR [4].

ניתן לסכם כי ניתוח משמר שד הוא הטיפול המועדף כיום לטיפול ב-DCIS, למרות שמעולם לא נעשה מחקר המשווה בין כריתה שד לכריתה מקומית עם קרינה ב-DCIS, אבל מידע עכשווי מראה חיות ארוכות זמן עם כל אחת מהגישות.

### ניתוח משמר שד

בחולות העוברות ניתוח לשימור שד, לשולים ולגיל חשיבות לסיכוי החזרה. Wang וחבריו [7] בצעו מספר מחקרים מסוג Meta-analysis. המחקר הראשון הראה ששוליים נגועים הינם גורם משמעותי לחזרת המחלה. המחקר הראה שסכנת IBTR בחולות עם שוליים נגועים גבוהה פי 2.25 מאשר בחולות עם שוליים ללא גידול.

מחקר עדכני יותר מבוסס על סקירה של 21 מחקרים ונכללו בו 7564 חולות ו-1066

נעשו מספר ניסיונות להבין את מהלך המחלה של DCIS לפי המבנה או ה-Grade. המידע כיום הוא ש-DCIS חולק חלק מהשינויים הגנטיים של סרטן שד חודרני, אך סמנים שיחזו מעבר לסרטן חודרני, לא נמצאו.

### הטיפול בגידולים מסוג DCIS

חיות (השרדות) הקשורה בסרטן לנשים המאובחנות עם DCIS היא 95% ללא תלות בטיפול המקומי.

כריתה שד, כריתה משמרת שד עם קרינה או כריתה משמרת שד בלבד - כולם הוצעו כטיפול ב-DCIS. הטיפול המתאים נקבע לפי היקף המחלה, הסיכון לחזרה מקומית, לנטיית החולה לסיכון ותועלת כל טיפול.

מסטקטומיה היא טיפול מקובל ל-DCIS נרחב. אך כאשר המחלה פחות נרחבת ניתן לבצע כריתה מקומית עם שוליים נקיים עם תוצאות קוסמטיות מקובלות. לנשים עם DCIS ממוקד, הטיפול הוא כריתה מקומית או כריתה מקומית עם קרינה.

ארבעה מחקרים פרספקטיביים [2-5] השוו את שתי הגישות הללו ב-4,500 נשים. בכל המחקרים רוב הגידולים היו כאלו שהתגלו בממוגרפיה. תוצאות המחקרים הראו:

1. קרינה מפחיתה חזרת סרטן בשד ב-60% (50% חזרת מחלה באותו השד – IBTR Ipsilateral Breast Tumor Recurrence).
2. כ-50% מהחזרות לאחר כריתה בלבד הן של סרטן חודרני ו-50% של DCIS.
3. קרינה מפחיתה חזרה של DCIS וסרטן חודרני בערך ב-50%-80%.

הפחתה מתמידה ב-12 שנות המעקב של מתן קרינה לא הראתה יתרון של הארכת החיות לאלו שקיבלו קרינה וכן לא ניתן היה לזהות קבוצת חולות שאינן מרויחות מקרינה.

DCIS Intraductal Carcinoma - הינו סרטן שד לא חודרני. DCIS מוגדר כהתרבות לא מבוקרת של צינוריות החלב - ללא חדירה של קרום הבסיס של הצינוריות. מה שמבדיל את נגעי ה-DCIS מסרטן שד אינו מראה התאים, אלא מקומם האנטומי - הם עדיין תחומים על ידי קרום הבסיס של הצינוריות.

DCIS כולל בתוכו ספקטרום נרחב של מחלות, החל מנגעים בעלי דרגת התמיינות נמוכה - LOW GRADE - שאין בהם סיכון לחיים, עד לנגעים עם דרגת התמיינות גבוהה - HIGH GRADE - שיכולים להסתיר בתוכם מוקד של סרטן שד חודרני.

התהליך הוא רצף של שינויים תאיים - החל מהיפרפלזיה (ריבוי תאים) דרך היפרפלזיה אטיפית (ריבוי תאים וגם התחלת שינוי) ל-DCIS ולבסוף לסרטן שד חודרני עם פוטנציאל גרורתי [1].

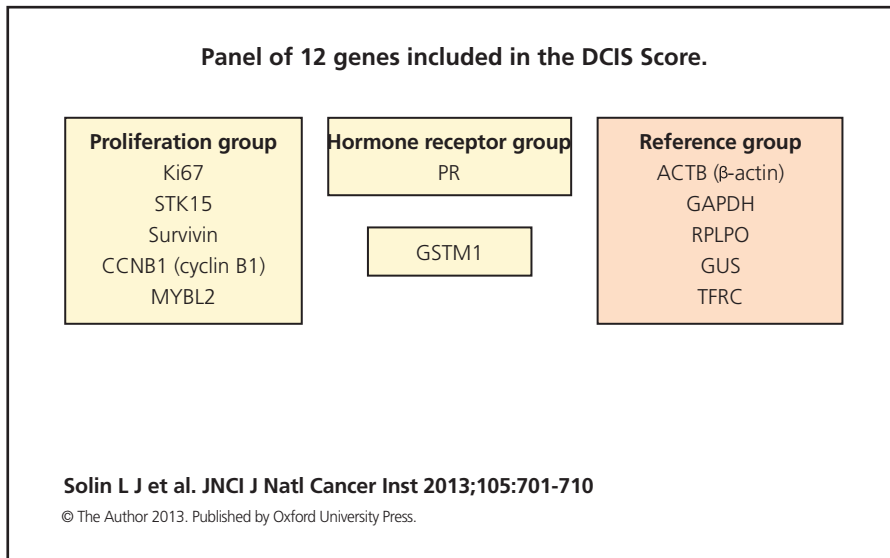
DCIS מאופיין בדרך כלל לפי מבנה ארכיטקטוני (התארגנות התאים בתוך הצנורות) PAPILLARY, CRIBRIFORM SOLID, MICROPAPILLARY, לפי דרגת ההתמיינות - GRADE - נמוך, בינוני, גבוה ולפי נוכחות או חסר של נמק מסוג COMEDO (כאשר התאים ממלאים את כל הצינורות).

לפני עידן השימוש בממוגרפיה בבדיקות סקר, DCIS היה מאובחן לעתים נדירות. היום הוא מהווה 25% מכלל סרטני השד המאובחנים בממוגרפיה. השכיחות הגבוהה נראית בנשים בגילאי 49 עד 69.

DCIS יכול להופיע כגוש נמוש, מחלת פאג'ט של הפטמה, ממצא מקרי בביופסיה וממצא ממוגרפי של גוש או הסתיידויות. כאשר הממצא השכיח כיום הוא הסתיידויות ממוגרפיות.



מדד לניבוי הסיכון לחזרת המחלה בקרב חולות סרטן שד עם גידולים מסוג DCIS (DCIS Score)



Solin Lj et al. A Multigene expression assay to predict local recurrence risk for ductal carcinoma in situ of the breast. J Natl Cancer Inst. 2013 May 15;105(10):701-10 [11]

IBTR. תוצאות מחקר זה הראו ששוליים נקיים הפחיתו את חזרת המחלה IBTR בחולות שעברו גם קרינה ב-OR=0.46 ובאלו שלא עברו קרינה ב-OR=0.34.

מחקר אחר שנעשה על ידי Dunne וחבריו [8] הראה ששוליים של 2 מ"מ מספקים. אך לעומתו מחקרו העדכני של Wang [7], מצא ששוליים נקיים מעל 10 מ"מ הם האופציה הטובה ביותר לחולים שעברו קרינה וגם לאלו שלא עברו קרינה. גורם נוסף לחזרה הוא גיל החולה. כאשר לחולות שגילן צעיר מ-40, סיכון גבוה יותר לחזרת מחלות בגיל מבוגר מ-40.

### קשרית הזקיף

במאגר מידע שכלל 10,946 חולות שעברו כריתת קשריות לימפה מ-1985-1991 ל-406 (3.6%) בלבד, היו גרורות בקשריות.

השימוש הנרחב בקשרית הזקיף לא פסח על חולות עם DCIS ומספר מחקרים מצאו שרוב הגרורות התגלו בעזרת אימונוהיסטוכימיה והיו מסוג תאי גידול בודדים או מיקרומטסטוזות. בשל סיבות אלו, נשאלת השאלה האם מוצדק לבצע את הניתוח.

תוצאות עדכניות משני המחקרים NASBP B-17, B-24 NASBP, הראו את שיעור החזרה בבית השחי בחולות עם DCIS. התוצאות הראו שלאחר ניתוח עם או בלי קרינה, סיכויי החזרה בבית השחי הם 0.83 ל-1000 שנות חולה, ולאחר ניתוח עם או בלי TAMOXIFEN - 0.36 ל-1000 שנות חולה. מספרים זעירים אלו אינם מצדיקים את השימוש בשיטה זו.

לעומת זאת רוב החוקרים מסכימים שניתוח זה מוצדק בחולה העוברת כריתת שד מכיוון שאפשרות זו אינה קיימת לאחר כריתת שד, כאשר מתגלה סרטן חודרני בבדיקה הפתולוגית לאחר הניתוח ובהתחשב בכך שכריתת שד מוגבלת לחולות עם מחלה נרחבת, הרי שהסיכוי למחלה חודרנית שלא הייתה ידועה קודם לכן גבוה יותר. התוויה נוספת לבדיקת קשרית הזקיף היא בחולות בהן הועלה החשד ל-microinvasion [1].

### התאמה אישית

הנטייה העדכנית ל-Tailoring התאמה אישית של טיפול לחולה, מאתגר אף את המטפלים בחולות עם DCIS, והשאלה האם כל החולות עם DCIS חייבות לעבור קרינה, מטרידה את המטפלים בחולות אלו. חוקרים במרכז לטיפול בסרטן MSKCC (Memorial Sloan Kettering) בניו יורק [9], פתחו נומוגרם במטרה לאפשר הערכה אישית של סיכויי חזרת המחלה. בשלב ראשון על ידי שימוש במחקר רב משתנים (Multivariate analysis) הצליחו החוקרים לזהות עשרה משתנים קליניים פתולוגיים עצמאיים לחיזוי חזרה (IBTR) בחולות עם DCIS. עשרת המשתנים הם: גיל האבחנה, סיפור משפחתי של סרטן שד, צורת גילוי (קליני או רדיולוגי), טיפול קרינתי נוסף, טיפול הורמונלי נוסף (Adjuvant Grade) דרגת גירעון Nuclear (Grade), נמק, שולי כריתה כירורגית, מספר הכריתות הכירורגיות ושנת הניתוח.

בעזרת חזאים אלו יצרו נומוגרם שבו ניתן להכניס את נתוני חולה עם DCIS. הנומוגרם מחשב את הסיכון של חולה עם DCIS לחזרה לאחר כריתה מקומית. התשובה הניתנת היא הסיכוי לחזרה ל-5 ו-10 שנים [גרף 1]. הנומוגרם התבסס על נתוני 1,681 חולות ונבדק על ידי 200 נוספות.

קבוצת חוקרים ממרכז הסרטן MD.Anderson [10] בדקה את ישימות הנומוגרם ב-794 חולות שנתחו על ידם. בבדיקת ישימות הנומוגרם לנתוני החולות נמצא הנומוגרם כלא מדויק בהשוואה לנתוני מאגר המידע שלהם (התאמה של 0.63). החוקרים מסבירים את סיבת אי ההתאמה בהבדלים בין שתי הקבוצות: הבדלים בשיעור החולות שקבלו קרינה - 75% לעומת 49%, והבדלים באורך זמן מעקב, כאשר בסך הכל החזרה ל-5 שנים הייתה של 5% ול-10 שנים - 7%.

המסקנה המתבקשת היא שלא ניתן להשתמש בנומוגרם לפני בדיקת התאמתו לקבוצת החולים של כל מוסד ומוסד.

### שיטות מולקולריות לחיזוי שימוש בקרינה

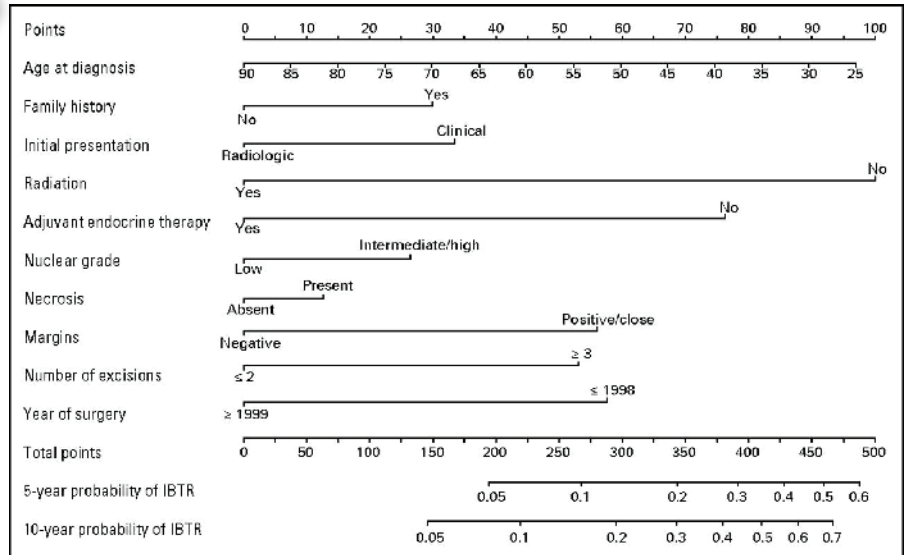
מכיוון ש-DCIS כולל בתוכו צורות פתולוגיות שונות, ביצוע פרופיל מולקולרי נראה כמבטיח לחיזוי חזרה. בדיקת Oncotype Dx. לסרטן שד, הינה בדיקה גנטית של DCIS. בדיקה זו מתבססת על 12 גנים: שבעה גנים שמתוכם חמישה גנים של פרוליפריציה, פרוגסטרוני-1-GSTM1, וחמישה גנים של בקרה



רשימת ספרות

- Virnig BA et al: Ductal carcinoma in situ of breast: A systematic review of incidence, treatment, and outcomes. J Natl Cancer Inst. 2010 Feb 3;102(3):170-8.
- Bijker N et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organization for Research and Treatment of Cancer Randomized Phase III Trial 10853 – A Study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. J Clin Oncol. 2006 Jul 20;24(21):3381-7.
- Fisher B et al. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update on the national surgical adjuvant breast and bowel project experience. Semin Oncol. 2001 Aug;28(4):400-18.
- Houghton J et al. Radiotherapy and tamoxifen in Women with completely excised ductal carcinoma in situ of the Breast in UK, Australia and New Zealand: randomized controlled trial. Lancet. 2003 Jul 12;362(9378):95-102.
- Holmberg L, et al. Absolute risk reduction for local recurrence after postoperative radiotherapy after resection for ductal carcinoma in situ of the breast. J Clin Oncol. 2008 Mar 10;26(8):1247-52.
- Fisher B, et al. Tamoxifen radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. J Clin Oncol. 2002 Oct 15;20(20):4141-9.
- Wang S et al. Network meta-analysis of margin threshold for women with ductal carcinoma in situ. J Natl Cancer Inst. 2012 Apr 4;104(7):507-16.
- Dunne Cet al. Effect of margin status on local recurrence after breast cancer conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. J Clin Oncol. 2009 Apr 1;27(10):1615-20.
- Rudloff U, et al. Nomogram for predicting the risk of local recurrence after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ. J Clin Oncol. 2010 Aug 10;28(23):3762-9.
- Yi met al. Evaluation of breast cancer nomogram for predicting risk of ipsilateral breast tumor recurrence in patients with ductal carcinoma in situ after local excision. J Clin Oncol. 2012 Feb 20;30(6):600-7.
- Solin Lj et al. A Multigene expression assay to predict local recurrence risk for ductal carcinoma in situ of the breast. J Natl Cancer Inst. 2013 May 15;105(10):701-10.

עשרה משתנים קליניים פתולוגיים, עצמאיים, לחיזוי IBTR בקרב חולות עם DCIS



Rudloff U, et al. Nomogram for predicting the risk of local recurrence after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ. J Clin Oncol. 2010 Aug 10;28(23):3762-9 [9]

לחזרה של סרטן חודרני של 12.3%, 3.7% מחקר בהתאמה לקבוצות הסיכון. 19.2% רב משתנים מצא את גודל הגידול, סטטוס הורמונלי ואת מדד DCIS Score כמשמעותיים בחיזוי חזרה של גידול בשד.

סיכום

השימוש בממוגרפיה כבדיקה לגילוי מוקדם של סרטן שד גרמה לעלייה משמעותית באבחון DCIS. הטיפול הכירורגי המקובל הוא כריתה עם שוליים נקיים. למרות שהתמותה מ-DCIS שטופל בדרך זו היא נמוכה, הרי הסיכוי לחזרה בשד (IBTR) ללא קרינה הוא של 30% ל-10 שנים. קרינה לאחר ניתוח נחשבת כטיפול המקובל לאחר ניתוח משמר שד, כאשר לחולות עם רצפטורים חיוביים לאסטרוגן ניתן בנוסף לקרינה גם TAMOXIFEN. ניתוח קשרית הזקיף אינו מקובל לחולות העוברות שימור שד, אלא רק לחולות העוברות כריתה שד.

כדי להתאים את הטיפול לחולה פותח נמוגרם בעזרתו ניתן לחשב את הסיכוי לחזרת המחלה לחמש ועשר שנים. לאחרונה פותחה בדיקה גנטית Oncotype DX המאפשרת הערכת הסיכון לחזרת הגידול בשד ללא קרינה.

(Reference). בעזרת נוסחה המתבססת עליהם פותח מדד מנבא סיכוי חזרת מחלה בחולות עם DCIS (DCIS Score).

Solin וחבריו [11] ביצעו בדיקת אימות של מבחן זה על מחקר E5194. מחקר זה היה מחקר רב מרכזי פרוספקטיבי שמטרתו הייתה לבדוק טיפול ניתוחי עם או בלי קרינה. המחקר כלל שתי קבוצות:

1. חולות עם גידול עם דרגת התמיינות נמוכה ובינונית וגודל גידול עד 2.5 ס"מ.
2. חולות עם דרגת התמיינות גבוהה וגודל גידול עד 1 ס"מ.

דרישת המחקר הייתה הימצאות של שולים נקיים של לפחות 3 מ"מ. במחקר השתתפו 670 חולות כאשר ל-327 חולות מתוכן נמצאה כמות רקמה מספקת לבדיקה הגנטית. חולות אלו הוו את הבסיס לבדיקת האימות. תוצאות בדיקת האימות הראו קשר סטטיסטי משמעותי בין DCIS Score וסיכוי לחזרת מחלה.

הסיכוי לחזרת סרטן שד כלשהו, בהתאם לקבוצות הסיכון של מדד ה-DCIS Score: סיכון נמוך, סיכון בינוני וסיכון גבוה ל-10 שנים היה 10.6%, 25.9%, 26.7% בהתאמה, וסיכוי



# ההיסטוריה של הטיפול האונקולוגי בסרטן השד מימי קדם

ד"ר פרידה ברק

מנהלת המכון האונקולוגי, המרכז הרפואי ע"ש ברזילי, אשקלון

## מבוא

סרטן השד מוכר למין האנושי כבר מימי קדם, והוא הוזכר כמעט בכל תקופה בהיסטוריה המתועדת. בניגוד לסוגי סרטן אחרים, פנימיים, סרטן השד היא מחלה חיצונית וגלויה יותר, כאשר הסימפטום העיקרי שלה (בשלבם המתקדמים של המחלה) הוא גוש בשד. לאורך ההיסטוריה, בולטים שני סוגי טיפול שהתפתחו עם השנים: הטיפול הכירורגי, שעבר שינויים אבולוציוניים רבים, והמצאת הכימותרפיה כגורם מסייע להליך הניתוח.

בעבר, הגיעו נשים רבות לרופאים בשלבים שונים של התפתחות מחלת הסרטן, החל מהשלב המוקדם וכלה בשלב המתקדם, ומסיבה זו תועדה ההיסטוריה של המחלה מתחילתה ועד סופה.

בתקופות עתיקות, כמו למשל בתקופת הנצרות העתיקה, בעיות בשד היו בגדר טאבו, והנושא כולו עורר מבוכה, ולכן אבחון המחלה היה נדיר יחסית, כמו גם אזכורה בספרות הרפואית (בכתבי העת).

בשלושים השנים האחרונות חל מהפך בתחום השיח על המחלה: הדיון אודות סרטן השד הוא דיון גלוי ופתוח, ונשים רבות שחלו, מעורבות כיום בהחלטות הטיפוליות של מחלתן. הסרט הוורוד שהפך לסמלה של המחלה, והומצא בשנות ה-90 של המאה הקודמת, מהווה, יותר מכל, את הסימן למהפכה זו.

## מצרים ויוון העתיקות

סרטן השד תועד לראשונה לפני למעלה מ-3,500 שנה, במצרים ויוון העתיקה.

פפירוסים עתיקים שהיו בשימוש במצרים, התגלו על ידי החוקרים אדווין סמית' (Edwin Smith) וג'ורג' אברס (George Ebers), ובהם תיאור מדויק אודות המחלה, המתייחס לגידולים גבשושיים בשדיים, לצד טענה כי המחלה אינה ניתנת לריפוי.

בשנת 460 לפנה"ס תיאר אבי הרפואה המערבית, היפוקרטס (Hippocrates), את סרטן השד כמחלה הומורלית (Humoral). הוא חילק את הגוף ל-4 ליחות: ליחה לבנה, ליחה דמית, מרה צהובה ומרה שחורה. היפוקרטס שייך את סרטן השד למרה שחורה, בשל העובדה כי הגידול בשלבי המתקדמים הופך לגושים שחורים מהם מופרש נוזל שחור ודם קרוש. היפוקרטס כינה זאת Karkinos, עקרב ביוונית, זאת מכיוון שהגידול המתקדם שולח זרועות ומראה דומה לסרטן.

בשנת 200 לספירה, הציע גלן (Galen), חוקר ממוצא יווני, תיאור דומה לסרטן, אולם, להבדיל מהיפוקרטס, הוא קבע כי קיים שוני בין הגידולים, המתבטא בכך שחלק מהגידולים מסוכנים יותר מגידולים אחרים. גלן הציע לטפל במחלה באמצעות תרופות שהיו אז בשימוש, דוגמת אופיום, שמן קיקיון (שמן קיק), ליקוריץ, גופרית ומשחות אחרות. בתקופתו של גלן, סרטן השד היה לרוב מחלה ממושטת ולכן טיפול באמצעות ניתוח, לא היווה אפשרות ריאלית ואף לא הוצע לחולות. במאות ה-17 וה-18 האמינו רופאים רבים (בהתבססם על התיאוריה של גלן) כי לא ניתן לטפל במחלה על ידי ניתוח.

## סרטן השד במאות ה-17 וה-18

במאה ה-17 התיאוריות של גלן אודות סרטן השד היו מקובלות למדי, אולם היו רופאים שחלקו על התיאוריות הללו, רופא צרפתי פרנסואה דה לה בואי סיליוס (Francois de la Boe Sylvius) החל לבחון, בשנת 1680, את התיאוריה ההומורלית של גלן: הוא שיער שסרטן הינו תוצר של תהליך כימי המתרחש בגוף אשר גורם לשינוי בחומציות של הלימפה. גם הרופא הפריזאי הנודע קלוד דשיאס גנדרון (Claude Deshaies) היה בין אלה שהתנגדו לתיאוריה הסיסטמית של גלן.

בשנת 1713 פיתח החוקר ברנרדינו ראמאזיני (Bernardino Ramazzini) תיאוריה, לפיה קיים קשר בין סרטן השד לבין היעדר פעילות מינית, כמו למשל בקרב נזירות. ראמאזיני טען, כי ללא פעילות מינית סדירה, איברי הרבייה, כולל השדיים, עלולים להירקב, ולכן המחלה עלולה להתפתח. מנגד, חוקר אחר מפרוסיה פרידריך הופמן (Friedrich Hoffman), סבר כי פעילות מינית מוגברת, עלולה לגרום לחסימה של דרכי הלימפה, וכתוצאה מכך להתפתחות של מחלת הסרטן.

נוסף למתואר לעיל, לאורך ההיסטוריה פותחו תאוריות שונות בנוגע לגורמים לסרטן השד: החל משתיית חלב חמוץ וקרוש, דרך מוגלה ודלקות בשדיים, דיכאון נפשי ואפילו אורח חיים מסויים עלול לגרום למחלה. כך למשל החוקר לורנס הייסטר (Lorenz Heister) גילה כבר אז כי נשים עקרות חשופות יותר לסרטן שד.



זאת), רק 13% מהן שרדו 30 שנה ללא מחלה; 57% נפטרו מסרטן, 24% מסיבות אחרות ו-6% מהנשים שביצעו ניתוח זה, נעלמו מהמעקב [11].

התוצאות הכושלות הוסברו על ידי מספר כירורגים כאינדיקציה להרחבת הניתוח. התוצאה של גישה זו באה לידי ביטוי בשנת 1950, אז בוצעו ניתוחים נרחבים יותר: Extended Radical Mastectomy. אולם, ממחקר רנדומלי, שהשווה בין שני סוגי הניתוחים, עלה כי הם לא נבדלו זה מזה בזמן שעבר עד לחזרת המחלה, וגם לא בזמן ההישרדות הכולל. תוצאות אלו העמידו בספק את נכונותה של השיטה הסופר רדיקלית, והעלו את השאלה, האם ניתן להשיג תוצאות מספקות על ידי ניתוח כריתת רדיקלי מצומצם כגון Radical Mastectomy (RM). בשנות ה-70 של המאה הקודמת, עלתה הפופולריות של שיטה זאת.

**MSM (Modified Simple mastectomy)**

שיטה זו מעלה שורה של אפשרויות ניתוחיות לביצוע כריתת שד, הכוללת כריתה של פסציה פקטורלית ומספר בלוטות לימפה. למרות שהתערבות כירורגית זו התרחקה מהעקרונות של הלסטד, הרי שמחקר השוואתי בין שתי הגישות לא הצביע על שוני ביניהן [12]. יתרה מזאת, 4 מחקרים, שהשוו בין שתי קבוצות: נשים שעברו ניתוח RM ונשים שעברו ניתוח שד מצומצם יותר, MSM בשילוב של טיפול קרינתי, לא מצאו הבדל בהישרדות בין שתי האוכלוסיות.

מכאן נסללה הדרך לניתוחים משמרי שד. במחקר ראשוני, הולנד וחבריו (Holland & co-authors) ביקשו לקיים מספר תנאים: הגידול מסוקם, ניתן לכריתה יחד עם שוליים של רקמה בריאה ברוחב של 2 ס"מ לפחות, התבצעה בדיקה היסטופתולוגית של לפחות 20 בלוקים עם שוליים נקיים מגידול, ותנאי נוסף - התוצאה הקוסמטית מספקת (ללא שינוי בגודל ובצורה, בהשוואה בין שני השדיים) [13].

כירורג מבית החולים הניו-יורקי Memorial Hospital, את סטנדרט הטיפול במחלה לתקופה של כ-150 השנים הבאות: ניתוח כריתת שד רדיקלי, בהתבסס על ההנחה לפיה מחלת הסרטן בשלב הראשוני היא מקומית, ובהמשך היא מתפשטת דרך כלי לימפה לכיוון בלוטות הלימפה, ומשם מגיעה לאיברים פנימיים.

ד"ר הלסטד המליץ על ניתוח המכונה One Block (גוש אחד), בשל הכריתה הנרחבת המתבצעת במהלכו, הכוללת כריתת שד והסרת בלוטות לימפה עם חלק מרקמות החזה ובית השחי, וכן הסרת רקמות העור באזור הנגוע. גישה זו התבססה על הסברה, כי בזמן הניתוח מתפזרים תאים סרטניים לתוך מחזור הלימפה, ולכן יש למחוק את כל הרקמות כגוש אחד. שיטת טיפול זו שיפרה את תוחלת החיים של החולות, ובחלק מהמקרים אף מנעה את התפשטות המחלה [7-10].

**לניתוח זה היו שני יתרונות עיקריים:**

באופן טכני, ניתן היה לטפל במרבית החולות (כולל נשים עם מחלה מתקדמת) באמצעות ניתוח. הניתוח אפשר בקרה מקומית טובה, ולכן כריתה רדיקלית הפכה לעמוד התווך של הטיפול הראשוני בסרטן שד לתקופה שנמשכה למעלה מ-5 עשורים במאה ה-20. אולם, עד מהרה התברר, כי למרות שכריתה רדיקלית סייעה למטופלות לשרוד זמן רב יותר, במיוחד אם הניתוח בוצע בשלבים מוקדמים של המחלה, חולות רבות סירבו לעבור ניתוח כזה בעקבות העיוותים הגופניים שעלולים להיווצר אחריו: עיוות דופן בית החזה, היווצרות לימפאדמה קשה בשל הסרת בלוטות לימפה רבות, וכאבים. בנוסף לכך, התברר כי אצל אחוז לא מבוטל של נשים, ישנה הישנות של המחלה במהלך 30 שנות המעקב. מניתוח נתונים של 1,640 נשים שנותחו בבית החולים Memorial Hospital בין השנים 1940-1943, התקבלו התוצאות הבאות: מתוך 1,458 נשים, המהוות 89% מכלל הנשים שנותחו לפי שיטת הלסטד (הקרויה על שם הרופא שפיתח צורת טיפול

בימי הביניים ה"חשוכים" חל איסור מוחלט לבצע התערבויות כירורגיות בגלוי (פרט לעקירת שיניים אצל ספרים). בתקופת הרנסנס, במאות ה-16 וה-17, התפתח הידע באנטומיה ובפיזיולוגיה, ובעקבות כך התפתחו ניסיונות טיפול בבעיות שונות בכלל ובסרטן השד בפרט, באמצעות הכירורגיה.

בשנת 1757, הנרי לה דראן (Henri Le Dran) רופא צרפתי נודע, הציג תיאוריה, לפיה הגידול הסרטני מתפשט בגוף. הוא אף הניח שמחלת הסרטן היא מחלה סיסטמית ולא רק מקומית, והציע לבצע הסרה כירורגית של הסרטן בשד, יחד עם הסרת בלוטות לימפה "מזוהמות" מבית השחי. לה דראן האמין שפעולות אלה יסייעו בטיפול כנגד המחלה.

חוקר צרפתי אחר, קלוד-ניקולאס לה קאט (Claude-Nicolas Le Cat) טען אף הוא שההתערבות הכירורגית היא הגישה היחידה והמשמעותית לטיפול בסרטן השד. גישה זו הייתה מקובלת עד אמצע המאה ה-20, והיא אף הובילה לשיטת טיפול חדשה - כריתה רחבה ורדיקלית של השד כולל השרירים, הפסציות, בלוטות הלימפה מבית השחי והמדיאסטינום, ולעיתים אפילו הצלעות [1-4].

בשנת 1867 חל מפנה נוסף במחקר אודות סרטן השד, כאשר כירורג בריטי צ'רלס מור (Charles H. Moore) מבית החולים Middlesex Hospital (אחד מבתי החולים הנודעים בלונדון), הניח שההישנות המקומית בשד נגרמת בשל פיזור תאים במיטת הגידול במהלך הניתוח [5-6].

**המאה ה-19 והמאה ה-20**

עם התפתחות הטכנולוגיה, זמינות חומרי החיטוי וההרדמה, האפשרות לתת עירוי דם וכולי, הפכו הניתוחים להסרת גידולים בשד לשכיחים למדי, ובהתאם לכך נצפה שיפור בהישרדות החולות.

בסוף המאה ה-18, תחילת המאה ה-19, קבע ד"ר ויליאם הלסטד (William Halsted), רופא



## רשימת ספרות

1. Encyclopaedia Britannica [Internet]. Chicago: Encyclopaedia Britannica Inc; 2014. Available from: <http://www.britannica.com>
2. Lyons AS, Petrucelli R. Medicine: an illustrated history. Hardcover. New York: Harry N. Abrams; 1978.
3. Shimkin MB. Contrary to nature: cancer. DHEW Publication (NIH) 76-720. Washington: US Department of Health and Human Services; 1976.
4. Mukherjee S. The emperor of all maladies: a biography of cancer. New York: Scribner; 2010.
5. Moore CH. The antecedents of cancer and the localisation of disease. Br Med J. 1866 Apr 21;1(277):406-7.
6. Bloom HJ, Richardson WW, Harries EJ. Natural history of untreated breast cancer (1805-1933). Comparison of untreated and treated cases according to histological grade of malignancy. Br Med J. 1962 Jul 28;2(5299):213-21.
7. Henderson IC, Canellos GP. Cancer of the breast: the past decade (second of two parts). N Engl J Med. 1980 Jan 10;302(2):78-90.
8. Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. Ann Surg. 1894 Nov;20(5):497-555.
9. Halsted WS. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. Ann Surg. 1907 Jul;46(1):1-19.
10. Halsted WS. A clinical and histological study of certain adenocarcinomata of the breast: and a brief consideration of the supraclavicular operation and of the results of operations for cancer of the breast from 1889 to 1898 at the Johns Hopkins Hospital. Ann Surg. 1898 Nov;28(5):557-76.
11. Adair F, Berg J, Joubert L, Robbins GF. Long-term followup of breast cancer patients: the 30-year report. Cancer. 1974 Apr;33(4):1145-50.
12. Maddox WA, Carpenter JT Jr, et al. Does radical mastectomy still have a place in the treatment of primary operable breast cancer? Arch Surg. 1987 Nov;122(11):1317-20.
13. Holland R, Veling SH, et al. Histologic multifocality of Tis, T1-2
14. breast carcinomas: Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. Cancer. 1985 Sep 1;56(5):979-90.
15. Holland R, Connolly JL, et al. The presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlates
16. with prominent residual disease in the remainder of the breast. J Clin Oncol. 1990 Jan;8(1):113-8.
17. Cote RJ, Rosen PP, et al. Monoclonal antibodies detect occult breast carcinoma metastases in the bone marrow of patients with early stage disease. Am J Surg Pathol. 1988 May;12(5):333-40.

מספר ההישגיות המקומיות שיקף את האופי הרב-מוקדי של סרטן השד הפולשני ואת העובדה שיש לקחת בחשבון את הביולוגיה של הגידול ברצינות הראויה, גם עבור גידולים לא חודרניים מסוג DCIS [14].

היום ברור לנו שמחלה זו היא מחלה ממושטת מיקרוסקופית משלבי ההתפתחות המוקדמים שלה [15].

ההתפתחויות הטכנולוגיות, השיפור בדיוק בדיקת הממוגרפיה, השימוש ב-MRI, שילוב שיטות מתקדמות של טיפולי קרינה והוספתם של טיפולים סיסטמיים הכוללים תרופות כימותרפיות מתקדמות, הרומנותרפיה וטיפולים מכווני מטרה מולקולריים, כל אלה שינו את השיטה והגישה - ובהתאם לכך, את התוצאה.

## Breast cancer

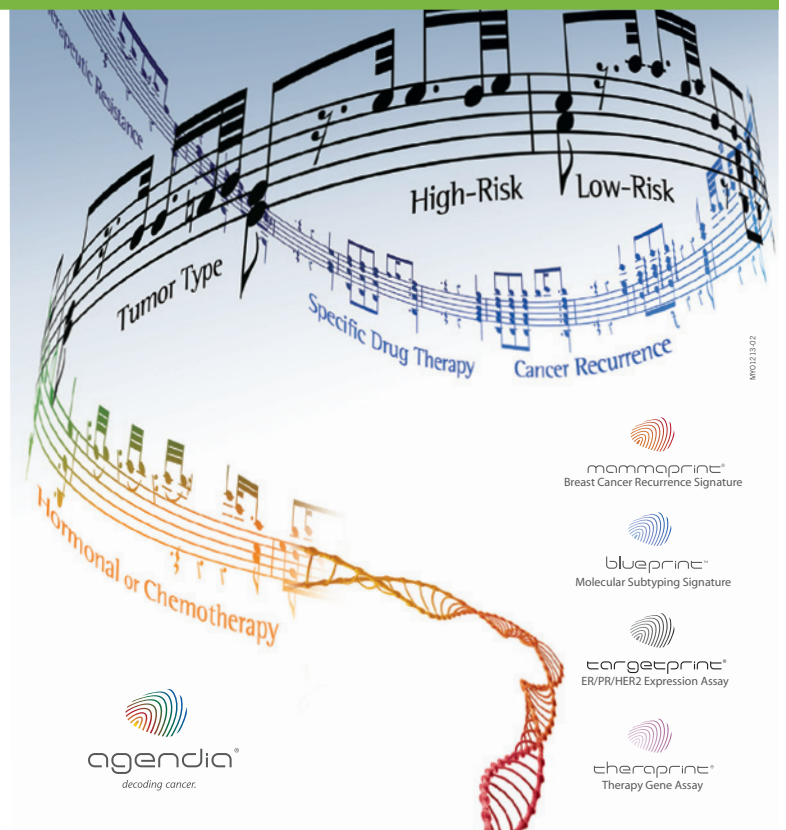
Medison  
Oncology

# MammaPrint

70 - Gene Breast Cancer Profile  
Prognostic and Predictive  
Tumor Analysis

**SYMPHONY™**  
Personalized Breast Cancer Genomic Profile.

**MEDISON**  
Delivering innovative healthcare



**mammaprime™**  
Breast Cancer Recurrence Signature

**blueprint™**  
Molecular Subtyping Signature

**targetprint™**  
ER/PR/HER2 Expression Assay

**theraprime™**  
Therapy Gene Assay

**agendia®**  
decoding cancer.





# סרטן השד מסוג Triple Negative

ד"ר רינת ירושלמי

היחידה לאונקולוגיה של השד, מרכז דוידוף, מרכז רפואי רבין - קמפוס בילינסון, פתח תקווה

הסטנדרטי- גם כאן התוצאה אינה חד משמעית. שלושה מחקרים בדקו תוספת של הטיפול הביולוגי בוואסיזומאב (Bevacizumab), המכונה ישירות לכלי הדם של הגידול: מחקר גרמני הצביע על יתרון בתוספת זו לטיפול הרגיל, ואילו שניים אחרים שללו זאת.

במסגרת הנסיונות לשפר את שיעורי נסיגת המחלה לפני הניתוח, נוסתה גם הגישה המבוססת על התאמת הפרוטוקול הכימי במהלך הטיפול, בהתאם לתגובת הגידול לטיפול. המחקר גילה שני ממצאים חשובים: האחד, תגובה ברורה שנצפית זמן קצר לאחר תחילת הטיפול (במהלך שני המחזורים הראשונים של הטיפול), מנבאת רווח משמעותי מהטיפול כולו. הממצא השני: אין יתרון משמעותי בהחלפת הטיפול הראשוני אצל נשים אשר המחלה לא נסוגה אצלן בעקבות הטיפול.

## סרטן שד בשלב גרורתי

לכל תת-סוג של סרטן השד יש ביטוי שונה גם כאשר המחלה הופכת לגרורתית (שלב 4 בסרטן השד). האזורים הראשונים לחזרת המחלה משתנים בהתאם לתת-סוג של סרטן השד. הגרורות יכולות להופיע בשד עצמו, בעצמות או באיברים פנימיים כמו כבד, ריאות, שערי ריאות, המוח ועוד. גידול מסוג Triple Negative נוטה לחזור קודם באיברים הפנימיים [4].

כיון שסרטן שד גרורתי מסוג Triple Negative אינו ניתן (לרוב) לריפוי, חוקרים רבים בעולם התגייסו למציאת תרופות חדשות למחלה ספציפית זו. התרופות הקיימות כיום ניתנות להארכת חייה של החולה, תוך שמירה על איכות חיים טובה, ככל שניתן.

מחקרים שבדקו אם תרופות הפוגעות בכלי דם יעילות כנגד גידולים מסוג Triple Negative,

השכנות (במצב כזה על פי רוב לא מתוכנן ניתוח). המצב השכיח ביותר הנו פנייה של המטופלת לאונקולוג לאחר הניתוח במטרה לדון באסטרטגיה הטיפולית, שתמנע את חזרת המחלה. הטיפול שניתן לאחר הניתוח כרוך לרוב בטיפול כימי, הכולל מתן תרופות כימיות מסוג אנתרציקלינים וטקסנים. לטיפול בקרינה תפקיד חשוב בהפחתת שיעורי הישנות המחלה הן במצב בו הגידול אובחן בשלב מוקדם, והן במצבים בהם הגידול היה גדול עד כדי צורך בכריתת שד.

לעיתים בשל היקף הגידול או במצבים בהם יש צורך להתחיל מיד בטיפול הסיסטמי עוד לפני ניתוח, יינתן למטופלת (על פי שיקול הצוות המטפל) טיפול טרום-ניתוחי. הטיפול מכונה בשפה המקצועית טיפול ניאו-אדג'ובנט.

מחקר National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-40 בדק אם תוספת של תרופות אנטי גידוליות כמו גמציטבין (Gemcitabine) או קפצטבין (Capecitabine) לטיפול הסטנדרטי, הכולל מתן תרופות כימיות מסוג אנתרציקלינים וטקסנים, תעלה את שיעור נסיגת המחלה בשד. למרבה האכזבה לא נצפה רווח כלשהו מתוספת זו.

מספר מחקרים פרוספקטיביים, שבדקו את אופן הטיפול וסוגי התרופות, רמזו שיייתכן שתוספת של תרופות ממשפחת הפלטינום תשפר את התגובה לטיפול. המחקרים השוו בין טיפול סטנדרטי בתוספת קרבופלטין (Carboplatin) לטיפול סטנדרטי ללא תוספת זו. שני מחקרים הצביעו על יתרון במתן התוספת, ואילו מחקר אחר לא מצא תועלת בהוספת הקרבופלטין לטיפול המקובל [3].

נבדקה תוספת של טיפול ביולוגי לטיפול

סרטן השד מחולק למספר תתי סוגים, ביניהם הסוג המכונה Triple Negative ('השילוש השלילי'), המהווה כ-15% ממקרי סרטן השד. מחלה זו, המתגלה פעמים רבות בבדיקות שגרתיות, מתאפיינת בהיעדר קולטנים לאסטרוגן, לפרוגסטרון ובהיעדר קולטנים מסוג HER2. כמו כן מתאפיינת המחלה בדרגת התמיינות גבוהה (High Grade) בשל קצב החלוקה המהיר של התאים [1]. מאפיין נוסף הוא השיעור הגבוה של חזרת המחלה בסמיכות יחסית לזמן האבחנה. הגרורות הראשונות יופיעו באברים כמו הכבד והריאות. חוקרים שונים מצאו, כי המחלה מופיעה בשכיחות גבוהה יותר בקרב נשאות המוטציה בגן BRCA, ובמיוחד בנשאות המוטציה BRCA1.

מרבית מקרי ה-Triple Negative שייכים לתת קבוצה של סרטן השד, המכונה Basal-Like. קבוצה זו מאופיינת על ידי חותם גנטי הכולל ציטוקרטין 5/6 וביטוי גבוה של גנים הקשורים לשגשוג התאים. במחקרים שהתמקדו בגנים העלולים לגרום לסרטן השד נמצא כי בגידולים מסוג Basal-Like מתרחשים שינויים במספר מסלולים תוך-תאיים כגון אלו של TP53, PIK3CA/P13N, RB1 ועוד רבים אחרים. החוקרים Lehmann וחבריו בדקו את הפרופיל הגנטי של 587 נשים שחלו בסרטן השד מסוג Triple Negative ומצאו שישה תתי-סוגים השייכים לקבוצה זו, כאשר לכל אחד מהם מאפיינים ייחודיים וסיכויי החלמה שונים [2].

## הפנייה לאונקולוג תיעשה באחד מהשלבים הבאים:

1. לפני הניתוח - אז יוצע לאשה (לעיתים) טיפול טרום ניתוחי בהתאם למצב הגידול.
2. לאחר הניתוח - במהלכו הוסר הגידול הסרטני.
3. במצב של מחלה גרורתית - קרי, המחלה התפשטה מעבר לשד ולבלוטות הלימפה



## רשימת ספרות

1. Rao C, Shetty J, Prasad KH. Immunohistochemical profile and morphology in triple - negative breast cancers. Rao et al. J Clin Diagn Res. 2013 Jul;7(7):1361-5. Epub 2013 May 28.
2. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, et al. Identification of human triple negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. J Clin Invest. 2011 Jul;121(7):2750-67 Lehmann B.D. et al. The journal of clinical investigation 2011, 121, 2750-2767.
3. Ademuyiwa FO, Ellis MJ, Ma CX. Neoadjuvant therapy in operable breast cancer: application to triple negative breast cancer. Ademuyiwa FO et al. J Oncol. 2013;2013:219869. Epub 2013 Aug 1.
4. Yerushalmi R, Woods R, Kennecke H, Speers C, Knowling M, Gelmon K. Patterns of relapse in breast cancer: changes over time. Yerushalmi R. et al , Breast Cancer Res Treat. 2010 Apr;120(3):753-9 Breast cancer res and treat. 2010:120. 753-759.. Epub 2009 Aug 22.
5. Mahamodhossen YA, Liu W, Rong-Rong Z. Triple-negative breast cancer: new perspectives for novel therapies. Mahamodhossen Y.A. et al. Med Oncol 2013; 30, 1-6 Med Oncol. 2013;30(3):653. Epub 2013 Jul 4.
6. Andres CK et al. The management of early-stage and metastatic triple-negative breast cancer: a review. Andres CK et al. Hematol Oncol Clin North Am. 2013 Aug;27(4):737-749. Epub 2013 Jun 18.

התא המשתתפים במסלול זה הינם בעלי תפקיד קריטי בשימור האיזון בין שגשוג התא, התמיינותו ומותו. מכאן חשיבותה של המערכת בהתפתחות גידול סרטני, ומשום כך נבדקות בימים אלה תרופות שתפקידן להתערב במסלול ה-Notch [5-6].

דרך נסיונית נוספת לטיפול בגידולי סרטן שד מסוג Triple Negative, הנה באמצעות פיתוח חיסונים המשלבים ידע על מערכת החיסון ושימוש בוורוסים מוכרים. נכון לשעה זו, המחקרים המתמקדים בנושא זה נמצאים בשלבים הראשונים בלבד.

### סיכום

סרטן שד מסוג Triple Negative מהווה כיום את אחד האתגרים הגדולים ביותר עבור החוקרים, כאשר המטרה העומדת לנגד עיניהם היא מתן טיפול מיטבי לנשים שחלו במחלה זו. נראה כי המשך חקר תתי-הסוגים השונים של המחלה, בשילוב פיתוח תרופות מכוונות מטרה, יאפשרו טיפול טוב יותר בעתיד הקרוב.

הראו תוצאות מעודדות. דוגמה לכך מהווה אנאליזה שכללה שלוש עבודות בפאזה שלישית, בהן נבדק שימוש בטיפול בתרופה ביולוגית בוואסיזומאב (Bevacizumab), בשילוב עם טיפול כימי בקו ראשון. תוצאות המחקרים הראו שיפור בשליטה במחלה למספר חודשים, אולם לא היה שיפור בהשרדות. שימוש בתרופות נוספות כמו מעכבי פארפ (PARP) ומעכבי אם-תור (mTOR) הביא עמו תקוות חדשות, אך אלה טרם התממשו (אלא אם כן מדובר בנשאות BRCA).

מדענים העוסקים בסרטן השד מייחסים חשיבות רבה לאבחנה בין תתי-הסוג השונים ואיתור מטרות לתרופות חדשות, המאפיינות את הסוגים השונים של המחלה. קולטן הלפטין (Leptin) שהנו הורמון המיוצר ברקמת השומן, נחשב על ידי חלק מהחוקרים כאתר מטרה לטיפול במחלה זו.

מערכת ה-Notch מהווה אף היא תחום מחקר עבור המדענים: זאת מכיוון שחלבוני



# גידולי שד שמבטאים יתר HER2

## ד"ר אלה עברון

מנהלת יחידת סרטן השד, המכון האונקולוגי, אסף הרופא

### מבוא

במהלך שנות השמונים של המאה הקודמת הבחינו החוקרים בתת - קבוצה של סרטני השד בהם יש ביטוי יתר של קולטן מסוג Her2 על דופן התא, כתוצאה מהכפלות של הגן ברמת ה-DNA. קולטן זה שייך למשפחת קולטנים הקרויה Epidermal Growth Factor Receptors - קולטנים שמעוגנים בממברנת התא בעלי מרכיב חוץ-תאי, מרכיב שעובר בממברנה ומרכיב תוך-תאי שמעביר אותות לחלוקת התא כאשר הקולטן מופעל. ישנם ארבעה חברים במשפחה זו, שיכולים לחבור לבן זוג זהה או אחר מהמשפחה, וכך לגרום להפעלת הקולטן ולהעביר לתא אותות להתמרה סרטנית, התחלקות והתרבות. נמצא שכ- 20% מגידולי השד מבטאים בעודף את הרצפטור ל-Her2, והם נוטים יותר להישנות והתפשטות, ומגיבים פחות לטיפול האנטי-אסטרוגני [1, 2].

### תרופות מכוונות מטרה

פיתוח תרופות מכוונות מטרה (כנגד HER2) הביא להתקדמות ניכרת בטיפול בגידולים אלה, הן בשלבים מוקדמים של המחלה והן כאשר מדובר במחלה גרורתית.

התרופה הראשונה שפותחה כנגד HER2 היא **טרסטוזומב** (Trastuzumab - Herceptin) - נוגדן מונוקלונלי כנגד המרכיב החוץ-תאי של HER2. בשנת 2001 פורסם לראשונה מחקר שהשווה מתן טרסטוזומב בשילוב עם כימותרפיה לעומת כימותרפיה בלבד, לטיפול בחולות סרטן שד גרורתית, עם ביטוי יתר של HER2.

התוספת של טרסטוזומב לכימותרפיה האריכה את הישרדות החולות ב-9 חודשים - הישג יוצא דופן בטיפול בסרטן שד גרורתית.

נוסף על כך נמצא כי 'פרופיל הרעילות' של התרופה מתון יחסית. אצל כ-4% מהחולות נצפתה רעילות לבבית אולם ברוב המקרים התופעה הייתה הפיכה, למעט במקרים בהם החולות קיבלו בנוסף גם אדריאמיצין (Adriamycin), שגרמה להחמרה ברעילות [3].

טרסטוזומב היווה פריצת דרך בטיפול בסרטן שד ופתח את העידן של טיפולים ממוקדי מטרה באמצעות נוגדנים ספציפיים. בהמשך התברר כי יש צורך לדכא את מסלול ה-HER2 גם לאחר התקדמות המחלה על ידי טיפול משולב בכימותרפיה וטרסטוזומב. בנוסף הסתבר כי השילוב בין טרסטוזומב לכימותרפיה (שונה), בקו טיפול שני למחלה גרורתית, יעיל למדי (המשך הטיפול עם טרסטוזומב גם בקו שני אושר בסל הבריאות).

תרופה נוספת שפותחה כנגד HER2 היא **טייקרב** (Tykerb- Lapatinib), שנקשרת לחלקו התוך-תאי של הקולטן ומונעת את פעילותו. נמצא שהשילוב של לפטיניב עם תרופה כימית מסוג קסלודה (Xeloda) יעיל יותר ממתן קסלודה בלבד לחולות שמחלתן התקדמה תוך כדי טיפול בטרסטוזומב וכימותרפיה [4]. גם משלב זה אושר לשימוש במסגרת סל התרופות בישראל.

בשנת 2005 פורסמו תוצאות של מספר עבודות אשר בדקו את השילוב של טרסטוזומב עם כימותרפיה בטיפול המשלים בחולות סרטן שד מוקדם (ללא גרורות מרוחקות), שמתבטא בעודף HER2. גם במקרים אלו התוספת של טרסטוזומב לכימותרפיה שיפרה מאוד את התוצאות והורידה את שיעור הישנות המחלה בכ-50% נוספים בהשוואה לכימותרפיה בלבד [5]. הטיפול המשלים בטרסטוזומב ניתן למשך

שנה, והוא כולל את התקופה בה הוא ניתן בשילוב עם כימותרפיה. גם אצל חולות שמקבלות טיפול ניאו-אדג'ובנטי, לפני ניתוח, השילוב של טרסטוזומב עם כימותרפיה הביא לשיפור ניכר בתגובה, ואף גרם להחלמה מלאה מהמחלה הן בשד והן בבלוטות בקרב 40%-50% מהחולות. בעקבות תוצאות אלה נכנס טרסטוזומב לשימוש נרחב בעולם המערבי והביא לשיפור משמעותי במהלך המחלה של החולות בתת - קבוצה זו.

הטיפול בסרטן השד עם ביטוי יתר של HER2 ממשיך להתקדם, ולאחרונה הוצגו תוצאותיו של מחקר נוסף (קליאופטרה), שבדק את התוספת של **פרטוזומב** (Pertuzumab - פרג'טה-Prejeta) לכימותרפיה וטרסטוזומב, אצל חולות עם מחלה גרורתית חיובית לקולטן HER2 [6]. פרטוזומב הנו נוגדן/חד שבטי מונוקלונלי, שמכוון לחלקו החוץ-תאי של הקולטן ומונע יצירת זוגות (דימריזציה) של HER2 עם קולטנים אחרים מהקבוצה. נמצא שהתוספת של פרטוזומב למשלב של טרסטוזומב וכימותרפיה האריכה את הזמן עד להתקדמות המחלה בשישה חודשים נוספים, הביאה לשיפור בהישרדות של החולות, לא הגבירה את רעילות הטיפול ולא העלתה את שיעורי הפגיעה בלב.

התרופה נרשמה במנהל המזון והתרופות האמריקאי (FDA) ולאחרונה נכנסה לסל הבריאות בישראל. כעת נבדקת התועלת של פרטוזומב במחלה מוקדמת במחקר בינלאומי גדול (אפיניטי) בו משתתפים גם מרכזים ישראלים.

**קדסילה** (TDM-1 Kadcylla) היא תרופה חדשה נוספת כנגד HER2. מפתחי התרופה חיברו לטרסטוזומב תרופה כימותרפית ציטוטוקסית, אשר משתחררת בתוך התא הסרטני לאחר



שמבטאים HER2 בעודף. ואכן, חולות אלה, שמחלתן נחשבה אלימה יותר בעבר, מקבלות כעת מגוון טיפולים שיעילותם הביאה לשיפור ניכר במצבן. אחת הבעיות הבערות של החולות הן התפתחות גרורות למוח ולמערכת העצבים המרכזית, שחדירים פחות לכימותרפיה ולנוגדנים המונוקלונליים/החד שבטיים. אנו מקווים שפיתוח תרופות שחודרות למוח כמו גם שילוב של מספר תרופות "מכוונות מטרה" כנגד הקולטן HER2 יוכל בעתיד לייצר את התוספת של הכימותרפיה ולהביא לריפוי של חולות רבות הנמנות על קבוצה זו.

שטרסטוזומב נקשר ו"הוביל" אותה למטרה. באופן זה מגיע אל תאי הגידול ריכוז גבוה במיוחד של התרופה בהשוואה לאזורים אחרים בגוף. נמצא שמתן TDM-1 יעיל יותר מהשילוב של קסלודה עם לפטיניב לטיפול בחולות שמחלתן התקדמה תחת טיפול בטרסטוזומב וכימותרפיה [7]. יתרונה של התרופה מתבטא בתופעות לוואי מעטות יחסית.

## סיכום

כפי שמתואר לעיל, ניכרת התקדמות רבה בהבנה ובטיפול בנשים שסובלות מגידולי שד

## American Society of Clinical Oncology - Choosing Wisely®

### ASCO's Top Five list in oncology 2012

- Don't use cancer-directed therapy for patients with solid tumors with the following characteristics: low performance status (3 or 4), no benefit from prior evidence-based interventions, not eligible for a clinical trial, and no strong evidence supporting the clinical value of further anticancer treatment.
- Don't perform PET, CT, and radionuclide bone scans in the staging of early prostate cancer at low risk for metastasis.
- Don't perform PET, CT, and radionuclide bone scans in the staging of early breast cancer at low risk for metastasis.
- Don't perform surveillance testing (biomarkers) or imaging (PET, CT, and radionuclide bone scans) for asymptomatic individuals who have been treated for breast cancer with curative intent.
- Don't use white cell stimulating factors for primary prevention of febrile neutropenia for patients with less than 20% risk for this complication.

### ASCO's Top Five list in oncology 2013

- Don't give patients starting on a chemotherapy regimen that has a low or moderate risk of causing nausea and vomiting antiemetic drugs intended for use with a regimen that has a high risk of causing nausea and vomiting.
- Don't use combination chemotherapy (multiple drugs) instead of chemotherapy with one drug when treating an individual for metastatic breast cancer unless the patient needs a rapid response to relieve tumor-related symptoms.
- Avoid using PET or PET-CT scanning as part of routine follow-up care to monitor for a cancer recurrence in asymptomatic patients who have finished initial treatment to eliminate the cancer unless there is high-level evidence that such imaging will change the outcome.
- Don't perform PSA testing for prostate cancer screening in men with no symptoms of the disease when they are expected to live less than 10 years.
- Don't use a targeted therapy intended for use against a specific genetic aberration unless a patient's tumor cells have a specific biomarker that predicts an effective response to the targeted therapy.

## רשימת ספרות

1. Figueroa-Magalhaes MC, et al. Treatment of HER2-positive breast cancer. *Breast*. 2014; 23(2):128-136.
2. Slamon DJ, et al. Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987; 235(4785):177-182.
3. Slamon DJ, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001; 344(11):783-792.
4. Geyer CE, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355(26):2733-2743.
5. Baselga J et al. Adjuvant trastuzumab: a milestone in the treatment of HER-2-positive early breast cancer. *Oncologist*. 2006; 11 Suppl 1:4-12.
6. Baselga J et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2013; 366(2):109-119.
7. Verma S, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012; 367(19):1783-1791.



# סרטן השד מסוג LUMINAL - מאפיינים והחלטות טיפוליות

## ד"ר קרן דרומאה

רופאה בכירה במרפאת השד, מנהלת טיפול יום אונקולוגי המערך האונקולוגי, הקריה הרפואית רמב"ם, חיפה

### מבוא

סרטן השד הוא הגידול השכיח ביותר בקרב נשים בעולם המערבי. למרות הטיפולים המתקדמים נגד המחלה הכוללים טיפולים הרמונליים, כימיים, קרינתיים וביולוגיים (שהפכו לחלק משגרת הטיפול) עדיין כ-25% מכלל החולות בסרטן שד נפטרות מהמחלה. עובדה זו מהווה אתגר לא פשוט עבור הרופאים, החוקרים והצוותים המעורבים באבחון ובטיפול בסרטן השד. נוסף על הטיפולים שהוזכרו, פותחו בשנים האחרונות טיפולים ממוקדים יותר, הכוללים תרופות חדשות (יחסית) כמו למשל ה-TDM1 - מולקולה חדשה מסוג "נוגדן מוצמד כימותרפיה" (Antibody Drug Conjugate - ADC), המשלבת תרופה ציטוטוקסית הקשורה בקשר קוולנטי לנוגדן מכון מטרה בחולות עם סרטן שד חיובי ל-HER2. התרופות החדשות הן תוצאה ישירה של הבנה ולמידה של התהליכים המולקולאריים השונים, המובילים להתפתחות גידולים ממאירים.

ישנם מספר סוגים של סרטן שד, אותם ניתן לחלק לפי מאפיינים מורפולוגיים - מיקרוסקופיים, וכן לפי הפרופיל הגנטי בתאים הממאירים.

**קבוצת המחלות השייכת לפרופיל הגנטי חולק בהתחלה לשלוש קבוצות עיקריות:**

- קבוצה 1:** סרטן שד מסוג LUMINAL
- קבוצה 2:** סרטן שד מסוג HER2-enriched
- קבוצה 3:** BASAL

לפי המלצות כנס St. Gallen (כנס, במהלכו מתגבשות הנחיות קליניות לטיפול בסרטן שד מוקדם, ובשיאו נערכת הצבעת מומחים על הצעות ספציפיות להנחיות חדשות), ניתן לחלק את הקבוצה הראשונה, קבוצת ה-LUMINAL לשלוש תתי-קבוצות [1]:

- Luminal A
- Luminal B (HER2 positive)
- Luminal B (HER2 negative)

מטרת מאמר זה היא להציג בקצרה את סרטן השד מסוג Luminal A ו-Luminal B ללא ביטוי יתר של HER2 (שלילי), וכן לדון בהיבטים כלליים על המאפיינים שלהם, ועל אופן קבלת ההחלטות לגבי הטיפול המשלים בחולות שלקו בסרטן השד.

### רקע

גידולי סרטן השד מסוג Luminal A ו-Luminal B, הם הסוגים השכיחים ביותר של מחלה זו. הם מהווים כשני שלישי מגידולי השד ומבטאים קולטנים לאסטרוגן (ER+) ו/או לפרוגסטרוגן (PR+). שמה של מחלת סרטן השד מסוג LUMINAL נגזר משם השכבה הקשקשית של השד (Luminal Epithelium). מבחינה מולקולארית תאי הגידול מבטאים את הציטוקרטינים 18-18. גידולים מסוג Luminal מתאפיינים בהטרוגניות (חוסר אחידות) הבאה לידי ביטוי במורפולוגיות שונות, ובביטוי גנטי שונה (מוטציות שונות) - דבר המסביר את ההתפתחות הקלינית של המחלה,

והתגובות השונות לטיפול [2-3] כנגדה.

ביטוי של קולטנים לאסטרוגן ופרוגסטרוגן הוא כלי לניבוי פרוגנוסטי של סרטן שד פולשני. אצל חולות סרטן שד עם אסטרוגן ו/או פרוגסטרוגן חיובי, נצפתה תגובה של המחלה לטיפול ההורמונלי. ההגדרה של סרטן שד עם קולטנים להורמונים חיוביים, היא סרטן שד המבטא ER, ו/או PR ביותר מ-1% מהתאים שנמצאו בבדיקת מעבדה (בשיטת Immunohistochemistry), אשר מכמתת את נוכחות חלבון הקולטן בתאי הגידול. שיעור התגובות החיוביות של קולטני ה-ER וה-PR, שונה בגילאים שונים, כאשר שיעורן גבוה יותר בחולות המבוגרות יותר.

### פתופיזיולוגיה, אבחון והחלטות טיפוליות בסרטן השד מסוג Luminal

סרטן שד מסוג Luminal A מתאפיין בביטוי יתר של ER, במקדם שגשוג נמוך של תאי הגידול (מדד ה-Ki-67) ובחוסר ביטוי של הקולטן HER2/neu. בהשוואה לסרטן מסוג Luminal A, לגידולים מסוג Luminal B יש ביטוי נמוך יותר של ER, חוסר ביטוי של PR, מדד שגשוג (Ki-67) גבוה יותר, דרגת התמימות נמוכה יותר וכן ביטוי יתר של שרשרת מסרים הקשורים לגורמי צמיחה כגון IGF-1R ו-mTOR/AKT/PI3K [4-5]. מדובר בגידולים אלימים יותר עם פרוגנוזה גרועה יותר. אובדן ביטוי ה-PR קשור לרמות נמוכות יותר של ER ולשכיחות גבוהה יותר של



המצאות קשרי לימפה נגועים (Aneuploidy). אלו הם גידולים גדולים יותר ובעלי מדד שגשוג גבוה יותר [6]. בנוסף, גידולים מסוג Luminal B רגישים פחות לטיפול הורמונלי, אך מאידך הם רגישים יותר לטיפולים כימיים [7-8].

פרט לביטוי הקולטנים ל-HER2, PR, ER, ישנם מאפיינים נוספים החשובים לפרוגנוזה של החולה: גיל החולה (בזמן האבחנה), גודל הגידול, דרגת ההתמיינות, מעורבות של קשרי הלימפה, חדירה לכלי דם ולימפה וכן מדד השגשוג של הגידול.

מדד השגשוג Ki-67 הוא סמן גרעיני המעיד על פרוגנוזה גרועה יותר, כאשר הערך שלו עולה על 14% [9]. מחקרים מראים ששינויים בביטוי ה-Ki-67 לאחר טיפול הורמונלי טרום-ניתוחי, יכולים לנבא פרוגנוזה ארוכת טווח [10-11].

אחד ההבדלים העיקריים בין סרטן שד מסוג Luminal A לסרטן שד מסוג Luminal B הוא קצב ההתרבות של התאים הגידוליים, הניתן למדידה בבדיקה של ביטוי גנים הקשורים לשגשוג התאים (Proliferation Signature) הכוללת גנים כגון CCNB1, MKI67 ו-MYBL2. שביטויים גבוהים יותר בגידולים מסוג Luminal B, לעומת גידולים מסוג Luminal A [12]. למאפיינים אלו ישנה משמעות בהיבט הטיפולי.

כמו בכל המחלות הממאירות, שלב הגידול (Stage) מכתוב את הטיפול בחולה. יחד עם זאת, האונקולוגים מודעים לעובדה שחולות שנמצאות באותו שלב של המחלה, עלולות להגיב באופן שונה לטיפולים הסטנדרטיים, ולכן הפרוגנוזה שלהן יכולה להיות שונה.

במהלך השנים נעשו מאמצים מרובים על מנת להגיע לסיווג טוב יותר של גידולי השד, לצורך ניבוי התגובה לטיפול, ולשם התאמה אישית של הטיפול בחולה. מדידות מבוססות על mRNA כתוצר של תהליך השעתוק, מספקות כימות מדויק יותר של ביטוי ה-ER. כמו כן, התפתחו שיטות מולקולאריות נוספות של DNA Microarrays שנועדו לבחון את הביטוי של אלפי גנים בתוך הגידול. המידע על הפרופיל הגנטי של הגידול מסייע לאונקולוג

לקבוע את הטיפול המתאים ביותר לחולה, בניסיון לוותר על כימותרפיה, ובכך למזער את תופעות הלוואי לטווח הקצר ו/או הארוך.

לדוגמה, כאשר מדובר בקביעת הטיפול המשלים הכלל גופי (בייחוד כאשר מדובר בהחלטה למתן טיפול כימותרפי), ישנן מספר שיטות גנומיות העוזרות לניבוי הפרוגנוזה ו/או התגובה לטיפול בגידולי השד, כגון: MammaPrint [14], [13] Oncotype DX, MapQuant DX [15-16], PAM50 [17], EndoPredict-I Breast Cancer Index [18] [19-20]. למשל, בבדיקת Oncotype DX מבוססת על שיטת Reverse Transcription RT-PCR (PCR) כמותית אשר באמצעותה נבדקת רמת ביטויים של 21 גנים ייחודיים בגידול. תוצאות הבדיקה מתבטאת בדירוג הישנות (Recurrence Score) המחלה, אשר משקף את הסיכון האינדיבידואלי של כל חולה לחזרת סרטן השד.

בדיקת ה-MammaPrint בוחנת 70 גנים קריטיים שזוהו בגידולי סרטן השד, המשפיעים על הסיכון להישנות המחלה אצל חולה מסוימת. תוצאות הבדיקה מראות אם האיש נמצאת בסיכון גבוה או נמוך לפתח גרורות בעתיד. המידע המסופק באמצעות הבדיקה מאפשר לקבוע באופן מושכל את נחיצותו של טיפול כימותרפי אדג'ובנטי (משלים).

בדיקת הפרופיל הגנטי בגידולים אלו מראה שקיימים גנים משותפים לסרטן השד מסוג Luminal B ו-Luminal A (כגון ER genes, BCL2, FOXA1, ES1). לסרטן שד מסוג Luminal B יש בנוסף לכך גנים משותפים עם גידולי Basal-Like (כגון, MK167, Ki-67 gene, B1 Gene, Surviving Gene BIRC5, Cyclin). כיום נערכים שלושה מחקרים פרוספקטיביים, שבודקים את אפשרות השימוש בשיטות הללו לקביעת טיפול משלים בקבוצות שונות של חולות עם סרטן שד.

שני המחקרים TAYLORx ו-RxPONDER, בודקים את שיטת ה-Oncotype DX [21] ומחקר MINDACT בודק את שיטת ה-MammaPrint [21-22].

מחקר TAYLORx, בודק חולות סרטן שד עם קולטנים חיוביים לאסטרוגן, אך ללא מעורבות של קשרי הלימפה. החולות חולקו לפי דרגת הסיכון שלהן: סיכון נמוך, בינוני וגבוה. החולות עם הסיכון הנמוך ביותר לחזרת המחלה מקבלות טיפול הורמונלי בלבד, החולות עם הסיכון הגבוה מקבלות טיפול כימי (כימותרפיה) וגם טיפול הורמונלי, והחולות שסווגו בדרגת סיכון בינונית (לחזרת המחלה) עוברות רנדומליזציה לטיפול הורמונלי בלבד, או טיפול הורמונלי בשילוב עם טיפול כימותרפי.

מחקר RxPONDER בודק האם חולות סרטן שד עם ביטוי קולטני ER, חוסר ביטוי קולטני HER2, למעלה מקשר לימפה אחד נגוע (1-3) על ידי הגידול ו-R Score (דירוג הישנות) פחות או שווה לערך של 25 (בסולם ערכים מ-0 ל-100) יכולות לוותר על הטיפול הכימי. מחקר MINDACT מנסה אף הוא לסווג את החולות אצלן הטיפול הכימי לא הביא לשיפור משמעותי במצבן.

כאמור, המחקרים והשיטות שהוזכרו מנסים לזהות את החולות אצלן ניתן לוותר על הטיפול הכימי. כמו למשל חולות סרטן שד מסוג Luminal A עם קשרי לימפה שליליים, המקבלות טיפול הורמונלי. נשים אלו נבדקו בבדיקת ה-Oncotype DX וסווגו בקבוצת החולות הנמצאות בדרגת סיכון נמוכה (Low Risk) להישנות המחלה. נוסף על סיווג זה, לא נצפתה אצלן תועלת משמעותית במתן כימותרפיה [23-24]. אחד ההסברים לתופעה זו מתמקד בגידולים מסוג Luminal A - JNK Signaling ב-ER חסר זה קיים חסר ב-MAP3K1 או MAP2K4 או במוטציות בשרשרת המסרים של הגנים PI3K/AKT. ידוע כי במצב זה של חסר, התגובה לכימותרפיה פחותה [25].

### הטיפולים השונים, והתגובה להם

משך הטיפול ההורמונלי הוא נושא שנבדק במספר מחקרים. מטא-אנליזה שבוצעה על ידי קבוצת EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group



את משך הזמן עד להישנות המחלה בקרב חולות שגילן מעל 50 [39].

בניגוד למחקרים הקודמים, במחקר AZURE נצפה שמתן חומצה זולדרונית בכל קבוצות הנשים לא שיפרה את הזמן ללא מחלה (DFS), אך בקרב נשים שהיו לפחות 5 שנים פוסטמנופאוזליות, מתן חומצה זולדרונית שיפר את ה-DFS וההישרדות [40].

### סיכום

ישנם ארבעה סוגים עיקריים של סרטן שד: Luminal A, Luminal B, HER2-enriched ו-Basal Like. הגידולים מסוג Luminal מהווים כשני שלישי מכלל גידולי השד. סרטן השד הוא מחלה הטרוגנית ולכן סיווג טוב יותר של תתי-הקבוצות במחלה זו יביא לשיפור בטיפול ותוצאותיו. הבנת מהות המוטציות השונות המאפיינות את הסוגים השונים של סרטן השד, מהווה אתגר למערכת הרפואית, והיא יכולה לתרום למציאת טיפולים המתאימים לכל חולה באופן אישי, במטרה לשפר את תוחלת החיים של חולות אלה.

רמזו על יעילותם. המנגנון המשוער הוא ככל הנראה, השפעת הביספוספונטים על הקשר בין גורמי צמיחה וצטוקינים (Cytokines - חלבונים קטנים אשר מהווים את הבסיס לתקשורת בין תאי מערכת החיסון ובין תאים השייכים לרקמות הגוף) לבין התאים הממאירים והאוסטאוקלסטים [35-36].

במסגרת המחקרים הקליניים, מחקר ABCSG-12 הראה שמתן חומצה זולדרונית (Zoledronic Acid) כטיפול משלים לנשים בתקופת הפרימנופאזה, כל שישה חודשים למשך שלוש שנים, שיפר את ה-DFS (Disease-Free Survival). גם אצל נשים בגילאי 40 ומעלה, נצפתה נטייה לשיפור ההישרדות [37]. במחקר ZO-FAST, נמצא שאצל חולות פוסטמנופאוזליות שטופלו בשלב מוקדם יותר לאחר האבחון בחומצה זולדרונית בשילוב עם לטרוזול (Letrozole) הוארכה תוחלת החיים יותר, לעומת מתן התרופה בתקופה מאוחרת יותר לאחר האבחון [38].

במחקר אחר, NSABP-B34 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project), מתן קלודרונט (Clodronate) האריך

וכללה 10,645 חולות בתקופת הפרימנופאזה (Premenopausal) עם ביטוי יתר של ER, הראתה שטיפול משלים בטמוקסיפן (Tamoxifen) למשך 5 שנים, הוריד את התמותה אצל שלישי מהחולות, ב-15 השנים הראשונות [26]. המחקר הרנדומלי ATLAS בדק הארכת תקופת מתן הטמוקסיפן ל-10 שנים, ומצא ירידה נוספת בתמותה מסרטן השד, אך במחיר של עלייה בסיכון לסרטן רחם ולתסחיף ריאתי [27]. גם המחקר aTTom בדק את אותה ההשערה עם תוצאות דומות למחקר ATLAS [28].

אצל חולות לאחר גיל המעבר (Postmenopausal), הארכת הטיפול ההורמונלי בקבוצת מעכבי ארומטאז (כגון Anastrozole, Letrozole, Exemestane) הורידה עוד יותר את התמותה מסרטן השד [29-31]. נערכים כיום מספר מחקרים העוסקים בהארכת טיפול הורמונלי משלים על ידי מעכבי ארומטאז מעבר ל-5 שנים, שתוצאותיהם עדיין לא פורסמו [32-34]. הטיפול בביספוספונטים כחלק מהטיפול המשלים נגד סרטן השד הוא נושא שנוי במחלוקת, למרות שמחקרים טרום-קליניים



## רשימת ספרות

- Goldhirsch A, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol.* 2011 Aug;22(8):1736-47.
- Sørli T, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001 Sep;98(19):10869-74.
- Sotiriou C, Pusztai L, et al. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med.* 2009 Feb;360(8):790-800.
- Perou C.M, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000 Aug;406(6797):747-52.
- Creighton CJ. The molecular profile of luminal B breast cancer. *Biologics.* 2012;6:289-97. Epub 2012 Aug 24.
- Cui X, et al. Biology of progesterone receptor loss in breast cancer and its implications for endocrine therapy. *J Clin Oncol.* 2005 Oct;23(30):7721-35.
- Ignatiadis M, et al. Gene modules and response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer subtypes: a pooled analysis. *J Clin Oncol.* 2012 Jun;30(16):1996-2004. Epub 2012 Apr 16.
- Rouzier R, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2005 Aug;11(16):5678-85.
- Paik S, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2004 Dec;351(27):2817-26. Epub 2004 Dec 10.
- van't Veer LJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature.* 2002 Jan;415(6871):530-36.
- Parker JS, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol.* 2009 Mar;27(8):1160-7. Epub 2009 Feb 6.
- Gnant M, Filipits M, Mlineritsch B, et al. Clinical validation of the PAM50 risk of recurrence (ROR) score for predicting residual risk of distant recurrence (DR) after endocrine therapy in postmenopausal women with ER+ early breast cancer (EBC): An ABCSG study [abstract]. *Cancer Res.* 2012;72(Sup.3):P2-10-02.
- Sotiriou C, et al. Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst.* 2006 Feb;98(4):262-72.
- Ma XJ, et al. A five-gene molecular grade index and HOXB13:IL17BR are complementary prognostic factors in early stage breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2008 May;14(9):2601-8.
- Filipits M, et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res.* 2011 Sep;17(18):6012-20. Epub 2011 Aug 1.
- Dubsky P, et al. EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, HER2-negative early breast cancer. *Ann Oncol.* 2013 Mar;24(3):640-7.
- ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identifier NCT00310180, Hormone Therapy With or Without Combination Chemotherapy in Treating Women Who Have Undergone Surgery for Node-Negative Breast Cancer (The TAILORx Trial); 2006 Mar; Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00310180>
- Rutgers E, et al. The EORTC 10041/BIG 03-04 MINDACT trial is feasible: results of the pilot phase. *Eur J Cancer.* 2011 Dec;47(18):2742-9. Epub 2011 Nov 1.
- Paik S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Aug;24(23):3726-34. Epub 2006 May 23.
- Albain KS, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010 Jan;11(1):55-65. Epub 2009 Dec 10.
- Small G. W, et al Mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 is a mediator of breast cancer chemoresistance. *Cancer Res.* 2007 May;67(9):4459-66.
- de Azambuja E, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer.* 2007 May;96(10):1504-13. Epub 2007 Apr 24.
- Ellis MJ, et al. Letrozole inhibits tumor proliferation more effectively than tamoxifen independent of HER1/2 expression status. *Cancer Res.* 2003 Oct;63(19):6523-31.
- Dowsett M, et al. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Jan;99(2):167-70.
- Hu Z, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics.* 2006 Apr;7:96.
- Davies C, Godwin J, Gray R, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2011 Aug;378(9793):771-84. Epub 2011 Jul 28.
- Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet.* 2013 Mar;381(9869):805-16.
- ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identifier NCT00003678, Tamoxifen in Treating Women With Breast Cancer (The aTTom Trial); 1999 Nov [Last updated 2007 Mar]; Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003678>
- Goss PE, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2003 Nov;349(19):1793-802. Epub 2003 Oct 9.
- Jakesz R, et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J. Natl Cancer Inst.* 2007 Dec;99(24):1845-53. Epub 2007 Dec 11.
- Mamounas EP, et al. Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-33 trial. *J Clin Oncol.* 2008 Apr;26(12):1965-71. Epub 2008 Mar 10.
- ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identifier NCT01249456, Safety and Efficacy Study of Femara (Letrozole) as an Extended Adjuvant Treatment in Breast Cancer Patients; 2010 Nov [Last updated 2011 Jun]; Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01249456>
- ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identifier NCT00754845, Letrozole in Treating Women With Primary Breast Cancer Who Have Received 5 Years of Aromatase Inhibitor Therapy (MA17R); 2008 Sep [Last updated 2014 Feb]; Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00754845>
- ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identifier NCT00382070, Letrozole in Treating Postmenopausal Women Who Have Received Hormone Therapy for Hormone Receptor-Positive Breast Cancer (NSABP B-42); 2006 Sep [Last updated 2013 Oct]; Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00382070>
- Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med.* 2004(Apr);350(16):1655-64.
- Coleman R, et al. Effects of bone-targeted agents on cancer progression and mortality. *J Natl Cancer Inst.* 2012 Jul;104(14):1059-67.
- Gnant M, et al. S1-2: Long-term follow-up in ABCSG-12: significantly improved overall survival with adjuvant zoledronic acid in premenopausal patients with endocrine-receptor-positive early breast cancer [abstract]. *Cancer Res.* 2011;24 (Suppl. 3):51-52.
- Coleman R, et al. Zoledronic acid (zoledronate) for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole (ZO-FAST study): final 60-month results. *Ann. Oncol.* 2013 Feb;24(2):398-405. Epub 2012 Oct 9.
- Paterson AH, et al. Oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-34): a multicentre, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012 Jul;13(7):734-42. Epub 2012 Jun 14.
- Coleman RE, et al. Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid. *N Engl J Med.* 2011 Oct 13;365(15):1396-40.





# טיפול כימותרפי טרום ניתוחי בסרטן השד

ד"ר רות אגסי<sup>1</sup>, פרופ' דויד גפן<sup>2</sup>

<sup>1</sup> כירורגית בכירה, מרכז אשכול לבריאות השד, המרכז הרפואי האוניברסיטאי סורוקה

הפקולטה למדעי בריאות, אוניברסיטת בן-גוריון בנגב, באר שבע

<sup>2</sup> מנהל יחידת טיפול יום אונקולוגי, המרכז הרפואי האוניברסיטאי סורוקה, הפקולטה למדעי הבריאות

אוניברסיטת בן-גוריון בנגב, באר שבע

## מבוא

בשנת 1983 דווח לראשונה על אופציית טיפול חדשה בסרטן השד - מתן טיפול כימי טרום ניתוחי (נאו-אדג'ובנטי). אפשרות טיפול זו נבדקה על ידי Hortobagyi וחבריו ממרכז הסרטן אנדרסון (MD Anderson Cancer Center) שבטקסס ארצות הברית, כאשר במהלך עבודתם בדקו החוקרים 52 מקרים של סרטן שד מתקדם, במטרה להפוך גידול בלתי נתיח למחלה נתיחה הניתנת לריפוי [1].

בשל התוצאות המעודדות בחולות אלה, שימש הטיפול הכימי הטרומ ניתוחי - בהמשך - גם כטיפול בסרטן שד נתיח (במטרה לצמצם את מימדי הניתוח - מניתוח גדול הכולל כריתה מלאה לניתוח קטן יותר הכולל כריתה חלקית בלבד).

בשנים האחרונות הפך הטיפול הכימי לאופציה טיפולית גם בקרב חולות עם סרטן שד מוקדם [2]. לאחרונה פורסם מחקר שכלל 2,072 חולות סרטן שד שקיבלו טיפול טרום ניתוחי. רוב החולות היו בשלב מוקדם, מתוכן 67.8% T1-T2 ו-45% עם בלוטות שליליות באופן קליני בבית השחי. חציון משך המעקב היה 62 חודשים. שיעור ההישרדות וההישרדות ללא מחלה היו 86.8% ו-66.9% בהתאמה [3].

לטיפול הנאו-אדג'ובנטי מספר יתרונות בהשוואה לטיפול האדג'ובנטי: **צמצום הגידול** - הטיפול מצמצם את הגידול ומעלה לפיכך, את שיעור הניתוחים משמרי השד. המחקר ACOSOG Z1071 בדק אם ניתן להפחית את הצורך בדיסקציה אקסילרית. התוצאות היו מבטיחות אבל לא חד משמעיות [4].

## הערכה וניטור של התגובה לטיפול - הערכה

זו מאפשרת לשנות את הטיפול במידת הצורך, ומספקת מידע לגבי אפשרויות טיפול עתידיות [3].

**ניבוי תוצאות לטווח ארוך** - התגובה לטיפול מהווה סמן פרוגנוסטי להישרדות, ומנבאת תוצאות לטווח ארוך [5]. בנוסף, באופן תיאורטי, ניתן לומר כי טיפול מוקדם יותר בגרורות מיקרוסקופיות יביא לתוצאות טובות יותר לטווח הארוך (עובדה זו טרם הוכחה מחקרית).

## טיפול טרום ניתוחי לעומת טיפול לאחר ניתוח

מזה 35 שנה ידוע שטיפול משלים (אדג'ובנטי) אחרי ניתוח אצל נשים עם סרטן שד מוקדם או אזורי, מפחית את שיעור ההישנות, ויכול לשפר את ההישרדות ללא מחלה, וכן את ההישרדות הכוללת [6].

נעשו בעבר מספר ניסיונות השוואה בין טיפול כימי ראשוני לטיפול אדג'ובנטי.

במחקר B-18 שערך ה-NSABP (National Surgical Adjuvant Breast Project) קיבלו החולות שהשתתפו בו באופן רנדומלי, 4 מחזורים של טיפול כימי ב-doxorubicin ו-cyclophosphamide (AC), לפני או אחרי ניתוח. מחקרים אלה לא הראו הבדלים בהישרדות הכללית או בהישרדות ללא מחלה בין שתי הקבוצות, אחרי 16 שנות מעקב.

במחקר אחר של ה-NSABP, B-27, היו 3 קבוצות של חולות. כולן קיבלו טיפול ב-AC לפני הניתוח כאשר קבוצה אחת קיבלה בנוסף docetaxel לפני הניתוח וקבוצה שנייה קיבלה docetaxel אחרי הניתוח. בתום 8 שנות מעקב,

לא נמצאו הבדלים בין הקבוצות בהישרדות הכללית או בהישרדות ללא מחלה [7]. עבודות אלה ואחרות שפורסמו אמנם לא הוכיחו עליונות של שיטה זו על אחרת, אך הוכח לפחות שטיפול כימי טרום ניתוחי יעיל לא פחות מטיפול כימי אחרי ניתוח, ומאפשר להעלות את שיעור הניתוחים משמרי השד, כאמור.

תוספת של תרופה מקבוצת הטקסנים (taxane) נבדקה במסגרת מחקרים אחרים, כמו B-27 וכן במטא-אנליזה שפורסמה בשנת 2008 [8]. עבודות אלה לא הוכיחו יתרון מבחינת הישרדות בכלל והישרדות ללא מחלה, אך נמצא שבקרב הנשים שנכללו בקבוצה שקיבלה תוספת taxane הושג שיעור גבוה יותר של תגובה פתולוגית מלאה (PCR). תגובה זו התבססה על עבודות שהוכיחו שטיפול אחרי ניתוח (אדג'ובנטי) הניתן במנות צפופות (Dose Dense) של כימותרפיה כל שבועיים יעיל יותר לעומת טיפול בכל 3 שבועות. כמו כן, מעבודות שנערכו בנושא הטיפול הטרומ ניתוחי, עולה שטיפול במנות צפופות יעיל יותר מטיפול הניתן בכל 3 שבועות, אם כי לפעמים הטיפול כרוך במחיר של רעילות יתר [9]. מסיבה זו טיפול כימי טרום ניתוחי (AC) נפוץ כיום והוא ניתן כל שבועיים ל-4 מחזורים, ולאחר מכן ניתן טיפול באמצעות paclitaxel כל שבועיים, 4 פעמים, או במינון נמוך יותר כל שבוע למשך 12 שבועות.

בחולות סרטן שד עם ביטוי יתר של HER2, התברר כי תוספת של הנוגדן המונוקלונלי הרצפטין (Herceptin™, trastuzumab) מעלה באופן משמעותי את שיעור ה-PCR. במחקר הראשון שפורסם בשנת 2005



הסרטן הללו: HER2 TNBC חיובי עם PR/ER שלילי, וסרטן מסוג Luminal B עם HER2 שלילי; אך לא בגידולים מסוג Luminal A חיובי (ER) (HER2 שלילי), או מסוג Luminal B עם HER2 חיובי [5].

לאחרונה פורסם pooled analysis (מחקר באמצעות שאלונים) ביוזמת ה-FDA של ארה"ב שאסף נתונים מ-12 מחקרים בין לאומיים (כולל 7 המחקרים מגרמניה שהוזכרו לעיל), בטיפול טרום ניתוחי בסרטן שד שכללו בסה"כ 11,955 חולות ומתוכם עבור 5,694 (52%) חולות נאסף מידע על תת הסוג של המחלה. הזמן הממוצע של המעקב היה גבוה במקצת מ-5 שנים. בדומה לממצאי המחקר הגרמני, האנליזה הראתה קשר ישיר בין PCR והישרדת בקרב חולות ב-3 תתי סוגים: סרטן שד מסוג ER neg, PgR neg, HER2 pos; בקבוצה של Luminal B; ובאלו עם TNBC. אלו גם הקבוצות עם האחוזים הכי גבוהים של PCR. בנוסף לכך, העבודה זאת הראתה שלא היה הבדל משמעותי בין הגדרות של PCR שמאפשר שארית מחלה in situ, או לא מאפשר שארית בכלל, בהשלכות על ההישרדות [13]. לכן ההגדרה של PCR היא: ללא מחלה חודרנית בבלוטות או בשד, אך מחלה Situ עדיין מקובלת כסטנדרט (14). בשתי העבודות, חלק ניכר מהחולות עם מחלת HER2 חיובי, לא קיבלו trastuzumab, מכיוון שהן חלו לפני העידן שבו טיפול זה הוכח כיעיל, בטיפול אדגובנטי או נאו-אדגובנטי [13,5].

בטבלה אפשר לראות שאחוזי ה-PCR מגיעים ל 50% בקרב חולות שקיבלו trastuzumab עם תת סוג HER2 חיובי, ו-ER/PR שלילי. יחס הסיכון (Hazard ratio) הנמוך, 0.08 מראה שה-PCR בתת סוג זה, מעלה משמעותית את הסיכוי להישרדות [13].

עבודה שנערכה במרכז הסרטן MD Anderson בשנת 2008, השוותה תגובה לטיפול כימי נאו-אדגובנטי והישרדות בחולות עם סרטן שד מסוג TNBC, לעומת סוגי סרטן אחרים. נמצא, ששיעור ה-PCR היה כפול בקבוצת ה-TNBC, לעומת הקבוצה שכללה חולות עם סוגים אחרים של סרטן שד

את שיעור ה-PCR הגבוה ביותר (45.8%) לעומת 29.0% בלבד בזרוע של הטיפול הסטנדרטי. ממצא נוסף ומעניין במחקר זה היה בזרוע של החולות שטופלו בנוגדנים בלבד, בלי כימותרפיה ציטוטוקסית (בלי docetaxel): 16.8% מהחולות השיגו PCR - תוצאה המראה שגם כאשר נמנע מהחולות לקבל טיפול כימי בשל רעילותו, ניתן לטפל בהן באופן מוצלח יחסית ללא כימותרפיה - באמצעות נוגדנים בלבד [12].

לאחרונה אישר ה-FDA טיפול ב-pertuzumab יחד עם trastuzumab וכימותרפיה, כטיפול טרום ניתוחי בסרטן שד עם HER2 חיובי. ההגדרה והמשמעות הפרוגנוסטית של PCR לאחר טיפול טרום ניתוחי בסוגים השונים של סרטן שד נבדקה באמצעות ניתוח מסכם (pooled analysis) שכלל 7 מחקרים בטיפול טרום ניתוחי, בעבודה שנערכה בגרמניה שפורסמה בשנת 2012. להלן סוגי הסרטן שנבדקו:

1. [Estrogen receptor (ER)] positive pos ו/או progesterone receptor (PgR) pos, HER2 neg-1 (negative) ודרגה היסטולוגית 1 או 2 (Luminal A).
2. ER pos ו/או PgR pos ו-HER2 pos; או ER pos ו/או PgR pos, HER2 neg ודרגה היסטולוגית 3 (Luminal B).
3. ER neg, PgR neg ו-HER2 pos.
4. ER neg, PgR neg ו-HER2 neg (triple negative-TNBC).

העבודה באה לענות על שתי סוגיות: האחת חוסר אחידות בהגדרה של PCR, והשנייה - העובדה שסרטן שד היא מחלה הטרוגנית. המשמעות הפרוגנוסטית של PCR שונה בתתי הסוגים השונים של סרטן השד. במחקר השתתפו 6,377 חולות במסגרת 7 מחקרים אקראיים, בהם קיבלו המשתתפות טיפול נאו-אדגובנטי. נמצא הבדל משמעותי בהישרדות ללא מחלה בחולות ללא שארית מחלה חודרנית או גידול מסוג in situ, לעומת אלה שנמצאה אצלן שארית גידול מסוג חודרני או מסוג DCIS. ממצא מאוד חשוב במחקר היה שהשגת PCR שיפרה את שיעורי ההישרדות ללא מחלה בחולות שסבלו מאחד מסוגי

טופלו חולות סרטן שד עם ביטוי יתר של HER2 בכימותרפיה טרום ניתוחית. באופן אקראי נבחרו מחצית מהחולות וטופלו ב-trastuzumab בנוסף לכימותרפיה כחלק מהטיפול הטרם ניתוחי. המחקר הופסק אחרי שרק 34 חולות סיימו את הטיפול (מתוך 164 חולות שהיו מתוכננות להיות כלולות במחקר) בגלל היתרון הגדול בהשגת PCR שבא לידי ביטוי בשלבים מוקדמים של המחקר [10].

בשנת 2011 פורסמו תוצאות מחקר TECHNO שבדק את היעילות והבטיחות של הוספת trastuzumab לטיפול נאו-אדגובנטי בחולות עם ביטוי יתר של HER2. במחקר השתתפו 217 חולות שסבלו מגידול שמימדי גדולים מ-2 ס"מ שקיבלו בנוסף לטיפול הכימי, תוספת של trastuzumab לפני הניתוח. הטיפול בתרופה זו נמשך שנה לאחר הניתוח. התגובה לטיפול (PCR) הוגדרה כהיעדר מחלה חודרנית בשד או בבלוטות הלימפה. שיעור ה-PCR עמד על 39%, וניתוח משמר שד התאפשר בקרב 64% מהחולות. ההישרדות ללא מחלה עמדה על 88% בקבוצת הנשים עם PCR, לעומת 73% בקבוצה ללא PCR, ואילו ההישרדות ל-3 שנים עמדה על 96% לעומת 86%, בהתאמה. מסקנת הניסוי הייתה שתוספת trastuzumab העלתה את שיעור ה-PCR בגידולים עם ביטוי יתר של HER2, ובחולות אצלן הייתה נסיגה פתולוגית מלאה, התוצאות לטווח ארוך היו טובות יותר. לעומתן, הקבוצה שבה נמצאה שארית גידול הייתה בסיכון להישנות מחלה ואף למוות [11].

ההתפתחות האחרונה בטיפול הטרם ניתוחי בחולות עם ביטוי יתר של HER2 היא תוספת הנוגדן פרטוזומאב (pertuzumab, Perjeta™). בשנת 2012 פורסם מחקר NeoSphere: 417 חולות סרטן שד עם HER2 חיובי שהיו מיועדות לקבל טיפול טרום ניתוחי טופלו באופן אקראי באחד מ-4 הטיפולים הבאים:

1. docetaxel, pertuzumab, trastuzumab
2. docetaxel, pertuzumab, trastuzumab
3. pertuzumab, trastuzumab
4. docetaxel, pertuzumab

אלו שקיבלו את כל 3 התרופות, trastuzumab, docetaxel, pertuzumab, השיגו



ובחינה של ההתוויות לקרינה בעידן הטיפול הכימי הנאו-אדג'ובנטי. נכון להיום, אין מחקרים מבוקרים גדולים שמאפשרים שינוי של ההחלטה. העבודה הגדולה ביותר עד היום בנושא זה, היא של Mamounas וחבריו, בה נמצא ששישם שעברו כריתת שד ובלוטות לימפה ולא נמצאה אצלן שארית גידול בשד ובבלוטות (הדבר נכון במיוחד לקבוצה בה בלוטות חיוביות התבררו כשליליות), שיעור ההישנות המקומית היה נמוך מאד, ולכן ניתן היה לשקול האם אפשר להימנע אצל חולות אלו ממתן טיפול קרינתי משלים. לעומתן, בקרב חולות שאצלן לא הושג PCR, במיוחד כאשר שארית הגידול נמצאה בבלוטות הלימפה, שיעור ההישנות המקומית והאיזרית ללא קרינה היה גבוה (11%-22%), לכן לקבוצת חולות זו, הומלץ על טיפול בקרינה לאחר הניתוח [20].

כיוון נוסף של טיפול תרופתי טרום ניתוחי, הוא טיפול אנדוקריני ראשוני (הורמונותרפיה נאו-אדג'ובנטית), המהווה אפשרות טיפול נוספת בגידולים המבטאים רמות גבוהות של הקולטן לאסטרוגן. המטרות זהות לאלה של טיפול כימי ראשוני, קרי צמצום מסת הגידול על מנת לאפשר ניתוח בכלל וניתוחים משמרי שד בפרט. עבודות שהשוו בין מתן tamoxifen לתרופות מקבוצת מעכבי ארומטז בנשים אחרי גיל הבלות, מצאו יתרון מבחינת תגובת הגידול ושיעור הניתוחים משמרי השד, בעקבות טיפול בתרופות אלה. ברוב העבודות נמצא שכאשר משך הטיפול עולה על שלושה חודשים, התגובה טובה יותר.

כיום אין עבודות רבות המשוות בין מתן כימותרפיה לטיפול אנדוקריני טרום ניתוחי. עם זאת זוהי אופציית טיפול טובה [21], בעיקר עבור נשים מבוגרות עם גידולים גדולים בשד שמתאפיינים בקולטנים חיוביים לאסטרוגנים.

על מנת לסייע לחולות להחליט על טיפול כזה או אחר (נאו-אדג'ובנטי לעומת ניתוח, או טיפול כימי טרום ניתוחי לעומת טיפול אנדוקריני),

נבדק שימוש בבדיקה המולקולרית 21-gene Recurrence Score (Oncotype-DX™) באמצעותה ניתן להעריך מהו הסיכון להישנות הגידול על בסיס ביטוי

עוד 4 מחזורים של TAC (הטיפול הסטנדרטי), או עוד 6 מחזורים של TAC. חולות שלא הגיבו לטיפול, קיבלו עוד 4 מחזורים של TAC, או 4 מחזורים של טיפול אחר שכלל מתן capecitabine ו-vinorelbine (NX). במקרים שחולות לא הגיבו לטיפול ב-TAC והועברו לטיפול ב-NX, הושגה הישרדות ללא מחלה לזמן רב יותר מאשר אצל אלו שהטיפול שלהן לא הוחלף. מחקר זה (הנמצא בפאזה 3) הוא המחקר הראשון שמצביע על היתרון בשינוי הטיפול טרום ניתוחי על סמך התגובה הראשונית לטיפול [3].

טיפול ביולוגי, במעכב mTOR, everolimus, נחקר עדיין, ובשלב זה לא נראה כי הטיפול העלה את אחוז ה-PCR כאשר התווסף ל-paclitaxel בטיפול טרום ניתוחי [18].

יש להעריך את ההשלכות של טיפול כימי טרום ניתוחי על טיפול בקרינה המכוון לשד ולבלוטות הלימפה שמנקזות אותו. במשך זמן רב (מספר עשורים) ההתוויות לטיפול קרינתי הסתמכו על בדיקת הרקמה הגידולית כולה, יחד עם בלוטות הלימפה שהוצאו בנייתוח לפני התחלת הטיפול הסיסטמי. יש עדות ממחקרים קליניים ש-PCR יכול להוריד את הסיכון להישנות מקומית. לכן התגובה לטיפול כימי טרום ניתוחי הפכה להיות חלק מהשיקולים בהחלטה על טיפול בקרינה, לאחר טיפול בכימותרפיה טרום ניתוחית, וניתוח. לגבי קרינה אחרי טיפול טרום ניתוחי, אין תמימות דעים בדבר הוראות לטיפול.

אחד המחקרים שטרם הסתיים, בודק האם יש צורך להקרין בלוטות בבית השחי במקרים בהם הטיפול הטרום ניתוחי הפך את הבלוטות שהיו מעורבות באבחנה, למצב ללא מחלה (PCR) (NSABP B51/RTOG 1304) [19].

טיפול קרינתי נכון חשוב על מנת להפחית את הסיכון להישנות מקומית ואזורית, וכנראה גם לתוצאות לטווח הארוך, אך הוא כרוך בתופעות לוואי לא רצויות. כאשר הטיפול הכימי ניתן לפני הניתוח, ממדי הגידול ומעורבות הבלוטות שנמצאים בנייתוח, אינם זהים לאלה שהיו בעת האבחנה.

מכאן עולה כי יש צורך בהערכה מחודשת

non-TNBC (22% לעומת 11%), אך למרות הנתון הזה, שיעור ההישרדות ל-3 שנים היה נמוך משמעותית בקבוצת ה-TNBC. בחולות שהשיגו PCR לא נמצא הבדל בהישרדות בין שתי הקבוצות. בחולות בהן נמצאה שארית מחלה, ההישרדות ל-3 שנים היתה נמוכה משמעותית בקבוצת ה-TNBC בהשוואה לנשים שנכללו בקבוצת ה-non-TNBC [15].

נעשו נסיונות נוספים לשפר את תוצאות הטיפול הטרום ניתוחי על ידי שימוש בתרופות חדשות וותיקות. בשנת 2012 בדקה קבוצת ה-NSABP תוספת של ג'מסיטאבין (gemcitabine) וקאפסיטאבין (capecitabine, Xeloda™) לטיפול הנאו-אדג'ובנטי - לא נמצא שיפור מבחינת שיעורי ה-PCR, שכן כתוצאה מנטילת תרופות אלה עלה שיעור הרעילות. בחלקה השני של העבודה בדקו החוקרים תוספת של אווסטין (Avastin™, bevacizumab) - נוגדן מונוקלונלי הפועל נגד ה-Vascular Endothelial Growth Factor. החוקרים מצאו שתוספת זו הביאה לעלייה מתונה אך משמעותית בשיעור ה-PCR בשד, אך לא בבלוטות הלימפה. ממצאים אלה היו תקפים בעיקר עבור חולות עם קולטנים חיוביים לאסטרוגן, מה שמרמז על אפקט הרבה פחות משמעותי מבחינת התוצאות לטווח ארוך. נוסף על כך, מתן bevacizumab העלה בצורה משמעותית את מספר האירועים הטוקסיים - בעיקר הלבביים [16].

טיפול בתרופה החדשה אקסאבפילון (ixabepilone) מקבוצת ה-taxanes נבדק בטיפול טרום ניתוחי מול paclitaxel, אך שיעור התגובה לא עלה [17]. בשנת 2013 פרסם החוקר von Minckwitz יחד עם חוקרים נוספים, עמדה לפיה יש להחליף כימותרפיה כעבור שני מחזורים של AC ו-Taxane, במקרים בהם לא התקבלה תגובה קלינית. במחקר כל החולות קיבלו התחלת טיפול טרום ניתוחי של שני מחזורים שכללו docetaxel, doxorubicin ו-cyclophosphamide (TAC). חולות אצלן צומצם הגידול הסרטני, קיבלו בצורה אקראית



**תוצאות של 5,694 חולות מ-12 מחקרים באנליזה של Cortazar**

תת סוג של סרטן שד	(%) מס' חולות	PCR (% ,95%CI)	HR (95 % CI)
Luminal A	1986 (34.9)	7.5 (6.3-8.7)	0.47 (0.21-1.07)
Luminal B,HER2 neg	630 (11.1)	16.2 (13.4-19.3)	0.29(0.13-0.65)
Luminal B, HER2 pos ,with trastuzumab(Herceptin)	385 (6.8)	30.9(26.3-35.8)	0.56(0.23-1.37)
Luminal B, HER2 pos, no trastuzumab	701 (12.3)	18.3(15.5-21.3)	0.57(0.31-1.04)
HER2 pos,ER/PR neg with trastuzumab	364 (6.4)	50.3(45.0-55.5)	0.08(0.03-0.22)
HER2 pos,ER/PR neg ,no trastuzumab	471 (8.3)	30.2(26.0-34.5)	0.29(0.17-0.50)
Triple Negative	1157(20.3)	33.6(30.9-36.4)	0.16(0.11-0.25)

HR, hazard ratio. PCR,complete pathologic response. CI ,confidence interval  
ככל שה- HR יותר נמוך השגת PCR משפיע באופן חיובי יותר על ההישרדות.

Cortazar, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet. Feb 14 [13]

כזה יעיל בהפחתת הסיכון להישנות המחלה והעלאת שיעורי הריפוי, אינה מוכחת. קרוב לוודאי שמחקרים בתרופות ישנות כמו cisplatin ו-carboplatin ובתרופות חדשות יביאו לשיפור ביעילות הטיפול הנאו-אדג'ובנטי והתאמתו למטופלת באופן אישי.

יותר בקרב חולות עם RS נמוך מאשר בקרב חולות בעלות RS גבוה [23].

**סיכום**

ניתן לסכם ולומר כי טיפול כימי טרום ניתוחי הוא טיפול נפוץ היום, המאפשר בעיקר ביצוע ניתוחים שמרניים יותר. השאלה האם טיפול

של 21 גנים הנבדקים על ידי מדידת RNA. כבר בשנת 2005 פרסמו Gianni וחבריו עבודה בה נבדק בין היתר ה-RS (Recurrence Score) בקרב 89 חולות סרטן שד שקיבלו טיפול כימי טרום ניתוחי. התברר כי ככל שה-RS היה גבוה יותר, הסיכויים ל-PCR עלו [22].

עבודה אחרת מיפן שפורסמה בשנת 2013 בדקה קשר בין RS נמוך, בינוני, וגבוה באמצעות בדיקת ה-21-gene Recurrence Score (Oncotype-DX™), וטיפול אנדוקריני נאו-אדג'ובנטי בחולות סרטן שד חיובי לאסטרוגן, ובחולות פוסטמנופאוזליות שטופלו ב-exemestane. החולות נבדקו במשך 24 שבועות, ולאחריהם נותחו. ה-RS בוצע על ביופסיית הגידול או הפרפרט הניתוחי. נמצא שבקרב נשים עם RS נמוך ובינוני, התגובה לטיפול האנדוקריני היתה גבוהה, כאשר ל-59% של החולות היתה נסיגה לפחות חלקית של המחלה בצורה משמעותית, לעומת הקבוצה עם RS גבוה, בה התגובה לטיפול האנדוקריני היתה נמוכה - רק אצל 20% היתה נסיגה של המחלה. כמו כן שיעור הניתוחים משמרי השד היה גבוה

**רשימת ספרות**

- Hortobagyi GN, Blumenschein GR, Spanos W, et al. Multimodal treatment of locoregionally advanced breast cancer. Cancer. 1983 Mar 1;51(5): 763-768.
- Gralow JR, Burstein HL, Wood W, et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. J Clin Oncol. 2008 Feb 10;26(5):814-9.
- von Minckwitz G, Blohmer JU, Costa SD, et al. Response-guided neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol. 2013 Oct 10;31(29):3623-30. Epub 2013 Sep 3.
- Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. JAMA. 2013 Oct 9;310(14):1455-61.
- von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. J Clin Oncol. 2012 May 20;30(15):1796-804. Epub 2012 Apr 16.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. Lancet. 2005 May 14-20;365(9472):1687-717.
- Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. J Clin Oncol. 2008 Feb 10;26(5):778-85.
- Cuppone F, Bria E, Carlini P, et al. Taxanes as primary chemotherapy for early breast cancer: meta-analysis of randomized trials. Cancer. 2008 Jul 15;113(2):238-46.
- Untch M, Möbus V, Kuhn W, et al. Intensive dose-dense compared with conventionally scheduled preoperative chemotherapy for high-risk primary breast cancer. J Clin Oncol. 2009 Jun 20;27(18):2938-45. Epub 2009 Apr 13.
- Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. J Clin Oncol. 2005 Jun 1;23(16):3676-85. Epub 2005 Feb 28.
- Untch M, Fasching PA, Konecny GE, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. J Clin Oncol. 2011 Sep 1;29(25):3351-7. Epub 2011 Jul 25.
- Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomized multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012 Jan;13(1):25-32. Epub 2011 Dec 6.
- Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathologic complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet. 2014 Jul 12;384(9938):164-72. Epub 2014 Feb 14.
- Berruti A, Generali D, Kaufmann M, et al. International expert consensus on primary systemic therapy in the management of early breast cancer: highlights of the Fourth Symposium on Primary Systemic Therapy in the Management of Operable Breast Cancer, Cremona, Italy (2010). J Natl Cancer Inst Monogr. 2011;2011(43):147-51.
- Liedke C, Mazouzi K, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. J Clin Oncol. 2008 Mar 10;26(8):1275-81. Epub 2008 Feb 4.
- Bear HD, Tang G, Rastogi P, et al. Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. N Engl J Med. 2012 Jan 26;366(4):310-20.
- Horak CE, Pusztai L, Xing G, et al. Biomarker analysis of neoadjuvant doxorubicin/cyclophosphamide followed by ixabepilone or paclitaxel in early-stage breast cancer. Clin Cancer Res. 2013 Mar 15;19(6):1587-95. Epub 2013 Jan 22.
- Huober J, Fasching PA, Hanusch C, et al. Neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel and everolimus in breast cancer patients with non-responsive tumours to epirubicin/cyclophosphamide (EC) ± bevacizumab - results of the randomized GeparQuinto study (GBC 44). Eur J Cancer. 2013 Jul;49(10):2284-93. Epub 2013 Mar 27.
- White J, Mamounas E. Locoregional radiotherapy in patients with breast cancer responding to neoadjuvant chemotherapy: a paradigm for treatment individualization. J Clin Oncol. 2014 Feb 20;32(6):494-5. Epub 2013 Dec 30.
- Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ, et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. J Clin Oncol. 2012 Nov 10;30(32):3960-6. Epub 2012 Oct 1.
- Freedman OC, Verma S, Clemons MJ. Using aromatase inhibitors in the neoadjuvant setting: evolution or revolution? Cancer Treat Rev. 2005 Feb;31(1):1-17. Epub 2004 Nov 18.
- Gianni L, Zambetti M, Clark K et al. Gene expression profiles in paraffin-embedded core biopsy tissue predict response to chemotherapy in women with locally advanced breast cancer. J Clin Oncol. 2005 Oct 10;23(29):7265-77. Epub 2005 Sep 6.
- Ueno T, Masuda N, Yamanaka T, et al. Evaluating the 21-gene assay Recurrence Score® as a predictor of clinical response to 24 weeks of neoadjuvant exemestane in estrogen receptor-positive breast cancer. Int J Clin Oncol. 2013 Oct 8. [Epub ahead of print]



# חידושים בטיפול המשלים בסרטן השד

## ד"ר הדסה גולדברג

מנהלת המכון האונקולוגי, המרכז הרפואי לגליל, נהריה

### מבוא

בשני העשורים האחרונים נצפתה ירידה מתמדת בתמותה מסרטן השד, על אף שהיא רעות המחלה לא פחתה במשך תקופה זו [1]. ניתן ליחס מגמה זו במידה רבה, להוספת טיפול משלים תרופתי לנשים שאובחנו עם סרטן שד מוקדם. הטיפול המשלים, הניתן לאחר ניתוח להסרת הגידול, כולל טיפול כימוטרפי, טיפול הורמונלי ומתן טיפול ביולוגי המכוון כנגד הקולטן HER2. תרומת הטיפול התרופתי המשלים לסיכויי ההישרדות עבור נשים אלו, הוכחה במחקרים מבוקרים רבים, והפכה לחלק בלתי נפרד מהטיפול בממאירות זו [2-3]. בשנים האחרונות מודגש הצורך ביישום אמצעים שונים, ביניהם שיטות גנומיות, שסייעו בהתאמה של הטיפול המיטבי עבור כל מטופלת. אמצעים אלה נועדו למנוע מתן טיפול שתומתו להישרדות קטנה ואינה מצדיקה את הרעילות הכרוכה בו. פריצת דרך זו בגישה הטיפולית בסרטן שד מוקדם, מתבססת על ההבנה כי לא מדובר במחלה אחת, אלא היא כוללת מספר תתי-סוגים ביולוגיים הנבדלים זה מזה בפתוגנזה, בביטוי הפתולוגי והקליני, בסיכויי ההחלמה ובסיכויי לתגובה לטיפולים השונים [4,5]. ההחלטה על טיב הטיפול המשלים לכל מטופלת, מתבססת על שלב המחלה בעת האבחון ועל מאפייניה הביולוגיים, ובראשם נוכחות הקולטן לאסטרוגן (ER) ולפרוגסטרון (PR). בנוסף יש לבחון האם הקולטן HER2 מבוטא בעודף בתאי הגידול [6].

במאמר שלהלן אדון בהיבטים השונים של הטיפול המשלים, הניתן במקרים של סרטן שד מוקדם, באופן הערכת התרומה של טיפול

זה לעומת הסיכונים הנלווים לו, ומהן ההתוויות למתן התכשירים השונים.

### מקומו של הטיפול המשלים בסרטן שד מוקדם

כבר בשלהי שנות השישים של המאה הקודמת הבינו החוקרים כי סיכויי ההחלמה של אישה שאובחנה עם סרטן שד מוקדם, תלויים בעיקר בסיכון לפיזור גרורתי מרוחק. השגת שליטה מקומית בשד עצמו תורמת אך מעט לסיכויי ההחלמה. המסקנות שנגזרו מהבנה זו הן, כי אין די בניתוח להסרת הגידול מהשד ומבית השחי, וכי יש להוסיף טיפול כל גופי, אשר עשוי להפחית את הסיכון להתפתחות גרורות מרוחקות בהמשך. ההגדרה של סרטן שד מוקדם כוללת את כל השלבים בהם המחלה מוגבלת לשד ו/או לבלוטות הלימפה האזוריות, והיא תקפה כל עוד אין עדות לפיזור גרורתי מרוחק. נשים שאובחנו עם סרטן שד מוקדם נבדלות זו מזו הן בשלב המחלה בעת האבחון, והן בביולוגיה הראשונית של הגידול. שני מדדים אלו מכתיבים במידה רבה את מהלך המחלה ואת סיכויי ההישרדות. חלק מהחולות מחלימות באמצעות הטיפול המקומי בלבד הכולל ניתוח והקרנות. אצל חולות אחרות נמצאות גרורות מיקרוסקופיות באיברים מרוחקים בעת אבחון מחלתן, והן זקוקות לטיפול תרופתי משלים, אשר עשוי לשפר את סיכוייהן לשרוד. ההחלטה על טיפול משלים כל גופי חייבת להתבסס על שני גורמים: הגורם הראשון הנו הערכת מידת הסיכון להישנות מחלתה של החולה הפרטנית. הגורם השני מתבסס על חיזוי הרגישות של הגידול לטיפול שניתן כנגדו ומידת התרומה של טיפול זה להישרדותה של המטופלת. בנוסף, יש להביא בחשבון את תופעות הלוואי הנלוות

לכל טיפול, את הגיל הביולוגי של המטופלת, מצבה הבריאותי הכללי, כולל מחלות רקע, וכן את העדפותיה האישיות.

חלק נכבד מהידע הנצבר לגבי הטיפולים המשלימים, מתבסס על מטא-אנליזה של ה-EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group) פרויקט זה. המנוהלה על ידי חוקרים ברחבי העולם, החל ב-1985 ומתעדכן מאז כל חמש שנים. הוא מקיף כיום כ-100,000 מטופלות שהשתתפו ב-123 מחקרים אקראיים מבוקרים, בהם נבחנו היבטים שונים בטיפול המשלים בסרטן השד [2-3].

### תת-סוגים הביולוגיים בסרטן השד ואופן קביעת הטיפול המשלים

סרטן השד איננו מחלה אחת כאמור, אלא אוסף של תתי-סוגים ביולוגיים הנבדלים זה מזה בפתוגנזה, בביטוי הפתולוגי והקליני, בסיכויי ההחלמה ובסיכויי לתגובה לטיפולים השונים. באמצעות שיטות שונות מתחום ה-Gene Microarray (המתבססות על השוואת רמת הביטוי של גנים שונים בתאי הגידול), הוכח כי ניתן לחלק את כלל הגידולים הממאירים של השד לארבע תת-קבוצות עיקריות, הנבדלות זו מזו במידת הביטוי של גנים רבים: Luminal A; Luminal B; HER2 positive; Basal like.

כמחצית מהגידולים בקבוצת ה-HER2 positive מבטאים גם תכונות של קבוצת ה-Luminal B, ובכללן ביטוי הקולטנים להורמוני המין [4,5].

בפרקטיקה היומיומית נקבעת תת-קבוצה של הגידול על פי מדדים פתולוגיים הכוללים



ודיכוי שחלתי, יעיל באותה מידה כמו התשלובת הכימותרפית CMF. לאור זאת, ניתן להשתמש במשלב הורמונלי זה כחלופה לטיפול הכימותרפי במצבים המתאימים לכך.

במטופלות לאחר חדילת אורח, מומלץ לשלב תכשירים מקבוצת מעכבי ארומטאז (AI) [אקסמסטן, (Exemestane), לטרוזול (Letrozole), או אנאסטרוזול (Anastrozole)], במהלך הטיפול ההורמונלי. ממחקרים שונים עולה כי הוספת תכשירים אלה מאריכה את ההישרדות ללא מחלה, אך אינה תורמת משמעותית להישרדות הכללית של המטופלות. את התכשירים הללו ניתן לשלב לאחר תקופה של שנתיים וחצי או לאחר חמש שנים של מתן טמוקסיפן. לחלופין, ניתן לתת AI כטיפול ראשוני למשך חמש שנים [13]. לפני ההחלטה על בחירת המשלב ההורמונלי יש להביא בחשבון את הרעילות הנלווית לכל אחד מהתכשירים ואת העדפותיה של המטופלת.

### טיפול כימותרפי משלים

כאמור, לטיפול הכימותרפי המשלים השפעה מיטיבה כלשהי עבור כל מטופלת שעברה הסרת גידול ממאיר של השד [2]. עם זאת, יש לזכור כי טיפול זה כרוך בתופעות לוואי לא מבוטלות, וביניהן רעילות לבבית ממתן אנתרציקלינים, העלולה לסכן את חיי המטופלת בשיעור של כ-0.3%. כמו כן תתכן פגיעה עצבית תחושתית פריפריית ממתן טקסנים, ועלייה של פי 2.5 בסיכון לחלות בלוקמיה חריפה. זאת, מלבד רעילות חריפה כגון התקרחות, בחילה והקאה, רעילות ללשד העצם ועוד, המשפיעה על איכות חיי המטופלת במהלך חודשי הטיפול. בשנים האחרונות חל אמנם שיפור משמעותי בטיפול התומך, המאפשר מתן תרופות כימותרפיות במינונים ראויים, אך אין בכך כדי להסיר לחלוטין את הקושי הכרוך בטיפול זה. מסיבה זו מן הראוי לבחור במתן טיפול כימותרפי משלים רק למטופלות שעבורן מתן טיפול כזה יפחית באופן משמעותי את הסיכון למות מהמחלה ולהימנע ממתן טיפול שתרומתו להישרדות קטנה ואינה מצדיקה את הרעילות הכרוכה בו.

בלוטות הלימפה האזוריות. שיטות אלו מסייעות בקביעת הסיכון הראשוני לחזרת המחלה בחולה הפרטנית ומנבאות את התרומה להישרדות כתוצאה ממתן טיפול כימותרפי משלים. בגידול מסוג Luminal B המבטא גם HER2 בעודף, מומלץ טיפול משולב בכימותרפיה, טיפול הורמונלי ומתן טרסטוזומאב (Trastuzumab). בתת-הקבוצה בה נכללות נשים עם גידולים ממאירים מסוג HER2 positive שאינם מבטאים ER/PR, ניתן טיפול משולב בכימותרפיה ובטרסטוזומאב [9-11] גידולים מסוג Triple Negative, נחשבים לאלמים ביותר (למעט תת-סוגים היסטולוגיים המאופיינים במהלך לא אלים) והם יטופלו לרוב בכימותרפיה, אלא אם קיימת התווית נגד לכך.

### טיפול הורמונלי משלים

במקרים בהם הגידול מבטא קולטנים להורמוני המין, בין אם הגידול מסוג Luminal B ix A, מומלץ מתן טיפול הורמונלי משלים, בלא תלות בשאלה האם ניתן למטופלת גם טיפול כימותרפי, או טיפול ביולוגי אחר [3]. ממחקר ה-ATLAS שנמשך שנים רבות ותוצאותיו פורסמו בשנת 2013, עולה כי במטופלות עם סיכון מוגבר להישנות המחלה, יש יתרון משמעותי במתן טמוקסיפן (Tamoxifen) לעשר שנים, לעומת חמש שנים, כפי שהיה מקובל בעבר [12].

טיב התכשירים ההורמונליים הניתנים, מותנה בעיקר ברמת התפקוד השחלתי של המטופלת. כאשר מדובר באשה אצלה קיימת עדיין פעילות שחלתית, טיפול הבחירה הוא מתן טמוקסיפן למשך 5-10 שנים. אם המטופלת נכנסת לגיל המעבר במהלך טיפול זה, מתן תרופה מסוג לטרוזול (Letrozole) תכשיר מקבוצת מעכבי ארומטאז (L-5) שנים נוספות עשוי לתרום משמעותית לסיכויי ההישרדות. דיכוי הפעילות השחלתית, באמצעים תרופתיים או ניתוחיים, לא הוכחה כתורמת להישרדות, בהתווספה לטיפול בטמוקסיפן. עם זאת, מספר עבודות הדגימו כי בנשים צעירות עם גידול המבטא קולטנים להורמוני המין, מתן משלב של טמוקסיפן

את הביטוי של הקולטנים להורמוני המין ER ו-PR, האם קיים ביטוי יתר של הקולטן HER2, מדד הפרוליפרציה Ki67 ודרגת ההתמיינות של הגידול. השימוש במדדים פתולוגיים אלו כחלופה לבידוק Gene Microarray נעשית מתוך ידיעה כי החפיפה אינה מלאה. הקביעה לאיזו תת-קבוצה משתייך הגידול הפרטני, מסייעת בבחירת הטיפול (טבלה 1). פריצת הדרך המשמעותית ביותר בשנים האחרונות, בתחום זה, כרוכה בפיתוח אמצעים המאפשרים הבדלה טובה יותר בין תת הקבוצות השונות של סרטן השד. באמצעות שימוש מושכל בשיטות של ביולוגיה מולקולארית, ניתן להיטיב לאפיין את הגידול הפרטני ובהתאם לכך לבחור את הטיפול המיטבי לכל מטופלת [7,8].

מהפרסום האחרון של ה-EBCTCG משנת 2012, עולה כי היתרון היחסי בהישרדות כתוצאה ממתן כימותרפיה דומה בכל תת הקבוצות של סרטן שד, ובלא תלות בגיל המטופלת, שלב המחלה, דרגת ההתמיינות או מידת הביטוי של הורמוני המין בתאי הגידול. עם זאת, התרומה האבסולוטית של הטיפול הכימותרפי המשלים עבור המטופלת הפרטנית, תלויה בסיכויי ההישרדות הבסיסיים טרם הטיפול, ואלו נקבעים על פי הביולוגיה של הגידול, ומסת הגידול בשד ובבלוטות הלימפה האזוריות. מכאן שהיתרון האבסולוטי במתן טיפול כימותרפי משלים לגידול מסוג Luminal A, ללא מעורבות בלוטות הלימפה, מזערי, ולפיכך אין הצדקה לטיפול כזה, בתנאים אלו.

ואכן, על פי ההמלצות הבינלאומיות, יש לבסס את ההחלטה לגבי מתן טיפול כימותרפי על פי תת-הסוג הביולוגי של הגידול ושלב המחלה. במצבים בהם הגידול הוא מסוג Luminal A, ניתן להסתפק בטיפול הורמונלי ללא צורך במתן כימותרפיה, אלא אם כן יש מעורבות משמעותית של בלוטות הלימפה. בנוסף, ניתן לעשות שימוש מושכל במבחנים גנומיים כגון Mammprint ix Oncotype Dx [8,7] כאשר ההתוויה למתן טיפול כימותרפי אינה חד-משמעית. לדוגמה, בגידול מסוג Luminal B ללא מעורבות משמעותית של



ב-40% והסיכון לתמותה מהמחלה פוחת ב-37%, בהשוואה למתן טיפול כימותרפי בלבד. מומלץ לתת טרסטוזומאב במשך שנה כאשר לא נמצא יתרון במתן התרופה למשך שנתיים, וגם מתן התכשיר לחצי שנה בלבד, לא צלח [15]. מתן תרופה זו בשילוב עם כימותרפיה, הפך לטיפול הבחירה עבור כל הנשים שאובחנו עם סרטן שד פולשני המבטא HER2 בעודף. בשלב מחלה מוקדם, ללא מעורבות בלוטות בית השחי, ניתן ככל הנראה, להסתפק בטקסנים כבסיס הכימותרפי בטיפול, ואין הכרח במתן אנתרציקלינים. בדומה לפריצת הדרך הקשורה בזיהוי HER2 כאתר מטרה לטיפול משלים, נבחנים כיום אתרים נוספים בחולות עם סרטן שד גרורתי. התכשירים שיעילותם תוכח במסגרת זו עשויים להיבדק בהמשך גם עבור נשים עם סרטן שד מוקדם כטיפול משלים, או כטיפול קדם ניתוחי.

**טיפול המותאם אישית לחולה**

כפי שתואר עד כה, ER, PR ו-HER2 משמשים כגורמי חיזוי לבחירת טיפול הורמונלי מכון מטרה, או כנגד הקולטן HER2 בהתאמה. ההחלטה לגבי מתן טיפול כימותרפי משלים נעשית באופן מסורתי על בסיס הערכת הסיכון להישנות סרטן השד על פי גורמים פרוגנוסטיים שונים ובהם גיל החולה, גודל הגידול, מספר בלוטות הלימפה האזוריות הנגועות, דרגת ההתמיינות, מדד הפרוליפרציה Ki67, כמו גם רמת ER ו-PR, והאם לקולטן HER2 ביטוי יתר בתאי הגידול. בהתאם לכך, נקבע הצורך במתן טיפול משלים לסוגיו, תוך התייחסות למצבה הכללי של המטופלת ולהעדפותיה. לצורך שקלול מידת הסיכון להישנות המחלה ולתמותה ממנה עבור המטופלת הפרטנית, ניתן להיעזר בתוכנות מחשב שיועידו לכך דוגמת ה- Adjuvant! [6]. תוכנה זו, המצויה ברשת האינטרנט, מחשבת גם את התרומה האבסולוטית להישרדות של הטיפול הכימותרפי וההורמונלי עבור המטופלת, על פי נתוני מחלתה. כאשר קיים ספק באשר לצורך במתן טיפול

**קביעת טיב הטיפול המשלים על פי חלוקה לתת קבוצות ביולוגיות בסרטן השד**

Intrinsic Subtypes	IHC markers	Proliferation & Grade	Rx Implications
Basal-like	Mostly triple-negative (not always!)	High Ki67, high grade	Worse natural history, quite responsive to chemo (eg, preop chemo & pCR)
Luminal A	Mostly ER+	Low Ki67, low grade	Indolent, responsive to endocrine Rx
Luminal B	Mostly ER+	Often high Ki67, high grade	Less/unresponsive to endocrine Rx, more responsive to chemo
HER2+	HER2 over expressed	High Ki67	Worse natural history, quite sensitive to anti-HER2 Rx

Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lønning PE, Børresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2000;406(6797):747 [4]

ניוטרופניה. מתכונת זו משפרת את תרומת הטיפול בעיקר בגידולים שאינם מבטאים ER ו-PR [14].

**טיפול המכוון כנגד הקולטן הממברנלי HER2**

טיפול מכוון מטרה בטרסטוזומאב (Trastuzumab) ניתן במשולב עם טיפול כימותרפי ומיועד עבור גידולים המבטאים HER2 בעודף, כתוצאה מאמפליפיקציה (ריבוי עותקים) של הגן המקודד לקולטן זה. מאז 2005 פורסמו מספר מחקרים שכללו מטופלות רבות, אשר הוכיחו את ההשפעה המיטיבה של טרסטוזומאב על קבוצת חולות זו [9-11]. בעדכון של מחקרים אלו שפורסם לאחרונה, נראה כי השפעה זו אינה דועכת ונותרת בעינה גם לאחר חציון של שמונה שנות מעקב. תרומתו היחסית של טרסטוזומאב להישרדות דומה בכל תת-הקבוצות של המטופלות, ללא תלות בגיל החולה, במידת הביטוי של קולטנים להורמוני המין, בגודל הגידול או בדרגת ההתמיינות שלו ובמעורבות בלוטות הלימפה האזוריות. במתן טיפול זה הסיכון היחסי להישנות פוחת

מתן טיפול כימותרפי מומלץ במרבית הגידולים מסוג Triple Negative, בכל הגידולים המבטאים HER2 בעודף, וכן בגידולים מסוג Luminal עם סיכון גבוה להישנות. תרומת הטיפול הכימותרפי משמעותית יותר בגידולים שהם ER/PR שליליים. התכשירים הכימותרפיים שבשימוש כוללים אנתרציקלינים ו/או טקסנים. על פי תוצאות מחקר ה-EBCTC, מתן משלבים שהכילו תכשירים משתי קבוצות אלו, הביא להפחתה של 36% בתמותה מסרטן לעומת מטופלות שלא קיבלו כימותרפיה כלל. ההפחתה בתמותה נצפית גם לאחר חמש שנים. לתוספת של טקסנים לטיפול הכימותרפי תרומה מועטה, אך אמיתית, להישרדות חולות עם בלוטות נגועות. תשלובת שאינה מכילה אנתרציקלינים, כגון טקסטר (Taxotere) בשילוב עם ציטוסקסן (Cytoxan) אפשרית כחלופה במצבים נבחרים. הטיפול הכימותרפי נמשך בין שמונה לעשרים וארבעה שבועות, בתלות בתשלובת שנבחרה. מתן טיפול Dose Dense מקובל כיום וניתן בשילוב תמיכה של גורם צמיחה מסוג G-CSF, במטרה למנוע התפתחות



מספר מחלות הנבדלות זו מזו במאפייניהן ובמידת התגובה שלהן לתכשירים שונים. בנוסף פיתוח ויישום תרופות "מכוונות מטרה" המתבססות על התכונות הביולוגיות של כל גידול, תרם רבות לשיפור בסיכויי הריפוי של מטופלות אלו, כיון שיש להן ערך מוסף על תרומת הטיפול הכימותרפי המשלים. טיפול כימותרפי משלים מומלץ לחולות עם בלוטות לימפה אזוריות נגועות, עם גידולים שאינם מבטאים ER/PR, או אלו המבטאים HER2 בעודף. לגידולים בעלי קוטר גדול, ההחלטה על מתן טיפול כימותרפי נקבעת בתלות בביולוגיה של הגידול. במצבים אלו ניתן לעשות שימוש מושכל בשיטות גנומיות

PAM50 [8.7]. ראוי לציין כי פיתוח שיטות אלו התבסס על שימוש במידע רטרופסקטיבי ועל כן יש להתייחס לתוצאותיהן בזהירות הראויה. מספר מחקרים בוחנים כיום שיטות אלו באופן פרוספקטיבי (MINDACT; TAILORx; RxPONDER). פרסום ממצאי מחקרים אלו בעתיד יאפשר שימוש מדייק יותר בכלים חשובים אלו.

### סיכום

ההתפתחויות שתרמו לשיפור בטיפול המשלים בסרטן שד בשנים האחרונות קשורות בראש ובראשונה בהבנת הביולוגיה של סרטן שד, ובתפיסה כי הוא כולל למעשה

כימותרפי משלים, ניתן ליישם שיטות גנומיות המשפרות את היכולת לברור באלו מקרים ניתן לוותר על טיפול זה, כיוון שתרומתו תהיה זניחה. שיטות אלו, המתבססות על טכנולוגיות חדשניות שונות, בוחנות את טביעת האצבעות המולקולארית של הגידול, דהיינו, באיזו מידה הגידול הנבדק מבטא סדרת גנים נבחרים בצורה חריגה, לעומת רקמת שד נורמלית. בהתאם לתוצאה המתקבלת ניתן להעריך את סיכויי ההישרדות של המטופלת ולנבא את מידת התרומה של טיפול כימותרפי לסיכוייה אלה. מספר טכנולוגיות כאלו מצויות כיום בשימוש וביניהן; Oncotype DX; MammaPrint;

## רשימת ספרות

- Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, Mandelblatt JS, Yakovlev AY, Habbema JD, Feuer EJ, Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) Collaborators. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(17):1784.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Taylor C, Wang YC, Bergh J, Di Leo A, Albain K, Swain S, Piccart M, Pritchard K. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet.* 2012;379(9814):432.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, McGale P, Pan HC, Taylor C, Wang YC, Dowsett M, Ingle J, Peto R. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2011 ;378(9793):771
- Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lønning PE, Børresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406(6797):747.
- Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Cancer Genome Atlas Network.* Nature. 2012;490(7418):61.
- Adjuvant! Breast Cancer Help Files. [www.adjuvantonline.com/index.jsp](http://www.adjuvantonline.com/index.jsp) (Accessed on October 14, 2011).
- Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, Baehner FL, Walker MG, Watson D, Park T, Hiller W, Fisher ER, Wickerham DL, Bryant J, Wolmark N. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(27):2817.
- van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, Peterse HL, van der Kooy K, Marton MJ, Witteveen AT, Schreiber GJ, Kerkhoven RM, Roberts C, Linsley PS, Bernards R, Friend SH. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature.* 2002;415(6871):530.
- Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, Tan-Chiu E, Martino S, Paik S, Kaufman PA, Swain SM, Pisansky TM, Fehrenbacher L, Kutteh LA, Vogel VG, Visscher DW, Yothers G, Jenkins RB, Brown AM, Dakhil SR, Mamounas EP, Lingle WL, Klein PM, Ingle JN, Wolmark N. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1673.
- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CH, Steger G, Huang CS, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Láng I, Nitz U, Iwata H, Thomssen C, Lohrisch C, Suter TM, Rüschoff J, Suto T, Gøtzorek V, Ward C, Straehle C, McFadden E, Dolci MS, Gelber RD, Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(16):1659.
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, Mackey J, Glaspy J, Chan A, Pawlicki M, Pinter T, Valero V, Liu MC, Sauter G, von Minckwitz G, Visco F, Bee V, Buyse M, Bendahmane B, Tabah-Fisch I, Lindsay MA, Riva A, Crown J, Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(14):1273.
- Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, Abraham M, Medeiros Alencar VH, Badran A, Bonfill X, Bradbury J, Clarke M, Collins R, Davis SR, Delmestri A, Forbes JF, Haddad P, Hou MF, Inbar M, Khaled H, Kielanowska J, Kwan WH, Mathew BS, Mittra I, Müller B, Nicolucci A, Peralta O, Pernas F, Petruzelka L, Pienkowski T, Radhika R, Rajan B, Rubach MT, Tort S, Urrutia G, Valentini M, Wang Y, Peto R, Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet.* 2013;381(9869):805.
- BIG 1-98 Collaborative Group, Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Thürlimann B, Paridaens R, Smith I, Mauriac L, Forbes JF, Price KN, Regan MM, Gelber RD, Coates AS. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med.* 2009;361(8):766.
- Bonilla L, Ben-Aharon I, Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Stemmer SM. Dose-dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst.* 2010 Dec;102(24):1845-54. Epub 2010 Nov 23.
- Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga JY, Kerbrat P, Bachelot T, Lortholary A, Espièrre M, Fumoleau P, Serin D, Jacquín JP, Jouannaud C, Rios M, Abadie-Lacourtois S, Tubiana-Mathieu N, Cany L, Catala S, Khayat D, Pauportel, Kramar A, PHARE trial investigators. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(8):741





# הטיפול בסרטן שד גרורתי

ד"ר ביאטריס עוזיאלי<sup>1</sup>, ד"ר שני ברויאר<sup>2</sup>

<sup>1</sup> מנהלת היחידה לשירותים אמבולטוריים, המרכז הרפואי הדסה, ירושלים

<sup>2</sup> מתמחה, מכון שרת לאונקולוגיה, המרכז הרפואי הדסה, האוניברסיטה העברית, ירושלים

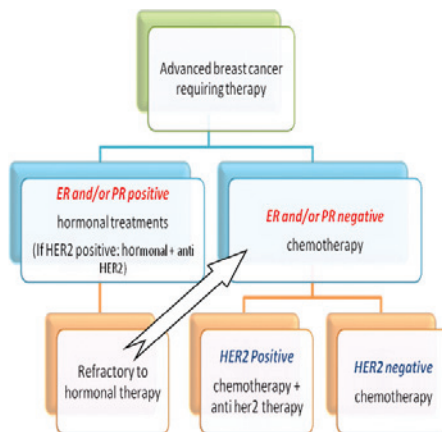
## מבוא

סרטן שד גרורתי (שלב 4) מוגדר כהתפשטות הגידול לאיברים מרוחקים בגוף, דרך כלי הדם, כלי הלימפה או חדירה ישירה דרך דופן בית החזה. בקרב כ-4% מהנשים החולות בסרטן שד, הביטוי הראשון הוא מחלה גרורתית, כאשר אצל מרבית החולות מדובר בחזרה של סרטן שד אשר אובחן לראשונה בשלב מוקדם [1]. במרבית המקרים יופיעו גרורות של סרטן שד בעצמות, בריאות, בכבד, בבלוטות לימפה, בדופן בית החזה ובמוח.

גידולים חיוביים להורמונים נוטים לשלוח גרורות לעצמות כמקום הראשוני, בעוד שגידולים עם פרופיל הורמונלי שלילי ו/או HER2/neu חיובי, נוטים יותר לשלוח גרורות לאיברים פנימיים [2].

למרות שסרטן שד גרורתי מוגדר כמחלה שאינה ברת-ריפוי, בשנים האחרונות חל שיפור משמעותי בהישרדות המטופלות הודות לטיפולים סיסטמיים חדשים, וכן טיפולים מונחי מטרה על סמך מאפיינים ספציפיים של הגידול. חציון ההישרדות מתקרב לשנתיים, עם טווח שנע בין מספר חודשים לשנים רבות [3-4].

מטרות הטיפול במחלה גרורתית הן: הארכת חיים, שליטה על העומס הגידולי, שליטה על הסימפטומים הכרוכים במחלה והפחתת הסיכון לסיבוכים נלווים [5-7]. ההנחיות הקליניות לטיפול בסרטן שד גרורתי ניתנות לשינוי ברובן, מתוך הבנה שניתן לטפל בחולות באמצעות מסלולי טיפול שונים. בחירת האסטרטגיה הטיפולית תלויה הן ביולוגיה של הגידול והן במשתנים קליניים, תוך התאמה אישית של הטיפול למטופלת, כאשר לסטטוס הרצפטורים של הגידול (ER, PR, HER2/neu) מקום חשוב בהחלטות הטיפוליות.



תרשים 1: תיאור האופציות הטיפוליות בסרטן שד גרורתי על פי פרופיל הרצפטורים של הגידול

DeVita VT Jr., Lawrence TS, Rosenberg SA, DePinho RA, Weinberg RA. Cancer: Principles & Practice. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins (LWW); 2011 [16]

מרבית המטופלות מקבלות טיפול סיסטמי המורכב מטיפול כימוטרפי, אנדוקריני ו/או טיפול ביולוגי, על פי מאפייני הגידול. שילוב בין טיפול ראשוני המשלב בין טיפול הורמונאלי וכימוטרפי יחד, לא הצביע על שיפור בהישרדות החולות לעומת טיפול עוקב [8-9].

## טיפולים סיסטמיים טיפול הורמונלי

שני שליש ממקרי סרטן שד הם גידולים המבטאים רצפטורים הורמונליים בתאי הגידול: רצפטורים להורמון אסטרוגן (ER) ולהורמון פרוגסטרון (PR). גדילה של תאי גידול המבטאים רצפטורים הורמונליים מושפעת ישירות מאסטרוגן. רוב סוגי הטיפולים ההורמונליים בסרטן השד מכוונים לעצירת פעילות האסטרוגן על תאי הגידול או להפחתת רמות האסטרוגן. טיפול מסוג זה יעיל בגידולים עם סטטוס רצפטורים חיובי, אך אינו עוזר למטופלות שאצלן הגידול אינו מבטא את הרצפטורים ההורמונליים.

## 1. תרופות החוסמות אסטרוגן.

**טמוקסיפן (Tamoxifen)** - תרופה זו חוסמת את הרצפטור לאסטרוגן המצוי בגרעין תאי סרטן השד, וכתוצאה מכך הסיגנל המאותת לתאים לגדול ולהתחלק, מעוכב. בעוד שטמוקסיפן פועל כאנטי אסטרוגני (אנטגוניסט) בתאי הגידול, פעילותו ברקמות אחרות כדוגמת הרחם והעצמות זהה לפעילות האסטרוגן (אגוניסט). בשל 'תפקיד' כפול זו הוא קרוי - Selective Estrogen Receptor Modulator.

התרופה ניתנת דרך הפה כטיפול יומי, ותופעות הלוואי העיקריות הכרוכות בנטילתה כוללות עייפות, גלי חום, יובש גרתיקי ושינויים במצב הרוח. תופעות לוואי נדירות, אך חמורות יותר כוללות סיכון של כ-1% לפתח סרטן רירית הרחם וסיכון של כ-1.2% לפתח אירועים טרומבו-אמבוליים כמו פקקת ורידית (DVT - Deep Venous Thrombosis), תסחיף ריאתי וכדומה [10].

**פסלודקס (Fulvestrant)** - תרופה שבראש ובראשונה חוסמת את הרצפטור לאסטרוגן אך גם גורמת להיעלמות זמנית של הרצפטור. שלא כמו הטמוקסיפן, הפסלודקס מהווה אנטי אסטרוגן בכל רקמות הגוף. לרוב הוא משמש כטיפול בסרטן שד מתקדם לאחר כישלון טיפול הורמונאלי קודם. הטיפול ניתן בזריקה, כאשר בחודש הראשון ניתנת מנת העמסה פעמיים בחודש ובהמשך הטיפול ניתן אחת לחודש.

תופעות הלוואי העיקריות כוללות גלי חום, הזעות לילה, בחילה קלה ועייפות. שימוש ממושך בתרופה עלול לגרום לאוסטאופורוזיס.

## 2. טיפולים להורדת רמת האסטרוגן

**מעכבי ארומטאז:** קיימות 3 תרופות המעכבות את ייצור האסטרוגן ומאפשרות לטיפול בסרטן



קו הטיפול השני וכן הלאה. ברוב המקרים מקבלות המטופלות מספר רב של קווי טיפול.

מחקרים רבים בדקו את התועלת של כימותרפיה מסוג אחד, מול משלבי תרופות כימיות. חלק מהמחקרים הראו ששילוב של תרופות יכול להקנות שיעור תגובה גבוה יותר ולהאריך את הזמן עד להתקדמות המחלה לעומת תרופה בודדת, בעוד מחקרים אחרים הראו כי טיפול עוקב בשתי תרופות לעומת טיפול במקביל באותן התרופות, אינו מקנה את היתרון הנזכר לעיל או יתרון הישרדותי.

יתכן שמטופלות עם מחלה ויסצרלית מפשטת עם משבר ויסצרלי מאיים יפיקו תועלת רבה יותר מטיפול תרופתי משולב הודות להשפעתו המהירה יותר, אך ללא השפעה על משך ההישרדות.

לאור העובדה שטיפול בתרופה בודדת כרוך בפחות תופעות לוואי ומאפשר לבצע הערכה לגבי פרופיל הרעילות והיעילות הקלינית של כל תרופה לגופה, הוא נחשב לרוב לאופציה הטיפולית המועדפת [13-15].

תרופות כימיות רבות הוכחו כיעילות בטיפול בסרטן שד גרורתי, כשתרופות אחדות

תרופות כימיות יכולות גם הן לפגוע בתפקוד השחלתי בנשים פרה-מנופאוזליות, כשאצל חלק מהנשים הפגיעה היא קבועה, בעוד שאצל אחרות התפקוד השחלתי יכול לחזור כעבור מספר חודשים או אפילו שנים לאחר הטיפול הכימי.

כל השיטות שתוארו לעיל, גורמות לנשים לחוות תופעות של מנופאזה לרבות גלי חום, הזעות לילה, יובש נרתיקי ושינויים במצב הרוח.

### 3. טיפול כימי

מטופלות עם פרופיל רצפטורים שלילי (Hormone Receptor Negative) או עם גידולים אשר לא הגיבו או הפסיקו להגיב לטיפולים הורמונליים, מועמדות לטיפול כימי סיסטמי.

לאור פרופיל תופעות הלוואי של הטיפול הכימי לרבות הקאות ובחילות, חולשה כללית קיצונית, דיכוי מח העצם, נירופטיה, תופעות גסטרואינטסטינליות והתקרחות, יש לשקלל את התועלת של הטיפול מול הרעילות שלו [12].

לטיפול כימי ראשוני (קו טיפול ראשון), סיכוי גבוה יותר להשיג תגובה חיובית ולאפשר שליטה ארוכה יותר על המחלה, לעומת

שד מוקדם ומתקדם בקרב נשים פוסט-מנופאוזליות, והן: פמרה (Letrozole), ארימידקס (Anastrozole) וארומזין (Exemestane). שלוש התרופות פועלות על ידי חסימת פעילות האנזים ארומטאז, אשר אחראי ליצור כמות קטנה של אסטרוגן ברקמות שומן. הטיפול אינו מעכב את יצור האסטרוגן בשחלות, ולכן הוא יעיל רק עבור מטופלות ללא פעילות שחלתית, כלומר נשים פוסט-מנופאוזליות, או נשים שעברו כריתת שחלות.

התרופות נלקחות דרך הפה מידי יום, ותופעות הלוואי בדרך כלל קלות מאלו של טמוקסיפן - הן אינן מעלות את הסיכון לאירועים של קרישיות-יתר ולסרטן הרחם, אך מאידך הן גורמות לעיתים לכאבי שרירים ולקשיחות מפרקים שלעיתים מלווה בכאב. תופעות לוואי אלו עשויות לחלוף על ידי החלפת הטיפול למעכב ארומטאז שונה.

תופעת לוואי נוספת היא ירידה במסת העצם עד למצב של אוסטאופורוזיס ואפילו שברים, כשלרוב יש צורך בטיפול לחיזוק העצמות באמצעות ביספוספונטים או דנוזומאב (Denosumab).

**טיפול באמצעות אבליציה שחלתית:** אצל נשים צעירות, פרה-מנופאוזליות, שלהן פעילות הורמונלית תקינה - אבליציה של השחלות (הסרה או עצירת הפעילות על ידי טיפול תרופתי), המהוות את המקור העיקרי לאסטרוגן, הופך את הנשים לפוסט-מנופאוזליות. אסטרטגיה זו היא טיפולית כשלעצמה, וגם מאפשרת לטיפולים אנטי-הורמונליים לעבוד טוב יותר, אם כי אין לכך הוכחה חד משמעית במחקרים רנדומליים [11].

אבליציה שחלתית יכולה להתבצע על ידי ניתוח לכריתת השחלות (Oophorectomy), קרינה לשחלות או על ידי מתן תרופות אנאלוגיות ל-LHRH (Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Analogs), כדוגמת זולדקס (Goserelin) או לוקרין (Leuprolerin). תרופות אלו מפסיקות את ייצור האסטרוגן בשחלות, והן משמשות לטיפול בשילוב עם טמוקסיפן או מעכבי ארומטאז.

## טבלה מס. 1

### משלבי טיפול כימי או טיפול בתרופה בודדת לסרטן שד גרורתי [16]

Table 106.25. Preferred Chemotherapy Agents and Combinations for Advanced Breast Cancer

Single Agents	Combination Regimens
Anthracyclines (doxorubicin, epirubicin, pegylated liposomal doxorubicin)	Cyclophosphamide/anthracycline ± 5-fluorouracil (regimens (such as AC, EC, CEF, CAF, FEC, FAC
Taxanes (paclitaxel, docetaxel, albumin nanoparticle bound paclitaxel)	CMF
5-fluorouracil (continuous-infusion 5-fluorouracil, capecitabine)	Anthracyclines/taxanes (such as doxorubicin/paclitaxel or doxorubicin/docetaxel)
Vinca alkaloids (vinorelbine, vinblastine)	Docetaxel/capecitabine
Gemcitabine	Gemcitabine/paclitaxel
Platinum salts (cisplatin, carboplatin)	Taxane/platinum regimens (such as paclitaxel/carboplatin or docetaxel/carboplatin)
Ixabepilone	Ixabepilone/capecitabine
Cyclophosphamide	
Etoposide	

A, doxorubicin; C, cyclophosphamide; E, epirubicin; F, 5-fluorouracil; M, methotrexate.



פברואר 2013, טיפול זה מאושר גם בסל הבריאות בישראל. התרופה ניתנת דרך הווריד בשילוב עם הרצפטין וכימותרפיה, בתדירות של אחת לשלושה שבועות.

במשלב המתואר, תופעות הלוואי כוללות נשירת שיער, שלשול, בחילות, עייפות, פריחה וירידה בספירת הדם הלבנה (רוב תופעות הלוואי הללו מופיעות במשלב הטיפולי של כימותרפיה והרצפטין, ללא פרג'טה). כמו ההרצפטין, גם את הפרג'טה לא ניתן לתת למטופלות עם תפקוד לבבי ירוד [22].

**לפטיניב (Tykerb) -** תרופה נוספת המכוננת כנגד החלבון HER2/neu. זוהי מולקולה קטנה (ולא נוגדן) השונה מתרופות אחרות בכך שהיא מכווננת (בין השאר) לחלק התוך ממברנלי של החלבון והיא ניתנת באופן פומי. התרופה מיועדת לנשים שמחלתן התקדמה לאחר טיפול בהרצפטין ומספר קווי טיפול כימותרפיים (קו טיפול שלישי והלאה כחסם HER2/neu). לפטיניב לרוב משולבת עם התרופה הכימית קסלודה (Capecitabine), הנתנת אף היא באופן פומי.

תופעות הלוואי העיקריות של לפטיניב כוללות שלשול, בחילה והקאה, פריחה ותסמונת Foot & Hand (תגובה טוקסית עורית) במקרים נדירים לפטיניב יכול גם לגרום להפרעה בתפקודי כבד וכן לירידה בתפקוד הלבבי [23-24].

**T-DM1 (Ado-trastuzumab Emtansine Kadcyra) -** נוגדן חד שבטי המוצמד לתרופה ציטוטוקסית (T-DM1). על ידי הצמדת הכימותרפיה לנוגדן, הטיפול הציטוטוקסי, (בעל פרופיל חמור של תופעות לוואי), מגיע ישירות לתאים שמבטאים ביתר את החלבון HER2/neu, ומאפשר פרופיל רעילות הנסבל היטב.

המחקר "אמיליה" בדק טיפול ב-T-DM1 מול טיפול בקסלודה בשילוב עם לפטיניב, והדגים שיפור בהישרדות ובהארכת הזמן ללא התקדמות מחלה.

המחקר הוביל לכך שה-FDA אישר את הטיפול ב-T-DM1 כטיפול בסרטן שד גרורתי, בקו שני לאחר כישלון של טיפול בהרצפטין.

#### להלן פירוט התרופות הממוקדות:

**הרצפטין (Trastuzumab) -** נוגדן חד שבטי אשר נקשר לחלק החוץ תאי של החלבון ובכך חוסם את מסלול העברת הסיגנלים ומאט את קצב גדילת התא וחלוקתו. נוסף על כך מעודדת התרופה את המערכת האימונית לאפקטיביות יתרה כנגד תאי הגידול (ADCC - Antibody-dependent cellular cytotoxicity). מתן הרצפטין, כתוספת לכימותרפיה הנתנת בקו ראשון, משפר את התגובה, את הזמן עד להתקדמות המחלה ואת הישרדות החולות. יצוין כי מתן הרצפטין ללא טיפול כימי אינו משמעותי [17-21].

כאשר המחלה מתקדמת (Beyond Progression Treatment) ניתן להמשיך את הטיפול בהרצפטין בשילוב עם כימותרפיה אחרת. לאחר התקדמות נוספת יש לשקול מעבר לטיפול נוגד HER2/neu העובד במנגנון אחר, כפי שיפורט בהמשך.

הטיפול בהרצפטין ניתן ישירות לווריד אחת ל-3 שבועות. תופעות הלוואי של התרופה מתונות וכוללות חום וצמרמורת, חולשה, בחילה והקאה, שיעול, שלשול וכאבי ראש. רוב תופעות הלוואי חולפות לאחר המנה הראשונה של הטיפול. תופעת הלוואי המשמעותית אשר מחייבת התייחסות מיוחדת היא ירידה בתפקוד הלבבי שעלולה להגיע לאי-ספיקה לבבית, שחולפת לרוב עם הפסקת הטיפול. מסיבה זו יש לבצע מעקב אחרי התפקוד הלבבי לפני הטיפול ובמהלכו.

**פרג'טה (Pertuzumab) -** נוגדן חד שבטי נוסף שנקשר, בין היתר, לאתר החוץ-תאי של החלבון הטרנס-ממברנלי (בשונה מההרצפטין, שנקשר לאתר אחר). ממחקר "קלאופטרה" עולה, כי שילוב של פרג'טה עם הרצפטין וטקסוטר (Docetaxel), שיפר משמעותית את משך ההישרדות ללא התקדמות המחלה, לעומת טיפול בהרצפטין וטקסוטר בלבד. על סמך מחקר זה, הטיפול אושר לאחרונה במנהל התרופות והמזון האמריקאי (FDA) כקו טיפול ראשון במטופלות עם סרטן שד גרורתי, ו-HER2/neu חיובי, ומאז

ושילובים מסוימים נמצאים יותר בשימוש על סמך ניסון קליני, מחקרים רנדומליים ופרופיל רעילות.

מחקרים רבים נעשו בניסיון להוכיח יעילות של תרופה אחת לעומת האחרות, אך ללא תוצאות מרשימות, מה שהוביל לכך שההנחיות הטיפוליות לרוב פתוחות.

למרות שטיפולים המבוססים על אנתרציקלינים וטקסנים נחשבים בין הטיפולים היותר יעילים, יעילות זו הובילה לכך שהם הוכנסו לפרוטוקולים של הטיפול המשלים, מיד לאחר האבחנה, ורוב הנשים עם סרטן שד גרורתי נחשפו לתרופות הללו עוד בשלב הטיפול המשלים.

#### 4. טיפול מכוון מטרה

בשנים האחרונות חלה התקדמות משמעותית בהבנת המנגונים המולקולריים והשינויים הגנטיים המאפיינים את תאי הגידול. הדבר תרם משמעותית לפיתוח תרופות חדשות, מכווננות מטרה.

תרופות אלו עובדות בצורה שונה מכימותרפיה ציטוטוקסית, ועל פי רוב פרופיל תופעות הלוואי שלהן שונה וקל יותר.

#### תרופות המכווננות כנגד HER2/neu

אצל אחת מתוך 5 מטופלות עם סרטן שד, תאי הגידול מבטאים ביתר חלבון טרנס-ממברנלי החוצה את דופן התא בשם HER2/neu. החלבון הוא אחד מתוך משפחה של קולטנים טרנס-ממברנליים.

כאשר ליגנד נקשר לחלק החוץ-תאי של הקולטן, מופעלת שרשרת אירועים תוך-תאיים המובילה בסופו של דבר לגדילה וחלוקה מוגברת של התא הסרטני.

גידולי סרטן השד המבטאים ביתר HER2/neu מתנהגים באופן אלים יותר ומאופיינים בחלוקת תאים מהירה יותר. פותחו מספר תרופות כנגד חלבון המטרה, ה-HER2/neu, על מנת לנסות לעכב את המסלול המופעל. פיתוח התרופות והתגובה החיובית לטיפולים החדשניים שיפיה משמעותית את תוחלת החיים של המטופלת והאריכה את הזמן עד להתקדמות המחלה.



**ביספוספונטים:** טיפול הניתן על מנת לחזק את העצמות ולהפחית את הסיכון לאירועים גרמיים (כמו שברים וכדומה). מנגנון הפעולה הינו דרך עיכוב פעולת האוסטאוקלסטים (תאי עצם הורסים). בקבוצה זו נכללות מספר תרופות לרבות: ארדיה (Pamidronate) וזומרה (Zoledronic Acid), הניתנות דרך הווריד. ובנופוס (Clodronate) הנתנת במתן פומי [27].

תרופות אלו יכולות גם לסייע לטיפול באוסטאופורוזיס המתפתח על רקע הטיפול במעכבי ארומטאז או על רקע מנופאזה מוקדמת הנגרמת מהטיפול הכימותרפי. תופעות הלוואי של הטיפול בביספוספונטים כוללות תסמינים דמויי שפעת וכאבי עצמות, ותיתכן גם פגיעה בתפקוד הכלייתי. משום כך מטופלות עם תפקוד כלייתי ירוד, לרוב לא יוכלו לקבל את הטיפול.

תופעת לוואי נדירה אך כרוכה בתחלואה קשה הינה נמק של עצם הלסת, תופעה בה מופיעים כאבים עזים באזור הלסת עם קושי משמעותי בריפוי וסיכון להתפתחות זיהומים מקומיים ואובדן שיניים.

**דנוזומאב (Xgeva, Prolia) - תרופה חדשה** יותר, אשר מסייעת גם היא בהפחתת הסיכון לאירועים שלדיים. הדנוזומאב מהווה נוגדן שדרך הפעולה שלו שונה מפעולת הביספוספונטים בכך שהוא נקשר ל-Rank ligand, חלבון הקשור לסיגנלים המכוונים להרס עצם.

הטיפול בדנוזומאב נמצא כיעיל גם לאחר כישלון של טיפול בביספוספונטים. הטיפול ניתן בזריקה תת עורית אחת לחודש. יתרונה המשמעותי של התרופה הוא בכך שניתן לתת אותה גם למטופלות עם בעיה כלייתית [28].

### סיכום

סרטן שד גרורתי הוא מחלה הטרוגנית התלויה בפקטורים מרובים, ובחירת

המחקר "בולרו 2" הראה שעבור נשים פוסטמנופאוזליות עם גידול שמבטא קולטנים להורמונים HER2/neu-1 שלילי, שהפסיק להגיב ללטרזול או אנסטרזול, מתן של אפיניטור עם Exemestane (ארומזין) היה טוב יותר מטיפול

מכיוון שהתרופה מכילה תרופה ציטוטוקסית, הטיפול ניתן ללא כימותרפיה נוספת, במתן תוך ורידי, אחת לשלושה שבועות תופעות הלוואי העיקריות של התרופה כוללות עייפות, בחילה, כאבי שרירים ועצמות, ירידה

## תרשים מס. 2

### סיכום הגישה הטיפולית בסרטן שד גרורתי עם HER2/neu חיובי

**First Line: Taxane + Trastuzumab + Pertuzumab**

**Second Line: TDM-1**

#### **Third, Fourth, Fifth, Sixth Line:**

Capecitabine + Lapatinib  
 Capecitabine + Trastuzumab  
 Vinorelbine + Trastuzumab  
 Lapatinib + Trastuzumab  
 Pertuzumab + Trastuzumab (?? if no prior Pertuzumab)  
 Other chemotherapy + Trastuzumab  
 Endocrine Therapy + Trastuzumab

Adapted from NCCN Guidelines. Version 1.2014

ב-Exemestane בלבד, הן בצמצום הגידול והן במשך הזמן עד להתקדמות המחלה [26] התרופה ניתנת באופן פומי, ותופעות הלוואי העיקריות שלה הן סטומטיטיס, שלשול, בחילה ועייפות, ירידה בספירות הדם, דלקת ריאות כימית ועלייה ברמות שומני הדם והסוכר. כמו כן, התרופה מעלה את הסיכון לזיהומים חמורים. התרופה מאושרת בישראל לטיפול משולב עם טיפול הורמונלי.

#### טיפול המכוון לגרורות גרמיות

כאשר סרטן השד מתפשט לעצמות, איכות החיים עלולה להיפגע בצורה משמעותית בשל כאבים עזים, שברים פתולוגיים וכדומה. ביספוספונטים ודנוזומאב הן דוגמאות לתרופות שעשויות להפחית את הסיכון לסיבוכים גרמיים ולשפר את איכות החיים.

ברמת הטסיות בדם, כאבי ראש ועצירות. תופעות לוואי משמעותיות יותר כוללות תגובה אלרגית קשה, פגיעה בכבד ובלב ובבעיות ריאתיות [25].

#### 5. טיפולים נוספים

**אפיניטור (Everolimus) -** טיפול מכוון מטרה החוסם את ה-mTOR - חלבון הנמצא במסלול העברת הסיגנלים בתא המעודד לחלוקה, פרוליפריציה ויצירת כלי דם חדשים. חלק ניכר מהמטופלות מפתחות עמידות לטיפולים הורמונליים. עמידות זו נובעת בין היתר משפעול מסלול ה-PI3K אשר ה-mTOR הינו אחד ממרכיביו. האפיניטור חוסם את החלבון, ובכך מעכב את המסלול, וכפועל יוצא מכך את גדילת התאים הסרטניים ואת שעתוק הרצפטור לאסטרורגן. השילוב של אברולימוס עם טיפול הורמונלי גורם לטיפול ההורמונלי להיות אפקטיבי יותר.



שד גרורתי יהיה בר ריפוי, אך אין ספק שההתפתחויות האחרונות בתחום, כמו גם ההתפתחויות העתידיות יובילו להארכת תוחלת החיים של החולות במחלה זו, ולאיכות חיים טובה יותר.

בשנים האחרונות חלה התקדמות במציאת טיפולים מכווני מטרה, כתלות במאפייני הגידול, דבר המוסיף להארכת ההישרדות של המטופלות ולשיפור איכות החיים שלהן. ככל הנראה ייקח עוד זמן מה עד שסרטן

האסטרטגיה הטיפולית תלויה במאפייני הגידול ובמצבה הקליני של המטופלת. חלק בלתי נפרד מהטיפול במחלה כולל טיפול בהיבט הנפשי תוך מציאת דרכי התמודדות עם המציאות היום-יומית בצל מחלת הסרטן.

## רשימת ספרות

- Cardoso F, et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 5:v15-v19.
- Cristofanilli M, et al. Paclitaxel improves the prognosis in estrogen receptor negative inflammatory breast cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Clin Breast Cancer*. 2004 Feb;4(6):415-9.
- Greenberg PA, et al. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1996 Aug;14(8):2197-205.
- Harris JR, Morrow M, Lippman ME. Hormonal therapy and chemotherapy. In: *Diseases of the Breast*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers;1996. p. 669-734.
- Chia SK, et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer*. 2007 Sep 1;110(5):973-9.
- Gennari A, et al. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. *Cancer*. 2005 Oct 15;104(8):1742-50.
- Dafni U, et al. Fifteen-year trends in metastatic breast cancer survival in Greece. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Feb;119(3):621-31.
- Pagani O, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? *J Natl Cancer Inst*. 2010 Apr 7;102(7):456-63.
- Beslija S, et al. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2009 Nov;20(11):1771-85.
- Hernandez RK, et al. Tamoxifen treatment and risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism: a Danish population-based cohort study. *Cancer*. 2009 Oct 1;115(19):4442-9.
- Prowell TM, Davidson NE. What is the role of ovarian ablation in the management of primary and metastatic breast cancer today? *Oncologist*. 2004;9(5):507-17.
- Mayer EL, Burstein HJ. Chemotherapy for metastatic breast cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007 Apr;21(2):257-72.
- Sledge GW, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol*. 2003 Feb 15;21(4):588-92.
- Blum JL, et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1999 Feb;17(2):485-93.
- O'Shaughnessy J, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol*. 2002 Jun 15;20(12):2812-23.
- DeVita VT Jr., Lawrence TS, Rosenberg SA, DePinto RA, Weinberg RA. *Cancer: Principles & Practice*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins (LWW); 2011.
- Slamon DJ, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001 Mar 15;344(11):783-92.
- Marty M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol*. 2005 Jul 1;23(19):4265-74.
- Seidman A, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*. 2002 Mar 1;20(5):1215-21.
- Vogel CL, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002 Feb 1;20(3):719-26.
- Robert N, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Jun 20;24(18):2786-92.
- Baselga J et al; Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012 Jan 12;366(2):109-19.
- Blackwell KL, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Mar 1;28(7):1124-30.
- Verma S et al; Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012 Nov 8;367(19):1783-91.
- Miller TW, Balko JM, Arteaga CL. Phosphatidylinositol 3-kinase and antiestrogen resistance in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Nov 20;29(33):4452-61.
- Beaver JA, Park BH. The BOLERO-2 trial: the addition of postmenopausal hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Future Oncol*. 2012 Jun;8(6):651-7.
- Lipton A, et al.; Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer*. 2000 Mar 1;88(5):1082-90.
- Stopeck AT, et al; Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol*. 2010 Dec 10;28(35):5132-9. doi: 10.1200/JCO.2010.29.7101. Epub 2010 Nov 8.



# סרטן שד דלקתי

ד"ר גיאורגיטה פריד<sup>1</sup>, ד"ר שלומית סטרולוב שחר<sup>2</sup>

<sup>1</sup> מנהלת יחידת השד, <sup>2</sup> מתמחה מצטיינת מכון אונקולוגי, הקריה הרפואית לבריאות האדם רמב"ם, חיפה

## מבוא

סרטן שד דלקתי הינו תת-סוג נדיר ואגרסיבי ביותר של סרטן שד, המאובחן אצל 1%-5% מכלל החולות בסרטן השד. התיאור הראשון של סרטן שד דלקתי פורסם בספרות המדעית בשנת 1814 על ידי Sir Charles Bell, והמונח הוטבע לראשונה בשנת 1924 על ידי החוקר Lee Tannenbaum [1].

סרטן מסוג זה מוגדר כתת-סוג קליני ופתולוגי המתאפיין בעור אדמומי המתפרש על כשליש מהשד או יותר, בליווי חום ו/או בצקת של העור (מכונה גם "קליפת תפוז" - Peau d'orange). השינויים העוריים נגרמים בשל תסחיפי גידול בכלי הלימפה העוריים, למרות שמאפיין זה לא תמיד ניתן לזיהוי בביצוע ביופסיה של עור. יחד עם זאת, התמונה הקלינית (בנוכחות ביופסיה שמדגימה סרטן שד), מספיקה לצורך אבחון סרטן שד דלקתי, גם בהיעדר ממצאים בבדיקת ביופסיה של העור.

לגידול זה ביולוגיה אגרסיבית, חדירות גבוהה לכלי דם ונטייה לשלוח גרורות. שיעורי ההישרדות לחמש שנים בסרטן שד דלקתי לפני עידן הכימותרפיה, היו פחות מ-5%. תוצאות דומות הושגו על ידי ניתוח רדיקלי או רדיותרפיה כאשר שילוב בין השניים שיפר בקרה מקומית בלבד. לאור זאת, ניתן להסיק שמדובר במחלה מערכתית כבר בשלב האבחנה.

עם זאת ב-40 השנים האחרונות, חל שיפור בסיכויי ההישרדות, הודות לטיפול הטרומ ניתוחי הניתן באמצעות משלבי הכימותרפיה, הניתנים בטיפול רב-מערכתי בו נעשה שימוש במספר אמצעי טיפול: כימותרפיה, ניתוח, הקרנות וטיפול הורמונלי/ביולוגי משלים (לפי סטטוס רצפטורים). שיעורי

ההישרדות לאחר טיפול משולב, עליהם דווח, עמדו על 5 שנים ל-56% מהחולות, ואילו 41% מהן שרדו עשר שנים [2].

## אפידמיולוגיה

סרטן שד דלקתי מאובחן בשיעור שנע בין 1% ל-5% מכלל חולות סרטן השד בצפון אמריקה, ואילו בצפון אפריקה, לפי דיווחים ממצרים ותוניס, מגיע שיעור החולות במחלה זו ל-7% עד 15%. עוד עולה מהדיווח ממדינות אלה, כי שכיחות המחלה נמצאת בעליה, גיל האבחנה הממוצע נמוך יותר, והפרוגנוזה גרועה יותר מסרטן שד לא-דלקתי.

## אבחנה

בשל העובדה שמדובר במחלה אגרסיבית, זמן האבחנה הוא קריטי, על מנת לאפשר טיפול מתאים שתוצאותיו ישפיעו לטווח ארוך. פעמים רבות, האבחנה מתעכבת בשל הדמיון לדלקת זיהומית של השד (מסטיטיס).

## פירוט תסמיני המחלה

- הופעה מהירה של אודם, חום מקומי, בצקת, "עור תפוז" עם או בלי גוש מישושי בשד, רטרקציה או שינוי בפטמה.
- היסטוריה של מסטיטיס, שלא הגיבה לטיפול אנטיביוטי במשך שבוע.
- התפתחות תוך פחות משישה חודשים.
- אודם שנראה בבדיקה פיסיקלית, שתופס לפחות שליש משטח השד, עם/בלי מסה, או בלוטות אקסילריות נמושות.

בשונה מדלקת בשד (מסטיטיס), אבצס של השד, גרורות בשד ממקור אחר, ודרמטיטיס

לאחר קרינה, סרטן שד דלקתי אינו תהליך זיהומי ואינו גורם לחום וללאוקוציטוזיס [3].

## פתולוגיה

היסטולוגיה של סרטן שד דלקתי אינה שונה מסרטן שד לא דלקתי, ובדרך כלל הינה מסוג צינורי (Ductal Carcinoma), בדרגת התמיינות נמוכה, וללא קריטריונים היסטולוגיים מסוימים לאבחון, ובעיקר, אין הסננה של תאי דלקת ברקמה.

בסרטן שד דלקתי קיים מרכיב של תסחיף גידול לימפו-וסקולרי אינטראפרנקימלי, תבנית הגדילה קומפקטית פחות מסרטן שד לא דלקתי, עם אזורים גדולים ללא גידול ואזורים קטנים עם קרצינומה חודרנית, המקיפים לעיתים תסחיף וסקולרי.

השינויים הדלקתיים בעור נגרמים בשל חדירה לכלי הלימפה של העור, מצב בו החללים הלימפה-וסקולרים העוריים מתמלאים בתסחיף גידולי, אשר גורם להפרדה בין שכבה זו מהשכבה האנדודליאלית ההיקפית. מצב זה נחשב לסימן ההיכר ההיסטולוגי של סרטן שד דלקתי, שמוביל לחסימת כלי לימפה. במקרים של ספק או חשד לסרטן שד דלקתי, מומלץ לבצע ביופסיה של העור ככלי עזר אבחוני, אולם היעדר מעורבות לימפטית של העור, איננה שוללת את האבחנה בנוכחות הסימנים הקליניים [4].

## קולטנים להורמונים

באחוז גבוה של המקרים, הרצפטורים להורמונים הגם שליליים ועלולים להגיע עד ל-83%. נתון זה תואם את מהלך המחלה האגרסיבי, וההישרדות הנמוכה יותר של חולות



השימוש בבדיקת MRI שדיים אינו מומלץ כבדיקה שגרתית, אלא במקרים בהם לא ניתן למצוא נגעים בבדיקת אולטרסאונד או בממוגרפיה [9].

### בירור מערכת

כאמור, מרבית הנשים שחלו בסרטן שד דלקתי מאובחנות כחולות במחלה מקומית מתקדמת, כאשר 30% מהן סובלות ממחלה גרורתית. מסיבה זו מומלץ לבצע בעת האבחנה, בירור סיסטמי הכולל בדיקת CT (Computed Tomography) כללית (לכל הגוף) ומיפוי עצם.

השימוש בבדיקת PET CT לצורך הערכה סיסטמית בסרטן שד דלקתי, שנוי במחלוקת. במחקר רטרוספקטיבי שבדק את תרומתה של בדיקה זו לאבחון סרטן שד דלקתי, בוצעה בדיקה זו לאחר שהחולות עברו בדיקת CT ומיפוי עצם. אחוז הנשים שאובחנו בבדיקת PET CT כחולות במחלה גרורתית שלא אובחנה ב-CT רגיל, הגיע לשיעור של 17% [10]. באופן לא מפתיע נמצא במחקר אחר, שיפור בהישרדות אצל חולות סרטן שד דלקתי, שעברו PET CT בעת האבחנה. תוצאות אלו מוסברות על ידי המידע שהתקבל בעקבות בדיקה זו ובהתאם לכך שונה דירוג המחלה (Stage Migration Effect). בנוסף, גילוי ממצאים בבלוטות לימפה אזוריות, יכול לסייע בתכנון הטיפול הקרינתי [11].

### דירוג המחלה והטיפול בה

סרטן שד דלקתי מוגדר לפי שיטת TNM STAGING SYSTEM (שיטה המדרגת את שלב המחלה לפי T-tumor, N-node, M-metastases). מחלה זו מוגדרת תמיד כ-T4d ולפי מצב מעורבות קשרי הלימפה (N0-3), ובהיעדר פיזור גרורתי, הגידולים יוגדרו כ-STAGE III B/C. מחלה לא גרורתית תוגדר כ-STAGE III B או C (T4dN0-3).

ביגודל אצל חולות עם תהליך דלקתי נרחב ופרוגנוזה גרועה.

הגן p53 הוא שאחראי על מניעת מוטציות ושמירה על יציבות הגנום. גן זה, נמצא מוטנטי בכ-41% מהמקרים של סרטן שד דלקתי, ונוכחותו מצביעה על מקרים עם מחלה מתקדמת יותר, סיכון מוגבר לגרורות ופרוגנוזה גרועה.

במקרים רבים של סרטן שד דלקתי - בשיעור של 90% - נמצאה נוכחות מוגברת של Rho C (חלק מקבוצת אונקוגנים Ras). לעומת זאת בקרב נשים שאובחנו כחולות סרטן שד שאינו דלקתי, נצפתה נוכחות מוגברת של Rho C, המהווה גורם משמעותי ביצירת גרורות אצל 38% מהחולות בלבד.

גן אחר WISP3 הידוע כמדכא גדילה, והוא שאחראי על יצור IGFbPrP (Insulin-Like Growth Factor Binding Protein - Related Protein), נמצא חסר ב-80% מהמקרים של סרטן שד דלקתי, לעומת 20% בסרטן שד לא דלקתי [7].

### בדיקות שונות

בדיקת ממוגרפיה יכולה להדגים גוש עם שינוי בארכיטקטורה של השד או הסתיידויות פתולוגיות. במרבית המקרים (80%) מופיע עיבוי של העור ושינוי בארכיטקטורה של קוריות השד. במחקר רטרוספקטיבי שבדק מאפיינים ממוגרפיים, הודגם גידול ראשוני רק ב-15% מהמקרים [8]. בעידן הממוגרפיה הדיגיטלית, הממצאים הפתולוגיים השכיחים יותר בממוגרפיה, הם: שינוי בקוריות השד, עיבוי של העור וסמיכות יתר של רקמת השד.

על מנת לזהות אזורים חשודים (גידול או עיוות בקוריות השד), מומלץ לבצע ממוגרפיה דו-צדדית לצורך סקירה של השד השני, וכן לצורך ביופסיה המכוונת על ידי אולטרסאונד. ביצוע בדיקת אולטרסאונד תורמת לאבחון מעורבות של בלוטות לימפה אזוריות, לפני הטיפול הכימותרפי, לצורך תכנון טיפול קרינתי משלים לכל האזורים המעורבים.

עם סרטן שד דלקתי [5]. במחקר שפורסם בהתבסס על נתונים של מאגר ה-SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) נמצא הבדל משמעותי בהישרדות בין סרטן שד דלקתי עם קולטנים להורמונים חיוביים, וסרטן שד דלקתי עם קולטנים להורמונים שליליים (חציון של 4 שנים לעומת שנתיים).

נתונים מהספרות המקצועית, תומכים בכך שלקולטנים להורמונים תפקיד פרוגנוסטי וטיפולי חשוב בסרטן שד דלקתי.

אצל 36%-60% מהחולות בסרטן שד דלקתי נמצאה שכיחות גבוהה יותר לביטוי יתר של HER2 (Human Epidermal Growth Factor 2). עם זאת, טרם הוכח כי קיים הבדל במהלך המחלה וההישרדות בין חולות אצלן נמצא ביטוי יתר של HER2, לבין חולות ללא ביטוי כזה [6].

### מרכיבים מולקולריים

מחקרים רבים התמקדו בזיהוי שינויים גנטיים אופייניים לתהליך הדלקתי של הסרטן המכונה "חתימה מולקולרית דלקתית". בחלק גדול מהמקרים בהם התגלה סרטן שד דלקתי, נמצא ביטוי גבוה של גורמי צמיחה אנגיוגניים: VEGF, קולטנים ל-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) ורמות גבוהות של הציטוקינים IL-6, IL-8. נתון זה מסביר את נוכחותם של כלי דם צעירים ורבים בתוך הגידול. רמה גבוהה של חלבון E-Cadherin (שאחראי להידבקות התאים) וביטוי יתר של MUC1 לא פעיל, אחראיים לפיזור הגרורתי הנפוץ.

### שינויים גנטיים

בכמחצית מהמקרים בהם התגלה סרטן שד דלקתי, נמצא אצל החולות אובדן הטרנזיגוטיב כרומוזומלי הגורם לאיבוד גן שלם. בסדרת בדיקות שנערכה ל-64 חולות עם סרטן שד דלקתי שטופלו במרכז אחד, נמצאו דפוסי LOH שונים ונמצאה נוכחות יתר



### סוגי הטיפול

הגישה הטיפולית המומלצת כאשר מדובר בסרטן שד דלקתי, היא גישה רב-מערכתית, הכוללת טיפול כימותרפי סיסטמי טרום ניתוחי עם אנתרציקלינים וטקסנים, ניתוח, קרינה משלימה, וטיפול משלים הורמונלי ו/או בהרצפטין כמפורט.

**טיפול סיסטמי:** אצל מרבית החולות שחלו בסרטן שד דלקתי, אובחנה המחלה בשלב מקומי מתקדם עם מעורבות נרחבת של העור. במקרים אלו מומלץ לטפל באמצעות כימותרפיה טרום ניתוחית, על מנת לאפשר ניתוח דפיניטיבי.

אין מחקרים פרוספקטיביים נרחבים על טיפול כימותרפי טרום ניתוחי בסרטן שד דלקתי, ולכן ההמלצות היום נשענות על מחקרים פרוספקטיביים קטנים, מחקרים רטרופספקטיביים, ואקסטרפולציות ממחקרים על סרטן שד לא דלקתי.

במחקר שכלל את מספר הנשים הגבוה ביותר שחלו בסרטן שד דלקתי, טופלו החולות באמצעות שילוב בין כימותרפיה שכללה אנתרציקלינים, וטיפול קרינתי שניתן בהמשך. נמצא כי 40% מהחולות שרדו 5 שנים, ואילו 30% מהן שרדו במשך 10 שנים [12]. תוספת של טקסנים לאנתרציקלינים תורמת לשיפור בתגובה, והעלאת אחוזי תגובה פתולוגית מלאה (Pathological Complete Response) [13].

**טיפולים ביולוגיים:** אצל חולות עם סרטן שד דלקתי וביטוי יתר ל-HER2, הראו המחקרים כי תוספת של טרסטוזומב (Trastuzumab) (Herceptin), לטיפול כימותרפי טרום ניתוחי, שיפר את אחוזי התגובה הקלינית, והעלה את אחוזי התגובה הפתולוגית המלאה [14-17].

במחקר פרוספקטיבי בשלב השלישי (NOAH Neoadjuvant Trastuzumab), אשר בדק משלב מבוסס אנתרציקלינים וטקסנים בתוספת טרסטוזומב (Trastuzumab) למשך שנה (טרום ובת-ניתוחי), בקרב נשים עם מחלה מתקדמת מקומית עם ביטוי יתר ל-HER2, נכללו גם 76 חולות סרטן שד דלקתי, והודגם בצורה מובהקת, שיפור בתגובה פתולוגית מלאה בחולות שקיבלו

טרסטוזומב לעומת חולות שלא קיבלו טיפול כזה (54.8% לעומת 19.3%) [18].

ניתן לסכם ולומר כי מומלץ על לפחות שישה מחזורים של טיפול כימותרפי טרום ניתוחי, הכולל אנתרציקלינים וטקסנים במשך ארבעה עד שישה חודשים. הטיפול המומלץ לחולות, עם ביטוי יתר של HER2 הנו מתן טרסטוזומב בשילוב עם כימותרפיה בהמשך, למשך כשנה לעיתים יינתן לחולה, עם ביטוי יתר של HER2, טיפול באמצעות שילוב בין טרסטוזומב ופרטוזומב (Pertuzumab - נוגדן חד-שבטי הנקשר לחלק החוץ-תאי של קולטן ה-HER2 באפיטופ שונה מזה של טרסטוזומב) מכיוון ששתי התרופות נקשרות לאפיטופים שונים על גבי הקולטן, נמצא כי השילוב של שתיהן הביא לחסימה יעילה יותר של HER2 מאשר כל תרופה בנפרד.

במחקר פאזה שנייה (NeoSphere) נבדק השילוב של טקסטר (Taxotere) עם טרסטוזומב, פרטוזומב או שניהם, בטיפול טרום-ניתוחי בסרטן שד עם HER2 חיובי. מתוך 417 חולות שהשתתפו במחקר נמצא כי בקבוצת החולות שקיבלו את הטיפול המשולש, 45.8% השיגו תגובה פתולוגית מלאה בעת הניתוח, לעומת 29% ו-24% בקבוצת הטרסטוזומב וטקסטר, וקבוצת הפרטוזומב וטקסטר בהתאמה. בקבוצה הרביעית במחקר זה, ניתן טיפול ביולוגי בלבד של טרסטוזומב ופרטוזומב - בו נצפתה תגובה פתולוגית מלאה ב-16.8% מהמקרים בלבד [19].

**טיפול ניתוחי:** הטיפול הניתוחי המומלץ לאחר טיפול כימותרפי טרום ניתוחי הוא כריתת שד ובלוטות לימפה בבית השחי (Modified Radical Mastectomy). ניתוח כריתה "משמרת עור" או ניתוחים משמרי שד, אינם מומלצים, אלא במסגרת מחקרית בלבד.

ניתן לבצע ניתוח שחזור שד, אך תזמון השחזור שנוי במחלוקת מכיוון ששחזור מיידי עלול לפגוע באיכות הטיפול הקרינתי הבת-ניתוחי ועל כן לא מומלץ לבצע זאת בשגרה, אלא רק במסגרת מחקרית.

הממצא הניתוחי צריך לעבור הערכה פתולוגית הכוללת הערכה של שוליים, גודל הממצא השאיירי (הערכת תגובה פתולוגית לטיפול הטרומ ניתוחי), הערכת קשריות הלימפה והערכה נוספת של סטטוס רצפטורים להורמונים, HER2 במידה ואלה נמצאו שליליים בביופסיה.

**טיפול קרינתי משלים:** לנשים עם סרטן שד דלקתי אשר עברו Modified Radical Mastectomy מומלץ טיפול קרינתי משלים לדופן החזה ולניקוז הלימפטי, כולל בלוטות בית השחי, השרשרת האינטרה-ממריית, ובלוטות סופרה-קלוויקולריות.

אצל נשים מתחת לגיל 45 עם שוליים קרובים/חיוביים ו/או יותר מארבע בלוטות נגועות ו/או תגובה מעטה לטיפול הטרומ ניתוחי, מומלץ להגיע למנה מצטברת של 66 Gy.

**טיפול הורמונלי משלים:** לכל אישה עם סרטן שד דלקתי ורצפטורים חיוביים להורמונים, מומלץ להוסיף טיפול הורמונלי משלים למשך חמש עד עשר שנים בטמוקסיפן (Tamoxifen) ו/או מעכב ארומטאז לפי הסטאטוס המנופאוזלי.

**טיפול משלים בהרצפטין:** לחולות עם סרטן שד דלקתי וביטוי של HER2 חיובי, מומלץ להוסיף טיפול משלים בהרצפטין, למשך שנה.

### מעקב

מומלץ לבצע בדיקות מעקב על פי הנחיות ASCO (American Society of Clinical Oncology) משנת 2006: בדיקה פיסיקלית כל 6-3 חודשים וממוגרפיה שנתית לשד השני (הבריא). ניתן לשקול גם ביצוע אולטרסאונד להערכת קשריות לימפה אזוריות, אחת לשנה. בדיקות דימות נוספות ובדיקות של סמני גידול לאבחון חזרה סיסטמית של המחלה, אינן מומלצות.

בנוסף, אין המלצה לבצע כריתה מניעתית של השד השני באופן שגרתי, שכן היא אינה צפויה להשפיע על סיכויי ההחלמה, שנקבעים על פי מאפייני הגידול באבחנה.





**המלצות מפתח לניהול מקרה סרטן שד דלקתי**

<p>אבחון קליני של סרטן שד דלקתי צריך לכלול: הופעה מהירה של אודם, בצקת ו/או "עור קליפת תפוז" ו/או חום מקומי עם/בלי מסה נמושה בשד.</p>	<p><b>קריטריונים לאבחנה</b></p>
<p>ביופסיית ליבה מגוש בשד לאבחון קרצינומה חודרנית • ביופסיית עור מומלצת כאשר קיים ספק או חשד שמדובר בסרטן שד דלקתי לפי קריטריונים קליניים • יש לבצע צביעות לרצפטורים לאסטרוגן, פרוגסטרון ו-HER2</p>	<p><b>הערכה פתולוגית</b></p>
<p>בדיקת ממוגרפיה ובדיקת אולטרסאונד כולל בלוטות לימפה אזוריות. MRI שד אינו מומלץ בשגרה, אלא רק אם ממוגרפיה/אולטרסאונד אינם אבחנתיים. בירור רב מערכתי בעזרת CT וסקירת עצם (אין מספיק מידע על שימוש ב-PET CT על מנת להמליץ על בדיקה זו כבדיקה השגרתית).</p>	<p><b>אמצעי אבחון ובדיקות משלימות</b></p>
<p>מומלצת גישה רב-מערכתית • לנשים עם IBC יש להמליץ על טיפול סיסטמי ראשוני עם אנתרציקלינים וטקסנים • טיפול נגד HER2 צריך להינתן לנשים עם סרטן HER2 חיובי. טיפול הורמונלי משלים לנשים עם קולטנים להורמונים חיוביים • מעקב אחר תגובה לטיפול צריך לכלול בדיקה פיסיקלית ומעקב הדמייתי • הטיפול הניתוחי הדפניטיבי הוא Modified Radical Mastectomy לאחר טיפול טרום ניתוחי סיסטמי • שחזור שד צריך להיעשות רק באישה שעברה Modified Radical Mastectomy, ולא מסטקטומי משמרת עור ובכל מקרה שחזור מייד אינו מומלץ.</p>	<p><b>טיפול</b></p>
<p>קרינה מומלצת בכל המקרים במנה של עד 50 Gy. אצל נשים מתחת לגיל 45 עם שוליים ניתוחיים חיוביים, מעל 4 בלוטות לימפה מעורבות, לאחר טיפול טרום ניתוחי או תגובה מעטה לטיפול כימוטרפי, מומלץ לתת מנה מצטברת של עד 66 Gy.</p>	<p><b>קרינה</b></p>

יעוץ גנטי מומלץ לנשים עם היסטוריה משפחתית של סרטן שד ו/או שחלה, ולנשים שחלו לפני גיל 50.

**סיכום**

סרטן שד דלקתי הינו גידול נדיר יחסית, אך אגרסיבי. במרבית המקרים מאובחנת מחלה זו בשלב מתקדם ולכן יש צורך בטיפול המשלב צוות רב-תחומי. הגישה הטיפולית במחלה לא גרורתית, כוללת טיפול סיסטמי טרום ניתוחי, ניתוח לכריתת שד (Modified Radical Mastectomy), טיפול קרינתי משלים וטיפול הורמוני ו/או אנטי HER2 לפי מצב הקולטנים.

**רשימת ספרות**

- Lee B, Tannenbaum E. Inflammatory carcinoma of the breast: a report of twenty-eight cases from the breast clinic of Memorial Hospital. Surg Gynecol Obstet. 1924; 39:580-95.
- Dawood S, et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. Ann Oncol. 2011 Mar;22(3):515-23.
- Hance KW, et al. Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. J Natl Cancer Inst. 2005 Jul 6;97(13):966-75.
- Kim T, Lau J, Erban J. Lack of uniform diagnostic criteria for inflammatory breast cancer limits interpretation of treatment outcomes: a systematic review. Clin Breast Cancer. 2006 Dec;7(5):386-95.
- Harvey HA, Lipton A, Lawrence BV, et al. Estrogen receptor status in inflammatory breast carcinoma. J Surg Oncol. 1982 Sep;21(1):42-4.
- Zell JA, Tsang WY, Taylor TH, et al. Prognostic impact of human epidermal growth factor-like receptor 2 and hormone receptor status in inflammatory breast cancer (IBC): analysis of 2,014 IBC patient cases from the California Cancer Registry. Breast Cancer Res. 2009;11(1):R9.
- Overmoyer BA. Inflammatory breast cancer: novel preoperative therapies. Clin Breast Cancer. 2010 Feb;10(1):27-32.
- Gunhan-Bilgen I, Ustun EE. Inflammatory breast carcinoma: mammographic, ultrasonographic, clinical, and pathologic findings in 142 cases. Radiology. 2002 Jun;223(3):829-38.
- Yang WT, Le-Petross HT, Macapinlac H, et al. Inflammatory breast cancer: PET/CT, MRI, mammography, and sonography findings. Breast Cancer Res Treat. 2008 June;109(3):417-26.
- Carkaci S, Macapinlac HA, Cristofanilli M, et al. Retrospective study of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of inflammatory breast cancer: preliminary data. J Nucl Med. 2009 Feb;50(2):231-8.
- Niikura N, Liu J, Hayashi N, et al. Treatment outcome and prognostic factors for patients with bone-only metastases of breast cancer: A single-institution retrospective analysis. The Oncologist 2011;16(2):155-64.
- Ueno NT, Buzdar AU, Singletary SE, et al. Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M.D. Anderson Cancer Center. Cancer Chemother Pharmacol. 1997;40(4):321-9.
- Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo AM, Buzdar AU, et al. Paclitaxel improves the prognosis in estrogen receptor negative inflammatory breast cancer: The M.D. Anderson Cancer Center experience. Clin Breast Cancer. 2004 Feb;4(6):415-9.
- Hurley J, Doliny P, Reis I et al. Docetaxel, cisplatin, and trastuzumab as primary systemic therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced breast cancer. J Clin Oncol. 2006 Apr;24(12):1831-8.
- Cristofanilli M, Bousset H, Baselga J, et al. A phase II combination study of lapatinib and paclitaxel as a neoadjuvant therapy in patients with newly diagnosed inflammatory breast cancer (IBC). Breast Cancer Res Treat. 2006;100:514.
- Limentani SA, Brufsky AM, Erban JK et al. Phase II study of neoadjuvant docetaxel, vinorelbine and trastuzumab followed by surgery and adjuvant doxorubicin plus cyclophosphamide in women with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing locally advanced breast cancer. J Clin Oncol. 2007 Apr;25(10):1232-8. Epub 2007 Feb 12.
- Burstein HJ, Harris LN, Gelman R, et al. Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for HER2 overexpressing stage II or III breast cancer: a pilot study. J Clin Oncol. 2003 Jan;21(1):46-53.
- Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet. 2010 Jan 30;375(9712):377-84.
- Gianni L, Pienkovski T, Im YK, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012 Jan;13(1):25-32.



# סרטן שד בקרב נשים צעירות

## ד"ר שני פאלוך-שמעון

מנהלת השירות לסרטן שד בנשים צעירות המכון לאונקולוגיית השד, המרכז הרפואי ע"ש שיבא תל השומר, רמת גן

### מבוא

סרטן שד הוא הסרטן השכיח ביותר בקרב נשים בעולם. נמצא כי בין השנים 2006-2010 הגיל הממוצע לאבחנה של סרטן שד בארצות מערביות, נע סביב גיל 60, כאשר מעל 90% מהמקרים החדשים של סרטן שד אובחנו אצל נשים מעל גיל 40. אבחון סרטן שד לפני גיל 40 נדיר יחסית, עם סיכון מצטבר של 0.4%-0.45% עד גיל ארבעים [1]. רוב המידע האפידמיולוגי, הקליני והביולוגי שיש לנו על סרטן שד, מבוסס על מחקרים שכללו בעיקר נשים מבוגרות יותר. קיים מידע מצומצם יחסית על גורמי הסיכון, הביולוגיה והטיפול הקליני האופטימלי בנשים צעירות. כמו כן, מרבית העבודות שקיימות בספרות המקצועית ומתייחסות לסרטן שד אצל נשים צעירות, מבוססות על מחקרים רטרוספקטיביים, כאשר מספר הנשים שהשתתפו בהם, קטן יחסית.

סרטן שד בנשים צעירות מהווה אתגר גדול - לא רק בשל הידע המצומצם שיש בתחום, אלא בעיקר מאחר שסרטן שד באישה צעירה מתרחש בתקופה הכי פעילה בחייה, הן מההיבט הזוגי והמשפחתי, והן מההיבטים הקשורים לילודה ופרייון. ברוב המקרים השנים הללו מוקדשות לגידול הילדים והרחבת המשפחה מחד, ולבניית קריירה מאידך. מסיבות אלה, מעבר להשלכות הקיימות אצל כל אישה שאובחנה כחולה בסרטן השד, אצל נשים צעירות המצב מורכב יותר, והוא מחייב טיפול ומעורבות מולטי-דיסציפלינארית של הצוות המטפל.

אחת השאלות שחוזרות על עצמן, היא השאלה איך מגדירים "צעירה" - אישה לפני מנפאזה, מתחת לגיל 50, או מתחת לגיל 40?

כיום אנו נוטים להגדיר צעירה כאישה שעדיין מתמודדות עם סוגיות של פרייון, כאשר בימינו מדובר על נשים עד גיל 40 ומספר שנים מאוחר יותר (שנות הארבעים המוקדמות). יש לציין שנכון להיום, אין כלי סקר המוכח כיעיל לגילוי מוקדם של סרטן שד בנשים צעירות. בנוסף, חסרים אמצעים מוכחים להפחתת הסיכון לחלות בסרטן שד בגיל צעיר לנשים הנמצאות בסיכון רגיל, ללא סיפור משפחתי של סרטן שד.

### היארעות תחלואה בסרטן שד בנשים צעירות

למרות שבמרבית המקרים הנשים שאובחנו כחולות סרטן שד הן נשים מעל גיל 50, במדינות המפותחות סרטן שד הוא גורם המוות המוביל בקרב נשים מתחת לגיל 45, אחרי תאונות דרכים והתאבדויות [2]. עם זאת, למרות ירידה בהיארעות של סרטן שד בנשים מעל גיל 50, ההיארעות של סרטן שד בנשים צעירות, מתחת לגיל 50, לא השתנתה בשנים האחרונות בישראל.

### גורמי סיכון לסרטן שד בגיל צעיר גורמים תורשתיים

גורם הסיכון המשמעותי ביותר לחלות בסרטן שד בגיל צעיר הוא הגורם הגנטי, כאשר ברקע קיים סיפור משפחתי של סרטן שד. הסיכון לחלות בסרטן שד עולה בצורה משמעותית עם כל קרובת משפחה מדרגה ראשונה שחלתה בסרטן שד, ובמיוחד אם היא חלתה בגיל צעיר. עם זאת, למרבית הנשים הצעירות עם סרטן שד אין כלל סיפור משפחתי.

נשים עם מוטציות בגנים BRCA1/2 נמצאות בסיכון גבוה ביותר לחלות בסרטן השד

בשיעור של עד 85% סיכון במהלך החיים. הסיכון למציאת מוטציה בגנים הללו גבוה יותר בנשים צעירות עם סרטן שד, והוא נע בין 6%-9% [3-4]. אם מתייחסים לאוכלוסייה של נשים ממוצא אשכנזי בלבד, שם קיימות "מוטציות מייסד" (Founder Mutations) - מדווח על מוטציה בגנים BRCA1/2 בשכיחות של 20%-44% אצל צעירות אשכנזיות שחלו בסרטן שד [5-6]. מוטציות בגנים אחרים, הגורמים לסרטן שד בשכיחות נמוכה-בינונית, כמו ב-53p או CHEK2, נדירות יותר. הסיכוי לזהות מוטציה פרטית שאינה מוטציית מייסד ב-BRCA1/2 הוא קטן יחסית, במיוחד בהיעדר סיפור משפחתי ענף של סרטן.

### גורמים הקשורים לרבייה

בדומה לנשים מבוגרות יותר, קיים קשר בין הופעת וסת בגיל צעיר, לסיכון מוגבר לחלות בסרטן שד בגילאים צעירים. השימוש בגלולות למניעת הריון נמצא אף הוא כגורם סיכון לחלות בסרטן שד בגיל צעיר אך הקשר חלש יחסית, וברוב העבודות נמצא כי רמת הסיכון בין שימוש בגלולות להיווצרות סרטן שד אצל נשים צעירות, חוזרת לנורמה תוך כמה שנים מהפסקת השימוש בגלולות [7-8]. הקשר בין הריון וסיכון לחלות בסרטן שד הוא קשר מורכב: יש דיווחים על עלייה זמנית בסיכון לחלות בסרטן שד בשנים הראשונות לאחר ההריון והלידה [9], אך מצב של הריון בכלל, והריון ראשון לפני גיל 30 בפרט, נמצאו כמפחיתי סיכון. הנקה נחשבת אף היא כמפחיתה את הסיכון לחלות בסרטן שד בכלל, ובאופן מועט יותר לסרטן שד בגיל צעיר [10].

הנושא של טיפולי פוריות והסיכון לחלות בסרטן שד שנוי במחלוקת - בכנס סן אנטוניו



אגרסיבי יותר. ברוב העבודות גיל נחשב כגורם פרוגנוסטי בפני עצמו [24-29].

### היבטים נוספים בטיפול בנשים צעירות שחלו בסרטן השד

בשל המורכבות הרבה בגילוי סרטן שד אצל נשים צעירות, ישנם מספר נושאים המחייבים התייחסות מיוחדת מצד הצוות הרפואי, כמפורט להלן.

#### טיפול כירורגי

לאור הסיכון המוגבר להישנות מקומית איפסילטרלית, חשוב להבהיר מידע זה לנשים צעירות כאשר דנים איתן על אופציות כירורגיות המהוות החלטות קריטיות עבורן. ברוב המקרים ההתלבטות היא בין אפשרות של כריתת חלקית (למפקטומיה) וכריתה מלאה (מסטקטומיה). האפשרות למסטקטומיה עם שחזור מיידית היא אפשרות לגיטימית, אך יש להתייעץ קודם עם האונקולוג המטפל כדי להבין אלו טיפולים צפויים למטופלת בהמשך (קרינטיים, כימותרפיים). התייעצות כזאת נחוצה על מנת לשקול את כל הגורמים הכרוכים בטיפול לרבות הצורך בדחיית הטיפולים הנחוצים לעיתים בשל סיבוכים של כריתה ושחזור, והמשמעות של עיכוב כזה.

#### פרייון והריון אחרי סרטן שד

הסיכון למנופאזזה מוקדמת או לפגיעה בתפקוד השחלתי, הוא תלוי גיל ותלוי פרוטוקול כימותרפי. ככל שהגיל צעיר יותר, הסיכון אמנם נמוך יותר (דיון מעמיק בנושא הזה הוא נושא למאמר נפרד) אך חשוב להפנות כל אישה בגיל הפרייון למומחה לשימור הפרייון, לצורך התייעצות. פנייה כזו תיעשה מוקדם ככל האפשר, על מנת לאפשר השלמת תהליך שימור הפרייון, לפני תחילת הטיפול.

ברוב המקרים, לאחר אבחנה של סרטן שד מוקדם, מומלץ להמתין כשנתיים עד שלוש שנים, לפני כניסה להריון. המלצה זו מתבססת על כך שהסיכון הגבוה ביותר להישנות מרוחקת של המחלה, הוא בשנים הראשונות לאחר גילוייה. יש להבהיר שהריון אחרי סרטן

נגועות. בנוסף, מתגלים יותר גידולים המסווגים כגידולים בדרגה גבוהה (High Grade), עם חדירה לימפואוסקולרית רבה יותר, מדדי פרוליפרציה גבוהים וגידולים רבים עם היעדר קולטנים להורמונים (אסטרוגן ופרוגסטרוגן). נוסף על כך, במקרים בהם מתגלה המחלה בנשים צעירות, ישנם גידולים רבים יותר מסוג "טריפל נגטיב" ללא קולטנים לאסטרוגן ופרוגסטרוגן וללא ביטוי יתר של HER2/neu [14-18].

התוצאה היא שאחוז הנשים הצעירות הנחשפות לכימותרפיה ועוברות כריתת שד מלאה (מסטקטומיה), גבוה מאחוז הנשים המבוגרות יותר, שעוברות תהליכים אלו. קיימות מספר עבודות בספרות המקצועית, המעידות שהביולוגיה בסרטן שד בנשים צעירות אכן שונה מהביולוגיה של סרטן שד במבוגרות [19-20].

המלצות הטיפול במחלה הן לתת טיפול על פי המאפיינים הביולוגיים והפתולוגיים, ולא לפי גיל (Personal Communication – BCY1, Dublin Consensus Panel On Breast Cancer in Young Women) גם במסגרת של הטיפול המשלים בסרטן שד בשלב 1-3 וגם בסרטן שד מתקדם, שלב IV.

במטא-אנליזה שמתבצעת במסגרת ה-EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group) [12], התברר כי הריון הגדול ביותר מטיפול כימותרפי משלים, נצפה בקרב נשים צעירות יותר.

#### פרוגנוזה

נשים צעירות שלקו בסרטן השד, נמצאות בסיכון גבוה יותר, עד פי 9, לחזרה מקומית באותו שד [22-23]. הסיכון האבסולוטי לגידול בשד הקונטרה-טרלי אינו גבוה יותר בנשים צעירות, אך הסיכון היחסי גדול יותר משמעותית, מאשר אצל נשים מבוגרות יותר. מבחינת הישנות מרוחקת והישרדות, הפרוגנוזה רעה יותר בצעירות, גם במקרים של גידולים ראשוניים קטנים יחסית ללא מעורבות של בלוטות, וגם כאשר ניתן טיפול

האחרון שנערך בדצמבר 2013, הוצגה מטא-אנליזה שסכמה שאין קשר בין טיפולי פוריות וסיכון לחלות בסרטן שד.

#### תזונה ואורח חיים

אין קשר מובהק בין הרגלי אכילה והסיכון לחלות בסרטן שד בגיל צעיר. למרות שהשמנת יתר המתבטאת באמצעות BMI גבוה (BMI - Body Mass Index) מדד הנותן הערכה כמותית האם אדם נמצא במשקל תקין. המדד מחושב באמצעות נתוני הגובה והמשקל, והיחס ביניהם) היא גורם סיכון לסרטן שד אצל נשים מבוגרות, נמצא כי BMI גבוה בקרב נשים לפני גיל מעבר מפחית את הסיכון לחלות בסרטן השד ומגן מפניו [11]. נושא נוסף הקשור לתזונה מתייחס לצריכת אלכוהול. בעבודה אחת בלבד, נצפה קשר מובהק בין צריכת אלכוהול וסיכון מוגבר לחלות בסרטן שד בגיל צעיר. לגבי פעילות גופנית, אין עבודות שמראות קשר מובהק בין פעילות כזו והפחתת סיכון לחלות בסרטן שד בגיל צעיר.

#### חשיפה לקרינה

חשיפה לקרינה מייננת מהווה גורם סיכון מובהק לחלות בסרטן שד בגיל צעיר, במיוחד כשהחשיפה לקרינה מתרחשת לפני גיל 18 [12-13]. נשים שקבלו טיפול קרינתי לפני גיל 30, לאזור בית החזה, השד, הבטן העליונה והצוואר התחתון (לדוגמה, במקרים בהם התגלתה מחלת סרטן בגיל צעיר, במיוחד כאשר מדובר בסרטן מסוג Hodgkins Lymphoma). מוגדרות כנשים בסיכון גבוה לחלות בסרטן השד, והן נמצאות תחת מעקב צמוד הכולל בדיקת MRI פעם בשנה ובדיקה ידנית המתבצעת על ידי כירורג שד.

#### היבטים קליניים

##### מאפיינים קליניים-פתולוגיים

סרטן שד אצל נשים צעירות מאובחן בשלב מתקדם יותר ובעל מאפיינים חמורים יותר מאשר אצל נשים מבוגרות, קרי, גידולים גדולים יותר ומעורבות רבה יותר של בלוטות



## סיכום

הופעת סרטן שד בגיל צעיר, היא תופעה נדירה, אך היא מהווה גורם תמותה משמעותי באוכלוסייה הכללית, ולפיכך יש להתייחס ברצינות לכל אישה המגיעה לרופא עם תלונה של גוש או דלקת בשד, גם כאשר הופעת הגוש והדלקת מופיעים סביב תקופת הלידה או ההנקה. מומלץ לנשים מגיל 25, לעבור בדיקת שדיים אצל כירורג שד פעם בשנה, ללא קשר לסיפור משפחתי. בכל מקרה בו מתגלה סרטן שד בגיל הפרייון, ישנה חשיבות רבה לפנייה למומחה לשימור פרייון. כמו כן, אשה שמאובחנת עם סרטן שד מתחת לגיל 40, ללא קשר לסיפור משפחתי וללא קשר למוצא, חייבת לעבור ייעוץ ובדיקה גנטית. מסקנה נוספת העולה מהדברים שנאמרו, מתייחסת לכך שיש צורך אמיתי בטיפול מולטי - דיסציפלינרי לנשים שלקו בסרטן שד בגיל צעיר.

בדימוי העצמי ובתפקוד המיני וכמובן האיום של חזרת הסרטן, שחווה כל חולת סרטן. בשל גילן הצעיר, הנשים מתמודדות עם אתגרים מרובים נוספים - פגיעה בקריירה, קשיים בהורות, קשיים בשמירה על הזוגיות או יצירת קשר זוגי, וכן קושי להתמודד עם הורים מבוגרים ודואגים, שרוצים להיות שותפים לתהליך הטיפול של בנותיהן (שכבר אינן ילדות). היבט פסיכו-סוציאלי נוסף, קשור לתחושת הבדידות הקשה שחוות נשים אלה, הנובעת בין השאר, מההרגשה שהן חלו במחלה שאופיינית לנשים מבוגרות יותר.

## מחלימות

אחוז הנשים המחלימות מסרטן שד גבוה: יותר ויותר נשים, לרבות צעירות, מצטרפות למעגל המחלימות. למרות זאת, אין עדיין מחקרים מספקים שייטעו לנו במידע כיצד לעזור למחלימות הצעירות לחזור לשגרה ולחיים מלאים, בהתאם לתחושותיהן, הרגשתן והצרכים שלהן.

שד נחשב בטוח ויש הסוברים שהוא מגן על האשה. אין עדות שהריון אחרי סרטן שד מעלה את הסיכון להישנות [30].

## מנופאזה מוקדמת ותפקוד מיני

מנופאזה מוקדמת הנה אחת מתופעות הלוואי הכרוכות לעיתים, במתן טיפולים כימותרפיים או הורמונליים לנשים צעירות עם סרטן שד. לתופעה זו עלולות להיות השלכות מרחיקות לכת בנשים צעירות: פגיעה בפרייון, עלייה במשקל, הפרעות בריכוז, הפרעות שינה, פגיעה בבריאות העצם ופגיעה בתפקוד מיני ובדימוי הגוף. קיימים דיווחים שלפחות חצי מהנשים הצעירות סובלות מפגיעה בתפקוד מיני אחרי סרטן שד, מסיבות רבות לרבות מנופאזה מוקדמת, תרופות נוגדות דיכאון, שינויים פיזיים בשד בעקבות הניתוח ומתח נפשי.

## היבטים פסיכו-סוציאליים

ההיבטים הפסיכו-סוציאליים כוללים את ההשלכות של מנופאזה מוקדמת, פגיעה

## רשימת ספרות

1. Ferlay J, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010. 127(12): p. 2893-917.
2. Women and health: today's evidence tomorrow's agenda. WHO report, 2009.
3. Malone KE et al. Frequency of BRCA1/BRCA2 mutations in a population-based sample of young breast carcinoma cases. *Cancer*. 2000. 88(6): p. 1393-402.
4. Peto J, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1999. 91(11): p. 943-9.
5. Warner E, et al. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in unselected Ashkenazi Jewish women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1999. 91(14): p. 1241-7.
6. Hartge P, et al. The prevalence of common BRCA1 and BRCA2 mutations among Ashkenazi Jews. *Am J Hum Genet*. 1999 Apr;64(4):963-70
7. Althuis MD, et al. Breast cancers among very young premenopausal women (United States). *Cancer Causes Control*. 2003. 14(2): p. 151-60.
8. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet*. 1996. 347(9017): p. 1713-27.
9. Liu Q, et al. Transient increase in breast cancer risk after giving birth: postpartum period with the highest risk (Sweden). *Cancer Causes Control*. 2002 13(4): p. 299-305.
10. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet*. 2002 360(9328): p. 187-95.
11. Carmichael AR, Bates T. Obesity and breast cancer: a review of the literature. *Breast*. 2004 13(2): p. 85-92.
12. Land CE, et al. Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-1990. *Radiat Res*. 2003 160(6): p. 707-17
13. Travis LB, et al. Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. 2005 97(19): p. 1428-37.
14. Colleoni M, et al. Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Ann Oncol*. 2002 13(2): p. 273-9.
15. Sidoni A, et al. Breast cancer in young women: clinicopathological features and biological specificity. *Breast*. 2003 12(4): p. 247-50.
16. Canello G, et al. Prognosis and adjuvant treatment effects in selected breast cancer subtypes of very young women (<35 years) with operable breast cancer. *Ann Oncol*. 2010 21(10): p. 1974-81.
17. Paluch-Shimon, S, et al. Association between very young age and adverse characteristics of breast cancer at presentation amongst Israeli women. *Am J Clin Oncol*. 2011 Jun;34(3):219-22.
18. Keegan TH, et al. Occurrence of breast cancer subtypes in adolescent and young adult women. *Breast Cancer Res* 2012 14(2): p. R55
19. Anders CK, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol*. 2008 26(20): p. 3324-30.
20. Azim HA Jr, et al. Elucidating prognosis and biology of breast cancer arising in young women using gene expression profiling. *Clin Cancer Res*. 2012 18(5): p. 1341-51.
21. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005 May 14-20;365(9472):1687-717.
22. Voogd AC, Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol*. 2001. 19(6): p. 1688-97.
23. Bollet MA, et al. Age remains the first prognostic factor for loco-regional breast cancer recurrence in young (<40 years) women treated with breast conserving surgery first. *Radiother Oncol*. 2007 82(3): p. 272-80.
24. Kothari AS, and Fentiman IS. 11. Breast cancer in young women. *Int J Clin Pract* 2002 56(3): p. 184-7.
25. Fredholm H, et al. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PLoS One*. 2009 4(11): p. e7695.
26. Fowble BL, et al. The influence of young age on outcome in early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994 30(1): p. 23-33.
27. Han W, et al. Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer. *BMC Cancer*. 2004. 4: p. 82
28. Bharat A, et al. Patient and tumor characteristics associated with increased mortality in young women (<=40 years) with breast cancer. *J Surg Oncol*. 2009 100(3): p. 248-51.
29. Lowe RR, et al. Young age as an adverse prognostic factor in premenopausal women with operable breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2002 2(4): p. 294-8.
30. Valachis A, et al. Safety of pregnancy after primary breast carcinoma in young women: a meta-analysis to overcome bias of healthy mother effect studies. *Obstet Gynecol Surv*. 2010 65(12): p. 786-93.



# סרטן שד בהריון

## ד"ר אורה רוזנגרטן

מנהלת היחידה לאונקולוגיה גינקולוגית, המכון האונקולוגי, המרכז הרפואי שערי צדק, ירושלים

### מבוא

סרטן שד הוא הגידול השכיח ביותר בנשים, ומדי שנה מאובחנות בישראל אלפי נשים שחלו במחלה זו. לאחר האבחנה, מתבצעת סדרת בדיקות במטרה להעריך את היקף המחלה ולהתאים את הטיפול לחולה בהתאם למצבה הקליני וממצאי הבדיקות.

אבחון סרטן השד יוצר מצב מורכב עבור האישה והסובבים אותה, קרי בני משפחתה וחבריה. ההתמודדות עם עצם המושג "חולת סרטן" מצריכה משאבים נפשיים ניכרים ובנוסף, הטיפולים השונים כרוכים בהתארגנות מתאימה ושינוי במהלך החיים.

סרטן השד אינו נדיר בנשים צעירות יותר. בשנים האחרונות חלה עלייה במספר היחסי של הנשים שמאובחנות בעת הריון. יתכן שהדבר קשור בחשיפה לגורמים מסרטנים בגילאים צעירים, אולם ללא ספק אחת הסיבות לעלייה באבחון סרטן במהלך ההריון, היא הנטייה של הנשים בימינו לדחות את גיל

הקמת המשפחה בשל היציאה לעבודה ובניית קריירה. הנתונים מארצות המערב מראים על עלייה הדרגתית בשיעור מקרי סרטן השד שמאובחנים במהלך ההריון ב-30 השנים האחרונות [1-2] (הנתונים לגבי סרטן שד בהריון במדינת ישראל, מוגבלים) [3].

סרטן שד בהריון מוגדר כגידול המאובחן בתקופת ההריון או בשנה שלאחר הלידה. שיעור ההיארעות בעולם המערבי נע בין 0.2% ל-3.8% מההריונות, שבהם מאובחן הסרטן לראשונה [3-5]. גיל החולות נע בין 20-45, ולרוב קיים איחור יחסי באבחנה, שמיוחס לשינויים בשד בעקבות ההריון או להנקה לאחר הלידה.

החלק היחסי של נשائיות המוטציות בגנים BRCA 1/2 מבין הנשים המאובחנות עם סרטן שד בהריון, הוא גבוה יחסית לאוכלוסייה הכללית, ויכול להגיע עד 30% או יותר [6]. נתון זה תואם את הגיל הצעיר יחסית של חולות אלה ביחס לאוכלוסייה הכללית של החולות.

### אבחון סרטן השד בהריון

נשים הנמצאות בגיל הפוריות אינן נכללות בבדיקות הסקר השגרתיות המקובלות בעולם כיום לגילוי מוקדם של סרטן השד (למעט נשים שאובחנו כנשאיות בשל מוטציות בגן BRCA המעלות את הסיכון לחלות בסרטן השד). מסיבה זו שיעור המקרים המאובחנים בשלב מוקדם בזמן הריון ובתקופת ההנקה נמוך. להלן סקירה קצרה של השיטות לאבחון סרטן שד ומידת התאמתן לנשים אלו.

**הבדיקה הידינית** - בבדיקה עצמית בתקופת ההריון וההנקה מוגבלת, בשל השינויים והגודש בשדיים המתרחשים בתקופה זו. גם בבדיקת הרופא מוגבלת, שכן הוא עלול שלא לזהות ממצא כלשהו בשד כגוש החשוד כממאיר. ייתכן מצב בו מטופלת שמגיעה לבדיקה זוכה להרגעת שווא מצד הרופא הבודק (גם אם מדובר בכירורג שד מיומן) ואם אכן קיים גידול בשד, גילוי עלול להדחות באופן משמעותי. מסיבה זו רצוי לשקול ביצוע בדיקת אולטרסאונד (US) של השדיים בכל מקרה בו קיים חשד כלשהו לנוכחות ממצא לא תקין בשד במהלך ההריון.

**בדיקות דימות של השד** - בבדיקות אלו מוגבלות בזמן הריון בשל סיבות הקשורות לבטיחות הבדיקות ויעילותן, אולם לא ניתן לאבחן סרטן שד ללא ביצוע בדיקות הדמיה לשד (לעיתים אף יש צורך בביצוע בדיקת ביופסיה).

**אולטרסאונד של השד** - זוהי בדיקת דימות נטולת קרינה שאינה כרוכה בסיכון העובר. יעילותה טובה גם בזמן הריון, ורגישותה לאבחן גושים סרטניים נעה בין 70% ל-100%. זוהי הבדיקה המועדפת במצב של חשד לגידול בשד בהריון.

**ממוגרפיה** - ניתן לבצע את הבדיקה עם מיגון עופרת לבטן. באופן זה כמות הקרינה

### אבחון סרטן השד בתקופת ההריון והטיפול במחלה כרוכים באתגרים לא מבוטלים במספר תחומים:

אבחון והערכה	נתוח	טיפולים	בעיות נוספות
קבוצת גיל ללא מעקב	כריתה מלאה/חלקית	הקרנה	תזמון הלידה
בדיקה עצמית	בלוטת זקיף	כימותרפיה	חשש מיידי לעובר
בדיקת רופא	שחזור מיידי	טיפולים ביולוגיים	חשש לטווח ארוך
ממוגרפיה		טיפולים הורמונליים	שימור פוריות
בדיקת US		טיפולים תומכים	פרוגנוזה
בדיקת MRI			
עיבוד סיסטמי			



שהעובר נחשף אליה היא מזערית (החלק של אחד ממאה אלף מכמות הקרינה שצפויה לגרום למומים מולדים). רגישות הממוגרפיה בהריון עלולה להיות נמוכה מן הרגיל בשל העלייה בסמיכות השד בהריון, אך בדיקה זו היא היחידה שיכולה לזהות הסתיידויות בשד, ובמקרה של חשד לגידול, ניתן לבצע את הבדיקה גם בזמן הריון (כאמור, עם כיסוי מתאים לבטן) [7].

**MRI של השד** - בדיקת MRI שד ללא הזרקת גדוליניום היא תת מיטבית, ובהעדר נתונים לגבי נזקים אפשריים לעובר מגדוליניום, לא מקובל להזריקו בהריון. מסיבה זו MRI אינה בדיקה המתאימה לנשים הרות. ניתן לבצע את הבדיקה החל משבועיים לאחר הלידה ובתנאי שהאישה אינה מיניקה (שכן הגודש בהנקה פוגע ביכולת הבדיקה לזהות גידולים ברקמת השד).

**ביופסיה של הגוש** - יש לבצע בדיקת ביופסיה בכל מקרה בו מתגלה ממצא חשוד, בין שמדובר בממצא קליני ובין שמדובר בממצא שמזוהה בבדיקות דימות בלבד. יש להדגיש בהפניה לפתולוג כי הנבדקת היא אישה הרה או מניקה, שכן השינויים הפרולiferטיביים הקשורים בהריון ובהנקה עלולים להקשות על האבחנה.

**העיבוד הסיסטמי** - מקובל לבצע בירור לאבחון גרורות בקרב מטופלות עם גידול מקומי מתקדם. בשל העובדה ששיעור ניכר מן הנשים המאובחנות בהריון סובלות ממחלה מתקדמת מקומית, קיימת התוויה לבצוע עיבוד סיסטמי, אולם לא ניתן לבצע את כל הבדיקות בהריון: בדיקות הדמיה כגון PET-CT, CT ומיפוי עצמות כרוכות ברמת קרינה שאינה מומלצת לנשים בהריון. הבדיקות המומלצות במהלך ההריון כוללות: צילום חזה, אולטרסאונד בטן ובמידת הצורך - בדיקת MRI המכוון לעמוד שדרה או לעצמות חשודות - ללא מתן חומר ניגוד. ניתן לשקול בדיקת LOW DOSE CT לריאות, במידה שיש חשד קליני סביר לגרורות ריאתיות. אמינותם של סמני גידול (מרקרים) בסרום בזמן הריון היא מוגבלת, לאור

העובדה שבקרב נשים הרות ללא סרטן ניתן למצוא סמני גידול גבוהים [8].

### הערכות נוספות

**יעוץ ובדיקה גנטית** - בשל גילן הצעיר של נשים שאובחנו כחולות סרטן שד בזמן ההריון, קיים סיכון גבוה יותר לקיומה של מוטציה גנטית בקרב נשים אלו. במקרים בהם הגידולים הסרטניים המאובחנים הם מסוג Triple Negative (קולטנים שליליים להורמונים ול-HER2), ששכיחותם בגילאים הצעירים גבוהה יחסית מאשר בשאר קבוצות הגיל, קיים סיכון של כ-15% לקיום מוטציה [9]. המצאות מוטציה גנטית יכולה להשפיע על בחירת הטיפול בהמשך.

**הערכה מיילדותית מקיפה** - יש צורך לבצע הערכה לגבי סיבוכים מיילדותיים שקדמו להריון הנוכחי, לאור העובדה שיהיה צורך לתכנן את מועד הלידה בהתאם לטיפולים כנגד הסרטן, וכן את המעקב אחר ההריון והעובר.

### ניתוח בזמן הריון

אין התוויה נגד לבצע ניתוח במהלך ההריון על כל שלביו, ואין סיכון משמעותי להיווצרות סיבוכים במהלך הניתוח בהריון [10], ולכן ניתן לבצע כריתת שד חלקית או מלאה. ההחלטה על סוג הניתוח צריכה להתקבל לפי שיקולים דומים לשיקולים הנלקחים בחשבון עבור חולות שאינן בהריון. נקודה חשובה שיש להתייחס אליה היא הצורך בטפול קרינתי משלים לאחר כריתה חלקית של השד: במידה ונעשה ניתוח של כריתה חלקית בשלבים מוקדמים של ההריון - הטיפול הקרינתי הנדרש לאחר סוג זה של ניתוח ידחה עד לאחר הלידה ואף עלול להתארך לתקופה של שישה חודשים ומעלה ללא טיפול - דבר שאינו מומלץ. במידה ודחיית הטיפול אינה עולה על פרק זמן של ששה חודשים, אין מגבלה בבחירת סוג הניתוח.

**בלוטת זקיף** - אין נתונים רבים על מיפוי בלוטת הזקיף בהריון: לא מקובל להשתמש בצבען כחול שעובר את השיליה בשל העדר נתונים לגבי בטיחותו לעובר, אך ניתן לבצע פרוצדורה

זו עם שימוש בננוקולואיד המצומד לטכנציום רדיואקטיבי. בטכניקה זו חשיפת העובר לקרינה קטנה יחסית (מגיעה עד לעשירית מהמנה שנחשבת ברת סיכון) [11,5].

**שחזור שד בהריון** - ניתן לשקול ניתוח לשחזור שד באמצעות מותחן בזמן הריון. ניתוח זה מאריך את זמן הניתוח (כריתה מלאה או חלקית כאמור). לגבי סיבוכים שונים לאם או לעובר - ממחקרים קטנים ורטרוספקטיביים עולה כי ניתוח זה אינו מעלה בצורה משמעותית את הסיכון להקדמת הלידה או להיווצרות סיבוכים [12].

### קרינה לשד ולבלוטות במהלך הריון

יש להימנע ממתן קרינה לאישה בכל שלבי ההריון. על הרופאים המטפלים לקחת בחשבון את הצורך בקרינה לשד לאחר ניתוח חלקי או אף לאחר כריתת שד מלאה כאשר מדובר בגידולים בסיכון גבוה - אז יש צורך בתוספת קרינה לדופן החזה ולניקוז הלימפטי (הטיפול באמצעות קרינה ייעשה כאשר האשה נמצאת בסיכון גבוה ולאחר הלידה בלבד).

אם המטופלת צריכה לקבל כימותרפיה לאחר הכריתה, ניתן לדחות את הטיפול הקרינתי לאחר מתן הכימותרפיה. אם אין צורך בכימותרפיה, מקובל להתחיל את הטיפול הקרינתי תוך שמונה שבועות לאחר הניתוח (אם כי אין עדויות ברורות לירידה ביעילות הטיפול הקרינתי כל עוד הוא ניתן במהלך חצי שנה לאחר הכריתה). נושאים אלו צריכים להיות חלק ממערכת השיקולים בבחירת סוג הניתוח כאשר מדובר בחולות סרטן שד בתחילת ההריון.

### כימותרפיה וטיפולים ביולוגיים בזמן הריון

החששות העיקריים במתן טיפולים סיסטמיים בהריון הם הקדמת הלידה וגרימת מומים מולדים לעובר. מתן כימותרפיה בשבועיים הראשונים להריון יגרום ברוב המקרים להפרעה בקליטת ההריון ולהפלה טבעית. דווח כי מתן כימותרפיה בשליש הראשון



דחיית הטיפול בשל ההריון. ניתן לשקול מתן הרצפטין במקרים בהם יש צורך דחוף כמו במהלך סוער של מחלה גרורתית בהריון, אולם אם במעקב ההריון נצפה מחסור במי שפיר, יש להפסיק את השימוש בו באופן מיידי [18].

#### מתן טיפול תומך כימותרפיה במהלך ההריון

הוא בטוח על פי הנתונים הידועים כיום: ניתן להשתמש בתרופות נוגדות בחילה כגון מטוכלופרמיד, אונדנסטרון (פוסוס 5HT3) וכן בסטרואידים, (תרופות הנמצאות בשימוש לטיפול בהקאות מוגברות בהריון באופן שגרתי) ללא חשש לשלום העובר. לגבי אפרפיטנט (NK1 Antagonist) אין עדיין נתונים והוא אינו מאושר למתן בהריון. אשר לגורמי צמיחה המטופוייטים כגון G-CSF - הניתנים בסדרות קטנות, הרושם הקיים הוא שהמתן בהריון בטוח, אולם אין מידע לטווח ארוך לגבי הילודים. ביספוספונטים כגון פמידרונט (Pamidronate) או חומצה זולדרונית (Zoledronic acid) הן תרופות הניתנות לטיפול בגרורות גרמיות, והמידע לגבי שימוש בתרופות אלו בזמן הריון מוגבל. עם זאת, ידוע כי תרופות אלה נוטות להצטבר בעצמות לפרקי זמן ארוכים ביותר, ובהיעדר מידע לגבי נזק לילוד ההמלצה היא להימנע מהשימוש בהן בהריון.

#### קביעת תכנית טיפול

תכנית הטיפול לאישה שחלתה בסרטן השד בזמן הריון תקבע על פי הקריטריונים המקובלים למחלה זו במצב רגיל, ללא ההריון. ניתן לטפל באישה באמצעות ניתוח או כימותרפיה טרום ניתוחית בהתאם לנתוני הגידול ומצב החולה. עם זאת התכנון חייב להתחשב במגבלות הטיפולים אותם ניתן לתת במהלך השלבים השונים של ההריון (טיפולים מותרים, תכנון מועד הלידה וכדומה).

#### הפסקת הריון

יש לשקול הפסקת הריון כאשר המטופלת נמצאת בשליש הראשון להריון, בו קיים סיכון מוגבר לסיבוכים וקיימות מגבלות לגבי הטיפול הסיסטמי. אם האישה נמצאת לקראת סיום השליש הראשון של ההריון, ניתן לתכנן את

ההריון, בקווים המנחים בארה"ב [7]. עם זאת יש לזכור כי אין מעקב ארוך טווח לגבי תרופה זו מבחינת התפתחות הילדים.

#### הנקה בזמן מתן כימותרפיה

הנתונים לגבי מעבר התרופות הכימיות לחלב אם, מוגבלים ומראים על מעבר מוגבר של תרופות ליפופיליות לעומת אחרות, אולם מחקרים קטנים שבדקו זאת לא מצאו ברוב המקרים רמות מדידות של תרופות ציטוטוקסיות בחלב האם, מספר שעות לאחר מתן התרופה. למרות זאת - בהעדר נתונים ברורים ומקיפים - מומלץ להמנע מהנקה בזמן מתן כימותרפיה.

#### טיפולים הורמונליים בהריון

אין לתת טפולים הורמונליים בהריון. מתן טמוקסיפן (Tamoxifen) תואר כגורם למומים קשים בעוברים כגון מומים קרניו-פציאליים וגניטליה לא מוגדרת [17]. לא קיים מידע על מתן חוסמי ארומטאז בהריון, ואין מקום לתת אותם בתקופת ההריון.

#### מתן הרצפטין (Herceptin) בזמן הריון

הרצפטין הוא נוגדן מונוקלונלי המיועד לטפל בגידולים גדולים המבטאים עודף קולטנים מסוג HER2. יעילות התכשיר (שניתן כתוספת לטיפול הכימי) הוכחה בעיקר בשיפור הישרדותן של מטופלות עם גידולים שיש להם ביטוי יתר HER2, ומקובל לתת אותו בשילוב טקסנים במהלך הטיפול. אולם בזמן הריון, נצפתה עלייה ניכרת במספר המקרים בהם כמות מי השפיר ירדה (אוליגו-הידראמניון) לעיתים עד לחוסר מומשי במי שפיר עקב השימוש בתרופה. אמנם תופעת המחסור במי שפיר היתה הפיכה (בחלק מן המקרים) עם הפסקת הטיפול בהרצפטין, ואף לא נצפו מומים בעובר, אך בהיעדר נתונים המבטיחים שהעובר לא נפגע מהמחסור הזמני - לא מומלץ לתת הרצפטין בהריון.

יש לזכור כי במחקרים שנערכו בקרב האוכלוסייה הכללית, שהראו את התועלת במתן הרצפטין, חלק מהמטופלות החלו לקבל את התרופה עד שישה חודשים מתום הכימותרפיה. בהסתמך על כך, ניתן להניח שיעילות התרופה תישמר במידת מה, למרות

ההריון (תקופת האורגנוגנזיס) גורם לעלייה בשיעור המומים המולדים בשיעור של 10% עד 20% מהילודים. מסיבה זו מומלץ שלא לתת טפולים כימותרפיים או אחרים בתקופה זו. לעומת זאת במתן כימותרפיה בשליש השני והשלישי להריון, נצפו שיעורים נמוכים של נזק לילודים (1.3%-3.5%) בדומה למה שנצפה באוכלוסייה הכללית [13].

מומלץ להימנע ממתן כימותרפיה מעבר לשבוע ה-35 להריון מחשש לירידה בכדוריות הדם הלבנות סביב הלידה, וסיכון מוגבר להיווצרות זיהומים במהלך הלידה ולאחריה. רצוי לתכנן את הלידה למועד שמאפשר התאוששות מהקורס הכימותרפי האחרון.

למרות השינויים הפיסיולוגיים בהריון (עלייה בנפח הפלזמה, פינוי מואץ של תרופות על ידי הכליות והכבד) לא קיימות הנחיות לגבי שינוי מינון התרופות בהריון ומקובל לתת את כמות התרופות הניתנת במצב רגיל, המחושבת על פי שטח הגוף ומשקלו.

הפרוטוקולים המקובלים בסרטן שד כוללים בעיקר את השילובים אדריאמיצין-ציטוסקסן (AC) ואפירוביצין-ציטוסקסן (EC) עם או בלי תוספת התרופה 5FU (FAC או FEC) - שילובים אלה ניתנו בעולם במשך עשרות שנים, ולגביהם קיימים נתונים רבים. בספרות המקצועית תוארו מספר קבוצות של חולות, שכללו מטופלות רבות (בין עשרות למאתיים) שקיבלו את השילובים הללו בהריון, ולאחר מכן בוצע (אחריהן ואחר הילודים) מעקב שנמשך 6 שנים ויותר. התוצאות הראו שיעורים מוגברים מעט של לידות מוקדמות עם סיכון מוגבר לפיגור בהתפתחות התוך רחמית של העובר (IUGR), כאשר שיעורי המומים המולדים דומים לאוכלוסייה הכללית, ללא סיבוכים מוגברים להפרעות גופניות, התפתחותיות או פסיכולוגיות אצל הילדים [14-15].

לגבי מתן טקסול (Taxol) בהריון, הנתונים מוגבלים יותר, אך הרושם הוא שמדובר בתרופה בטוחה למדי [16], מבחינת סיבוכי ההריון והלידה, משקל הילודים והמעקב אחריהם. התרופה הוכנסה לרשימת התרופות המקובלות לטיפול בסרטן השד במהלך



לידה. בין הגורמים שנמצאו כמחמירים את הסיכון לדיכאון: היעדר הדרכה בנושא פוריות, חוסר בטחון לגבי ההריון ותקינותו, חשש לגורל האם והעובר (המחלה והטיפול) כולל הקונפליקט בין בריאות האם לחשש מפגיעה בעובר כפי שהוזכר לעיל, וכן חשש בנושא ההנקה.

כמו כן, נמצאה מצוקה נפשית מתמשכת בקרב 50% מהנשים חולות הסרטן במשך 4 השנים לאחר ההריון, לעומת 15% בלבד מהנשים ללא סרטן במשך שנה לאחר ההריון.

התברר כי ככל שההדרכה והמידע שקיבלה האישה היה רב יותר ובוצע אחריה מעקב צמוד במשך ההריון ולאחריו, כך פחת הסיכון לפתח דיכאון לאחר לידה. נתונים אלה מדגישים את הצורך בהדרכת האם ובמעקב אחריה במשך ההריון ולאחריו [24].

### סיכום

סרטן שד בהריון הוא מחלה מורכבת הן מבחינה רפואית והן מבחינה נפשית. ההחלטות בנושא הטיפולים כמו גם החרדות הקשות שמלוות את החולה ומשפחתה, מהוות אתגר עבור הצוות המטפל, ומחייבות עבודתו של צוות רב מקצועי הכולל גינקולוג, אונקולוג ונאונטולוג. בנוסף, יש מקום לשתף בהליך הטיפולי גם אחות (מתאמת סרטן שד ומיילדת), עובדת סוציאלית, פסיכולוג, אנשי מקצוע המתמחים במתן תמיכה נפשית-רוחנית ועוד. שיתוף פעולה בין הגורמים המטפלים השונים יכול לגרום לתחושת בטחון אצל המטופלת, הן לגבי מצבה הרפואי והן לגבי ההחלטות שלה בנושא הטיפול במחלה. טיפול רב תחומי זה מאפשר לאישה לעבור את התקופה הקשה בדרך המיטבית עבורה ועבור בני משפחתה.

להביא לידיעת המטופלות שהריון עתידי לא יפגע בסיכויי ההחלמה שלהן, בין אם מדובר בנשאות של המוטציות בגנים של BRCA, ובין לאו [22-23].

### מעקב וניטור העובר והילוד

כבר בשלב האבחנה, על הרופא המטפל לברר כל פרט בנוגע להיסטוריה המיילדותית של האישה, לרבות סיבוכי הריון ולידות מוקדמות. מידע זה חשוב לתכנון הטיפול ותזמונו הלידה. מקובל לבצע מעקב במהלך ההריון, אחת לחודש, הכולל בדיקת העובר.

לקראת הלידה, מומלץ לבצע ספירת דם ובדיקות אלקטרוליטים [1,3], וכן לבדוק את השליה על מנת לוודא שאין בה גרורות (אם כי דבר זה אינו שכיח בסרטן השד). מעקב אחר הילוד יעשה כמקובל, תוך דגש על התפתחות תקינה. הנקה אפשרית אם האם לא קבלה כימותרפיה בימים שקדמו ללידה. עלול להיווצר קושי בהנקה משד שעבר ניתוח להסרת הגידול כמו גם משד שעבר הקרנה.

### סרטן שד בהריון - ההיבט הנפשי

הריון ידוע כמצב העלול לגרום למצוקה נפשית הן במהלכו והן לאחר הלידה. אבחון סרטן במהלך ההריון מגביר בצורה משמעותית את המצוקה הנפשית. נוסף על כך, כתוצאה מהאבחון עלול להיווצר קונפליקט בין הרצון להבריא (תוך קבלת טיפול מקסימלי) לבין החשש מהפגיעה בעובר. קיימים לבטים בין הרצון לשמור על ההריון לבין הפסקתו, חשש מפני הלידה ומההנקה שלאחריה, מהאימהות בצל המחלה ועוד.

במחקרים שעקבו אחר מצב הנפשי של נשים עם סרטן שד לאחר לידה נמצא שיעור מוגבר (10%-20%) של סיכון להיווצרות דיכאון לאחר

הטיפול (בביטחון) כמקובל. הפסקת הריון אינה משנה את הפרוגנוזה של המטופלת [19] - יש להבהיר זאת היטב למטופלות, טרם קבלת החלטה על פעולה כלשהי. במרבית המקרים לא יומלץ לאישה לבצע הפסקת הריון, לאור העובדה שניתן לתכנן את הטיפול ללא פשרות מרובות.

### פרוגנוזה של סרטן שד בהריון

שאלת הפרוגנוזה של סרטן שד בהריון עולה לעיתים תכופות, מכיוון שמרבית המטפלים סברו כי מדובר בפרוגנוזה גרועה יותר מאשר בקרב נשים בגילאים צעירים במצב רגיל ללא הריון. רוב המחקרים מצביעים על כך שהפרוגנוזה של סרטן שד בהריון זהה לחלוטין לזו של נשים בגילאים המקבילים, שאינן הרות, עם גידולים דומים לאחר התאמה של שלב הגידול (כאמור בהריון על פי רוב שלב הגידול מתקדם יותר בשל האבחון המאוחר) ונתונים נוספים למאפייני הגידול של נשים שאינן בהריון.

בקרב נשים צעירות ימצאו שיעורים גבוהים יותר של גידולים עם קולטנים הורמונליים שליליים, ולעיתים שיעור גבוה יותר של גידולים מסוג Triple-negative, שעלולים להיות כרוכים בתוצאות פחות טובות לטווח הארוך. קיימים חילוקי דעות לגבי הימצאות שיעורים גבוהים יותר של גידולים המבטאים עודף של הקולטן HER2 בקרב נשים צעירות, אולם הפרוגנוזה של גידולים אלה דומה יותר כיום, לגידולים שאינם בעלי ביטוי מוגבר של HER2 הודות לטיפול הממוקד נגד HER2 [20,21].

לאור החשש הטבעי של נשים במצב זה, כולל חשש מפני הריגות נוספים, רצוי מאד





- Zagouri F, Psaltopoulou T, Dimitrakakis C, Bartsch R, Dimopoulos MA. Challenges in managing breast cancer during pregnancy. *J Thorac Dis.* 2013 Jun;5(Suppl 1):S62-7.
- Krishna I, Lindsay M. Breast cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2013 Sep;40(3):559-71.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN guidelines for breast cancer. Version 1.2014. Breast cancer during pregnancy (preg-1, MS 56-58). 2014; National Comprehensive Cancer Network. Available from: www.NCCN.org
- Harrison P. Psychological impact of breast cancer diagnosis during pregnancy. *Nurs Womens Health.* 2013 Oct;17(5):437-42.
- Lohsiriwat V, Peccatori FA, Martella S, Azim HA Jr, Sarno MA, Galimberti V, et al. Immediate breast reconstruction with expander in pregnant breast cancer patients. *Breast.* 2013 Oct;22(5):657-60. Epub 2013 Jul 17.
- Madaras L, Kovács KA, Szász AM, Kenessey I, T kés AM, Székely B, et al. Clinicopathological features and prognosis of pregnancy associated breast cancer - a matched case control study. *Pathol Oncol Res.* 2014 Jul;20(3):581-90. Epub 2013 Dec 20.
- Framarino-Dei-Malatesta M, Piccioni MG, Brunelli R, Iannini I, Casciulli G, Sammartino P. Breast cancer during pregnancy: a retrospective study on obstetrical problems and survival. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Feb;173:48-52. Epub 2013 Nov 28.
- Mátrai Z, Bánhidly F, Téglás M, Kovács E, Sávolt A, Udvarhelyi N, et al. [Sentinel lymph node biopsy in pregnancy-associated breast cancer]. *Orv Hetil.* 2013 Dec 1;154(50):1991-7. Hungarian.
- Kasum M, Beketi -Oreškovi L, Peddi PF, Oreškovi S, Johnson RH, et al. Fertility after breast cancer treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Feb;173:13-8. Epub 2013 Nov 17.
- Michieletto S, Saibene T, Evangelista L, Barbazza F, Grigoletto R, Rossi G, et al. Preliminary monocentric results of biological characteristics of pregnancy associated breast cancer. *Breast.* 2014 Feb;23(1):19-25. Epub 2013 Nov 1.
- Valentini A, Lubinski J, Byrski T, Ghadirian P, Moller P, Lynch HT, et al. The impact of pregnancy on breast cancer survival in women who carry a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Breast Cancer Res Treat.* 2013 Nov;142(1):177-85. Epub 2013 Oct 18.
- Eibye S, Kjær SK, Mellemkjær L. Incidence of pregnancy-associated cancer in Denmark, 1977-2006. *Obstet Gynecol.* 2013 Sep;122(3):608-17.
- Beadle BM, Woodward WA, Middleton LP, Tereffe W, Strom EA, Litton JK, et al. The impact of pregnancy on breast cancer outcomes in women <or=35 Years. *Cancer.* 2009 Mar 15;115(6):1174-84.
14. סרטן השד החודרני בנשים צעירות בישראל - עדכון מרץ 2003 - ד"ר מיכה ברנאג מתוך אתר רישום הסרטן הלאומי של משרד הבריאות
- Han SN, Lotgerink A, Gziri MM, Van Calsteren K, Hanssens M, Amant F, et al. Physiologic variations of serum tumor markers in gynecological malignancies during pregnancy. *BMC Med.* 2012 Aug 8;10:86.
- Robertson L, Hanson H, Seal S, Warren-Perry M, Hughes D, Howell I, et al. BRCA1 testing should be offered to individuals with triple-negative breast cancer diagnosed below 50 years. *Br J Cancer.* 2012 Mar 13;106(6):1234-8. Epub 2012 Feb 14.
- McMaster J, Dua A, Desai SS, Kuy S, Kuy S. Short term outcomes following breast cancer surgery in pregnant women. *Gynecol Oncol.* 2013 Sep 13. pii: S0090-8258(13)01177-3. [Epub ahead of print]
- Ring AE, Smith IE, Jones A, Shannon C, Galani E, Ellis PA. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. *J Clin Oncol.* 2005 Jun 20;23(18):4192-7.
- Cardonick E, Dougherty R, Grana G, Gilmandyar D, Ghaffar S, Usmani A. Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Cancer J.* 2010 Jan-Feb;16(1):76-82.
- Hahn KM, Johnson PH, Gordon N, Kuerer H, Middleton L, Ramirez M, et al. Treatment of pregnant breast cancer patients and outcomes of children exposed to chemotherapy in utero. *Cancer.* 2006 Sep 15;107(6):1219-26.
- Cardonick E, Bhat A, Gilmandyar D, Somer R. Maternal and fetal outcomes of taxane chemotherapy in breast and ovarian cancer during pregnancy: case series and review of the literature. *Ann Oncol.* 2012 Dec;23(12):3016-23. Epub 2012 Aug 8.
- Isaacs RJ, Hunter W, Clark K. Tamoxifen as systemic treatment of advanced breast cancer during pregnancy - case report and literature review. *Gynecol Oncol.* 2001 Mar;80(3):405-8.
- Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Papadimitriou CA, Dimopoulos MA, Bartsch R. Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2013 Jan;137(2):349-57. Epub 2012 Dec 15.
- Cardonick E, Dougherty R, Grana G, Gilmandyar D, Ghaffar S, Usmani A. Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Cancer J.* 2010 Jan-Feb;16(1):76-82.
- Kasum M, Beketi -Oreškovi L, Peddi PF, Oreškovi S, Johnson RH. Fertility after breast cancer treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Feb;173:13-8. Epub 2013 Nov 17.



# סרטן שד בגיל המבוגר

ד"ר נאוה זיגלמן-דניאלי  
מנהלת תחום אונקולוגיה, מכבי שירותי בריאות

## מבוא

המושג "מבוגר" הינו מושג יחסי. מקובל להגדיר חולים אונקולוגיים כ"מבוגרים" החל מגיל 65 שנה ומעלה.

בשנת 2013 אובחנו בארצות הברית 230,000 נשים עם מקרים חדשים של גידולי שד וכ-4,500 נשים בישראל. קרוב ל 50% מהחולות אובחנו בגיל 65 ומעלה, וכשליש מעל מגיל 70.

משך החיים הצפוי של נשים בנות 70 שנה בעולם המערבי צפוי להגיע ל-85 שנה, ומרבית הנשים המבוגרות שתאובחנה עם גידולי שד בשלב מוקדם צפויות למצות תוחלת חיים זו. יחד עם זאת, מחלות רקע שכיחות בגילאים אלו, כגון משקל לא תקין, דיכאון, חשיפה קבועה לתרופות שונות, ואפילו קשיים חברתיים וכלכליים, עלולים להגביל את היכולת של האישה לקבל טיפול ראוי לגידול בשד, ולהפחית במישרין ובעקיפין את תוחלת החיים שלה.

חלק משמעותי מגידולי השד בקרב נשים מבוגרות הנם בעלי מאפיינים "טובים", יחסית לגידולים המאובחנים בגילאים צעירים. למשל, הסיכוי לאבחון גידול המבטא קולטנים להורמוני המין (אסטרוגן ו/או פרוגסטרון) הנחשב אלים פחות וניתן לטיפול באמצעות כדורים אנטי-הורמונליים (ופעמים רבות ללא מתן כימותרפיה). הינו בשיעור של 85% בנשים שגילן מעל 65, שנה בהשוואה לשכיחות של 70%, בלבד בנשים שגילן פחות מ-50 שנה [1].

בעבודה אחת דווח כי בקרב נשים מעל גיל 60 רק ב 4% מהמקרים התגלה ביטוי יתר של האונקו-פרוטאין HER2 גורם לגידולים אלימים יותר), בעוד שבכלל מקרי סרטן שד

השיעור נע בין 10%-15% [2]. בנוסף, דווח על ריבוי יחסי של גידולים "מועדפים" (כגון גידולים מוצינזים) או כאלו המדורגים בדרגה היסטולוגית נמוכה, עם עלייה בגיל בזמן האבחנה [3-4].

מחלות הרקע השכיחות בגיל המבוגר כוללות מחלות קרדיו-וסקולריות, יתר לחץ דם, סוכרת וגידולים ממאירים שונים. ירידה תפקודית כתוצאה ממחלות אחרות לרבות מחלות מפרקים, אי ספיקת כליות, דמנציה ומחלות ריאה, עולה אף היא עם הגיל. מחלות לב ומצב תפקודי ירוד הינם הגורמים הדומיננטים המשפיעים על תוחלת חייהן של נשים בנות 67 ומעלה, אם מאובחן אצלן בנוסף למחלות שהזכרו, גם גידול שד בשלב מוקדם [5-6].

## גורמים המשפיעים על תוחלת החיים של נשים מבוגרות

על מנת להעריך את ההשפעה היחסית של מאפייני הגידול, הגישה הטיפולית ומחלות הרקע (ששכיחותן הנה בשיעור של לפחות 10% באוכלוסיה המבוגרת) על תוחלת החיים של נשים שחלו בסרטן שד בגיל המבוגר, סרקנו כ-1,000 גליונות רפואיים של נשים שאובחנו עם גידולי שד פולשניים בגיל 70 שנה ומעלה, בסיוע שני מתמחים ברפואה פנימית.

נשים אלו אובחנו באופן רציף במשך 30 שנה בין השנים 1971-2001 במרכז הרפואי גייסינגר שבמדינת פנסילבניה בארה"ב [7]. הפרמטרים שנבדקו להערכת בריאות המטופלות היו ההישרדות הכוללת (OS- Overall Survival), והישרדות ללא הישנות גידול השד (BCSS - Breast Cancer Specific Survival). אחוז גבוה (כ-70%) מהנשים נפטרו

במהלך תקופת המעקב. ברוב המקרים סיבת המוות תועדה באופן ברור בתיק הרפואי ובמקרים החסרים הושגו תעודות הפטירה מהמדינה. בנוסף, בוצעה השוואה של אוכלוסיה זו לאוכלוסיה לבנה ללא גידולי השד, תוך שימוש בהליך מרקוב וסימולציית מונטה קרלו.

בסך הכול נכללו 992 נשים (מתוך 1,033 שהופיעו ברישום האונקולוגי כנשים עם גידולים בשד) באנליזה, לגביהן היה מידע מפורט המתייחס לגידולי השד מהן סבלו ונתוני המעקב היו מלאים. רוב הנשים (99%) היו לבנות, וגילן החציוני עמד על 76 שנה (הטווח נע בין 70 ל-102 שנים). משך המעקב החציוני היה כ-7, שנים ובקרב 18% מהמשתתפות המעקב נמשך למעלה מ-11 שנה. כ-73% מהמשתתפות אובחנו עם גידול בדרגה 1 (קטן וללא מעורבות קשרי לימפה) או 2 (בינוני ו/או עם מעורבות מוגבלת של קשרי לימפה בבית השחי), 17% סבלו מגידול בדרגה 3 (מתקדם מקומית בשד או באזור ניקוז לימפתי), ואילו 10% מהנשים אובחנו עם גידול מתקדם בדרגה 4 (גרורת).

טיפול כירורגי למטרת ריפוי ניתן ל-840 חולות, מהן כ-60% עברו כריתת שד מלאה והשאר עברו ניתוח משמר שד. הערכה פתולוגית של קשרי הלימפה בוצעה ל-56% מהנשים (בממוצע הוסרו 14 קשרי לימפה). קרינה נתנה ל-44% מהן, ומחצית מהנשים קיבלו טיפול הורמונלי (ברוב המקרים טמוקסיפן בלבד). רק 7% מהנשים קיבלו כימותרפיה. סך ההישרדות ל-5-10 שנים הייתה 59% ו-34% בהתאמה, והישרדות ללא גידול בשד לתקופות אלו, עמדה על 74% ו-62% בהתאמה.



לשתי קבוצות לפי דרגת מחלה בעת האבחנה (בדומה לחלוקה באנליזת BCSS), נמצא שבמחלה מוקדמת, הגורם החשוב ביותר המשפיע על ההישרדות הינו גיל החולה, אחריו מחלות הרקע הכוללות: אי ספיקת לב, סוכרת, מחלת כלי דם פריפרית, אי ספיקת כליות ולבסוף דרגה היסטולוגית גרועה. במחלה מתקדמת לא גרורתית נמצא שהגיל הינו הגורם החשוב ביותר, לאחריו מחלות רקע הכוללות אי ספיקת כליות, מצב סיעודי (ריתוק למיטה), אי ספיקת לב, ולבסוף דרגת המחלה.

בשלב הבא נבחן מודל המנבא הישרדות אצל חולות בהשוואה לנשים בריאות שלא חלו בסרטן שד. נמצא שבקרב נשים שגילן 70 - 80 שנים, אבחנה של גידול שד בדרגה 1C ומעלה יכולה לקצר את תוחלת החיים, ואלו בנשים שגילן מעל 80 נמצא שרק מחלה מתקדמת יותר בדרגה 2B ומעלה, מקצרת את תוחלת החיים. עבודה זו נותנת משנה תוקף לדרגת המחלה בזמן האבחון באוכלוסייה זו, ולחלק היחסי של מחלות הרקע השונות בהתאם לגיל החולה ודרגת המחלה.

החלק של הטיפול הסיסטמי אצל חולות מבוגרות נגזר מנתונים רטרוספקטיביים (מסיבה זו המסקנות זהירות) אך הוא מדגיש את חשיבות הטיפול ההורמונלי בנשים מעל גיל 70 עם גידול המבטא קולטנים להורמוני המין, שקוטרו מעל 1 ס"מ, ובטיפול הכימי הניתן לנשים אצלן התגלתה מעורבות של קשרי לימפה בגידול.

### הגישה הטיפולית המומלצת לגידול הראשוני

הטיפול בנשים מבוגרות נגזר כאמור ממצבן הבריאות הכללי והערכת תוחלת החיים הצפויה בהתחשב בגילן, מחלות הרקע מהן הן סובלות וכמובן מאפייני הגידול בשד. רמת התפקוד הכללי מתוארת כרמת "שבירות" (Friability) והיא נמדדת, בין השאר, באיבוד משקל, צמצום הליכה וירידה בתנועתיות, או באמצעות הערכה גריאטרית מקפת (CGA - Comprehensive Geriatric Assessment)

על סך הישרדות ( $p=0.042$  HR 0.60). אולם, מספר הנשים שטופלו בכימותרפיה במטרה למגר גידולים שאינם מבטאים קולטנים להורמוני המין, וללא התפשטות לקשרי הלימפה היה קטן מידי מכדי לעבור הערכה רבת משתתפות, ועמד על 6 נשים בלבד.

לגבי טיפול ההורמונלי, נמצא כי שימוש בטמוקסיפן האריך את משך הזמן עד להישנות המחלה בנשים עם גידול בדרגה על 1C ומעלה (קוטר מעל סנטימטר אחד), עם ביטוי קולטנים להורמוני המין או ללא מידע על ביטוי זה (סך 397 מטופלות מתוך 783 נשים,  $p=0.003$  HR 0.63). אפקט מובהק על הישרדות ללא סרטן שד ( $p=0.010$  HR 0.51) וסך הישרדות ( $p=0.047$  HR 0.68), נמצא בנשים עם גידול בדרגה 3.

בשלב הבא נבדק הפרמטר של הישרדות הקשורה בגידול השד (BCSS), באנליזה רבת משתתפות שכללה את מאפייני הגידול, גיל המטופלת ושנת האבחנה. נמצא שהמאפיין החשוב ביותר הינו דרגת המחלה וניתן לחלק את החולות לשתי קבוצות: נשים שמחלתן התגלתה בשלב מוקדם יחסית (דרגה 1 עד 2A) ונשים שמחלתן אובחנה בדרגה מתקדמת (2B עד 4).

בקבוצה שבה התגלה הגידול בשלב מוקדם יחסית, נמצא שגורמי הגידול המרעים פרוגנוזה הינם (לפי סדר יורד) דרגת מחלה גבוהה, דרגה היסטולוגית גרועה וחדירה לכלי הדם והלימפה. בקבוצה השנייה שכללה נשים שמחלתן הוגדרה מתקדמת, הגורמים לפרוגנוזה שלילית כללו דרגת מחלה גבוהה, מעורבות קלינית נרחבת של קשרי לימפה והעדר ביטוי של קולטנים להורמוני המין.

בהמשך בוצעה אנליזה רבת משתתפות, שבדקה את ההישרדות הכוללת של החולות, והתחשבה במחלות הרקע שנמצאו עם השפעה מובהקת על ההישרדות ללא קשר לסרטן, מאפייני הגידול שהשפיעו על BCSS, גיל החולה ושנת האבחנה. נמצא שלדרגת המחלה, יותר משאר הפרמטרים, השפעה משמעותית על הישרדות החולות. בחלוקה

693 נשים נפטרו, מהן 43% נפטרו כתוצאה מגידול בשד. מבין 840 הנשים שנותרו להסרה מלאה של הגידול, המחלה נשנתה ב-212 חולות (25%).

תחלואת רקע היתה שכיחה בקבוצה זו, ומחלות הרקע השכיחות ביותר כללו יתר לחץ דם (58%), השמנת יתר (29%), מחלות לב כליליות או מסתמיות (26%), ממאירויות אחרות (20%), סוכרת (18%), אי ספיקת לב, הפרעות בקצב הלב, אוסטאופורוזיס והפרעות בבלוטת התריס, שהופיעו בסדר גודל של 10%-13%. חלק מהנשים היו מרותקות לכיסא גלגלים, אחרות סבלו מדמנציה, וכ-4% מהחולות סבלו מדיכאון משמעותי. נשים רבות (43%) סבלו ממחלת רקע אחת או שתיים, ולאחוז דומה (44%) היו 3 מחלות רקע או יותר.

גילוי מוקדם של גידולי השד היה שכיח יותר בקרב נשים עם אבחנה של ממאירות אחרת, היסטוריה של כריתת רחם, יתר לחץ דם, היפרליפידמיה ואירוע מוחי קודם. יתכן שהגילוי המוקדם היה קשור במעקב רפואי סדיר שקיבלו נשים אלו. לעומתן, אצל נשים שסבלו מדמנציה או שתפקודן התדרדר (למשל נשים שהיו מרותקות למיטה) אובחן הגידול לרוב בשלב מתקדם.

המצבים והמחלות מהם סבלו הנשים שהשפיעו באופן מובהק על תוחלת החיים (ללא קשר לגידולי השד) היו: מצב תפקודי ירוד, ריתוק לכיסא גלגלים, אי ספיקת כליות, דמנציה, אי ספיקת לב, הפרעות בקצב הלב, סוכרת, מחלת לב כלילית, אוסטאופורוזיס, מחלת כלי דם פריפרית, מחלת כלי דם מוחיים, מחלת ריאות COPD, מחלת פרקינסון ומחלת לב מסתמית. מצבים אלו נכללו באנליזה רבת משתתפות (כמפורט בהמשך) שבוצעה במטרה להעריך את ההישרדות הכוללת של הנשים.

המשמעות של גישה טיפולית סיסטמית נבחנה אצל נשים שעברו ניתוח לצורך ריפוי. השפעת הטיפול הכימי נבדקה בנשים אצלן הייתה מעורבות של קשרי הלימפה - הכימותרפיה נמצאה כבעלת השפעה מגינה



בהתייחס לאוטונומיה תפקודית, מצב תזונתי, דיכאון, יכולת חשיבה ומחלות רקע כפי שצוין.

**טיפול ניתוחי:** ניתוח להסרת הגידול והערכת מצב קשרי הלימפה הינו הטיפול המומלץ לנשים שמצבן הבריאותי הכללי טוב יחסית (מעורבות קשרי הלימפה נבדקת לרוב בדגימת קשר זקיף אם הבלוטות אינן מעורבות קלינית), בדומה להמלצות לגבי הטיפול בנשים צעירות. הסרה כירורגית של הגידול מומלצת גם עבור נשים שמצבן הבריאותי פחות טוב אך הן מסוגלות לעמוד בניתוח על כל השלכותיו. לניתוח משמר שד יתרונות קוסמטיים ותרומה להתאוששות מהירה בהשוואה לכריתת מלאה אולם בחלק מהמקרים נדרשת רפואת כריתת שד מלאה.

במקרים בהם האישה אינה רוצה לעבור ניתוח או שהיא אינה יכולה לעמוד בו והגידול מבטא קולטנים להורמוני המין, אפשר להמליץ לה על טיפול תרופתי אנטי אסטרוגני. לנשים שלהן תוחלת חיים קצרה מאד מסיבות רפואיות אחרות, ניתן טיפול תומך בלבד.

**טיפול קרינתי מקומי:** ניתן לטפל בנשים מבוגרות בדומה לנשים צעירות באמצעות טיפול קרינתי מקומי. טיפול זה מתאים הן לאחר ניתוח משמר שד, והן במקרים בהם קיימת התוויה לקרינת דופן בית החזה עם או ללא אזורי ניקוז לימפתי אחרי כריתת שד מלאה יחד עם זאת, ניתן לוותר על טיפול בקרינה אצל נשים עם גידולים קטנים, ללא מעורבות קשרי לימפה, המקבלות טיפול אנדוקריני סיסטמי (במיוחד כשיש ביטוי של קולטנים לאסטרוגן ברמה גבוהה), וזאת למרות עלייה קלה בהישנות המחלה בשד, ללא קרינה. גישה זו נתמכת בשתי עבודות פרוספקטיביות: הראשונה הינה מחקר אמריקאי (GALGB9343) שכלל 636 נשים מעל גיל 70, שאובחנו עם גידולים שקוטרים אינו עולה על 2 סנטימטרים, ללא מעורבות קלינית ו/או פתולוגית של קשרי הלימפה בבית השחי, טופלו באמצעות טמוקסיפן, והיו במעקב 12 שנים. תוצאות המחקר מצביעות על כך שלמרות העלייה בהישנות המקומית והאזורית של הגידול (10% אחרי 10 שנים

בקרב נשים שלא עברו קרינה בהשוואה ל-2% בלבד שטופלו בקרינה), אין הבדלים מובהקים בהישרדות הספציפית לגידולי השד BCSS (97% ו-98% בהתאמה), או הישרדות ללא כריתת שד (96% ו-98% בהתאמה) [8-9].

בעבודה בינלאומית נוספת (PRIME 2) בנושא זה שפורסמה כתקציר בכנס סן - אנטוניו, בחודש דצמבר 2013 [10], השתתפו 1,326 נשים בנות 65 ומעלה, שסבלו מגידול המבטא קולטנים להורמוני המין שקוטרו אינו עולה על 3 ס"מ, ללא מעורבות קשרי הלימפה, ועם שולי כריתה של לפחות 1 מ"מ. המחקר עקב במשך 5 שנים אחר נשים עם הישנויות של הגידול עם או ללא טיפול קרינתי, כאשר כל המטופלות קיבלו טיפול אנדוקריני. העבודה כללה גם נשים עם גידול בדרגה היסטולוגית 3, או עם חדירה לכלי דם והלימפה (שני המצבים מהווים גורמים פרוגנוסטיים המעלים הישנות מקומית וסיסטמית) ובתנאי שמצבים אלה לא התקיימו יחד. במחקר נמצא שהישנויות מקומיות של הגידול הופיעו בקרב-1.4% מהנשים שלא קיבלו טיפול בקרינה, ו-1.3% אצל נשים שטופלו בקרינה. ההישרדות הכוללת היתה בשיעור של 93.8% ו-94.2% בהתאמה. יחד עם זאת נמצא שההישנויות המקומיות היו גם פונקציה של עוצמת ביטוי הקולטנים לאסטרוגנים: במקרים של עוצמת ביטוי גבוהה נצפו הישנויות של הגידול בשד בשיעור של 3.2% בלבד בקרב נשים שלא קבלו טיפול קרינתי, ואילו בקרב נשים שטופלו בקרינה אחוז ההישנויות היה 0.8% בלבד. לעומת זאת, אם ביטוי הקולטנים לאסטרוגנים היה נמוך, הישנויות הגידול היו גבוהות בהרבה ועמדו על 11.1% ו-0% בהתאמה.

### טיפול סיסטמי משלים

אפשרויות הטיפול המשלים כוללות טיפול הורמונלי, טיפול כימי וטיפול ביולוגי כנגד האונקופורטאין HER2 וכן שילובים ביניהם - בהתאם למאפייני הגידול ובדומה לטיפול הניתן לנשים שאינן מבוגרות. עם זאת, השימוש בכימותרפיה פחות שכיח בקרב נשים המקבלות גם טיפול אנטי הורמונלי

מאשר אצל נשים צעירות. הדיעה הרווחת היא שהתרומה היחסית של הכימותרפיה במצבים אלו, פוחתת עם הגיל.

**טיפולים כימיים משלימים** בגידולי השד מבוססים לרוב על תכשירי אנתרה-ציקלינים וטקסנים ומתאימים לנשים היכולות לעמוד בטיפול. יחד עם זאת, היות שהסיכון לפגיעה לבבית בעקבות טיפול בתרופות אלו עולה מעל גיל 65 ובשל מחלות רקע אחרות כמו יתר לחץ דם וסוכרת (ששכיחותם עולה עם הגיל), יש רופאים המעדיפים לתת אפירוביצין (Epirubicin), הנחשב לתכשיר פחות רעיל ללב, במקום אדריאמיצין (Adriamycin).

לעיתים הטיפול יהיה באמצעות מישלב שאינו מכיל אנתרה-ציקלינים כלל, כמו טקסטר וציטוקסן [11]. שימוש במישלב זה מבוסס על מחקר רנדומלי שבו 16% מהנשים היו בנות 65 ומעלה [12]. מהמחקר עולה כי מישלב זה שיפר את ההישרדות של החולות והאריך את הזמן עד להישנות המחלה בקרב, נשים שסבלו מגידולי שד בדרגה 1-3, בהשוואה למישלב המקובל של אדריאמיצין וציטוקסן (AC). אפשרות נוספת היא שימוש במישלב הפומי של CMF (ציטוקסן, מטוטרקסט ו-5FU) [13].

מחקר מבוקר CALGB 49907 השווה טיפול בקסלודה (Xeloda) כתרופה בודדת בהשוואה לטיפול במישלב AC (אדריאמיצין וציטוקסן) בקרב 633 נשים שגילן 65 שנה ומעלה שנזקקו לטיפול כימותרפי משלים [14]. במעקב שנמשך כ-3 שנים נמצאה הפחתה בהישרדות ללא הישנות המחלה בטיפול בקסלודה, בהשוואה לטיפול במישלב AC (68% ו-85% בהתאמה), וגם ההישרדות הכוללת היתה פחות טובה (86% ו-91%, בהתאמה). לאור הממצאים, השימוש בקסלודה אינו מומלץ כתרופה בודדת לטיפול משלים.

**טיפול בהרצפטין** (Trastuzumab) מומלץ בנשים שהגידול שלהן מבטא בעודף את האונקופורטאין HER2, ובהתאם לאותן התוויות כמו בקרב נשים צעירות. הרצפטין עצמו קשור בעלייה קלה בסיכון לפגיעה בתפקוד



בהם באמצעות הרצפטין. טיפולים אלו מותנים כמובן ביכולתה של האישה לעמוד בהם, ובהתאם לרצונה.

### סיכום

גידולי שד בקרב נשים מבוגרות מהווים בעיה רפואית שכיחה בקרב האוכלוסייה הגריאטרית. למרות שהתוויות הטיפול באמצעות ניתוח וטיפולים סיסטמיים דומים לאלו המומלצים בנשים צעירות, נשים מבוגרות מטופלות לרוב באמצעים פחות אגרסיביים. תוחלת החיים של נשים אלו מושפעת ממאפייני הגידול שלהן, ממחלות הרקע, מגילן, ומהגישה הטיפולית. ההבדל בין הטיפולים הניתנים לנשים צעירות לבין הטיפולים שניתנים לנשים מבוגרות מתבטא באפשרות להימנע מקרינת השד לאחר ניתוח משמר שד לגידול מוקדם, בחולות המקבלות טיפול אנטי אסטרוגני.

ממוקסיפין ל-5 שנים בהשוואה לפלסבו מפחית הישנות הגידול ל-10 שנים מ-44% ל-23% ומגביר הישרדות ספציפית לגידולי השד מ-20% ל-37%, בהתאמה [15-16]. ניתן גם לעבור בין התכשירים השונים. משך הזמן האופטימלי של הטיפול אינו ברור עדיין, אם כי מקובל לתת אותו למשך 5 שנים, ובמקרים מסוימים עד 10 שנים.

מומלץ לטפל בדרכים אחרות בנשים שמצבן הבריאותי ירוד (Frail) - שמסרבות לבצע ניתוח או שאינן יכולות לעמוד בו מבחינה בריאותית. מרבית החולות שמצבן הרפואי ירוד, הסובלות גם מגידול המבטא קולטנים להורמוני המין, תקבלנה תכשירים אנטי הורמונליים. בנשים שהגידול שלהן מתקדם ואינו מבטא קולטנים לאסטרוגן, ניתן לשקול טיפול באמצעות תכשיר כימי בודד כמו קסלודה או נבלבין (Navelbine). כאשר מדובר בגידולים המבטאים יתר HER2 ניתן, לטפל

הלב. התכשיר ניתן בשילוב עם כימותרפיה, כאשר האפשרות של שילוב קרבופלאטין וטקסוט (TCH) מועדפת בגיל המבוגר על טיפולים הכוללים אנתר-ציקלינים, בשל הפחתה בסיכון לפגיעה לבבית. בנשים אצלן הגידול מבטא קולטנים להורמוני המין, והן אינן מתאימות לטיפול כימי, ניתן לשקול טיפול המשלב בין הרצפטין לטיפול אנדוקריני.

**טיפול הורמונלי משלים** לנשים עם גידול פולשני המבטא קולטנים להורמוני המין מקובל להציע טיפול אנדוקריני. האלטרנטיבות כוללות: מתן חוסמי ארומטאז (AI) ל-5 שנים (בהשוואה בין מתן AI לטמוקסיפין, קיימת הפחתה בהישנות המחלה בקרב נשים שגילן נע בין 60-69, מ-14% ל-12%, בהתאמה, ובנשים שגילן 70 שנה ומעלה מ-17% ל-14% בהתאמה) או טיפול בטמוקסיפין בלבד (האחרון בעיקר בקרב נשים הסובלות מאוסטאופורוזיס קשה המחמיר עם תכשירי AI, כאשר מתן

## רשימת ספרות

- Pierga JY, Girre V, Laurence V et al. Characteristics and outcome of 1755 operable breast cancers in women over 70 years of age. *Breast*. 2004 Oct;13(5):369-75.
- Bacchi LM, Corpa M, Santos PP et al. Estrogen receptor-positive breast carcinomas in younger women are different from those of older women: a pathological and immunohistochemical study. *Breast*. 2010 Apr;19(2):137-41.
- Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly patients with breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2000 Apr 5;92(7):550-6.
- Anderson WF, Pfeiffer RM, Doros GM, Sherman ME. Comparison of age distribution patterns for different histopathologic types of breast carcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Oct;15(10):1899-905.
- Schonberg MA, Marcantonio ER, Ngo L et al. Causes of death and relative survival of older women after a breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 20;29(12):1570-7.
- Extermann M, Aapro M. Assessment of the older cancer patient. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000 Feb;14(1):63-77.
- Siegelmann-Danieli N, Khandelwal V, Wood GC et al. Breast Cancer in Elderly Women: Outcome as Affected by Age, Tumor features, Co-morbidities, and Treatment Approach. *Clin Breast Cancer*. 2006 Apr;7(1):59-66.
- Hughes KS, Schnaper LA, Berry D et al. Lumpectomy plus Tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2004 Sep 2;351(10):971-79.
- Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR et al. Lumpectomy plus Tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 1;31(19):2382-7.
- Kunler IH, Williams LW, Jack W et al. The Prime 2 trial: wide local excision and adjuvant hormonal therapy ± postoperative whole breast irradiation in women 65 years with early breast cancer managed by breast conservation. *San Antonio Breast Cancer Symposium* December 10-14, 2013. Abstract S2-0111. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS et al. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Sep 1;25(25):3808-15.
- Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US oncology research trial 9735. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 10;27(8):1177-83.
- Crivellari D, Bonetti M, Castiglione-Gertsch M et al. Burdens and benefits of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and Tamoxifen for elderly patients with breast cancer: the international breast cancer study group trial VIII. *Clin Oncol*. 2000 Apr;18(7):1412-22.
- Muss HB, Berry DA, Cirincione CT et al. Adjuvant chemotherapy in older women with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2009 May 14;360(20):2055-65.
- Dowsett M, Cuzick J, Ingle J et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus Tamoxifen. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 20;28(3):509-18.
- Early breast cancer trialist's collaborative group (EBCTCG), Davies C, Godwin J et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant Tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomized trials. *Lancet*. 2011 Aug 27;378(9793):771-84.



# סרטן שד בגברים

## פרופ' אילן רון

פרופ' לאונקולוגיה קלינית ורדיותרפיה, החוג לאונקולוגיה בית הספר לרפואה אוניברסיטת תל אביב והמערך האונקולוגי, המרכז הרפואי תל אביב, ע"ש סוראסקי

של 24 מ"מ וגם שכיחות הגרורות בבלוטות לימפה אזוריות גבוהה יותר בהשוואה לנשים [6]. יחד עם זאת, עקומת הישרדות בסרטן שד בגברים בהתאמה לשלב האבחון, לגיל האבחנה ולתוחלת חיים מותאמת למגדר, הוא זהה לפרוגנוזה הממוצעת של סרטן השד בנשים באותו שלב, ובעל אותם המאפיינים הביולוגיים של הגידול. האבחון מתבצע על ידי בדיקות ממוגרפיה, סוגר שד ובתי שחי וביופסיה.

### הטיפול בסרטן שד מוקדם בגברים

הגישה הכירורגית המקובלת היא כריתת השד - Simple or Modified Radical Mastectomy Mastectomy, ובדיקת קשריות בבית השחי (בדיקת קשריות הזקיף בלבד אם אין תאי גידול, או צורך בדיסקציה (כריתת) קשריות במידה וישנה מעורבות גרורתית של קשריות בית השחי). אין הבדל בתוחלת החיים בין שתי הגישות הכירורגיות שהוזכרו לעיל.

למפקטומיה וקרינה לשד אינם הטיפול המקובל בסרטן שד בגברים. מחקר קנדי [7] הראה שכיחות נמוכה יותר בהשגת שליטה מקומית אצל חולים שטופלו בכריתה חלקית לעומת כאלו שעברו מסקטומיה.

קרינה לשד לאחר כריתה נדרשת במקרה שישנה מעורבות בלוטות בבית שחי, מסת גידול גדולה, חדירה של הגידול לעור או חדירה של הגידול לשריר דופן החזה.

טיפול תרופתי אנטי הורמונלי הוא טיפול הבחירה במקרים בהם הגידולים מבטאים רצפטורים לאסטרוגן וא/או פרוגסטרוגן ברקמת הגידול. תרופת הבחירה היא טמוקסיפן במינון יומי של 20

ככלל, עלייה ברמות אסטרוגן בדם במצבים של צירוזיס הכבד היא משנית לשתית אלכוהול מאסיבית, השמנת יתר, ולטיפולים ממושכים באסטרוגנים אקסוגנים המעלים את הסיכון לפתח סרטן שד בגברים.

### המאפיינים הביולוגיים של סרטן השד בגברים

סרטן השד בגברים ברובו המכריע הוא סרטן המתפתח בצינוריות החלב (Invasive Ductal Carcinoma) ומהווה כ-93.7% מסך הגידולים בשד. נדירות הגידולים הלוברריים נובעת מהעובדה שברקמת השד הגברי אין בלוטות חלב, פרט למצבי חשיפה/צריכה של אסטרוגנים אנדוגניים או אקסוגניים.

רצפטורים לאסטרוגן ולפרוגסטרוגן שכיחים יותר בסרטן השד הגברי מאשר בגידולי סרטן שד אצל נשים, אך מאידך שכיחות ביטוי יתר של HER2 קיים רק ב-16% ממקרי סרטן השד הגברי.

### קליניקה ואבחון של סרטן שד בגברים

רוב הגברים המאובחנים עם סרטן שד מופיעים עם מסה קשה ולא רגישה באחד השדיים. הפטמה מעורבת בשכיחות גבוהה, ולעיתים קרובות קיימת התכייבות של העור שמעל המסה הגידולית. רק כ-1% מהמסות הסימפטומטיות בשד הגברי מאובחנות כסרטן.

מאחר שהגידול נדיר והמודעות לקיומו נמוכה, סרטן השד בגברים מאובחן בשלבים מתקדמים יותר מאשר אצל נשים. הגודל הממוצע של הגידולים בשד אצל גברים מאובחן בקוטר

סרטן שד בגברים הוא גידול נדיר המהווה כ-1% מכלל מקרי סרטן השד וכ-0.2% מסך הגידולים הסרטניים בקרב גברים [1]. פיק האבחון שלו נע בין הגילאים 60-70, ובממוצע בגיל 68-חמש שנים יותר מממוצע הגיל של סרטן שד בנשים [2]. מרבית מקרי סרטן השד בגברים מאובחנים אחרי גיל 50, אך תוארו מקרי סרטן שד גם בקרב מתבגרים ובוגרים צעירים מתחת לגיל 30 [3].

### גורמי סיכון/אטיולוגיה

מרבית גורמי הסיכון לסרטן השד בגברים הם גנטיים והורמונאליים: כ-20% מהגידולים בשד מופיעים בקרב גברים עם היסטוריה משפחתית של סרטן השד או השחלות [4]. הפקטור הגנטי המוכר ביותר הוא מוטציה בגן BRCA2 [5]. לגברים הנושאים את המוטציה ב-BRCA2 יש סיכון של 7% לפתח סרטן שד במשך חייהם - סיכון הגבוה פי 100 משאר אוכלוסיית הגברים ודומה לסיכון לפתח סרטן בשד בקרב נשים ללא היסטוריה משפחתית של סרטן השד. מוטציות ב-CHEK2 (1100delC) מעלות אף הן את הסיכון לסרטן שד בגברים.

אטיולוגיה נוספת לסיכון לפתח סרטן שד בגברים היא אובדן האיזון ההורמונלי, דהיינו אובדן היחס בין רמות אסטרוגן וטסטוסטרון. לגברים עם תסמונת קליינפלטור (xxy karyotype=klinefelter's Syndrome) יש רמות טסטוסטרון נמוכות עקב דיסגנזיה של האשכים ועלייה בגונדוטרופינים הגורמים לגניקומסטיה (עלייה בכמות רקמת השד). לגברים אלה סיכון של 5% לפתח סרטן שד במשך חייהם [4].



רשימת ספרות

1. Information Services Division (ISD). Breast Cancer Statistics [Internet]. Edinburgh, Scotland: ISD Scotland; 2014 Apr 29 [cited 2014 Jul]. Available from: <http://www.isdscotland.org>.
2. Fentiman IS, et al. Male Breast Cancer. Lancet. 2006 Feb 18;367(9510):595-604.
3. Sciacca P, et al. Cancro della Manella Machile. (Cancer of the male breast). Minerva Chir 2000; 55:307-312. (Article in Italian).
4. Korde LA, et al. Multidisciplinary meeting on male breast cancer: summary and research recommendations. J Clin Oncol. 2010 Apr 20;28(12):2114-22.
5. Johansen Taber JA, et al. Male breast cancer: riskfactors, diagnosis and management (Review). Oncol Rep. 2010 Nov;24(5):1115-20.
6. Anderson WF, et al. Male breast cancer: a Population-based comparison with female breast cancer. J Clin Oncol. 2010 Jan 10;28(2):232-9.
7. Margaria E, et al. Therapy and survival in male breast carcinoma: a retrospective analysis of 50 cases. Oncol Rep. 2000 Sep-Oct;7:1035-9.
8. Agrawal A, et al. Male breast cancer: a review of clinical management. Breast Cancer Res Treat. 2007 May;103(1):11-21.

הטיפול בסרטן שד גרורתי בגברים

הגישה התרופתית/המועדפת לטיפול בסרטן שד גרורתי אצל גברים הוא טיפול אנטי הורמונלי בטמוקסיפן. גם טיפולים אנטי הורמונליים עם מעכבי ארומטאז או אנטי אסטרוגנים מסוג Fulvestrant הוכחו כפעילים ויעילים בנידולים אלו [8]. טיפולים כימותרפיים במשלבים דומים לאלו הניתנים בסרטן שד אצל נשים ניתנים לגברים שברקמת הגידול שנמצאה אצלם, אין ביטוי לרצפטורים לאסטרוגן לפרוגסטרוגן. טיפולים מסוג זה ניתנים גם לגברים שהראו עמידות או היעדר תגובה לטיפול אנטי הורמונליים, שניתנו בשלבים מוקדמים או בקווי טיפול קודמים.

מ"ג. קיימים מספר מחקרים (רטרוספקטיביים) המראים את הערך במתן מעכבי ארומטאז כטיפול משלים בסרטן שד בגברים.

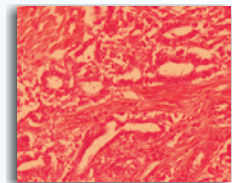
ביגדולי סרטן שד בעלי מאפיינים אגרסיביים (G3=דיפרנציאציה נמוכה; Ki67=גבוה פרולפרציה גבוהה; מעורבות עורית וקיום בלוטות לימפה גרורתיות), מתן כימותרפיה משלימה, יחד עם משלבי תרופות הניתנים לחולות סרטן שד, מביא לתוצאות הדומות, בקרב גברים שחלו בסרטן שד, מבחינת ערכן וחשיבותן, לתוצאות המתקבלות ממתן טיפול מסוג זה, לנשים שחלו בסרטן השד.

לגבי מתן הרצפטין (Trastuzumab) כטיפול משלים לסרטן שד בגברים עם ביטוי יתר של HER2 ברקמת הגידול, עדיין אין מידע מספיק.

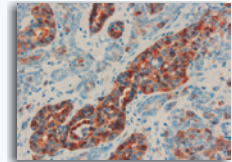
Patho-Lab Diagnostics

Patho - Lab Diagnostics Ltd.  
רח' איינשטיין 22 קרית ויצמן - פארק המדע - נס ציונה 70400  
טל: 08-9407319 info@patho-lab.com www.patho-lab.com

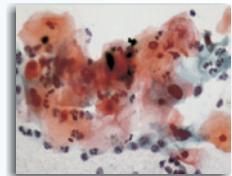
**פתו-לאב דיאגנוסטיקה** הינה המעבדה המובילה והגדולה בישראל בתחומי הפתולוגיה והציטולוגיה, המעניקה מעל ל-20 שנה שירותי אבחון וייעוץ רפואי, כולל חוות דעת שנייה (Second Opinion), ע"י רופאים פתולוגים בכירים מומחים בתחומי הפתולוגיה השונים.



**פתו-לאב דיאגנוסטיקה** מבצעת בדיקות בתחומי הפתולוגיה, היסטולוגיה, ציטולוגיה, בדיקות PAP רגיל ו-PAP זק, HPV-Typing, אימונו-היסטוכימיה וביולוגיה מולקולארית כולל שימוש ב: Tumor Markers, FISH, PCR, RT-PCR ואונקו-גנטיקה.



**פתו-לאב דיאגנוסטיקה** אישורי הסמכה ממשרד הבריאות ומגופי איכות ובקרה בינלאומיים (CAP, ISO, GLP).



פתו-לאב דיאגנוסטיקה בע"מ



# הטיפול בסרטן שד בנשאות BRCA

## פרופ' בלה קאופמן

מנהלת היחידה לסרטן השד במרכז הרפואי ע"ש שיבא תל השומר, רמת גן

### מבוא

עד לפני מספר שנים הדיעה המקובלת בקרב ציבור האונקולוגים, בהתייחס לנשים נשאיות מוטציה בגנים BRCA1/2, גרסה כי המשמעות היחידה של מציאת מוטציה זו, היא הסיכון הגבוה ללקות בסרטן השד (והשחלה).

עוד סברו האונקולוגים כי מאפייני גידולי שד בנשאות המוטציה, אינם שונים ממאפייני בנשים שחלו בסרטן השד, והן אינן נשאיות המוטציה. בשנים האחרונות התברר כי לגידולי שד בנשאות התנהגות שונה ומאפיינים ייחודיים, בהשוואה לגידולים סרטניים בשד בנשים שלקו בסרטן השד, אך הן אינן נשאיות.

סרטן שד בנשאות גנטיות הנה מחלה המופיעה בגיל צעיר יותר, מאשר הגיל הממוצע בו מאובחנת המחלה (סביב גיל 60), דבר העלול להקשות לעיתים על האבחנה: פעמים רבות בדיקת הממוגרפיה אינה מאבחנת גידולים אלה ולא מזהה אותם. מסיבה זו על הרופא המטפל לעודד נשים צעירות שיש במשפחתן סיפור של סרטן שד או סרטן שחלה, לעבור ייעוץ ובדיקה גנטית. בדרך זו הסיכוי לאתר גידול בגיל צעיר, בעיקר באמצעות שימוש ב-MRI, גבוה יותר.

שיעור הנשאות שאצלן מתגלה גידול דו צדדי (בשני השדיים), גבוה יותר מאשר בנשים שאינן נשאיות. נוסף על כך אצל נשאיות הגנים BRCA1/2, הנטייה לפתח גידול חדש בשד בו התגלה הגידול לראשונה, גבוהה יותר, בהשוואה לגידולי שד בנשים שאינן נשאיות.

עובדות אלו מחדדות את הצורך בדיון עם נשאיות המוטציה אצלן אובחן סרטן השד, בנוגע לאפשרויות הטיפול השונות, מהן עולות מספר שאלות לדיון: האם יש צורך לעבור ניתוח כריתת שד דו-צדדית לאחר האבחנה של הגידול הראשוני, אם כן, מהו העיתוי הנכון

לביצוע הליך זה, והאם יש יתרון לכריתת שד מלאה על פני ניתוח משמר שד. מדובר בדיון מורכב למדי במסגרתו יש לקחת בחשבון את אופי הגידול שאובחן ואת הפרוגנוזה הצפויה לאשה. בנוסף כאשר דנים על הטיפול האופציונאלי, צריך להתייחס לגורם הנשאות המעלה את הסיכון לפתח גידולי שד בעתיד.

דוגמה למורכבות הדיון מהווה השאלה האם יש מקום להציע לנשאית, אצלה התגלה גידול גדול ואליים עם מעורבות בלוטות, כריתת שד דו-צדדית, שכן הסיכון הראשוני לחולה הנו הגידול העכשווי, ולא הסיכון העתידי שבעטיו עלולה מחלת הסרטן להשנות.

ראוי לציין כי קיים היום מידע רב המכיל נתונים רבים בעזרתם ניתן לקבוע כי קרינה אינה מהווה שיטת טיפול מסוכנת לנשאיות, ואינה מעלה את הסיכון לפתח גידולי שד חדשים. לאור זאת, הדיון על הבחירה בין כריתת שד לניתוח משמר שד עם קרינה, הנו דיון לגיטימי [1].

### ההבדלים במאפייני הגידול בנשאות, לגידולי שד בנשים שאינן נשאיות

שיעור הגידולים מסוג 'Triple Negative' המאובחן בנשים שאינן נשאיות עומד על כ-15% בלבד, ואילו בקרב נשאיות BRCA1 הוא עומד על כ-60-70%, כאשר גם בנשאיות הגן מסוג BRCA2, שיעור הנשים אצלן מתגלה גידול מסוג זה (Triple Negative) גבוה יותר (ב-30%-20%), מאשר בקרב נשים שאינן נשאיות הגנים.

גידולים אלה עונים על ההגדרה של תת סוג בזלי (Basal Phenotype), עם שכיחות גבוהה יותר של מוטציות בגן p53, וביטוי של EGF [2]. בין המאפיינים ההיסטופתולוגיים הייחודיים לגידולים בנשאות: רוב הגידולים

הנם גידולים מסוג Invasive Ductal Carcinoma עם שיעור גבוה יותר של גידולים מדולרים (Medullary Carcinoma), ומיעוט גידולים לא חודרניים מסוג DCIS. בדרך כלל מדובר בגידולים בעלי דרגת התמיינות נמוכה, כאשר ניתן להבחין בהסננה לימפוציטרית סביב הגידול ובין התאים שלו, עם מראה של "גבולות דוחפים" (Pushing Margins) [2].

אחת השאלות הנדונות לאחרונה היא השאלה האם הפרוגנוזה בנשאות עם סרטן שד, שונה מהפרוגנוזה בחולות שאינן נשאיות. כאמור, הסיכון לפתח מחלה זו, בשד הקונטרה-לטרלי גבוה באופן משמעותי אצל נשאיות, אולם בכל העבודות שקיימות (רטרוספקטיביות בלבד) אשר בדקו את תוחלת החיים בנשאות לעומת נשים שאינן נשאיות, אך אובחנו כחולות סרטן שד - לא נמצא הבדל בתוחלת החיים (Breast Cancer Specific Survival), בין שתי הקבוצות [3,4,5].

אחת המסקנות אליה הגיעו החוקרים מתמקדת ברמת המנגנון והמסלול המולקולרי - גידולי שד אצל נשאיות קשורים בפגם במסלול התיקון ההומולוגי של ה-DNA (Homologous Recombination).

מתברר שלחלבון ה-BRCA יש תפקיד בתיקון הנזק ל-DNA, שמתרחש במנגנון תיקון הרקומבינציה ההומולוגית (שחלוף גנטי). מכאן עולה כי לגידולים המתפתחים בנשאות BRCA, ישנם מאפיינים ביוכימיים ייחודיים הדורשים התאמת הטיפול לתכונות אלו.

### ההבדלים בתגובה לטיפולים בנשאות, לעומת התגובה לטיפולים בנשים שאינן נשאיות

הבדלים נוספים בין נשאיות לחולות סרטן שד שאינן נשאיות, נמצאו במספר עבודות





גבוה לפתח סרטן פעם נוספת לאחר סיום הכימוטרפיה הסטנדרטית [10,11].

**סיכום**

הטיפול בחולות סרטן שד עם מוטציה בגנים BRCA1/2 צריך להיות מותאם למצב האשה, שלב המחלה ומאפייני הגידול. במקרים בהם מדובר בשלב ראשוני של המחלה, על הרופאים המטפלים לקחת בחשבון את הסיכון העתידי לגידולים נוספים, בבואם לדון עם המטופלת על הטיפולים האופציונאליים.

בהתייחס לטיפול הסיסטמי הניתן לחולות, מתברר פעם נוספת, כי התגובה לסוגי הטיפולים, שונה אצל חולות שאינן נשאיות, מאשר אצל חולות נשאיות. לאור זאת, יתכן כי בעתיד הקרוב גורם הנשאיות יילקח בחשבון, ובהתאם לכך אחת מדרכי הטיפול המומלצות, תתבסס על שימוש במעכבי PARP, ובתרכובות פלטינום.

העובדות באופן דומה, כמו למשל התרופה CMF-Mitomycin Cyclophosphamide/MTX/5FU [9,8,7]. יעילות השימוש בפלטינום בגידולים סרטניים בנשאיות BRCA1, הודגמה בעבודה פרוספקטיבית, שבדקה מספר קטן של נשאיות, אשר טופלו בפלטינום כטיפול ניאואדג'ובנטי. התוצאה הראתה רמיסיה מלאה (PCR) בשיעור של 83%.

**רגישות למעכבי PARP - Poly (ADP-Ribose) Polymer** - מעכבים מסוג PARP הנם משפחה של חלבונים בעלי תפקיד משמעותי במנגנון DNA. האנזים PARP-1, הוא אנזים מפתח בתיקון שבר חד-גדילי ב-DNA. מעכבי PARP מונעים את תיקון השבר החד-גדילי, וזה מתפתח לשבר דו-גדילי.

בנשאיות BRCA, כאשר קיים פגם בתיקון שבר דו-גדילי, חשיפה למעכבי PARP תוביל למות התא הסרטני, ומכאן הרגישות הגבוהה של גידולים סרטניים בנשאיות BRCA 1/2, למעכבי PARP [10]. מעכבים אלו התגלו כיעילים גם בגידולים בשחלה בנשאיות, וכן בגידולים אחרים בנשאי המוטציה.

מחקרים שבדקו את השפעת השימוש במעכבי PARP בחולות סרטן שד נשאיות BRCA (פורסמו בפאזה II) הראו תוצאות מבטיחות: בקבוצה של נשאיות עם סרטן שד גרורתי שנחשפו למספר רב של קווי טיפול כימי קודם לכן, עמד שיעור התגובה החיובית למעכבי PARP מסוג LAPARIB, על כ-41%. כיום נערכים מספר מחקרים (בפאזה III) עם תכשירי PARP שונים, כאשר מתבצעת רנדומיזציה (הקצאה אקראית) בין טיפול באמצעות מעכב PARP כתרופה בודדת, לבין טיפול סטנדרטי. כמו כן פורסמו מחקרים נוספים, בקבוצות קטנות יותר, אשר הדגימו את יעילות הטיפול במעכבי PARP השונים בנשאיות עם סרטן שד מתקדם.

במקביל, נערכים ניסויים במעכב PARP מסוג אולפאריב (OLAPARIB) בנשאיות בשלבי מחלה מוקדמים יותר, בין השאר במסגרת טיפול ניאואדג'ובנטי, וכן כטיפול משלים בסרטן שד מוקדם, בנשים שנמצאות בסיכון

ומחקרים, מרבימים רטרוספקטיביים, שבדקו את ההבדל בין הטיפולים השונים והתגובה להם, בשתי הקבוצות הללו. להלן הממצאים העולים מהם:

**רגישות לטיפול הכימי** - גידולים שאובחנו בנשאיות BRCA רגישים יותר לטיפול כימי. ניתן ללמוד זאת ממספר עבודות, בעיקר אלו אשר השוו את שיעור הנשים שהשיגו רמיסיה פתולוגית מלאה (PCR – Pathologic Complete Response) לטיפול טרום ניתוחי. דוגמה לכך מהווה המחקר שבוצע על ידי החוקר Arun M.D. Anderson ובו נעשתה השוואה בין שתי האוכלוסיות, ומצאו כי שיעור ה-PCR בנשאיות BRCA1 עמד על 46%, בעוד שבקרב חולות שאינן נשאיות הוא עמד על 22% בלבד [6].

מחקרים דומים מאשרים את הרגישות הגבוהה של גידולי נשאיות לטיפול כימי, לדוגמה עבודתו של החוקר Narod שבדק נשאיות עם סרטן שד בשלב ראשון. חלק מהן טופלו בכימוטרפיה וחלקן לא. נמצא כי לנשים שטופלו באמצעות כימוטרפיה היתה תוחלת חיים טובה יותר: אחוז הנשים שטופלו בכימוטרפיה, כולן נשאיות BRCA, ולא שרדו, עמד על 7.9% בלבד, לעומת 18.8% שלא קבלו טיפול כימי ונפטרו מהמחלה (P=0.002) [9].

**רגישות לתרכובות פלטינום** - גידולי נשאיות רגישים במיוחד לתרכובות פלטינום, בשל הבסיס המולקולארי שלהם: החלבונים BRCA1 ו-BRCA2 - נדרשים כאמור לתקן נזק דו-גדילי ב-DNA מוטציות בגנים הללו מובילות לאינאקטיבציה (השתקה) של החלבונים, ובכך גורמים לפגם בתיקון ה-DNA במנגנון הרקומבינציה ההומולוגית.

הפלטינום יוצר קישור צולב תוך-גדילי (Interstrand Cross-Links). תיקון לקישור זה יכול להתבצע באמצעות מנגנון הרקומבינציה ההומולוגי. אצל נשאיות מנגנון זה אינו מתפקד, וכתוצאה מכך התא הסרטני מת - עובדה זו מסבירה את הרגישות הגבוהה של גידולי שד בנשאיות פלטינום, ולתרופות כימוטרפיות נוספות

**רשימת ספרות**

- Pierce LJ, et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. J Clin Oncol. 2006 Jun 1;24(16):2437-43.
- Lakhani SR, et al. The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2. J Clin Oncol. 2002 May 1;20(9):2310-8.
- Rennett G, et al. Clinical outcomes of breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. N Engl J Med. 2007 Jul;357(2):115-23.
- Goodwin PJ, et al. Breast cancer prognosis in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international Prospective Breast Cancer Family Registry population-based cohort study. J Clin Oncol. 2012 Jan 1;30(1):19-26.
- Huzarski T, et al. Ten-Year survival in patients with BRCA1-negative and BRCA1-positive breast cancer. J Clin Oncol. 2013 Sep 10;31(26):3191-6.
- Arun B, et al. Response to neoadjuvant systemic therapy for breast cancer in BRCA mutation carriers and noncarriers: a single-institution experience. J Clin Oncol. 2011 Oct 1;29(28):3739-46.
- Byrski T, et al. Results of a phase II open-label, non-randomized trial of cisplatin chemotherapy in patients with BRCA1-positive metastatic breast cancer. Breast Cancer Res. 2012 Jul 20;14(4):R110.
- Turner NC, Tutt AN. Platinum chemotherapy for BRCA1-related breast cancer: do we need more evidence? Breast Cancer Res. 2012 Nov 13;14(6):115.
- Narod SA, et al. Should all BRCA1 mutation carriers with stage I breast cancer receive chemotherapy? Breast Cancer Res Treat. 2013 Feb;138(1):273-9.
- Farmer H, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. Nature. 2005 Apr 14;434(7035).
- Tutt A, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. Lancet. 2010 Jul 24;376(9737):235-44.



# מעקב מומלץ אחר מחלימות סרטן שד

ד"ר עינב נילי גל-ים

מנהלת אשפוז יום אונקולוגי, המכון האונקולוגי והמרכז לחקר הסרטן, מרכז רפואי ע"ש שיבא, תל השומר, רמת גן

## מבוא

שיעור היארעות סרטן השד בישראל הוא בין הגבוהים בעולם: כ-90% אחוז מחולות סרטן השד בארץ, חלו בסרטן שד מקומי או אזורי, כלומר, הן סובלות מגידול סרטני בשד ו/או בבלוטות הסמוכות, שלא התפשט לאיברים אחרים בגוף.

אבחון המחלה בשלביה המוקדמים, מאפשר מתן טיפול שמטרתו ריפוי המחלה ומניעת חזרתה. הטיפול האינטנסיבי נמשך בדרך כלל בין מספר חודשים עד שנה, וכולל טיפול מקומי (ניתוח וקרירה לשד) וטיפול מערכתי (כימותרפיה, טיפול ביולוגי והורמונלי). בסיום תקופה זו מתבצע אחר המטופלות, שנמנות על קבוצת 'המחלימות מסרטן שד', מעקב תקופתי הכולל בדיקות שונות. עם השיפור בטיפולים עולה אחוז המחלימות מהמחלה, המהווה כחמישית מאוכלוסיית המחלימים מסרטן [1].

יחד עם זאת, למרות הגידול המתמיד במספרן של החולות שהחלימו מהמחלה, נשים רבות חשות פחד וחרדה בשל תופעות הלוואי ארוכות הטווח של הטיפולים והסיכון להישנות הסרטן או הופעת גידול חדש בשד השני. במאמר שלהלן אדון במידע ובהנחיות, הנוגעים למעקב אחר מטופלות אלו.

## מה הן מטרות המעקב אחר מחלימות מסרטן שד?

- ניתן לחלק את המעקב אחר המחלימות לשלוש קטגוריות עיקריות:
1. ניטור טיפול הורמונלי לנשים המקבלות טיפול זה, תופעות הלוואי הנובעות ממנו ותופעות לוואי שהתפתחו בעקבות טיפולים קודמים (ניתוח, כימותרפיה, הקרנה).
  2. ניטור לגילוי מוקדם של סרטן שד מקומי (חוזר או חדש).

3. בירור וטיפול בסימפטומים או סימנים "חשודים" להישנות מחלה (מקומית או גוררתית).

יודגש, כי אין מדובר בביצוע בדיקות סקר לגילוי "מוקדם" של מחלה גוררתית בשלב של גרורות נסתרות (Occult Metastases).

## מעקב אחר נטילת טיפול הורמונלי ותופעות לוואי

אצל מרבית הנשים שחלו בסרטן השד (כ-75%) הגידול מבטא רצפטורים לאסטרוגן או פרוגסטרון, והוא רגיש להורמונים אלו, המעודדים את צמיחתו. הוכח כי טיפול הורמונלי (למעשה "אנטי-הורמונלי") הניתן למשך חמש עד עשר שנים, מפחית באופן משמעותי את הסיכון לחזרת הגידול ותורם להארכת תוחלת החיים.

הטיפול בתרופות הורמונליות נועד למנוע את השפעתו של הורמון האסטרוגן על תאי הגידול, אם על ידי עיכוב פעילותו באמצעות טמוקסיפן (Tamoxifen) או על ידי עיכוב ייצורו בקרב נשים פוסטמנופאוזליות, באמצעות תרופות מקבוצת מעכבי ארומטאז: לטרזוזול, (Femara), אנסטרוזול (Arimidex) או אקזמסטאן (Aromasin).

במהלך הטיפול, סובלות נשים רבות מתופעות לוואי שונות, העלולות לפגוע באופן משמעותי באיכות חייהן ובתפקוד היומיומי שלהן. התופעות הנפוצות הן גלי חום, שינויים במצב הרוח, יובש נרתיקי ובעיות בתפקוד המיני, עלייה במשקל, כאבים בפרקים (בעיקר כתוצאה משימוש בתרופות מקבוצת מעכבי ארומטאז) ועוד.

בזמן הטיפול בטמוקסיפן יש להקפיד על מעקב גינקולוגי סדיר, היות שהתרופה מעלה את הסיכון לעיבוי רירית הרחם,

היווצרות פוליפים רחמיים ואדנוקרצינומה של הרחם (גידול העלול להתפתח אצל כ-3% מהחולות). נוסף על כך, במהלך הטיפול במעכבי ארומטאז, תיתכן ירידה מואצת בצפיפות העצם, עם עלייה בסיכון לשברים אוסטאופורוטים על רקע זה. לפיכך, יש לבצע בדיקות מעקב אחר צפיפות העצם בזמן נטילת תרופות אלו ולהוסיף טיפול בויטמין D, סידן ואף טיפול בביספוספונטים, במידת הצורך.

על הרופא המטפל לעקוב אחר ההיענות לטיפול ההורמונלי ומידת הסבילות לטיפול, לעודד את המטופלות ליטול את הטיפול כסדרו לאורך שנים, לברר אם התפתחו תופעות לוואי שהזכרו לעיל, ואם כן, לבדוק כיצד ניתן להקל עליהן. במקרים מסוימים יש צורך להחליף את התרופה בשל תופעות הלוואי, ובמצבים נדירים יש אפילו צורך להפסיק את הטיפול לחלוטין. לאור זאת, מוטלת על הרופא המטפל חובה לשקול את מהות תופעות הלוואי ועוצמתן, מול רמת הסיכון לחזרת הגידול במטופלת הספציפית.

ההנחיות לגבי סוג הטיפול ההורמונלי ופרק הזמן בו הוא ניתן, משתנות מעת לעת בעקבות פרסום תוצאות מחקרים בינלאומיים. בהתאם לכך, צריך הרופא המטפל להנחות את המטופלות, או לשנות את הטיפול ההורמונלי הניתן להן. ממחקרים שנערכו לאחרונה עולה, כי טיפול של 10 שנים בטמוקסיפן יעיל יותר מטיפול של 5 שנים, ב'מחיר' של עלייה בתופעות הלוואי - דבר שגרם להארכת משך הטיפול בטמוקסיפן אצל חלק מהמטופלות [2].

מעבר לתופעות הנובעות מהטיפול ההורמונלי, אצל חלק מהנשים מופיעות או מחמירות תופעות לוואי הנובעות מהטיפול הראשוני, דבר העלול לגרום לפגיעה הן



מוטציה ל-*BRCA* [7]. מכאן שיתכן כי יש מקום לבצע הדמיית *MRI* שגרתית גם בקרב נשים אלה. מאידך, מאז 1985, נצפתה ירידה של 3% בהיארעות סרטן שד קונטרלטרלי בארצות הברית, בקבוצת הנשים אצלן הגידול חיובי לרצפטורים להורמונים, ככל הנראה בשל השימוש הנרחב בטיפול הורמונלי משלים [8]. משום כך יש צורך במחקרים נוספים, על מנת להגדיר אוכלוסיות נוספות שיפיקו תועלת מביצוע *MRI* רוטיני.

המסקנה מכל הנאמר עד כה, בהתייחס לנשים שלהן היסטוריה אישית של סרטן שד ללא גורמי סיכון ברורים אחרים, היא כי נכון להיום, לפי המידע העומד לרשותנו, אי אפשר להמליץ על ביצוע *MRI* כבדיקת מעקב שגרתית.

### מעקב וזיהוי מחלה גרורתית

אחד הנושאים שעולים באופן תדיר עם סיום הטיפול הקרינתי או הכימי במפגש בין הצוות המטפל למטופלות, הוא נושא המעקב האקטיבי אחר הופעת גרורות. בהקשר זה עולות מספר שאלות נפוצות כגון: "כיצד אדע שאני נקיה ממחלה", ו-"כיצד לבצע מעקב על מנת לוודא שהסרטן לא התפשט לאזורים אחרים בגוף". הדיעה הרווחת בקרב מטופלות רבות, בני משפחותיהן ואף חלק מהצוותים המטפלים היא, כי היות שקיימים טיפולים חדשים וטובים לנשים עם סרטן שד גרורתי, הרי שישנו יתרון משמעותי לזיהוי הישנות מחלה גרורתית, מוקדם ככל האפשר. ההנחה היא כי בביצוע הבדיקות וקבלת תוצאות תקינות, רמת המתח והחרדה של המטופלות תפחת מחד, ומאידך, אם וכאשר תזוהה מחלה גרורתית בשלבים ראשוניים - טיפול מוקדם בה יאריך את תוחלת החיים וישפר את איכותם, על ידי דחיית סימפטומים הקשורים למחלה. בעקבות זאת עולה הבקשה לביצוע בדיקות לסמני סרטן, ובדיקות הדמייה מתקדמות כגון בדיקת *PET-CT*, *CT*, ו-*MRI* כבדיקות סקר ללא אינדיקציה קלינית.

עם זאת, לפי הנחיות האיגודים האונקולוגיים המקצועיים בארצות הברית ובאירופה כולל (כנס *St. Gallen*, *ASCO*, *NCCN*, *ESMO*)

כי גילוי מוקדם יפחית את אחוז התמותה המוחלטת בקרב 17%-28% מהמטופלות [4]. למרות שהמחקרים הללו אינם מחקרים פרוספקטיביים, הדיעה המקובלת כיום גורסת כי גילוי מוקדם של חזרה מקומית, מפחית את שיעורי התמותה, ולפיכך ההנחיות הן לבצע הדמייה שנתית של השד, ללא הגבלת גיל או משך המעקב.

ההנחיות של האיגודים הבינלאומיים (*ASCO*, *NCCN*) לגבי הדמיית השד בקרב מחלימות, כוללות ביצוע ממוגרפיה מדי שנה, כאשר על הממוגרפיה הראשונה להתבצע כשישה חודשים לאחר סיום הקרינה לשד, ולא לפני כן. בישראל נוהגים אונקולוגים וכירורגים רבים לבקש גם בדיקת אולטרסאונד של השד, יחד עם הממוגרפיה, להעלאת רגישות הבדיקה, למרות שאין עדיין מחקרים ברורים המוכיחים את היעילות של צירוף שתי הבדיקות כבדיקות סקר, בהקשר זה.

### מה מקומה של בדיקת *MRI* של השדיים כמעקב רוטיני בנשים לאחר סרטן שד?

בדיקת *MRI* רגישה יותר מממוגרפיה לגילוי נגעים ממאירים בשד אך הסגוליות (ספציפיות) שלה פחותה מזו של ממוגרפיה. עובדה זו גורמת לכך שערך הניבוי החיובי של הבדיקה נמוך יותר במטופלות שאינן בעלות סיכון גבוה, והוא מוערך בשיעור של כ-40%, המתבטא בביצוע ביופסיות רבות ומיותרות (~60%).

על פי ההנחיות העדכניות של אגודת הסרטן האמריקאית יש תועלת ברורה לביצוע מעקב באמצעות *MRI* רק לנשים אצלן הסיכון להישנות הגידול מוערך בשיעור העולה על 20% על פי ההיסטוריה המשפחתית [5].

מומלץ לעקוב גם אחר נשאות עם מוטציה בגנים *BRCA* או *p53*, וכן אחר מטופלות שנחשפו בעבר לקרינה לחזה [6].

ממחקר עדכני עולה כי הסיכון לפתח סרטן שד קונטרלטרלי אצל נשים עם היסטוריה של סרטן שד (שלהן קרובת משפחה אחת מדרגה ראשונה עם סרטן שד דו-צדדי) ושאינן נשאות ל-*BRCA*, היה גבוה כמעט כמו אצל נשאות

בתפקוד היומיומי, והן באיכות החיים של המחלימות. דוגמאות לתופעות אלו כוללות אודם, בצקת, כאבים בשד ובבית השחי בצד המנותח, פגיעה עצבית בזרוע בעקבות הניתוח והקרינה, פגיעה עצבית בכפות הידיים והרגליים בעקבות הטיפול הכימי (ניורופתיה בעקבות טיפול בכימותרפיה ממשפחת הטקסנים) ופגיעה לבבית בעקבות הטיפול הכימי (אנתרציקלינים) או הביולוגי (טרסטוזומאב/הרצפטין).

מעבר למצוקה הפיזית, רבות מהתופעות שתוארו, מעוררות חרדה רבה בקרב המטופלות וחשש כי התסמינים מעידים על הישנות המחלה. גם כאן מוטלת על הרופא המטפל החובה לעקוב באופן מכוון אחר קיום תסמינים אלו, לאבחן ולהבדיל ביניהם לבין סממנים אמיתיים להישנות מחלה, להסביר את מהותם למטופלת, להרגיעה, ולטפל בהם בהתאם ליכולתו. במצבים בהם נבצר ממנו לטפל בתסמינים, יש להפנות את המטופלת למומחים אחרים.

### ניטור וגילוי מוקדם של הישנות מקומית, או סרטן שד ראשוני חדש

נשים שעברו טיפולים שונים בשל סרטן שד מקומי, נמצאות בסיכון מוגבר להישנות גידול מקומי בשד או בבית השחי האיפסילטרלי, או שהן עלולות לסבול מהופעת גידול קונטרלטרלי. מספר מחקרים הראו כי גילוי מוקדם של הישנות סרטן שד מקומי, תורם משמעותית להפחתת התמותה.

במחקר רטרוספקטיבי גדול, *Houssami* וחבריו השוו הישרדות בקרב 1,044 מטופלות לאחר גילוי הישנות סרטן שד איפסילטרלי או קונטרלטרלי מקומי, בשלב אתסמיני לעומת שלב תסמיני. הם העריכו כי היתרון ההישרדותי של גילוי המחלה בשלב אתסמיני נע בין 27%-47% [3]. במטא-אנליזה של מחקרים רטרוספקטיביים שנערכו על ידי *Lu* וחבריו, וכללו 2,263 מטופלות, השוו החוקרים מעקב קליני לעומת מעקב הדמייתי ואבחון הישנות הסרטן, בשלב תסמיני לעומת אתסמיני. החוקרים העריכו



במהלכו מתגבשות הנחיות קליניות לטיפול בסרטן שד מוקדם, ובשיאו נערכת הצבעת מומחים על הצעות ספציפיות להנחיות (חדשות), הנשענות על הוכחות רפואיות מדעיות, נקבע במפורש כי לא מומלץ לבצע בדיקות מעבדה או הדמייה שגרתיות (כולל MRI, PET CT, או US) שמטרתן זיהוי גרורות, בקרב מחלימים מסרטן שד אסימפטומטיים [10,9]. הסיבה המרכזית להנחיות שמרניות אלו היא שעדיין לא הוכח כי גילוי מחלה שאינה סימפטומטית, מביא לשיפור בכל מדד שהוא.

בשנות ה-90 פורסמו שני מחקרים פרוספקטיביים רנדומליים, שכללו 2,560 מטופלות, שהשוו בין נשים שעברו מעקב דימות מערכתי כל חצי שנה (מיפוי עצם ו-US כבד) לעומת מעקב קליני והמשך בירור על פי תסמינים. המעקב הצמוד הביא בחלק מהמקרים לזיהוי מוגבר של סרטן שד גרורתי בשלב יותר מוקדם, אך לא נצפתה השפעה על תוחלת החיים. למעשה תוחלת החיים של שתי הקבוצות הייתה זהה לחלוטין, גם לאחר 10 שנות מעקב [11-13]. יש לציין כי בתקופה בה בוצעו המחקרים, אפשרויות הטיפול בזמן גילוי המחלה הגרורתית היו מוגבלות יחסית לאפשרויות כיום (לדוגמה, מעכבי ארומטאז וטרסטוזומאב עדיין לא היו בשימוש).

בעבודה עדכנית יותר, משנת 2005, אשר בדקה קבוצה של 500 מטופלות שחולקו לקבוצות מעקב אינטנסיבי שכלל הדמייה ובדיקות סמנים כל 3-6 חודשים, לעומת מעקב קליני (אנמנזה ובדיקה גופנית), לא היה כל הבדל בשרידות המטופלות. יש להדגיש כי מחיר המעקב האינטנסיבי היה כפול מזה של המעקב הקליני [14].

מאמר סקירה נוסף שקיבץ ארבעה מחקרים רנדומליים, הגיע אף הוא לאותן תוצאות [15]. לפי עבודות אלו, גילוי מכוון ומוקדם של סרטן שד גרורתי אינו משפר את תוחלת החיים.

סיבה אחרת לביצוע מעקב מכוון, היא יכולת הניבוי הגבוהה של לקיחת אנמנזה ובדיקה פיזיקלית לשלילת מחלה גרורתית, אם בתשאלו אין תסמינים מעוררי חשד

והבדיקה הפיזיקלית תקינה, הרי שהסיכוי לשלילת המחלה בטווח של ששת החודשים הקרובים הוא גבוה מאוד בכלל אוכלוסיית המטופלות. יש לזכור שקיימת גם תלות בסיכון הראשוני לחזרת הסרטן על פי מדדי המחלה הראשונים, ובזמן שחלף מאז שהגידול אובחן לראשונה. ככלל, מחצית ממקרי ההישנות הגרורתית מתרחשים בחמש השנים הראשונות, ומחציתם לאחר מכן. אצל חולות להן גידולים עם רצפטורים שליליים, רוב מקרי ההישנות יתרחשו בחמש השנים הראשונות.

לעומת יכולת הניבוי השלילית הטובה של המעקב הקליני, הרי שיכולת הניבוי החיובית של בדיקות הדימות וסמני הסרטן (חלבונים המופרשים מתאי הסרטן לדם כגון, CA-125, CEA, CA15-3) מוגבלת ומוערכת בשיעור שנע בין 10%-50% בלבד. לדוגמה, אצל חולה אסימפטומטי עם נוכחות של סמן מוגבר רק ברבע מהמקרים (25%) תהיה עדות לגרורות באותו זמן. בשאר המקרים, עליית הסמן נובעת מסיבות שפירות, או שהישנות המחלה נתגלה אחרי חודשים רבים.

### האם ביצוע בדיקות סמנים ודימות אכן מפחית חרדה בקרב המטופלות?

בעבודה שכללה מעל 1,000 נשים והשוותה פרמטרים של איכות חיים בין קבוצה בה בוצעו בדיקות סמנים באופן שגרתי לבין קבוצת מעקב קליני, לא נמצאו הבדלים בכל הפרמטרים על פיהם נבדקה איכות חייהן של הנשים משתי הקבוצות.

חשוב להדגיש כי מעבר לחוסר התועלת המוכחת בבדיקות, בפרמטרים רבים, פוטנציאל הנזק של בדיקות מעקב רוטיניות, גדול: בדיקות סמנים או דימות שאינן בתחום הנורמה, מעלות את רמת המתח והחרדה, מובילות לבדיקות נוספות ומעלות את הסיכון לביצוע פרוצדורות פולשניות שטומנות בחובן סיכונים.

בנוסף, רמת החשיפה לקרינה בביצוע בדיקות CT או PET-CT גבוהה (מספר מיליסיוורט mSv) ונמצאת בתחום החשיפה המוערכת כמעלה

סיכון להתפתחות סרטן, בהתבסס על מחקרים שבדקו את ניצולי הירושמה ונגסקי, וכן עובדים בכורים גרעיניים [16]. ילדים הם האוכלוסייה הרגישה ביותר לקרינה אולם, במספרים אבסולוטיים/מוחלטים, ההשפעה הגדולה ביותר של הקרינה היא בקבוצת הנשים בגילאי 35-54, בה אחוז המטופלות הנמצאות במעקב לסרטן גבוה למדי [17].

ההערכה המקובלת היא, כי בארצות הברית 1.5%-2% ממקרי הסרטן נובעים מקרינה שמקורה בבדיקות CT [18]. נוסף על כל אלו, הנטל הכלכלי של ביצוע בדיקות אלו, שתועלתן לא הוכחה, הינו אדיר. בעידן שבו עלויות מערכת הבריאות הולכות ועולות בהתמדה, הוצאות שאינן יעילות - מיותרות, ועלויות לפגוע ביכולת להעניק לחולים טיפולים נוספים, שלהם תועלת רפואית.

למרות האמור לעיל, סקרים שונים מראים כי עדיין 20%-30% מהחולות מופנות לביצוע בדיקות סמנים שגרתיות ובדיקות מעקב אחרות, בניגוד להמלצות איגודי האונקולוגים הגדולים [19-21], למרות שאין עדות לשיפור בשרידות ובאיכות החיים.

הפער בין ההנחיות הרשמיות לבין הנעשה בפועל, נובע מהעובדה כי חלק מהצוותים המטפלים (כולל אונקולוגים, כירורגים ורופאי משפחה) וכן עמותות הסרטן והתקשורת, עדיין ניזונים מהתפיסה לפיה מעקב אינטנסיבי מועיל [22].

לאור זאת, קבע האיגוד האמריקאי לאונקולוגיה קלינית (ASCO), כי היצמדות להנחיות בדיקות המעקב למטופלות סרטן שד, הוא אחד מחמשת הנושאים החשובים ביותר במסגרת מסע הסברה גדול שהאיגוד השיק (Choosing Wisely Campaign), לצורך שיפור הטיפול האונקולוגי. כמו כן, נמצא כי הסבר נכון של מגבלות המעקב, הביא להבנה וקבלת ההנחיות השמרניות בקרב מטופלות [23].

הפיתוח של טכנולוגיות סקר חדישות, רגישות וספציפיות יותר, כגון זיהוי תאי סרטן או גרעין של תאי סרטן בדם (CTCs, Circulating DNA) יחד עם פיתוח טיפולים רעילים פחות, יביא



מעוררי חשד, ולבצע את הבדיקות הנחוצות לביורר.

בשורה התחתונה ניתן לחתום ולומר כי עלינו הרופאים, מוטלת מלאכה מורכבת: לעשות שימוש נכון באמצעים העומדים לרשותנו, על מנת למצוא את האיזון בין ביצוע בדיקות מיותרות, יקרות ומעלות חרדה בקרב המטופלות, לבין אבחון יעיל שמטרתו הפחתת כאב וסבל, שיפור איכות החיים ואף הארכתם.

ובכל שישה חודשים עד שנה, בשנה הרביעית והחמישית אחרי ההחלמה. לאחר מכן יתבצע מעקב שנתי. בנוסף, מומלץ לבצע הדמייה שנתית של השד, באמצעות ממוגרפיה.

יודגש כי לא מומלץ לבצע בדיקות סמונים או בדיקות דימות אחרות, כבדיקות סקר. על הצוות המטפל לתת מענה לתסמינים הפיזיים והנפשיים של המטופלת, הנובעים מהטיפול, ולהיות קשוב לבעיותיה. על המטפלים לגלות ירגנות כאשר מופיעים תסמינים חדשים או

אולי בעתיד לשינוי צורת המעקב, אולם לפני השימוש בשיטות אחרות ובצורת מעקב שונה, יש לערוך מחקרים פרוספקטיביים שיבדקו את הנושא.

## סיכום

הנחיות המעקב לנשים שהחלימו מסרטן שד, מתמקדות בביצוע ביקורת תקופתית, הכוללת לקיחת אנמנזה ובדיקה קלינית בטווח זמן הנע בין שלושה לשישה חודשים למשך שלוש שנים,

## רשימת ספרות

- Ganz PA, Hahn EE. Implementing a survivorship care plan for patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 10;26(5):759-67.
- Davies C, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013;381:805-16.
- Houssami N, et al. Early detection of second breast cancers improves prognosis in breast cancer survivors. *Ann Oncol*. 2009 Sep;20(9):1505-10.
- Lu WL, et al. Impact on survival of early detection of isolated breast recurrences after the primary treatment for breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 Apr;114(3):403-12.
- Brennan S, et al. Breast MRI screening of women with a personal history of breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 Aug;195(2):510-6.
- Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin*. 2007 Mar-Apr;57(2):75-89.
- Reiner AS, John EM, Brooks JD, et al. Risk of asynchronous contralateral breast cancer in noncarriers of BRCA1 and BRCA2 mutations with a family history of breast cancer: a report from the Women's Environmental Cancer and Radiation Epidemiology Study. *J Clin Oncol*. 2013 Feb 1;31(4):433-9.
- Nichols HB, et al. Declining incidence of contralateral breast cancer in the United States from 1975 to 2006. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 20;29(12):1564-9.
- Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Nov 20;25(33):5287-312.
- Carlson RW, Allred DC, Anderson BO, et al. Invasive breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011 Feb;9(2):136-222.
- Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. The GIVIO Investigators. *JAMA*. 1994 May 25;271(20):1587-92.
- Rosselli Del Turco M, et al. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. *JAMA*. 1994 May 25;271(20):1593-7.
- Palli D, Russo A, Saieva C, et al. Intensive vs clinical follow-up after treatment of primary breast cancer: 10-year update of a randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. *JAMA*. 1999 May 5;281(17):1586.
- Kokko R, Hakama M, Holli K. Follow-up cost of breast cancer patients with localized disease after primary treatment: a randomized trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2005 Oct;93(3):255-60.
- Rojas MP, Telaro E, et al. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jan 25;(1):CD001768.
- Cardis E, Vrijheid M, et al. The 15-country collaborative study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: estimates of radiation-related cancer risks. *Radiat Res*. 2007 Apr;167(4):396-416.
- Berrington de Gonzalez A, Mahesh M, et al. Projected cancer risks from computed tomographic scans performed in the United States in 2007. *Arch Intern Med*. 2009 Dec 14;169(22):2071-7.
- Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography - an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med*. 2007 Nov 29;357(22):2277-84.
- Hensley ML, Dowell J, et al. Economic outcomes of breast cancer survivorship: CALGB study 79804. *Breast Cancer Res Treat*. 2005 May;91(2):153-61.
- Foster JA, Abdolrasulnia M, et al. Practice patterns and guideline adherence of medical oncologists in managing patients with early breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009 Jul;7(7):697-706.
- Keating NL, Landrum MB, et al. Surveillance testing among survivors of early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Mar 20;25(9):1074-81.
- Han PK, Klabunde CN, et al. Physicians' beliefs about breast cancer surveillance testing are consistent with test overuse. *Med Care*. 2013 Apr;51(4):315-23.
- Loprinzi CL, et al. Doc, how much time do I have? *J Clin Oncol*. 2000 Feb;18(3):699-701.



# טיפול קרינתי משלים בממאירות השד - הסטנדרט הטיפולי העדכני

ד"ר מירב עקיבא-בן דוד

מנהלת תחום הקרינה לשד, מרכז רפואי ע"ש שיבא תל השומר, רמת גן

## מבוא

קרינה משלימה לשד מהווה גורם משמעותי בתהליך הריפוי בקרב נשים שחלו בסרטן השד. על פי נתונים סטטיסטיים, מתן הקרינה מפחית את הסיכון לחזרת המחלה - בין אם מדובר במחלה מקומית או במחלה מרוחקת - ואף מפחית את התמותה מסרטן שד. בשנים האחרונות אנו עדים לשינויים רבים החלים בתחום הקרינה לשד, ביניהם עדכון מרבית המאצנים הקוויים בארץ, שינויים בפרוטוקולים הקרינתיים ובמשך זמן מתן הקרינה, חידושים לגבי שדות הקרינה וכן פרסום מחקרים המתייחסים לצורך בקרינה לבלוטות לימפה בשרשרת האינטרנל-ממית (IMNs Internal Mammary Node).

תהליך מתן הקרינה ותכנונו מתחיל בביצוע בדיקת סי.טי (CT) במטרה לראות את האנטומיה של המטופלת, את האיברים השונים ומיקומם כמו הלב, הריאות וכו' בהתאמה לשד המטופל. לכל מטופלת מתוכננת תכנית קרינה אישית, המותאמת למחלתה, לממדי גופה ולמצבה הכללי. הטיפול הקרינתי בחדר הטיפולים קצר ונמשך מספר דקות בלבד. במהלך הקרינה המטופלת אינה חשה בדבר. לאחר הטיפול היא יכולה לנהוג ברכב, ולחזור לשגרת חייה. היא אינה מעבירה קרינה לסובבים אותה, ויכולה לשהות במחיצת מבוגרים וילדים קטנים. קרינה לשד ניתנת מדי יום, למספר שבועות. תופעות הלוואי הנפוצות לאחר קרינה הינן עייפות ואודם על פני שדות הטיפול.

הודות להתקדמות המדע, ניתן כיום לרפא את מרבית הנשים שלקו בסרטן השד. מסיבה זו נדרשת התייחסות מיוחדת לתופעות הלוואי

לטווח ארוך, הנגרמות ממתן הקרינה ועלולות לפגוע באיברים חיוניים ביניהם הלב. בשיטות הקרינה הנהוגות כיום, הלב נחסם משדה הקרינה ואינו מקבל קרינה ישירה במהלך הטיפול. משום כך, הסיכון ללקות במחלת לב (כלילית או CHF) כתוצאה מהקרינה נמוך ביותר. לעיתים, יש לנקוט בטכניקות מתקדמות כדי להגן על הלב (פירוט בהמשך בפרק: "קרינה לשד שמאל").

במאמר שלהלן אדון במספר נושאים, ביניהם קרינה משלימה בממאירות פולשנית לאחר ניתוח משמר שד, קרינה לשד שמאל, קרינה חלקית לשד וקרינה לאחר שחזורי שד.

## קרינה לאחר ניתוח משמר שד

מתן קרינה משלימה לטיפול בסרטן שד מקומי - אזורי (Local - Locally Advanced) מפחית את שיעורי החזרה המקומית ומשפר את הישרדות החולה. המטופלות מופנות לאחד ממרכזי הקרינה במכונים האונקולוגיים בארץ ומקבלות (בדרך כלל) פרוטוקול קרינה הנמשך 6-7 שבועות.

בשנים האחרונות פורסמו מחקרים נרחבים המשווים פרוטוקול טיפולי ארוך של חמישה שבועות, מול פרוטוקול טיפולי מקוצר של שלושה שבועות אצל נשים עם ממאירות שד בשלב מוקדם. מחקרים אלה נערכו בקנדה ובאנגליה, ובמהלכם נערך מעקב אחר המטופלות במשך עשר שנים. המחקרים מראים שאין הבדל באחוזי החזרה המקומית של המחלה בהשוואה בין שתי צורות הטיפול. במעקב שנמשך עשר שנים בקרב כ-4,400 נשים, אחוזי החזרה המקומית אחרי קרינה היו בודדים, ונעו בטווח שבין

4.3% ל-8.8% בלבד. תוצאה זו הייתה נכונה לגידולים בכל סטטוס הורמונלי, בכל הגילאים ולכל דרגה (Grade). יתרה מזאת, נמצא כי אין הבדל בתוצאה הקוסמטית בין השיטות לאורך זמן [1].

שיטת הטיפול הקצר נהוגה במספר מכונים בארץ וניתנת כאשר מדובר בקרינה לשד אחד בלבד, ללא מתן קרינה לאזורי הניקוז הלימפטי: סופרה-קלוויקולר ואקסילה. נראה כי לאור השיפור בשיטות הקרינה והחישוב התלת מימדי, מתן קרינה מקוצרת אינו גורם לתופעות לוואי אקוטיות קשות יותר מאלו הנגרמות על ידי הפרוטוקול הרגיל, ונשמרת צורת השד כפי שנצפה לאחר מעקב ארוך של עשר שנים.

**לשיטה זו מספר יתרונות:** לנשים המקבלות טיפול מקוצר, נחסכים לפחות שבועיים של טיפול קרינתי הכרוכים בהגעה יומית לבית חולים, כמו גם שיפור משמעותי באיכות חייהן, עם שמירה על תוצאות אונקולוגיות מעולות. רבים מבתי החולים בארץ עברו לטיפול בשיטה מקוצרת לפיה מקבלת המטופלת 15 או 16 פרקציות קרינה לכל השד בגידולים ממוקמים, שאינם כוללים טיפול קרינתי לאזורי הניקוז הלימפטי. מתן פרקציות גבוהות (כמו בטיפול הקרינתי המקוצר - 2.67Gy בכל פרקציה) לאזורי האקסילה והסופר-קלוויקולה כוללים גם מתן קרינה לכלי דם גדולים כמו עורק הסובקלביאן והקרובטיס. במצבים אלה מתעורר החשש ממתן קרינה במנות גבוהות לכלי דם חשובים, לאור המידע שהתקבל ממעקב ארוך טווח על מטופלים שקבלו קרינה למחלת הודג'קין (לאזורים צוואריים לדוגמה) עם פגיעה באדונוטציה לאורך שנים.



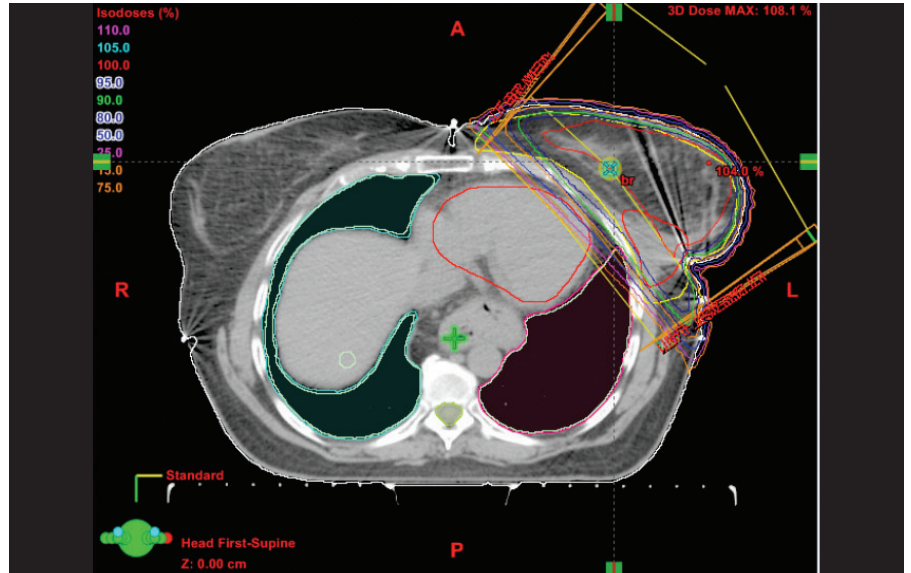
מתן הקרינה במאיץ הקווי לבין נשימותיה של המטופלת, ולתת את הקרינה עצמה רק בפאזה האינספיריום העמוק. מערכת כזו, המסנכרנת בין תנועות הנשימה לקרינה עצמה, נמצאת כיום במספר בתי חולים בארץ ואין ספק כי השימוש בה משפר את היכולת שלנו כמקרינים לתת לחולות טיפול מיטבי ללא פגיעה בלב. מערכת זו נקראת RPM (Real Time Position Management) והיא אחראית על מתן הקרינה בזמן האינספיריום בלבד, כדי לוודא מיקום מרוחק של הלב מאזור הקרינה. המטופלת נדרשת לשתף פעולה, להבין את הנדרש ממנה ולנשום לפי הוראות המחשב, כדי שניתן יהיה להקרין את האזור בפאזה הנשימה הבטוחה.

במרכז רפואי ע"ש חיים שיבא, תל השומר, טופלו עד היום 230 נשים בטכניקה זו בהצלחה. מתוך 260 נשים שביצעו בדיקת CT במטרה לבדוק אם ניתן לטפל בהן בשיטת ה-RPM, ל-25 מהן לא נמצא יתרון בביצוע הטיפול הקרינתי באינספיריום (פריקד צמוד לדופן בית החזה הקדמי) וחמש נשים לא הצליחו לשתף פעולה ולבצע את הוראות הנשימה בתזמון הנדרש.

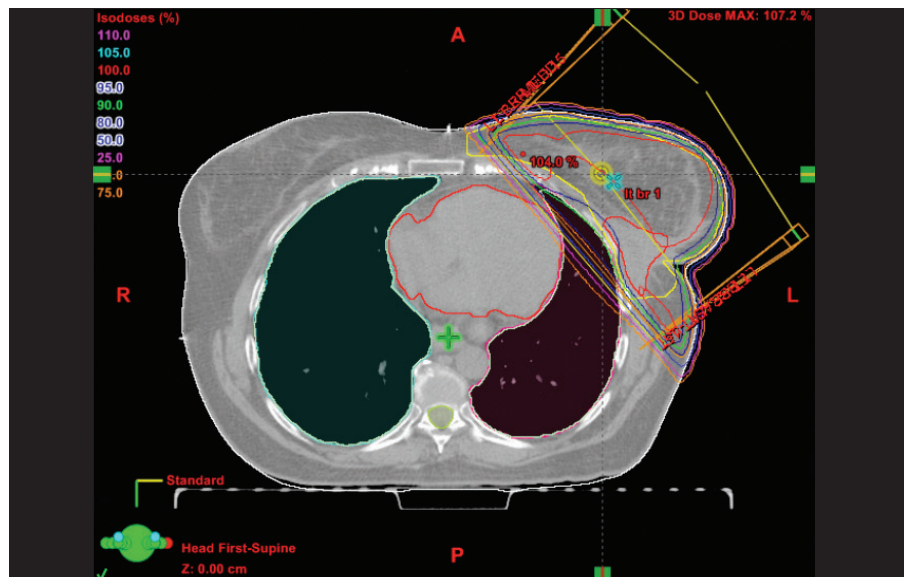
עם זאת, במחקר שנערך בשיבא, בהשוואה בין תכניות טיפול עם ובלי RPM, נמצא הבדל ברור ומובהק סטטיסטית לטובת שיטת ה-RPM לפיה רוב נפח השדיים עובר הקרנה מבלי לוותר על חלקו המדיאלי, בשל מיקום הלב. כמו כן, נמצא שיפור חד-משמעי בנפח הלב שקיבל קרינה מועטה בלבד, בשתי הטכניקות [2].

### אזורי הקרינה

במקרים בהם אובחנה ממאירות בשד ובבדיקת האקסילה אין עדות להמצאות מחלה בבלוטות אקסילריות. נפח הקרינה המיועד למטופלת, כולל את השד בלבד. רוב החזרות המקומיות (מעל 90%) נצפות בצמידות לאזור הלמפקטומיה המקורית. בהקשר לכך עולות מספר שאלות: האם ניתן לחסוך קרינה לכל השד ולהתמקד רק במתן קרינה חלקית לאזור הגידול בלבד (Partial



תמונה מס. 1: עקב מיקום אנטריורי של הלב לא ניתן לתת קרינה לאזור הלמפקטומיה בלי שחלק מהקרינה יעבור דרך הלב. אי לכך בוצעה קרינה בשיטת RPM (כמתואר בתמונה מספר 2)



תמונה מס. 2: הלב נדחק אחורה על ידי הריאות המנופחות וכך ניתן לתת מנה מלאה של קרינה לאזור הרצוי, ללא מעבר של מנת קרינה דרך הלב

### קרינה לשד שמאל

כאלה יש לנסות לדחוק את הלב פוסטריורי ולהרחיקו מדופן בית החזה באמצעות נשימה עמוקה, שיכולה להזיזו משדה הטיפול למרחק של סנטימטר וחצי לאחור, ולהוות חייץ המגן עליו (תמונה מספר 2). הבעיה נעוצה בכך שאף מטופלת אינה יכולה לעצור את נשימתה לדקה - הזמן הנדרש למתן שדה קרינה. מסיבה זו יש לסנכרן בין

כיום כאמור, ניתן לרפא חלק ניכר מהנשים שלקו בסרטן שד, מבלי לפגוע בלב כתוצאה מהקרינה. עם זאת, לעיתים, כתוצאה מהתלות באנטומיה (תמונה מספר 1). היות שהלב נמצא במיקום אנטריורי - מתן קרינה לשד ולמיקום הגידול המקורי מבלי להקרין חלק מהלב הוא בלתי אפשרי. במקרים



(Breast Irradiation), האם ניתן, למשל, לקצר את משך הקרינה בצורה משמעותית ל-10 פרקציות שיינתנו פעמיים ביום, לשבוע אחד, או לחילופין לתת פרקציה בודדת במהלך הניתוח? המשמעות של טיפול זה, הנו מתן קרינה במנות גדולות ובזמן קצר, בטכניקה המכונה APBI (Accelerated Partial Breast Irradiation).

בכל המחקרים הרנדומליים הנרחבים המודרניים, בהם נדונה הסוגיה העוסקת בקרינה חלקית לשד, הוגדרו קריטריונים המתייחסים לאוכלוסיית היעד דהיינו, למי אפשר לתת קרינה לנפח חלקי של השד. בקבוצה זו נכללו נשים פוסט-מנופאוזליות, שהגידול שלהן הוסר בגבולות שליליים, גידול בודד שגודלו 2-3 ס"מ, ללא פלישה לכלי דם. לכל מחקר כזה היו קריטריונים משלו, כאשר קבוצת המחקר כללה נשים שהסיכון שלהן לחזרה מקומית היה קטן א-פרוירית, לדוגמה ברצפטורים חיוביים לאסטרוגן, HER2 שלילי וכדומה.

## קרינה חלקית לשד (APBI - Accelerated Partial Breast Irradiation)

בעשור האחרון נבדקו שיטות רבות לקרינה חלקית לשד, ובהן קרינה חיצונית, קרינה תוך ניתוחית ובריכתרפיה לתוך רקמת השד לאחר הניתוח.

## קרינה חיצונית

קרינה המתבצעת במאיץ הקווי, הקיים בכל מכוני הקרינה בארץ, ניתנת בשכיבה על הגב או על הבטן. קרינה זו ניתנת מספר שבועות לאחר הניתוח, ולאחר תשובה פתולוגית סופית. פרוטוקול הטיפול הוא 3.8Gy לפרקציה, למנה סופית של 38Gy. היתרון של טיפול זה הוא בכך שאינו פולשני ומתבצע רק לאחר שכל המידע לגבי המשך הטיפול הסיסטמי והמקומי התקבל, כמו למשל החלטה על מתן כימותרפיה, הצורך בניית חוזר בשל שוליים קרובים או בבטירת בלוטות לימפה אקסילריות.

## קרינה בשיטת הבריכתרפיה

קרינה בשיטת הבריכתרפיה מתחלקת למספר שיטות:

### 1. קרינה באמצעות ברכיתרפיה

#### אינטרסטיציאלית (תוך רקמתית) HDR

קרינה מסוג זה ניתנת בהרדמה, מספר שבועות לאחר הניתוח ולאחר שהפצע החלים. הקרינה מתבצעת באמצעות החדרת קטטרים חלולים אל מיטת הגידול, כאשר תכנון הטיפול נעשה באמצעות CT על ידי רופא מקרין. אל הקטטרים מוכנס מקור רדיואקטיבי פעיל, לזמן שנקבע בתכנון הקרינה (דקות). קרינה זו מחייבת מכשיר טעינה מרחוק של המקור הרדיואקטיבי (Afterloading). הטיפול ניתן פעמיים ביום, והקטטרים נשארים בשד המטופלת למשך חמישה עד שישה ימים. אין צורך באשפוז במהלך הטיפול.

### 2. קרינה באמצעות בלון הניתן לניפוח בתוך מיטת הגידול

קרינה זו ניתנת לאחר שכל המידע מהניתוח מתקבל, כמו בטיפולים שהוזכרו לעיל. הקרינה מתבצעת בהרדמה מקומית בה מתבצע חתך של כ-0.5 ס"מ בעור השד, ודרכו מוחדר קטטר דמוי קטטר פולי (Intracavitary Balloon) למיטת הניתוח, ומנופח בהתאמה לגודל החלל הקיים (ניתן אפילו לשאוב את הסרומה). בתוך המתקן קיימים מספר קטטרים דקים וחלולים, לתוכם מוחדר מקור רדיואקטיבי המקרין את רדיוס הרקמה סביב הבלון. קרינה זו מחייבת מכשיר טעינה מרחוק של המקור הרדיואקטיבי (Afterloading). הטיפול ניתן פעמיים ביום, בהפרש של שש שעות לפחות, במהלך 5-7 ימים, ללא צורך באשפוז במהלך הטיפול.

### קרינה תוך ניתוחית למיטת הגידול, טרם סגירת הלמפקטומיה

אם נמצא לפני הניתוח כי הן מאפייני הגידול והן המטופלת מתאימים לטיפול באמצעות APBI, אפשר לתת טיפול קרינתי תוך-ניתוחי (בהסכמת המטופלת).

מיד עם סיום הלמפקטומיה יישלח הפריפראט לצילום ולהערכה פתולוגית

של שולי הגידול בצביעה מיידית, כדי לוודא שהשולים נקיים מגידול (אופציונלי). אם השוליים נקיים, תינתן קרינה תוך-ניתוחית, במהלך ההרדמה הכללית של המטופלת. הקרינה תינתן בחדר הניתוח בקרינת אלקטרונים עם מכשיר קרינה ייעודי (לדוגמה: Intrabeam®) - במנה המומלצת של 18-21Gy בפרקציה בודדת. הפעולה תבצע בנוכחות האונקולוג המקרין, הפיזיקאי והצוות המנתח.

בבדיקה דפיניטיבית לאחר שיקוע פרפין, במקרים בהם שולי הניתוח ימצאו חיוביים או קרובים, או שתמצאנה בלוטות חיוביות במהלך הניתוח, הקרינה התוך ניתוחית לא תספיק, והמטופלת תקבל טיפול קרינתי משלים לכל השד ולאזורי הניקוז הלימפטיים לפי הצורך.

מחקרים רבים בעולם מדווחים לאחרונה על התוצאות בשיטות שונות של APBI עבור אוכלוסייה המוגדרת מראש כבעלת סיכון נמוך לחזרה מקומית. המחקרים הראו כי, כצפוי, הקרינה החלקית שוות ערך לקרינה לכל השד.

אנו מקווים כי בשנים הקרובות הקרינה המואצת לחלק מהשד תהיה חלק מהטיפול בנשים לאחר אבחנה של ממאירות שד מוקדמת. טיפול זה מאפשר לנשים אלו חזרה מהירה לשגרה, חוסך נסיעות מרובות והפסד ימי עבודה ומוריד את עלות הטיפול הכוללת למשק. למרות המחקרים המראים על יתרונות השיטה קיימים חילוקי דיעות לגבי יעילותה [3].

## קרינה לאחר שחזור שד

ההתלבטות אם לבצע שחזור שד מייד, או להמתין עד לסיום ההקרנות, עולה לעיתים תכופות. בנוסף, קיימות התלבטויות הקשורות לסוג השחזור: מותחן, שתל או רקמה אוטולוגית.

ישנם מקרים בהם מוסכם מראש כי אין לבצע שחזור מידי למשל בגידולים דלקתיים של השד, אם יש פלישה לעור או לדופן בית החזה. גם במקרים של סרקומה יש לשקול היטב את השחזור, מכיוון שמנת הקרינה המיועדת למטופלת גדולה יותר מהקרינה לאחר השחזור בעקבות קרצינומה.





## רשימת ספרות

1. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, et al. The UK standardisation of breast radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2013 Oct;14(11):1086-94.
2. Kaplinsky A, Pyatigorskaya V, Gelernter I, Granot H, Ben-Ayun M, Alezra D, Symon Z, Ben-David M. Inspiration gating - Improving left breast coverage for patients with anterior heart position: the RPM advantage. Paper presented at: 33rd ESTRO Annual Conference; 2014 Apr 4-8; Vienna, Austria [Abstract no. E33-1659].
3. Kaidar-Person O, et al. Is current evidence about intraoperative partial breast irradiation sufficient for broad implementation in clinical practice? *Eur J Surg Oncol.* 2014 Jul;40(7):791-3; Epub 2014 Mar 27(14):368-370.

למתכנן הקרינה לחשוף את הבלוטות לשדה הקרינה, ללא פגיעה מיותרת בשתל או בלב.

לעיתים, בשל אנטומיה מסוימת או חסר בעור, מוכנס במהלך ניתוח השחזור מותחן במקום שתל קבוע. הניפוח ההדרגתי (מדי מספר שבועות) מותח את העור ויוצר כיס אליו יוכנס שתל הסיליקון הסופי בהמשך. בחלק מהמקרים מוכנס שתל שחלקו סיליקון קבוע, וחלקו מותחן. במצב זה יש צורך להשלים את ניפוח המותחן לפני ביצוע הסימולציה לתכנון הקרינה, שכן כל שינוי בנפח השד המשוחזר יצריך סימולציה חדשה. בנוסף, ניסיון לניפוח יתר לפני ההקרנה יגרום לעור להיות דק יותר, וחשוף לתופעות לוואי של הקרינה עד כדי פריצת השתל דרכו. מסיבה זו יש להקפיד ולבדוק לפני הקרינה שהעור אינו מתוח, ולעיתים אף צריך לבצע דה-אינפלציה של המותחן טרם הסימולציה.

במטרה למקסם את התוצאה הקוסמטית של שחזור השד לאחר הקרינה, כדאי להשתמש במידת האפשר בשתל אנטומי, וביריעת ADM, ולהימנע מניפוח יתר של המותחן לפני הקרינה. כדאי להתייעץ עם רופא קרינה לפני ההחלטה על השחזור המתאים.

## סיכום

קרינה משלימה לשד מהווה חלק בלתי נפרד מרפוי ממאירות שד, וחיונית להבראה. עם התקדמות טכנולוגיית הקרינה והניתוחים בשנות האלפיים, חל שיפור ביכולת הקרינה ואיכותה, ובשמירה על צורת השד למשך שנים רבות.

ניתן לסכם ולומר כי כיום יש ברשותנו את האמצעים הדרושים לשחזור שד יפה ואסתטי ללא פגיעה קשה בקוסמטיקה ובחזות השד.

הנזק שעלול להיגרם לשתל לאחר הקרינה כולל התקשות הצלקת העוטפת את המשתל והתכווצות של הקופסית (Capsular Contracture).

בספרות המקצועית מצוין כי התקשות בדרגה חמורה מופיעה באחוז גבוה מן המקרים, אם כי ראוי לציין כי המחקרים שדנו בכך התבצעו בזמנים בהם הניתוחים ושיטות הקרינה היו בטכניקות שונות מהמקובל כיום. בנוסף, התנגדות רבת שנים של המקרינים לשחזור מיידי, נבעה מכך ששתל הסיליקון העגול שהיה נהוג עד כה, חסם את היכולת לתת מנה מלאה לחלק המדיאלי של רקמת השד הנותרת, ולשרשרת הבלוטות ה-Internal Mammary.

כשם שהפלטטיקה התקדמה, כך התקדמו טכניקות נוספות כמו הקרינה: כיום יש לנו את היכולת לוודא מהי מנת הקרינה הניתנת לכל נקודה במרחב השד (והשחזור), ולהימנע מאזורים "חמים" יתר על המידה, שעלולים להגביר את תופעות הלוואי.

במחקר מעקב שבוצע בשיבא, שהשווה בין נשים שעברו שחזור שד עם שתל סיליקון ויריעת ADM, מול נשים שעברו שחזור ללא ADM, אחוז הסיבוכים החמורים של Contracture Capsular, היה נמוך, ועמד על 11% בלבד.

כיום, מרבית הרופאים הפלסטיקאים משתמשים בשתל בעל מבנה אנטומי המתרומם בהדרגה בחלקו המדיאלי של בית החזה ויוצר מראה הולם יותר של שד ואף מאפשר למקרין לתכנן את שדה הקרינה באופן כזה שהן הבלוטות והן החלק המדיאלי של רקמת השד הנותרת, יקבלו את מנת הקרינה הנדרשת. טכניקות של RPM עוזרות



# טיפול קרינתי מואץ וממוזער בסרטן השד Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI)

ד"ר אורית קידר-פרסון<sup>1</sup>, פרופ' אברהם קוטן<sup>2</sup>  
<sup>1</sup> המכון האונקולוגי, הקריה הרפואית רמב"ם, חיפה, <sup>2</sup> בית החולים האיטלקי, חיפה

## מבוא

הגישה הטיפולית בסרטן השד עברה תהפוכות רבות במהלך השנים, הן בגישה הניתוחית, הן בטיפול התרופתי והן בטיפול הקרינתי. עד לפני כ-25-30 שנה, הטיפול הכירורגי הבלעדי בסרטן השד, היה כריתת שד מלאה עם בתירה של בלוטות בית השחי. טיפול זה הותיר את האישה עם נכות פיזית, תפקודית, ונפשית [1].

כיום, במרבית המקרים, כריתה מקומית משמרת שד בשילוב עם הקרנות, החליפה את כריתת השד המלאה. מחקרים קליניים ומטא-אנליזות שכללו אלפי חולות, הוכיחו את בטיחותו ואת יעילותו של טיפול קרינתי לשד כולו. מחקרים אלו הראו כי סיכויי ההחלמה ושיעורי חזרת המחלה המקומית-אזורית בחולות שעברו ניתוח משמר שד בשילוב עם הקרנת השד (עם או ללא הניקוז הלימפתי) לא היו שונים ואולי אף טובים יותר, משיעורי ההחלמה וההשנויות המקומיות-אזוריות בחולות שעברו כריתה רדיקלית של השד [2-4].

בהסתמך על מחקרים אלה, הפך הטיפול הכירורגי משמר שד בשילוב עם קרינה בתר ניתוחית (לשד כולו, עם או ללא הניקוז הלימפתי) לטיפול המועדף בנשים עם סרטן שד ממוקם. שיעורי הבקרה המקומית עומדים על יותר מ-90%, והתוצאה הקוסמטית טובה עד מצוינת [1-4].

הודות להעלאת המודעות בציבור לחשיבות הגילוי המוקדם של סרטן השד באמצעות בדיקת הממוגרפיה, נשים רבות מאובחנות

בשלבים המוקדמים של המחלה. על פי נתונים שפורסמו בארה"ב, בקרב כ-60% מהנשים שאובחנו כסובלות מסרטן שד, התגלתה המחלה בשלביה המוקדמים [5]. במקביל לכך דווח, שעד כ-30% מהנשים שעברו ניתוח משמר שד, לא קיבלו טיפול קרינתי משלים מסיבות שונות, בין היתר עקב היענות נמוכה לטיפול זה.

עבודות פאזה III, בהן השוו כריתת שד חלקית בשילוב עם הקרנת השד לעומת כריתה מקומית בלבד, ללא קרינה, הראו כי מרבית ההשנויות המקומיות לאחר טיפול משמר שד הן באזור מיטת הגידול ורק אחוז מזערי מהן מופיע בחלקי השד האחרים שמעבר למיטת הגידול הראשונית (טבלה מס' 1).

בהתבסס על מידע זה, התפתחה גישה חדשנית בטיפול הקרינתי המשלים בסרטן השד, שמטרתה למזער גם את הטיפול הקרינתי הניתן לאחר כריתה מקומית של הגידול, כחלופה לטיפול קרינתי בתר ניתוחי לשד כולו.

על פי גישה זו, במקרים פרטניים של גידול שהתגלה בשלבים מוקדמים, העונים על קריטריונים קליניים ופתולוגיים מסוימים (שיפורטו בהמשך), ניתן לחסוך מהחולה את הקרנת השד כולו, ולהסתפק בטיפול קרינתי מואץ למיטת הגידול בלבד. שיטה זו המוכרת בשם APBI (Accelerated Partial Breast Irradiation), קצרה באופן משמעותי מהטיפול הסטנדרטי.

במרבית הפרוטוקולים הנהוגים כיום בטיפול בשיטת APBI, משך הטיפול הוא יום אחד עד מספר ימים, לעומת 16-33 ימי טיפול (המסתכמים ב-3.5-7.5 שבועות של טיפול) בהקרנת כל השד. מכאן, שמזעור ההתערבות הקרינתית מפחית את הטרחה הכרוכה בטיפול הקרינתי המלא, ומקצר את משכו. בנוסף, יש הסבורים, שתאי הסרטן רגישים יותר למנות הקרינה היומיות הגבוהות הניתנות במסגרת שיטת מזעור הקרינה, ובכך, לטענתם, לשיטת טיפול זו ישנו יתרון רדיו-ביולוגי. נוסף על כך, היות ונפח רקמת השד הנחשף לקרינה קטן בצורה משמעותית בהשוואה לנפח הנחשף לקרינה כאשר השד כולו עובר הקרנה, סביר להניח שהסיכון לנזקי קרינה מידיים ומאוחרים יהיה קטן, וכך ימנע נזק הנגרם מקרינה על נפח משמעותי של רקמת שד בריאה.

עם זאת, במחקר רב מרכזי אשר פורסם לאחרונה ב-Journal of Clinical Oncology [6], בו השוּו בין טיפול קרינתי ממוזער - מואץ בתר ניתוחי לבין טיפול קרינתי לשד כולו, נמצא, כי לאחר מעקב חציוני של 36 חודשים, היה שיעור גבוה יותר של תופעות לוואי קוסמטיות בקבוצה שקבלה טיפול קרינתי ממוזער, לעומת הקבוצה שקבלה טיפול קרינתי סטנדרטי לכל השד.

תוצאות אלה שונות מתוצאות ראשוניות של מחקר גדול אחר [7], שכלל 1,300 נשים שקבלו טיפול ממוזער, שם לא נמצא שיעור



מאפייני הגידול לא התאימו לטיפול ממוזער ומואץ.

**• קרינה בשיטת הברכיתרפיה**

קרינה באמצעות ברכיתרפיה יכולה להתבצע בעזרת מקורות רדיואקטיביים בעלי קצב מנה גבוה (HDR - High Dose Rate Brachytherapy) או נמוך (LDR - Low Dose Rate Brachytherapy).

בשיטה זו ניתן באמצעות מאיץ אלקטרוניס ייעודי, אותו מציבים בחדר הניתוח (תמונה מספר 1), או באמצעות מכשיר רנטגן ייעודי בעל אפליקטור כדורי, המייצר קרינת אורטו-וולטאז' (תמונה מספר 2). בשיטה זו כאשר מכשיר הרנטגן מוצב בחדר הניתוח (מכשיר INTRABEAM), המנה המומלצת בפרוטוקול הטיפול היא 20Gy במקטע אחד.

גבוה יותר של תופעות לוואי (כולל תופעות קוסמטיות).

מכל האמור לעיל עד כה עולה, כי היתרונות והחסרונות של מזעור הטיפול הקרינתי לשד אינם ברורים לחלוטין עדיין. מתנהלים כיום מספר מחקרים (פאזה III), רב מרכזיים, אשר צפויים לגייס כ-15,000 חולות, ושמתרתם לבחון את יעילות שיטת מזעור הקרינה לשד בהשוואה להקרנת השד הסטנדרטית (TARGIT, ELIOT, NSABP-B39, RAPID ו-IRMA). יש להמתין לפרסומים הסופיים של מחקרים אלה (פירוט המחקרים בנושא מזעור הטיפול בטבלה מספר 2).

המערך האונקולוגי בקריה הרפואית רמב"ם שותף למחקר הקליני הרב-מרכזי שנערך באירופה, IRMA (יוזמי המחקר הם קבוצת חוקרים מבולוניה, איטליה). עד כה גוייסו למחקר זה מעל 2,000 נשים, כאשר בשנתיים הקרובות צפויים עורכי המחקר לסיים את תהליך הגיוס.

**שיטות למזעור ההתערבות הקרינית בסרטן השד**

קיימות מספר שיטות לטיפול קרינתי ממוזער ומואץ: טיפול קרינתי תוך ניתוחי באמצעות אלקטרוניס או קרינת אורטו-וולטאז', טיפול קרינתי בתר ניתוחי (כגון ברכיתרפיה בעזרת בלוו), ברכיתרפיה באמצעות מחטים המוחדרות לרקמה לאחר כריתת השאת, או טיפול קרינתי חיצוני באמצעות פוטונים המיוצרים על ידי מאיץ קווי. על פי מידע שנאסף בארצות הברית, בין השנים 2003-2010 קבלו למעלה מ-59,000 נשים עם סרטן שד ממוקם (מרביתן היו בגילאים 80-89) טיפול קרינתי ממוזער ומואץ [8]. חלק מהשיטות הללו מתבצעות במהלך הניתוח וחלקן מתבצעות אחריו.

**להלן פירוט השיטות:**

**• קרינה באמצעות מאיץ קווי/מכשיר רנטגן קרינה תוך ניתוחית מוכרת בקיצור כ-IORT (Intraoperative Radiotherapy). הטיפול**



תמונה מס. 1: קרינה תוך ניתוחית באמצעות אלקטרוניס

המושגים במיטת הגידול, מספר שבועות לאחר הניתוח, תחת הרדמה מקומית או כללית, במספר דרכים (תמונה מספר 2).

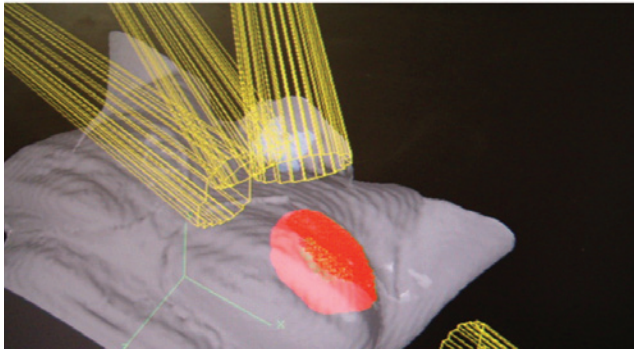
**• ברכיתרפיה תוך רקמתית**

**(Multi-Catheter Interstitial Brachytherapy)**

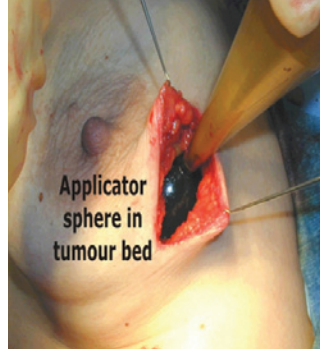
בשיטה זו מוחדרות צינוריות פלסטיק למיטת הגידול. מספר ימים לאחר הניתוח מוכנסים מקורות קרינה לתוך הצינוריות בהטענה מרחוק. מנת הקרינה המקובלת היא על פי רוב 32Gy-34Gy, ב-8-10 מקטעים והיא נתנת פעמיים ביום, במשך 4-5 ימים. שיטה זו היא הותיקה מכל השיטות למזעור הטיפול הקרינתי, וקיימים לגביה דיווחים על מעקב ארוך טווח. ניתן לתת את הטיפול גם בשיטת HDR או LDR.

לחלופין, ניתן להעביר את החולה מחדר הניתוח למכון הקרינה, ולתת את מנת הקרינה באמצעות מאיץ קווי סטנדרטי המייצר קרינת אלקטרוניס. אפשרות אחרת היא לנתח את החולה במכון הקרינה, על גבי שולחן המאיץ, לאחר שהופכים את הבוגר בו מותקן המאיץ לחדר ניתוח לכל דבר - כאן נעשה שימוש בקרינה תוך ניתוחית באמצעות אלומת אלקטרוניס המופקת ממאיץ קווי. מנת הקרינה המקובלת היא 21Gy במקטע אחד.

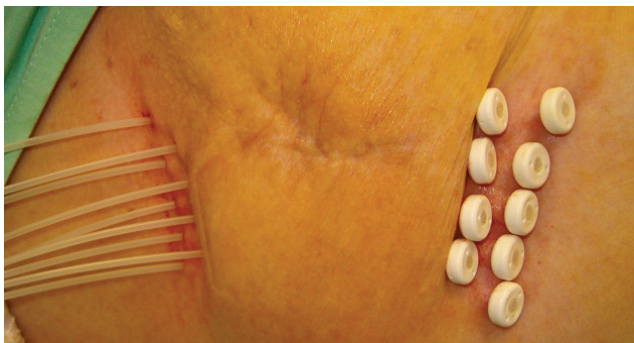
חסרונה העיקרי של הקרינה התוך ניתוחית הוא בכך, שהדו"ח הפתולוגי הסופי של הגידול הראשוני ובלוטת הזקיף, מתקבל לאחר שהטיפול הקרינתי למיטת הגידול בוצע כבר, ובחלק מהמקרים מסתבר (בדיעבד) כי



תמונה מס. 3: קרינה חיצונית בשיטת תלת מימד



תמונה מס. 2: קרינת אורטו-וולטאז' תוך ניתוחית עם מכשיר Intrabeam



תמונה מס. 4: ברכיתרפיה תוך רקמתית

**• ברכיתרפיה באמצעות בלון המוחדר למיטת**

**הגידול**

הטיפול ניתן באמצעות בלון, המוחדר למיטת הגידול במהלך הניתוח, לאחר שהוא נכרת. קיימים כיום מספר סוגי בלונים, שהותיק מביניהם הוא ה-MammoSite® [9]. בשיטה זו הנשים מקבלות את מנת הקרינה באמצעות מקור אירידיום רדיואקטיבי, בקצב מנה גבוה, המוכנס לבלון לאחר הניתוח, ולא במהלכו.

**• ברכיתרפיה נוספת בעזרת בלון היא**

**Axxent Electronic Brachytherapy®**

בשיטה זו משתמשים בקרינת X באנרגיה נמוכה (ולא במקור רדיואקטיבי). הודות לכך מתאפשר טיפול קרינתי בזמן הניתוח, ללא צורך בחדר ממוגן או במערכת לטעינת המקור הרדיואקטיבי ב"שלת רחוק" (Afterloader). הניסיון בשיטה זו מצומצם יחסית בהשוואה לשיטות אחרות, שכן המכשיר אושר לשימוש בארה"ב רק בשנת 2006.

**• הקרנה לאחר הניתוח**

הקרנה לאחר הניתוח של מיטת הגידול, מתבצעת במספר שיטות. יתרונה העיקרי של שיטה זו מתבטא בכך, שהטיפול מתבצע רק לאחר שהתקבלה תשובה פתולוגית סופית, המאשרת שהחולה אמנם מתאימה לטיפול קרינתי מואץ ועומדת בקריטריונים הנדרשים לטיפול זה. זיהוי מיטת הגידול מתבצע על פי רוב באמצעות סיכות ניתוחיות שהושארו על ידי המנתח לצורך סימון מיטת הגידול, והמודגמות בדימות המבוצע במסגרת תכנון הטיפול.

**קריטריונים לבחירת החולות המתאימות לטיפול בשיטת מזעור ההתערבות הקרינתית**

הטיפול הקרינתי הממוזער והמואץ בסרטן השד הוכנס לשימוש יומיומי במרכזים רבים בעולם, למרות שיעילות השיטה ומגבלותיה עדיין נבדקים בימים אלה במסגרת מחקרים קליניים מבוקרים. קיימות כיום המלצות מטעם ארגונים שונים, אמריקאים ואירופאיים, לבחירה מושכלת של חולות שעשויות להתאים לסוג טיפול זה, שלא במסגרת מחקר.

המלצות האיגוד האירופאי GEC – ESTRO לטיפול קרינתי מואץ ממוזער, שלא במסגרת מחקר קליני, פורסמו בשנת 2009 (סיכום ההמלצות בטבלה מספר 4). על פי המלצות אלה, מחולקות הנשים לקבוצת סיכון נמוך ולקבוצת סיכון גבוה (שבה אין לטפל בשיטת מזעור הקרינה). קיימת קבוצה נוספת, בדרגת סיכון בינוני, אשר לגביה הטיפול בשיטה זו מקובל רק במסגרת מחקרים קליניים מבוקרים [11].

החברה האמריקאית לברכיתרפיה (ABS - American Brachytherapy Society)

**• קרינה באמצעות מואץ קווי**

קרינה חיצונית לאחר ניתוח ניתנת על ידי שדות קרינה המכוונים לנפח מצומצם, אותם מתכננים באמצעות מערכת תכנון קרינה תלת ממדית (3D) (תמונה מספר 3) או בשיטת ה-IMRT. חסרונה העיקרי של שיטה זו מתבטא במנה הגבוהה יחסית של קרינה אינטגרלית וקרינת פיזור לרקמות הבריאות, כולל השד המטופל והשד הנגדי (הבריאי).

**• קרינה באמצעות פרוטונים**

בשיטה זו, ניתנת קרינה חיצונית לגידול באמצעות אלומות פרוטונים. השיטה זמינה רק בארצות בהן קיים מואץ פרוטונים. התכונות הפיזיקליות של קרן הפרוטונים מאפשרות חשיפה נמוכה של הרקמות הבריאות לקרינה, אך אין לטיפול זה יתרון רדיו-ביולוגי בהשוואה לקרינת פרוטונים, ועלויות הטיפול גבוהות ביותר. משום כך, אין כיום ראיות להצדקת השימוש בקרינת הפרוטונים בהתוויה של טיפול קרינתי ממוזער ומואץ בסרטן שד [10]. (סיכום היתרונות והחסרונות של השיטות השונות בהן משתמשים למזעור הטיפול הקרינתי בסרטן השד והאצתו, בטבלה מספר 3).

**סיכום**

מזעור הטיפול הקרינתי בסרטן השד והאצתו מהווה פתרון אופטימלי לארצות ולאזורים בהם הנגישות למכוני הקרינה בעייתית והמרחקים אליהם גדולים. בישראל קיימת כמות מספקת של מרכזי רדיותרפיה ומרחקי הנסיעה אליהם קצרים באופן יחסי. מכאן, שהצורך במזעור הטיפול הקרינתי בארץ פחות קריטי, למרות שמרכזי הרדיותרפיה בישראל כורעים תחת עומס החולים וסובלים ממחסור בצידוד ובכוח אדם, המתבטא לעתים בתורי המתנה ארוכים לטיפול הקרינתי בחלק מהמרכזים. טיפול קרינתי מואץ וממוזער בסרטן השד הוא שיטת טיפול חדשנית שלבטח תתרום לשיפור איכות חייהן של חולות סרטן השד. השיטה מתאימה לחולות העונות על קריטריונים קליניים ופתולוגיים ספציפיים. נדרשים ניסיון נוסף ותקופת מעקב משמעותית לפני שניתן יהיה להכניס שיטה זו לשגרת הטיפול היום-יומי.

**הגורמים המהווים הורייט נגד (מוחלטת או יחסית) למזעור הטיפול הקרינתי:**

- כמות גדולה של מרכיב סרטן אינטרה-דוקטלי, בלתי חודרני, בגידול (Extensive Intra-Ductal Component).
- בלוטות לימפה נגועות בבית השחי
- גידול מסוג Infiltrating Lobular Carcinoma
- גיל צעיר
- גידול בלתי חודרני מסוג Ductal - DCIS Carcinoma In Situ (על פי הקריטריונים של החברה האמריקאית לברכיתרפיה).
- האיגוד האמריקאי לרדיותרפיה (ASTRO) פרסם אף הוא בשנת 2009 [12] את ההמלצות לבחירה של חולות לטיפול קרינתי מואץ ממוזער. הנשים חולקו ל-3 קבוצות: קבוצת ה"מתאימות", קבוצת "משנה זהירות" וקבוצת ה"בלתי מתאימות" (טבלה מספר 5).

והחברה האמריקאית לכירורגיה של השד (American Society of Breast Surgeons) הגדירו את אוכלוסיית החולות המתאימות להקרנה חלקית של השד, בשיטת הברכיתרפיה, כדלקמן:

**הגדרות החברה האמריקאית לברכיתרפיה:**

- גיל: מעל 45 שנה
- גידול חודרני בלבד (Invasive Duct Carcinoma)
- גידול קטן מ-3 ס"מ
- שולי כריתה חופשיים מגידול
- בלוטות בית השחי אינן מעורבות ע"י גרורות

**הגדרות החברה האמריקאית לכירורגיה של השד:**

- גיל: מעל 50 שנה
- גידול חודרני (Invasive Duct Carcinoma) או גידול בלתי חודרני (Ductal Carcinoma In Situ)
- גידול קטן מ-2 ס"מ
- שולי כריתה רחבים מ-2 ס"מ
- בלוטות בית השחי אינן מעורבות ע"י גרורות

**טבלאות**

**טבלה מס. 1: שיעורי ההישנות המקומית בשד (מחוץ למיטת הגידול) על פי עבודות פאזה III בהן השוו כריתה מקומית של שאת בשד בלבד לעומת כריתה מקומית בשילוב עם הקרנות (RT)**

Trial	# patients	Follow up (months)	No XRT	XRT
Ontario	837	43	3.5	0.9
Milan III	579	109	2.8	0.6
NSABP B-06	1265	144	2.7	3.8
Uppsala Orebro	381	33	1.5	0.5
Finland	152	80	5.5	5



### טבלה מס. 2: המחקרים הקליניים הבודקים את מזעור הטיפול הקרינתי בסרטן השד והאצתו

Trial	Target accrual	Partial breast test arms	Time
NSABP B-39 RTOG 0413 T 0-1-2 (< 3 cm) N 0-1 (< 3 + LN)	4300	Multi-source Ir-192 (34 Gy) MammoSite (38.5 Gy) 3D-EBRT (38.5 Gy/10 fx)	5d 5d 5-10d
TARGET T < 3 cm; N 0	2232	IORT x-rays (20 Gy, surface)	1d
ELIOT T < 2.5 cm	1300	IORT electrons (21 Gy, @ 90%)	1d
UK import "low"	1935	IMRT	3w
GEC-ESTRO	1170	Multi-source Ir-192 (HDR) Multi-source Ir-192 (PDR)	4d 3d
RAPID (OCOG)	2128	3D CRT (38.5Gy/10 fx)	5-8d
"IRMA"	3000	3D CRT 38.5Gy/10 fx	5-8d

### טבלה מס. 3: יתרונותיהן וחסרונותיהן של השיטות השונות למזעור הטיפול הקרינתי בסרטן השד

קרינה בתר ניתוחית	קרינה תוך ניתוחית	
<ul style="list-style-type: none"> <li>ברכיתרפיה</li> <li>מאיץ קווי (תכנון 3D או IMRT)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ברכיתרפיה</li> <li>קרינת אלקטרונים או אורטוולטאז</li> </ul>	השיטה
<ul style="list-style-type: none"> <li>הטיפול מתבצע רק לאחר שהתקבלה תשובה פתולוגית סופית</li> <li>ברכיתרפיה מאפשרת "כיסוי" אופטימלי של מיטת השאת ע"י הקרינה תוך חשיפה מינימאלית של רקמות בריאות. אין חשיפה של השד הנגדי</li> <li>עלות נמוכה (בארץ)</li> <li>טיפול ע"י קרינה בתר ניתוחית בעזרת מאיץ קווי הוא בלתי פולשני</li> <li>כל מכוני הקרינה בארץ מאובזרים בצידוד המאפשר מזעור הטיפול באמצעות קרינה חיצונית</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>הטיפול המקומי כולו בסרטן השד, קרי, ניתוח וקרינה, מתבצעים ביום אחד</li> <li>קביעה מדויקת של מיטת השאת</li> <li>נפח הרקמה הבריאה הנחשפת לקרינה הוא קטן</li> </ul>	יתרונות



קרינה בתר ניתוחית	קרינה תוך ניתוחית	חסרונות
<ul style="list-style-type: none"> <li>• לביצוע ברכתרפיה נדרש צוות מיומן ובעל ניסיון בטכניקה של השתלת מקורות קרינה ב"מיטת" השאת.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• קרינת אלקטרונים או אורטוולטאז מחייבת רכישת מאיץ אלקטרונים ייעודי, אותו מציבים בחדר הניתוח, או מכשיר רנטגן ייעודי בעל אפליקטור כדורי. עלות המכשירים הללו ואחזקתם השוטפת יקרה. לחילופין, ניתן להעביר את החולה לבונקר הקרינה או לנתח בבונקר הקרינה - פעולות הכרוכות בלוגיסטיקה מורכבת.</li> </ul>	

**טבלה מס. 4: המלצות האיגוד האירופאי ESTRO – GEC , לטיפול קרינתי מואץ ממוזער, שלא במסגרת מחקר קליני (משנת 2009)**

סיכון גבוה (לא מומלץ לבצע טיפול קרינתי ממוזער מואץ)	סיכון נמוך (אפשר לבצע טיפול קרינתי ממוזער מואץ)	
מתחת 40 שנה	מעל 50 שנה	גיל המטופלת
גדולה מ-3 ס"מ	קטנה מ-3 ס"מ	ממדי השאת
שאת רב מרכזית או רב מוקדית	שאת חד מוקדית	מוקד
יותר מ-4 בלוטות מעורבות בבית השחי או העדר מידע לגבי מעורבות בלוטות בית השחי	בלוטות בית השחי אינן מעורבות ע"י גרורות	בלוטות לימפה
<ul style="list-style-type: none"> <li>• כמות גדולה של מרכיב סרטן אינטרה-דוקטלי בשאת (Extensive intra-ductal component)</li> <li>• מרכיב שאתי בתוך חללים לימפטיים או כלי דם</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ללא מרכיב של שאת לובולרית (Infiltrating lobular carcinoma)</li> <li>• ללא כמות גדולה של מרכיב סרטן אינטרה-דוקטלי בשאת (Extensive intra-ductal component)</li> <li>• ללא מרכיב שאתי בתוך חללים לימפטיים או כלי דם</li> </ul>	היסטולוגיה
שולי כריתה מעורבים בגידול	לפחות 2 מ"מ	שוליים

**טבלה מס. 5: המלצות האיגוד האמריקאי לרדיותרפיה (ASTRO) (משנת 2009)**

**חוסר תאימות לטיפול מסוג APBI	"משנה זהירות" לטיפול מסוג APBI	*תאימות לטיפול מסוג APBI	
פחות מ-50 שנה	59-50	מעל 60 שנה	גיל
נשאית למוטציות בגן 1-2 BRCA	-	לא נשאית למוטציות בגן 1-2 BRCA	גנטיקה
גדול מ-3 ס"מ	2.1-3 ס"מ	קטן מ-2 ס"מ	גודל גידול
T 3-4	-	-	דרגת T (גידול)
מעורבים	קרובים > 2 מ"מ	נקיים	שוליים
-	-	כל דרגות ההתמיינות	דרגת התמיינות



חוסר תאימות לטיפול מסוג APBI**	"משנה זהירות" לטיפול מסוג APBI	תאימות לטיפול מסוג APBI*	
פלישה נרחבת	ממוקדמת או מוגבלת	אין	פלישה לחללי כלי דם או לימפה
רב מוקדי ו/או רב-מרכזי	מוקד בודד	מוקד בודד, מרכז יחיד	מוקד
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pure DCIS מעל 3 ס"מ</li> <li>סרטן אינטרה - דוקטלי</li> <li>בשאת מעל גודל של 3 ס"מ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>לובולרי פולשני</li> <li>Pure DCIS <math>\geq 3</math> ס"מ</li> <li>סרטן אינטרה - דוקטלי</li> <li>בשאת עד גודל של 3 ס"מ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Invasive duct carcinoma או היסטולוגיה לא אגרסיבית אחרת</li> <li>ללא DCIS Pure</li> <li>ללא כמות גדולה של מרכיב סרטן אינטרה-דוקטלי בשאת</li> </ul>	היסטולוגיה
-	שלילי	חיובי	קולטן לאסטרוגן
<ul style="list-style-type: none"> <li>בלוטות לימפה מעורבות: pN1, pN2, pN3</li> <li>לא בוצעה הערכה ניתוחית של בלוטות בית השחי</li> </ul>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>בוצעה הערכה של בלוטות הלימפה בבית שחי (בדיקת בלוטות זקיף או בתירה של בלוטות)</li> <li>ללא מעורבות בלוטות לימפה בבית השחי</li> </ul>	בלוטות לימפה
מצב לאחר טיפול קדם ניתוחי	-	ללא	טיפול כימותרפי קדם ניתוחי

\* מחייב קיום כל הקריטריונים.

\*\* קיומו של אחד מבין הקריטריונים.

## רשימת ספרות

- Bartelink H, van Dam F, van Dongen J. Psychological effects of breast conserving therapy in comparison with radical mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1985 Feb;11(2):381-5.
- Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002 Oct 17;347(16):1227-32.
- Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002 Oct 17;347(16):1233-41.
- Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med.* 2001 Nov 8;345(19):1378-87.
- Suzuki T, Toi M, Saji S, et al. Early breast cancer. *Int J Clin Oncol.* 2006;11:108-119.
- Olivotto IA, Whelan TJ, Parpia S, et al. Interim Cosmetic and Toxicity Results From RAPID: A Randomized Trial of Accelerated Partial Breast Irradiation Using Three-Dimensional Conformal External Beam Radiation Therapy. *J Clin Oncol.* 2013 Nov 10;31(32):4038-45. Epub 2013 Jul 8.
- Wolmark N, Curran WJ, Vicini F, et al. Response to "Unacceptable cosmesis in a protocol investigating intensity-modulated radiotherapy with active breathing control for accelerated partial-breast irradiation" (*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:71-78) and "Toxicity of three-dimensional conformal radiotherapy for accelerated partial breast irradiation" (*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1290-1296). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 May 1;77(1):317.
- Czechura T, Winchester DJ, Pesce C, et al. Accelerated partial-breast irradiation versus whole-breast irradiation for early-stage breast cancer patients undergoing breast conservation, 2003-2010: a report from the national cancer data base. *Ann Surg Oncol.* 2013 Oct;20(10):3223-32. Epub 2013 Aug 22.
- Shah C, Badiyan S, Ben Wilkinson J, et al. Treatment Efficacy with Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI): Final Analysis of the American Society of Breast Surgeons MammoSite® Breast Brachytherapy Registry Trial. *Ann Surg Oncol.* 2013 Oct;20(10):3279-85. Epub 2013 Aug 22.
- Chang JH, Lee NK, Kim JY, et al. Phase II trial of proton beam accelerated partial breast irradiation in breast cancer. *Radiother Oncol.* 2013 Aug;108(2):209-14. Epub Jul 25.
- Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiothérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol.* 2010 Mar;94(3):264-73. Epub 2010 Feb 22.
- Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Jul 15;74(4):987-1001.





# פוריות והריון בנשים צעירות שחלו בסרטן השד

פרופ' דרור מאירוב<sup>1</sup>, ד"ר הילה רענני<sup>2</sup>

<sup>1</sup> מנהל המרכז לשימור הפוריות, יחידת IVF, מרכז רפואי ע"ש שיבא, תל השומר, רמת גן.

<sup>2</sup> המרכז לשימור פוריות, יחידת IVF, מרכז רפואי ע"ש שיבא תל השומר רמת גן.

## מבוא

נשים צעירות בגיל הפוריות, שחלו בסרטן שד או הנמצאות בסיכון מוגבר לחלות, נתקלות בבעיות ייחודיות, ולכן המעקב והטיפול הגינקולוגי אחר נשים הנכללות בקבוצה זו, חשוב מאוד. הפסקה מוקדמת של המחזור החודשי בעקבות טיפולים כימיים, אי סדירות של המחזור החודשי, השפעת הטיפול הביולוגי על אברי הרבייה והצורך בתכנון בניית המשפחה לפני כריתת שחלות מניעתית בקרב נשאיות גנים (המעלים את הסיכון לחלות בסרטן השד) - הם רק חלק ממגוון המצבים איתם מתמודדות נשים המשתייכות לקבוצות סיכון שונות.

אבחון סרטן שד אצל אישה צעירה מעלה את האפשרות לקיום מוטציה משפחתית גנטית הדורשת בירור שתוצאותיו עלולות להשפיע על נשים נוספות במשפחה או על צאצאי הדור הבא.

הרגע בו 'מתבררת' האישה כי חלתה בסרטן שד, הוא רגע מטלטל עבורה ועבור קרוביה - בשלב זה מתחיל 'מירוץ' בחיפוש אחר מטפלים שיוורו על דרכי הטיפול היעילות ביותר על סמך ניסיונם והידע שצברו. לאחר קבלת ההחלטה מהאונקולוג וכירורג השד על תוכנית הטיפול, חשוב לקבוע פגישה עם גינקולוג המומחה לשימור פוריות. במפגש זה יש להעריך את מצב פריונה העכשווי של האישה, מבנה משפחתה, תכניות הפריון העתידי שלה, הערכת הנזק הצפוי לפוריותה כתוצאה מהטיפול האונקולוגי וקבלת ייעוץ בנושא שימור הפוריות.

בישראל, כמו במדינות מערביות רבות, קיימת עלייה משמעותית בגיל בו נשים יולדות לראשונה. מסיבה זו נשים צעירות רבות שחלו בסרטן שד טרם השלימו את תהליך בניית המשפחה לפני הופעת המחלה.

בדרך כלל מומלץ לנשים שחלו בסרטן השד, לא להרות במהלך השנתיים הראשונות מאבחון המחלה. מסיבה זו נשים עלולות לחוש מצוקה שכן 'המירוץ' נגד 'השעון הביולוגי' הופך מוחשי ומאיים יותר. אמצעי המניעה האפשריים בשלב זה מוגבלים למדי. התקן מפריש הורמונים אינו מומלץ ברוב המקרים. התקן רגיל עלול להעלות את הסיכון לזיהום אנגי, בפרט במצב של דיכוי חיסוני כמו בזמן טיפולים כימיים ולכן יש לשקול אם להשאירו.

במקרים בהם סרטן השד מאובחן בזמן הריון, יש לשקול האם ניתן להמשיך את ההריון או שיש צורך להפסיקו - זאת בהתאם לגיל ההריון בזמן האבחון ותוכנית הטיפול במחלה. במקרה שהאישה מאובחנת בשליש הראשון להריון מומלץ לסיימו. כאשר הסרטן מאובחן בשליש השני והשלישי להריון, ניתן לטפל באישה באמצעות טיפולים כימיים תוך כדי ההריון, או לדחות את הטיפול בכמה שבועות. בפגישה עם הגינקולוג חשוב מאד לתכנן את שימור הפוריות אם האישה מעוניינת בהריון עתידי.

## הריון לאחר סרטן שד

ההחלטה לגבי כניסה להריון לאחר טיפול בסרטן השד מורכבת למדי, כאשר יש צורך לקחת בחשבון מספר גורמים על מנת להגיע

להחלטה הנכונה: מהו פרק הזמן הנדרש על מנת להגיע לסבירות גבוהה של החלמה, האם יש צורך בטיפול הורמונלי משלים (באמצעות טמוקסיפן) ולמשך כמה זמן, מהו המעקב הרפואי הנדרש כמו בדיקות ממוגרפיה ומיפוי עצמות אותן לא ניתן לבצע בזמן הריון, ומהו פרק הזמן שבו האישה עדיין פורייה ויכולה להרות וללדת.

שאלה חוזרת ונשנית של נשים שחלו בסרטן השד מתייחסת להריון עתידי והיא האם ההריון יעלה את הסיכון לחזרת המחלה. הנתונים בספרות העולמית המבוססים על עבודות רבות לגבי אלפי נשים, לא מצאו קשר בין חזרת המחלה להריון. מעבר לכך, מספר עבודות מראות כי הסיכון לחזרת המחלה נמוך יותר בקרב נשים שעברו הריון לאחר הטיפול בסרטן שד.

**אחד השיקולים החשובים הנלקחים בחשבון הוא רצון האישה להרות, ללדת ולקיים משפחה.**

שאלה נוספת המטרידה מטופלות רבות מתייחסת לסיכויי הצלחת ההריון ולתקינות העובר. עבודות רבות שנעשו בנושא שוללות שכיחות מוגברת של הפלות או מומים מולדים בקרב נשים שטופלו בעבר בתרופות כימיות. יש לברר אצל נשים אלה עוד לפני תכנון ההריון האם תפקודי הלב, הכליה והכבד, תקינים, מאחר שהריון מהווה עומס נוסף על המערכות העיקריות של הגוף. אצל נשים המטופלות בטמוקסיפן (Tamoxifen), יש לברר את מצב רירית הרחם ותקינות חלל הרחם לפני הריון מתוכנן.



בקרב נשים נשאיות למוטציה בגן BRCA, הופך נושא ההריון לדחוף יותר, שכן יש לקחת בחשבון את הצורך לבצע כריתת שחלות מפחיתת סיכון לאחר סיום הילודה. פעמים רבות נשאלות שאלות בנושאי טיפולי הפרייה חוץ-גופית ואבחון טרום השרשתי (PGD) על ידי זוגות בהם האישה נשאית, מתוך רצון להימנע מהולדת ילדים הנושאים את המוטציה.

הגנים BRCA1 ו-BRCA2 שייכים למשפחת גנים העוסקת בתיקון שברי דנ"א. מוטציה בגנים אלה מהווה גורם סיכון להתפתחות סרטן שד, שחלה וחצוצרה, כמו גם מחלות סרטן אחרות. כ-12% ממקרי סרטן השד באוכלוסייה היהודית מיוחסים למוטציות בגנים אלה. בשנים האחרונות התפרסמו מספר עבודות שהציגו את הקשר בין נשאות של מוטציה בגן BRCA, לבין פוריות ירודה והפסקת המחזור בגיל מוקדם. סיכוייה של אישה להרות תלויים בין היתר במאגר הזקיקים בשחלותיה, המהווים את הרזרבה השחלתית.

ההסבר הביולוגי המוצע לירידה בפוריות בקרב נשאיות הוא ירידה בכמות הכוללת של הזקיקים בשחלות עקב ייצור מועט שלהם בחיים העובריים וכן הפרעה בשלבי ההתפתחות העוברית. אולם, בעבודה רחבת היקף שבוצעה במרכז הרפואי ע"ש שיבא (תל השומר) ובשיתוף פעולה עם המרכז הרפואי שערי צדק, נשלל הקשר בין נשאות מוטציה לירידה ביכולת הפוריות. בעבודה זו, נבדקה אוכלוסייה גדולה של נשאיות חולות ובריאות שעברו טיפולי פוריות. תוצאות העבודה בשתי קבוצות הנשים שנבדקו, שללו כל קשר בין נשאות מוטציה בגן BRCA לבין תגובה שחלתית ירודה לאחר טיפולי פוריות. לדעתנו, לפחות באוכלוסיית הנשים היהודיות הנושאות מוטציה בגן, 'הרזרבה' השחלתית תקינה.

קיימים מספר מדדים הנמצאים בשימוש קליני המאפשרים הערכה של הרזרבה השחלתית: בדיקת רמות ההורמון האנטימולריאני (AMH – Anti-Mullerian Hormone), בדיקת הפרופיל ההורמונלי הכוללת: (FSH – Follicle-Stimulating Hormone), בדיקת רמת האסטרדיול (E2 – Estradiol) והערכה אולטרסונוגרפית של הזקיקים בשחלות (Count AFC – Antral Follicle).

### שימור פוריות בקרב חולות סרטן שד צעירות

עם התפתחות הטיפולים האונקולוגיים והעלייה בשיעור ההחלמה בעקבות טיפולים כימיים ורדיותרפיים, עלה הצורך לתת את הדעת לנושאים נוספים כמו איכות החיים של המטופלות ונושא הפרייה בנשים צעירות.

החל משנות ה-50 של המאה הקודמת החלו להקפיא זרע אנושי, ועל פי המידע הקיים היום, מעל 250,000 תינוקות נולדו משנת 1996 כתוצאה מזרע שהוקפא. שימור הפוריות אצל אישה שפוריותה עלולה להיפגע כתוצאה מטיפול רפואי הוא תהליך מורכב, ולכן יש צורך להתאים באופן אישי את הטיפול למטופלת בהתאם למצבה הקליני.

### מחלת הסרטן והשפעותיה על פוריות האישה

פוריות האישה תלויה בשני גורמים עיקריים: תפקוד שחלתי תקין המהווה תנאי ליצירת הפרייה, ותפקוד הרחם המהווה אינקובטור לגידול העובר. תפקוד השחלה מותנה בקיום מאגר ביציות השמורות בתוך הזקיקים הראשוניים (Primordial Follicles). חלק מהזקיקים מתפתחים לביציות בשלות אך לרוב ישנה התנוונות של מאגר הזקיקים. עם השנים, וככל שהאישה מתבגרת, מאגר הזקיקים מתדלדל, המחזור מפסיק והאישה נכנסת לגיל המעבר. לאחר טיפולים בסרטן שד קיימת שכיחות מוגברת של אי פרייה מוקדם והפסקה של המחזור בגיל צעיר מהמוצא, הנובעת מהידלדלות מאגר הזקיקים, זאת למרות שהווסת ממשיכה להופיע באופן סדיר. הגורמים המשפיעים על הפוריות הם גיל האישה בזמן הטיפול בסרטן השד ופרוטוקול הטיפול הכימי.

### מצבן של נשים שנחשפות לפרוטוקול הטיפול המקובל היום (AC עם או בלי TAXOL), הוא כדלקמן:

- מעל גיל 40 - לרובן לא יתחדש המחזור החודשי (<80%).
- מתחת לגיל 35 - לרובן יתחדש המחזור תוך שנה מסיום הטיפול.

- בין הגילאים 35-40 חזרת המחזור תלויה במידה רבה בפוטנציאל השחלתי טרם התחלת הטיפול, המוערך באמצעות בדיקת סוגר לספירת זקיקים, בדיקת דם לפרופיל ההורמונלי ורמות ההורמון AMH. חזרת הדמם הווסתי אינו מעיד בהכרח על פוטנציאל פרייה. ההמלצה שלנו היא לשמר את הפוריות בנשים מעל גיל 25 לפני התחלת הטיפול האונקולוגי, אם האישה מעוניינת להרות בעתיד.

כאשר סרטן השד מתגלה אצל האישה בסוף שנות השלושים או תחילת שנות הארבעים, חשוב להימנע מכניסה להריון לתקופה מסוימת (מספר שנים בדרך כלל). אולם תקופת הימנעות זו עלולה למנוע אפשרות להשגת הריון בעתיד גם ללא כל טיפול רפואי נוסף, בעיקר בגלל גיל האישה. מסיבה זו חשוב לקבל ייעוץ כבר בשלב האבחון לגבי האפשרויות השונות לשימור הפרייה.

### אפשרויות לשימור הפרייה בחולות סרטן

עומדים לרשותנו כיום מספר כלים לשימור הפוריות בחולות סרטן. היכולת להשתמש בכלי זה או אחר או בשילוב מספר שיטות, תלוי במספר גורמים כמו גיל החולה, אופי המחלה הבסיסית, הפרוטוקול הטיפולי המותאם לה, התקדמות המחלה, מצבה הבריאותי של האישה בעת הייעוץ ורצונה. בנוסף, צריך לבדוק האם קיימת אפשרות לדחיית הטיפול.

### אפשרויות הטיפול בנשים צעירות שחלו בסרטן שד הן:

- ביצוע ניתוח כטיפול ראשוני ולאחריו המתנה של מספר שבועות עד לתחילת הטיפול הכימי - זמן המאפשר טיפולים שונים לשימור הפוריות.
- טיפול ניתוחי ולאחריו מתן טיפול קרינתי והורמונלי - גם כאן נותר מרווח זמן שניתן לנצל למתן טיפול לשימור הפוריות. הגורם העיקרי לפגיעה בפרייה במצבים אלה הוא פרק הזמן שיש להמתין מזמן אבחון המחלה ועד שיתאפשר הריון.

**יתרונות השיטה**

לשיטה זו יתרונות משמעותיים מבחינת שיעורי ההצלחה (שיעור הישרדות הביציות לאחר ההקפאה הוא כ-80%). עד כה דווח על מאות לידות לאחר הקפאה והפשרה של הביציות שהוקפאו. על פי הדיווחים בספרות, הילדים שנולדו כתוצאה מתהליכי הפרייה נולדים בריאים, ללא הבדל מילדים שנולדו לאימהות בריאות שלא עברו תהליכים כאלה. תהליך השגת הביציות לצורכי הקפאה: ניתן לשאוב ביציות בשלות מתוך השחלה במחזור הפרייה חוץ גופית (IVF) ולהקפיאם ללא הפרייה עם זרע. אין צורך בבו זוג או בשימוש בבנק הזרע לצורך ביצוע תהליך זה.

**חסרונות השיטה**

החסרונות הנובעים מתהליך זה זהים לאלה המתוארים בתהליך הקפאת העוברים: הגירוי השחלתי, שאיבת הביציות, דחיייה במתן הטיפול הכימותרפי והסכנות ההורמונליות הכרוכות בטיפולים השונים.

**הקפאה והשתלת רקמת שחלה**

שיטה נוספת לשימור פוריות היא על ידי הקפאת מקטע שחלה המכיל אלפי ביציות ראשוניות במצב תרדמה. הוצאת רקמת שחלה להקפאה היא פעולה כירורגית לפרוסקופית קצרה, שאינה דורשת הכנה מיוחדת וניתן להתחיל לאחריה את הטיפול הכימי, בסמוך לניתוח. ניתן להקפיא את רקמת השחלה שהוצאה ולשמור על חיותה במשך שנים רבות. לפני ביצוע ההקפאה, פורסים את מקטע השחלה לרצועות קטנות שחלקן נשלחות לבדיקה פתולוגית לשלילת הימצאות תאי סרטן.

כיום ניתן לנצל את הפוטנציאל ברקמה רק באמצעות החזרתה לגוף האישה ממנה היא נלקחה. את הרקמה יש להשתיל בתוך השחלה או בסמוך לה בחלל הבטן. הקפאת רקמת שחלה מבוצעת בעולם במרכזים רבים ואלפי נשים עברו עד היום פרוצדורה זו. גם בישראל מבצעים פעולה זו והיא אף כלולה בסל הבריאות. עד היום דווח על כ-30 לידות מהריונות ספונטניים או מטיפולי IVF לאחר השתלה. במרכז לשימור פוריות, בבית

- השיטה עלולה לגרום לגירוי יתר של השחלות.
- הצורך בקבלת זרע מבן זוג או תורם.
- שאיבת הביציות נעשית בהרדמה מלאה ולפיכך עלולים להיווצר סיבוכים (אם כי הסיכון לכך נמוך) של דמם תוך בטני והתפתחות זיהום תוך אגני.

במקרים מסוימים ניתן לבצע שאיבת ביציות ללא גירוי הורמונלי מקדים. במקרה כזה זמן הטיפול מתקצר במספר ימים ואין סיכון הנובע מרמות גבוהות של אסטרוגנים. בשיטה זו המכונה (In-Vitro Maturation) IVM, נשאבות בעיקר ביציות בלתי בשלות ולכן צריך להבשיל אותן מחוץ לגוף. ניתן להקפיא את הביציות שהבשילו או להפרותן ולהקפיא את העוברים שנוצרו - אולם בשיטה זו אחוז ההפרייה נמוך באופן משמעותי. ניתן אף להקפיא ביציות לאחר IVM אך רובם המכריע של טיפולי שימור הפוריות מביציות שהבשילו בטכניקה זו והוקפאו, נכשלו.

**הקפאת ביציות בשלות**

הקפאת ביציות היא טכניקה פורצת דרך, שרק בשנים האחרונות הוכחה כטכניקה מוצלחת, המאפשרת לעשות בה שימוש קליני. במשך עשרות שנים אנו מצליחים להקפיא זרע ועוברים, בהצלחה ובצורה המאפשרת את שימורם של תאים חיים בהקפאה עמוקה, (מינוס 197 מעלות צלזיוס), המאפשרת את הישרדותם של מרבית התאים לאחר תהליך ההפשרה. הקפאת זרע ועוברים הפכה לשיטה מקובלת, יעילה ומרכזית בטיפולי ההפרייה החוץ גופית.

הקפאת ביציות מאידך נוסתה בעבר, אולם נכשלה במשך שנים רבות בשל העובדה שתא הביציות הוא תא גדול במיוחד (התא הגדול ביותר בגופה של האישה) ומכיל כמויות גדולות של מים, ולכן בעת הקפאתו נוצרים גבישי קרח ההורסים את התא, אם כי לאחרונה דווח על עלייה בשיעורי ההצלחה.

**מבחינת שיטת ההקפאה** - ניתן להקפיא ביציות למטרות שימור הן על ידי הקפאה איטית והן בשיטת הזיגוג (Vitrification).

- טיפול כימי כטיפול ראשוני לפני ניתוח (טיפול ניאואדג'זונטי) - במצב זה פרק הזמן המתאפשר לשימור פוריות קצר והטיפול מתבצע כאשר הגידול עדיין לא הוסר.

**שיטות לשימור הפוריות****הפרייה ביציות ושימור עוברים**

שימור עוברים בחנקן נוזלי למשך תקופה ארוכה הוכח כשיטה יעילה שנמצאת בשימוש רוטיני בטיפולי פוריות. מומלץ לנשים לעבור טיפולי הפרייה חוץ גופית (IVF) והקפאת עוברים לפני מתן טיפול הפוגע בשחלות, במידת האפשר. לא ניתן ליישם טיפול זה בילדות ובנערות.

אצל נשים לא נשואות משתמשים בזרע של תורם או בן זוג למטרות הפרייה. ניתן לשמור עוברים בהקפאה למשך שנים רבות. על מנת להשיג מספר רב של עוברים לשימור יש צורך במתן טיפולים הורמונליים כדי לגרות את השחלות. הטיפול גורם לעלייה ברמת האסטרוגן בדם, ולכן יש צורך בהתייחסות מיוחדת כאשר מדובר בחולות שסובלות מגידולים סרטניים בשד (או מגידולים אחרים), המושפעים מהורמונים.

לשם כך קיימות תוכניות טיפול מיוחדות לגירוי השחלות כמו מתן טמוקסיפן, החוסם את הקולטנים לאסטרוגן, או טיפול באמצעות פרוטוקול עם מעכבי ארומטאז, המונע עלייה ברמות אסטרוגן בזמן הגירוי השחלתי. נמצא כי תגובת נשים חולות סרטן לגירוי השחלתי ולתוצאות הטיפול אינה שונה מנשים בריאות.

**יתרונות השיטה** - השימוש בשיטה זו נרחב ועד כה נצבר ניסיון רב. אחוזי ההצלחה של שיטה זו תלויים בגיל האישה ובפרמטרים מוכרים אחרים שקשורים לפוריותם של בני הזוג. מעבודות בספרות הרפואית עולה כי בממוצע נשאבות 10-14 ביציות ומוקפאים 5-7 עוברים במחזור טיפול (ראו טבלה 1).

**חסרונות השיטה**

- דחיייה של הטיפול האונקולוגי למשך מספר שבועות, כאשר לעתים, המצב הרפואי של האישה אינו מאפשר את דחיית הטיפול לתקופה כה ממושכת.



דימום לא סדיר בזמן הכימותרפיה, והוא אף משמש למניעת הריון.

חסרונות הטיפול, בעיקר אם הוא ניתן לאורך זמן, קשורים בתופעות כמו חוסר באסטרוגן, גלי חום, יובש בנרתיק המקשה על יחסי מין ודלדול העצם (בדומה לתופעות של גיל המעבר). התרופות בהן נעשה שימוש יקרות, ומאחר שיעילותן עדיין לא הוכחה מעל לכל ספק בעבודות מחקריות, קופות החולים לא תמיד משתתפות בתשלום עבורן, ולעתים קרובות יש צורך באישור מיוחד מטעם קופת החולים למתן תרופה חריגה שאינה נכללת בהתוויות.

ישנה חשיבות רבה למעקב ספציפי לגבי התפקוד השחלתי של המטופלות לאחר סיום הטיפולים כנגד מחלת הסרטן היות שהישנות מחזורי הווסת אינה מבטיחה יכולת פרייה רגילה. המעקב אחר האישה כולל בדיקות דם לקביעת הפרופיל ההורמונלי, מעקב סונוגרפי להדמיית נפח השחלות, פעילות הורמונלית ותגובת רירית הרחם. חשוב לציין כי יש קושי בהערכת התפקוד ההורמונלי בנשים המטופלות בטמוקסיפן.

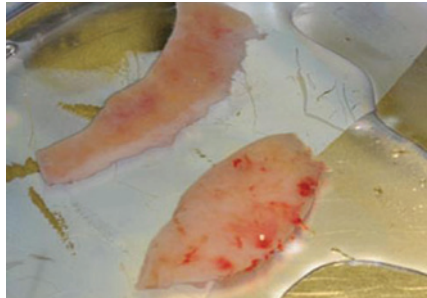
כאשר קיים רצון להרות לאחר סיום הטיפול האונקולוגי נחוצה הערכה של פוטנציאל הפרייה וכן הערכה לגבי מצב בריאותה הכללית של האישה עקב חשיפה לחומרים כימיים שעלולים להשפיע על פעילות הלב, הכליות ומערכות גוף חיוניות אחרות.

כאשר מאובחן כשל שחלתי מוקדם ולא בוצע טיפול משמר פרייה ניתן להציע לאישה הפרייה באמצעות תרומת ביצית (כמפורט להלן).

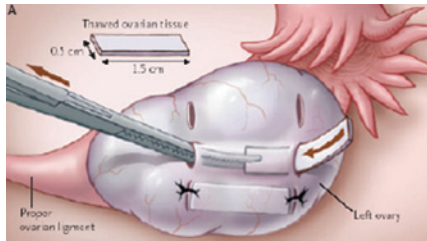
### תרומת ביציות

דרך זו פתוחה בפניהן של כל הנשים שפוריותן נפגעה בעקבות הטיפולים הכימיים או הקרינתיים והן לא ביצעו פעולות לשימור הפרייה, או ששימור הפרייה לא הצליח. ביציות אלו אינן מכילות את החומר הגנטי של מקבלת התרומה, אולם הזרע בו הן מופרות נלקח מבן הזוג והביצית המופרת מוחזרת לרחמה של מקבלת התרומה. המטופלת שקיבלה תרומת ביצית עוברת את כל שלבי ההריון ויולדת את הילד.

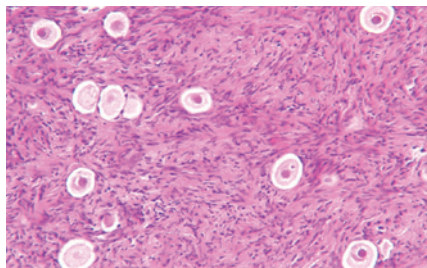
### שימור פוריות על ידי הקפאת רקמת שחלה:



פיסת רקמת שחלה שהופשרה לקראת השתלה



טכניקת השתלת שחלה



בדיקה היסטולוגית של פיסת הרקמה לפני השתלה, מודגמים זקיקים ראשוניים

עשוי להגן על השחלות מפני הפגיעה הנגרמת להן כתוצאה מטיפולים כימיים. עם זאת, עבודות אחרות לא הוכיחו הגנה על השחלות. כיום מתבצע מחקר שמטרתו לבדוק יעילות תוספת של הורמון GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) לטיפול האונקולוגי בקרב חולות סרטן השד. דרושים מחקרים נוספים על מנת לקבוע אם ניתן להשיג הגנה על השחלות על ידי דיכוי הפעילות השחלתית בזמן חשיפה לכימותרפיה.

הטיפול ניתן באמצעות זריקות שונות כמו זולדקס (Zoladex) או דקפפטיל (Decapeptyl) מידי חודש ועדיף להתחיל אותו לפני התחלת הטיפול הכימי. הטיפול מונע דימום מוגבר או

החולים תל השומר, הוקפאו עד היום למעלה מ-500 רקמות שנלקחו מחולות סרטן, הושתלו 14 שחלות בחזרה, 9 הריונות הושגו ובשלב זה נולדו 6 תינוקות בריאים הודות להליך זה.

### יתרונות השיטה

- ניתן לבצע ניתוח זה ללא דיחוי וללא צורך להתחשב במחזור ההורמונלי (הטבעי) של האישה.
- ניתן להתחיל את הטיפול האונקולוגי מספר ימים לאחר הניתוח. כמו כן אפשר לבצע טיפול זה גם בנשים שטופלו לאחרונה באמצעות כימותרפיה.
- תהליך זה של הקפאת שחלה, מתאים גם לנערות שאינן נשואות ואפילו לילדות שטרם קיבלו מחזור ווסת ראשון.

### חסרונות השיטה

- יש צורך בהרדמה ובניתוח לפרוסקופי, לכן חובה להתיעץ עם הרופא המטפל ועם הרופא המרדים לפני ביצוע התהליך בקשר לסיכונים הכרוכים בניתוח.
- עד כה דווח על מספר לא רב של הריונות כתוצאה מפרוצדורה זו ולכן השתלת רקמת שחלה מוגדרת כפעולה ניסיונית.
- יש לוודא, לפני תחילת הטיפול, שהמטופלת נבדקה בבדיקות מתאימות על מנת להפחית את הסיכון בהחזרת תאים סרטניים לגוף האישה עם השתלת הרקמה שנלקחה מגופה.

עד כה שיטה זו, על יתרונותיה וחסרונותיה, הוצעה לנשים אצלן הסיכון לאובדן הפוריות משמעותי, כמו למשל לפני טיפולי השחלות מח עצם או לפני מתן טיפול אגרסיבי. לאחרונה, בעקבות הצלחות המשמעותיות שנצפו לאחר השתלת רקמת שחלה בנשים בכלל, ובחולות סרטן שד בפרט, הקפאת רקמת השחלה לשימור פוריות מוצעת כיום לחולות סרטן שד. יש לשקול בדיקת נשאות ל-BCRA במשפחת החולה, עקב סיכון מוגבר לסרטן שחלה.

### דיכוי שחלתי בזמן טיפולים כימיים

קיימות עבודות בספרות המקצועית המעידות כי דיכוי פעילות השחלה בזמן טיפולים כימיים



בשוק הישראלי - יש צורך להתייעץ לגביהם עם רופא הנשים המטפל.

### סיכום

רבע מכלל הנשים המאובחנות בסרטן שד הן צעירות מגיל 50, מתוכן כ-12% בגיל הפוריות. האבחנה של סרטן השד מעוררת בקרב הנשים שחלו, תגובות שונות. למרות הרגשות הקשים הנלווים לאבחנה ולטיפולים, נשים רבות מדווחות גם על תחושות חיוביות של הכרה מחודשת בערך העצמי, תוך כדי התמודדות במחלה וגיוס כוחות ל'לחימה' בה, מעבר לתחושות החרדה והדיכאון המובנות מאליהן. סרטן שד בגיל צעיר מציב לאישה שחלתה במחלה זו, אתגרים ייחודיים, כאשר במרכזם עומד האתגר של שימור התפקיד האימהי, התאמתו למציאות החדשה והתמודדות האישה עם ילדיה.

נשים רבות משנות את השקפת עולמן על החיים עם קבלת האבחנה: מטרות, סדר עדיפויות, התייחסות לדברים שבעבר נראו בלתי משמעותיים, זוכים עתה להיבט חדש מזווית ראייה שונה. אמונה דתית והגשמה עצמית יכולים אף הם לבוא לידי ביטוי לאחר המחלה.

לאור מורכבות ההשלכות של סרטן השד על החולות, והשפעות הטיפולים הכרוכים במחלה זו - יש ללוות את האישה בכל שלבי המחלה ולבצע מעקב אחריה על ידי צוות רב-תחומי אשר יחד ולחוד, ייתן מענה למגוון הנושאים העולים במהלך ההתמודדות שלה עם מחלתה. במרכז הרפואי ע"ש שיבא קיים מרכז הנותן מענה למכלול הנושאים, תוך שיתוף פעולה הדוק בין כירורגים, אונקולוגים, גנטיקאים, צוות סיעודי ורופאי נשים המתמחים בשימור פוריות ובריאות האישה. המרכז מלווה את האישה החל משלב האבחנה והטיפול וכלה במעקב אחריה לאורך שנים, כשהמטרה העומדת לנגד עיניהם של העושים במלאכה היא, שמירה על בריאות האישה מחד ועל איכות חייה מאידך.

עבור מרבית הנשים מסמל מחזור ווסת סדיר נשיות וגיל צעיר - מכאן שהפסקה מוקדמת של הווסת עלולה לעורר חששות, הן ביחס למראה החיצוני והן ביחס לתחושות הפנימיות. מעבר להשלכות הנפשיות, בעקבות הפסקת הווסת עלולות נשים אלו לחוות תופעות פיזיות כמו גלי חום וקושי בקיום יחסי מין בשל יובש בנרתיק. בטווח הרחוק, הסיכון לירידה מהירה בצפיפות העצם (אוסטאופורוזיס) עולה, וכן עלולות להיווצר תופעות קרדיווסקולריות.

טיפול הורמונלי חלופי מהווה מענה טוב למרבית הבעיות הללו אולם טיפול זה לא ניתן בדרך כלל לחולות סרטן שד. לעתים התרופות הניתנות כטיפול משלים במחלה כמו למשל טמוקסיפן, מגבירות את תסמיני גיל המעבר השונים כגון גלי חום. קיימים טיפולים אחרים, לא הורמונליים, היכולים להקל על חלק מהתסמינים ולכן חשוב להתייעץ עם הרופא המטפל.

### אמצעי מניעה בנשים שחלו בסרטן שד

במקרים רבים בעבר היווה סרטן השד התווית נגד לנטילת גלולות. על מנת למנוע הריון, מומלץ להשתמש באמצעי מניעה חוצץ כמו קונדום או לחילופין ניתן להחדיר למשך מספר שנים התקן תוך רחמי שאינו מכיל הורמונים. בטיחות התקן תוך רחמי המפריש פרוגסטרון עדיין שנויה במחלוקת, ולכן מומלץ להימנע מהשימוש בהתקנים אלה.

### מעקב צוואר רחם

בעקבות הטיפולים הכימיים המערכת החיסונית נחלשת, ולכן נצפית שכיחות מוגברת של זיהומים עקשניים, העלולה להמשיך שנים רבות לאחר סיום הטיפולים. בקרב נשים רבות נמצאו שינויים בצוואר הרחם וזיהומים ויראליים כמו הרפס וקונדילומה. מסיבות אלה מומלץ להקפיד על ביקורת תקופתית אצל רופא הנשים ולבצע בדיקות צוואר הרחם (פאפ) אחת לשנה. בנוסף מומלץ לקבוצת נשים זו להתחסן נגד וירוס הפפילומה. קיימים שני תכשירים כיום

הכנת הרחם לתרומת הביצית נעשית, על ידי טיפול הורמונלי, והוא כרוך במתן תכשירי אסטרוגן. בישראל קיים כיום קושי בהשגת ביציות מתורמות, ולכן רוב הביציות נתרמות על ידי נשים ממדינות אחרות, והן מיובאות לישראל.

### אבחון גנטי טרום-הרשתי (PGD) בנשים נשאיות מוטציה BRCA-ל

נשים נשאיות, חולות או בריאות, יכולות היום לתכנן הריון בו יולד להן ילד שאינו נושא את הגן הפגום, המעלה את הסיכון לחלות בסרטן השד. כך ניתן לנתק את השרשרת הגנטית של מחלת הסרטן במשפחה ולא להעבירה לדור הבא. דבר זה מתאפשר באמצעות טכנולוגיה הנקראת אבחון טרום-הרשתי. אבחון זה דורש ביצוע מחזור הפריה חוץ-גופית על כל הכרוך בו. לאחר ההפריה מתבצע במעבדה אבחון גנטי לכל אחד מהעוברים לפני ההחזרה. בסימום של תהליך זה, מוחזרים לרחם האישה רק העוברים המאובחנים ככאלה שאינם נושאים את הגן הפגום. שיעור ההצלחה בטיפולים אלה נמוך מעט משיעורי ההצלחה בטיפולי הפרייה ללא האבחון. יצוין כי בשלב זה טיפולים אלה אינם מאושרים באופן גורף על ידי קופות החולים, כך שלעיתים המימון לתהליך זה ייעשה על ידי המטופלים.



מימין: ביצית בשלה. משמאל: עובר בן 3 ימים - לפני הקפאה לשימור פוריות

### אל-ווסת מוקדמת

פעמים רבות מחזור הווסת נפסק כתוצאה מטיפולים כימותרפיים או טיפולים הורמונליים. הפסקת ווסת בטרם עת, בעיקר אצל נשים צעירות, עלולה להוסיף למצוקה הנפשית והגופנית הקיימת בעקבות האבחנה והטיפול.



## טבלאות

### טבלה מס. 1:

#### תוצאות הקפאת ביציות ועוברים בחולות סרטן לפני התחלת טיפול אונקולוגי

מאמר	מספר ביציות	מספר עוברים
Oktay 2005	12.3	5.3
Knopman 2009	14 ± 9	
Quintero 2010	13	7.4
Robertson 2010	12 ± 8	6 ± 5
Lawrenz 2011	11.6 ± 7.7	7
Domingo 2012	10.5	
Meirow 2012	11	7.1
<35>35	9.2	6

### טבלה מס. 2:

#### שיעור הישנות סרטן שד בנשים שהרו לאחר החלמה. המחקרים מראים כי אין עליה בסיכון לחזרת המחלה לאחר הריון

#### The risk of breast cancer recurrence in patients who conceive and deliver after recovery

Case Control Studies			
Reference	No. cases	No. controls	Recurrence Risk
Mignot 1986	68	136	Not increased
Sankila 1994	91	471	Not increased
Velentgas 1999	53	265	Not increased
Gelber 2001	94	188	Reduced
Ives 2007	62		Reduced
Cohort Studies			
Kroman 1997	5725		Reduced
Muller 2003	3223		Not increased

## טיפולים לשימור והשגת פוריות בנשים החולות במחלת סרטן

הערות	הגדרה	סוג טיפול
השיטה בה נצבר הניסיון הרב ביותר. יש צורך בגירוי שחלתי (כשבועיים מתחילת המחזור החודשי). כן נדרשת התייחסות מיוחדת לנשים עם גידולים התלויים בהורמונים, ויש צורך בזרע מבן זוג או מתורם.	שאיבת ביציות, הפריית מבחנה, הקפאת עוברים לצורך החזרה לרחם בעתיד.	הקפאת עוברים
שיעור הצלחה נמוך מהקפאת עוברים, אין צורך בזרע להפרייה. הגירוי השחלתי זהה לגירוי שנגרם מהקפאת עוברים.	שאיבת ביציות, הקפאת ביציות לא מופרות להפשרה והפרייה בעתיד	הקפאת ביציות
שיטה בה ניתן להשיג את הביציות משאיבה ללא גירוי שחלתי. לאחר הבשלת הביציות במעבדה ניתן להפרותן ולהקפיא אותן, או להקפיא את הביציות הבשלות. סיכויי ההצלחה בשימור פוריות בשיטה זו, נמוכים משמעותית.	שאיבת ביציות ללא גירוי שחלתי, הבשלתן בתנאי מעבדה.	ביציות לא בשלות
ניתוח לפרוסקופי, ניתן להתחיל את הטיפולים מיד לאחר הפעולה. הטיפול מתאים גם לילדות ולנערות. ניתן לבצעו לאחר התחלת טיפול כימי. יש לשלול קיום תאי סרטן ברקמה לפני ההשתלה.	ניתוח במהלכו נלקח מקטע מהשחלה לצורך הקפאה, הפשרה והשתלה חוזרת לגוף האישה לאחר טיפול במחלת הסרטן על מנת לאפשר פרייה.	הקפאת רקמת שחלה
תהליך המתאים לנשים שלא שימרו פרייה, השחלות שלהן נפגעו אך הרחם לא. האישה נושאת את ההריון ויולדת את ילדה. הזרע נלקח מבן הזוג וההרכב הגנטי הוא של תורמת הביצית. לפני ביצוע התהליך יש לעגן אותו בהסכם חתום מול התורמת.	נשים ששחלותיהן אינן פעילות לאחר הטיפולים, יכולות לקבל ביציות מתורמת. הביציות יופרו עם זרע בן הזוג (או התורם) והעוברים יוחזרו לרחם המטופלת.	תרומת ביציות
מתאים לאישה שאינה יכולה לשאת הריון לאחר טיפולים בסרטן. שאיבת ביציות והפרייה חוץ גופית עם זרע של בן הזוג, החזרת העוברים לרחם הפונדקאית על מנת שתהרה, תישא את ההריון ותלד. יש צורך לעגן הליך זה בהסכם חתום מול הפונדקאית.	הביציות יישאבו מנשים ששחלותיהן לא נפגעו אך הן אינן יכולות לשאת בגופן הריון. הביציות יופרו במחזור הפרייה חוץ גופית עם זרע בן הזוג והעוברים יוחזרו לרחם הפונדקאית על מנת שתישא את ההריון עד ללידה, אז יימסר הילוד לאם.	פונדקאות



# חתימות גנומיות ככלי עזר לקבלת החלטות טיפוליות בסרטן שד מוקדם

ד"ר נועה אפרת (בן-ברוך)

מנהלת המכון האונקולוגי, המרכז הרפואי קפלן, רחובות

## מבוא

מדי שנה מאובחנות בישראל כ-4,000 נשים שחלו בסרטן השד. מרבית הגידולים מאובחנים בשלב מוקדם, קרי סרטן שד ללא גרורות המודגמות באברים מרוחקים, כאשר אצל חלק ניכר מהנשים שאובחנו לראשונה, הגידול מוגבל רק לשד, ללא פיזור לבלוטות לימפה אזוריות.

למרות האיבחון המוקדם, כ-30% מנשים אלו יפתחו עם הזמן גרורות באברים מרוחקים, כלומר, כבר בזמן האיבחון קיימת מחלה מיקרו-גרורתית שאינה ניתנת לאיבחון.

טיפולים סיסטמיים, כגון טיפולים כימיים, הורמונליים וביולוגיים, הוכחו כיעילים בהפחתת הסיכון להופעת גרורות בעתיד, ובהגברת סיכויי הריפוי לאחר איבחון מוקדם של סרטן השד.

לפני קבלת ההחלטה על סוג הטיפול, עלינו להתייחס למספר שאלות עקרוניות:

1. מדד פרוגנוסטי - הערכת הסיכון להישנות מחלה עם עדות לקיומן של גרורות מרוחקות, או בחינת מאפייני הגידול הספציפי, שייטעו להעריך את הסיכון להישנות מחלה גרורתית או מקומית.
2. מדד פרדיקטיבי - הערכת יעילותם של מרכיבי הטיפול השונים בהפחתת הסיכון להישנות המחלה, או בחינת מאפייני הגידול הספציפי שייטעו להעריך את סוג הטיפול עם הסיכוי המשמעותי ביותר להועיל למטופלת ולשפר את מצבה.

הדילמה הכרוכה בשאלות אלה מתייחסת לכך, שמצד אחד, טיפול סיסטמי שאין בו צורך או תועלת, הוא מיותר. מאידך, איננו מעוניינים למנוע טיפול העשוי להועיל לחולות עם סיכון מוגבר להישנות המחלה.

עד לאחרונה, קביעת מדדים פרוגנוסטיים נשענה על מדדים אנטומיים, כגון גודל הגידול ומידת המעורבות של קשריות הלימפה האזוריות, וכן על מאפיינים היסטופתולוגיים כגון מידת ביטויים של קולטנים להורמונים (ER - Estrogen Receptor, PgR-Progesterone Receptor) או ל-HER2/neu בתאי הגידול, קצב חלוקת התאים (ki67) ודרגת ההתמיינות ההיסטולוגית.

בנוסף להערכת הסיכון ולהישנותה של מחלה עם גרורות מרוחקות (מדד פרוגנוסטי), חלקם של מדדים אלה מוסיפים גם אינפורמציה לגבי יעילותו של טיפול משלים על ידי טיפול הורמונלי (כמו מידת הביטוי של ER ו-PgR) או טיפול נוגד HER2 (מידת ביטוי של HER2 או FISH - מדד פרדיקטיבי).

ניתן לחלק את כל גידולי השד לארבע קבוצות עיקריות. ההמלצות הטיפוליות תואמות את המאפיינים הביולוגיים של הגידול, כפי שמודגם בטבלה מס' 1 (המופיעה בהמשך המאמר).

הצורך באפיון פרטני וספציפי יותר של סרטן שד בבחינת "כל מקרה לגופו", נובע מהחלטות טיפוליות שהתבססו על תוצאות מחקרים

באוכלוסיות הומוגניות לכאורה, אך אלה היו למעשה הטרוגניות לחלוטין. המהלך הקליני בקרב נשים עם סרטן שד שהיה לכאורה זהה במאפייניו, היה למעשה שונה לחלוטין.

אופי הטיפול הסיסטמי המשלים אצל חלק מהחולות הוא מובנה, ונובע מהאפיון הביולוגי של הגידול. כך למשל, כמעט לכל החולות בסרטן שד עם HER2 חיובי, יינתן טיפול כימי משלים הכולל טיפול נוגד HER2, ואילו לחולות ללא ביטוי קולטנים ל-HER2 יינתן טיפול כימי משלים בלבד.

הצורך באפיון פרטני יותר בולט בעיקר בקרב נשים עם סרטן שד בעל קולטנים חיוביים להורמונים ו-HER2 שלילי, המהוות את החלק הארי (כ-70%) של חולות המאובחנות עם סרטן שד מוקדם.

הסיכון להישנות בקבוצה זו נמצא על ספקטרום נרחב מאד, כאשר לחלק מהחולות סיכויי החלמה מצויינים, ולחלקן סיכויי החלמה נמוכים הרבה יותר.

נעשה אפיון פרטני של הגידול על מנת לסייע לרופאים המטפלים להחליט על הטיפול הסיסטמי המשלים, כאשר הסוגיות המרכזיות

## טבלה מס. 1: שיעור היארעות סגולי לגיל של התחלואה בסרטן השד בנשים בנות 20-44 בישראל לפי שנה וקבוצת אוכלוסייה

	קולטנים חיוביים	קולטנים שליליים
HER2 חיובי	טיפול כימי טיפול נוגד HER2 טיפול הורמונלי	טיפול כימי טיפול נוגד HER2
HER2 שלילי	טיפול הורמונלי טיפול כימי	טיפול כימי



**טבלה מס. 2:**

העומדות על הפרק הן:

1. מהי רמת הסיכון להישנות מרוחקת.
2. האם צריך לטפל בחולה באמצעות כל מרכיבי הטיפול הסיסטמי.

לצורך זה פותחו מספר בדיקות של חתימות גנומיות הבודקות מספר רב של גנים, במטרה לאפיין סרטן שד מוקדם. מרבית הבדיקות פותחו ועברו ולידציה ככלי פרוגנוסטי בלבד באוכלוסיית החולות השכיחה והמורכבת ביותר, קרי, חולות עם סרטן שד שלו קולטנים חיוביים ו-HER2 שלילי.

חלק מהבדיקות שעברו תהליך ולידציה הפכו לכלי פרוגנוסטי ופרדיקטיבי, וכך מעבר להערכת הסיכון להישנות, נוסף מרכיב של הערכת התועלת של מרכיבי הטיפול השונים בשיפור סיכויי ההחלמה.

בנוסף, השימוש בבדיקות ככלי פרוגנוסטי יכול לסייע לרופאים המטפלים להחליט האם יש צורך טיפולי, אך אינו עוזר באופן מבוקר בהחלטה לגבי סוג הטיפול המומלץ.

השימוש בבדיקות הכוללות בתוכן גם מרכיב פרדיקטיבי מסייע להחליט האם יש צורך בטיפול, ובנוסף עוזר להחליט על מרכיבי הטיפול כמו למשל, האם המטופלת תקבל טיפול כימי בנוסף לטיפול ההורמונלי.

**סוגי החתימות הגנומיות הקיימות**

בטבלה המצורפת [1] מצויינות מספר חתימות גנומיות שעברו פיתוח מעבדתי וקליני ופורסמו בספרות (Peer Review). קיימות כיום ארבע בדיקות הזמינות באופן מסחרי: אונקוטיפ (Oncotype DX) שפותחה על ידי Health Genomic, ממפרנט (MammaPrint) שפותחה על ידי Agendia, בדיקת פרוסיגנה (Prosigna) המבוססת על החותם של PAM 50 ובדיקת אנדופרדיקט (EndoPredict) (טבלאות מס. 2, 3).

ראוי לציין כי פיתוח הבדיקות ולידציית [תיקוף] האלגוריתמים בוצעו על דגימות קיימות מבנק רקמות או מתוך מחקרים קיימים שכללו

Commercially Available Molecular Tests				
	70 gene signature (MammaPrint®) §	21 gene Recurrence score (Oncotype DX®) §	8 gene signature (Endopredict®) §	PAM 50 (Prosigna®) §
<b>Provider</b>	Agendia	Genomic Health	Sividon	NanoString
<b>Type of assay</b>	70-gene assay	21-gene recurrence score	11-gene assay	50-gene assay
<b>Type of tissue</b>	fresh frozen (technical validation for FFPE available)	FFPE	FFPE	FFPE
<b>Technique</b>	Microarrays for RNA	qRT-PCR	q-RT-PCR	qRT-PCR
<b>Central lab</b>	Yes	yes	no	no
<b>Indication and population studied</b>	prognostic N0-1, <61 Jahre	prognostic N0-1 ER+ endocrine treated	prognostic (pre-) postmenopausal N0-1 ER+ HER2-endocrine treated	prognostic postmenopausal N0-1 ER+ HER2-endocrine treated
<b>Clinical Validation</b>	yes	yes	yes	yes
<b>Registration</b>	FDA clearance as "In Vitro Diagnostic Multivariate Index Assay (IVDMA)"	Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) + College of American Pathologists (CAP)-accredited ref lab	CE-Mark	FDA 510(k) Clearance

§ Validated clinical data only available for this assay

AGO. Prognostic and Predictive Factors. Guidelines of the AGO Breast Committee. 2014 Apr 21. Available from: www.ago-online.de/en/guidelines-mamma/march-2014 [1]

**טבלה מס. 3:**

Commercially Available Molecular Tests				
	70 gene signature (MammaPrint®) §	21 gene Recurrence score (Oncotype DX®) §	8 gene signature (Endopredict®) §	PAM 50 (Prosigna®) §
<b>Prognosis after 5 yrs (late recurrences)</b>	not separately shown	No	yes	yes
<b>Predictive impact (chemotherapy benefit)</b>	poorly validated	yes *	not shown	not shown
<b>Prospective-retrospective evidence (% of recruited patients)</b>	Multicenter validation	NSABP B-14 (14%) NSABP B-20 (28%) ECOG 9127 SWOG 8814 (40%) ATAC (30%)	ABCSG 6 (19%) ABCSG 8 (36%)	MA.12 (59%) MA.5 (66%) ABCSG 8 (44%) ATAC (16%)
<b>Prospective evidence (pending)</b>	MINDACT (completed)	TAILORx (n0, completed) RxPONDER (n1, ongoing)	-	-

§ Validated clinical data only available for this assay  
\* Trial performed before HER2 testing, HER2 positive patients may have been included

AGO. Prognostic and Predictive Factors. Guidelines of the AGO Breast Committee. 2014 Apr 21. Available from: www.ago-online.de/en/guidelines-mamma/march-2014 [1]





הבסיס לבדיקת פרוסיגנה. בבדיקה זו נמדד ביטויים של 50 גנים (46 גנים בבדיקה המסחרית) המשמשים לסיווג הגידול לתתי הסוגים השונים, בשילוב עם גודל הגידול ומדד פרוליפריציה משמשים לקביעת מידת הסיכון להישנות המחלה (RRO - Risk of Recurrence Score). בבדיקה זו פותחה עבור נשים בגיל המעבר עם סרטן שד מוקדם (שלב 1 או 2) שלו קולטנים חיוביים ו-HER2 שלילי, ללא מעורבות קשירות או עם מעורבות של 1-3 קשירות, המקבלות טיפול הורמונלי משלים.

אלגוריתם פרוגנוסטי זה נבדק בשני מחקרים: במחקר אחד (ATAC) טופלו חולות סרטן שד מוקדם על ידי טמוקסיפן (Tamoxifen) או אנסטרוזול (Anastrozole), ובמחקר השני (ABCSG8) טופלו החולות, אף הן עם סרטן שד מוקדם, באמצעות טמוקסיפן בלבד או על ידי טמוקסיפן בשילוב אנסטרוזול.

מדד ה-ROR (שם מסחרי: Prosigna Score) מסווג את החולות לשלוש קבוצות פרוגנוסטיות שונות להערכת מידת הסיכון

מרוחקות תוך 10 שנים ללא כל טיפול סיסטמי. ראוי לציין כי אוכלוסיית החולות עליהן התבסס פיתוח בדיקה זו אינה מאפיינת את מרבית חולות סרטן השד, שכן כ-80% מהחולות מאובחנות לאחר גיל 50. בנוסף, שלושת הגנים החשובים ביותר בסרטן שד (המקודדים ל-HER2, PR, ER) - אינם נכללים בין 70 הגנים הנבדקים בבדיקת ממה פרינט. מסיבה זו פותחו בדיקות נוספת של חברת אגנדיה, בהן בלופרינט (Blue Print) וטרנטפרינט (TargetPrint) המסווגות את גידולי השד לפי תתי סוגים (Basal-Like, Luminal, HER2), ומסייעות בהערכת מידת הביטוי של הקולטנים ו-HER2.

### בדיקת פרוסיגנה המבוססת על החותם PAM 50 (Prosigna Score)

ניתן לסווג סרטן שד חודרני לארבע קבוצות ביולוגיות עיקריות על סמך הגנים המבוטאים בתאים: לומינל A, לומינל B, HER2-enriched, ו-Basal-Like. אחת מצורות הסיווג לקבוצות אלו מבוצעת על ידי RT-PCR, ומהווה את

נתונים לגבי אפיון החולות, סוגי הטיפול ואחוזי ההישנות. אתרכז בשלוש הבדיקות העיקריות המתבצעות גם בישראל [2].

### בדיקת ממהפרינט (MammaPrint)

בדיקת ממהפרינט [3] ניתנת לביצוע על רקמה טריה או קפואה, וכן על רקמה שעברה שיקוע בפרפין. בבדיקה זו פותחה על סמך אפיון מולקולרי של גידולים שנלקחו לצורך הבדיקה מקבוצה קטנה של חולות צעירות יחסית (פחות מ-55), שחלו בסרטן שד בשלב מוקדם ללא גרורות בקשירות.

חולות אלו לא קיבלו טיפול סיסטמי כלשהו לאחר הניתוח, והמעקב אחריהן נמשך לפחות 5 שנים. בקרב החולות שנבדקו נמצאה מעורבות מבחינת קולטנים להורמונים ו-HER2.

למעלה מ-25,000 גנים נסרקו, מתוכם נבחרו 70 גנים שביטויים היווה את ההבדל המשמעותי ביותר לגבי הסיכון להישנות סרטן השד עם גרורות מרוחקות.

תשובת הבדיקה מהווה מדד אבסולוטי בעזרתו ניתן לקבוע האם הסיכון להישנות המחלה (בצורת גרורות מרוחקות) בטווח של 5 שנים מהאיבחון נמוך או גבוה - זאת למרות שהתוצאה עצמה היא בגדר מדד רציף [3].

מחקרי הוולידציה כללו בחלקם גם חולות מהקבוצה שלפיה פותחה הבדיקה, וגם הם בוצעו בקרב קבוצת חולות צעירות, שלהן מעורבות של קולטנים להורמונים ו-HER2, ומעורבות קשירות.

ניתן להשתמש בבדיקה הזו בחולות עם סרטן שד מוקדם (שלב 1 או 2) ללא מעורבות של קשירות לימפה וללא תלות במידת ביטוי קולטנים להורמונים.

תוצאה של סיכון נמוך (Low Risk) משמעותה: לחולה סיכון של כ-10% לפתח גרורות מרוחקות תוך 10 שנים ללא כל טיפול סיסטמי. תוצאה של סיכון גבוה (High Risk) משמעותה: לחולה סיכון של כ-30% לפתח גרורות

#### טבלה מס. 4:

DRFS by Risk Group for Node-Negative Patients

Risk Group	Number of Patients (%)	Number of Events Through 10 Years	Estimated Percent Without Recurrence at 10 years
Low	487 (47%)	15	96.6% [94.4%-97.9%]
Intermediate	335 (32%)	28	90.4% [86.3%-93.3%]
High	225 (21%)	32	84.3% [78.4%-88.6%]
Total	1,047 (100%)	75	

NanoString Technologies Inc. Prosigna™ Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay [Package Insert]. Seattle, WA: NanoString Technologies, Inc; 2013. [5]

#### טבלה מס. 5:

DRFS by Risk Group for Node-Positive (1-3 nodes) Patients

Risk Group	Number of Patients (%)	Number of Events Through 10 Years	Estimated Percent Without Distant Recurrence at 10 years [95% CI]
Low	158 (41%)	7	94.2% [88.1%-97.2%]
High	224 (59%)	46	75.8% [68.9%-81.4%]
Total	382 (100%)	53	

NanoString Technologies Inc. Prosigna™ Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay [Package Insert]. Seattle, WA: NanoString Technologies, Inc; 2013. [5]



מרוחקות. תשובה פרוספקטיבית מהימנה, תעזור לחדד את הצורך במתן טיפול כימי, ואולי אף לצמצם במידה ניכרת את מספר הנשים המקבלות טיפול כימי משלים.

מחקר MINDACT בודק את מידת ההתאמה בין בדיקת ממה פרינט לבין הערכת הישנות המחלה בתוכנה המכונה Adjuvant בקרב חולות סרטן שד מוקדם ללא מעורבות קשריות. נכללו בו חולות עם קולטנים חיוביים או שליליים להורמונים ועם HER2 שלילי. במחקר זה הסתיים שלב הגיוס.

### החולות חולקו לשתי קבוצות עיקריות:

1. חולות לגביהן הייתה הסכמה לגבי מידת סיכון ההישנות בין בדיקת ממהפרינט ל-Adjuvanti.
  2. חולות לגביהן הייתה אי הסכמה בהתייחס למידת הסיכון בין בדיקת ממהפרינט ל-Adjuvanti.
- ההחלטה הטיפולית הייתה כדלקמן:
1. חולות עם הסכמה בין שתי הבדיקות (לגבי מידת הסיכון) קיבלו טיפול כימי משלים אם נמצאה רמת סיכון גבוהה, ולא קיבלו טיפול כימי משלים אם רמת הסיכון שלהן נמצאה נמוכה (כל החולות קיבלו גם טיפול הורמונלי אם נמצאו מתאימות).
  2. חולות ללא הסכמה בין שתי הבדיקות עברו רנדומיזציה בין שימוש בממהפרינט על מנת להחליט האם יש צורך בטיפול כימי משלים, או טיפול אדג'וונטי, לצורך החלטה לגבי נחיצות הטיפול הכימי המשלים (גם חולות אלו קיבלו טיפול הורמונלי לפי מידת התאמתן).

### מחקרים נוספים

במרכזם של שני מחקרים TAILORx ו-RxPONDER [2] ניצבת השאלה מה ערכו של הטיפול הכימי בקרב חולות סרטן שד מוקדם עם קולטנים חיוביים, HER2 שלילי, ו-RS בינוני/נמוך. המחקר עושה שימוש בבדיקת אונקוטיפי ובמדד RS כמדד ראשוני, ויבדוק בנוסף את מדד ROR של בדיקת פרוסיגנה כמדד לאנליזה משנית.

המבטאים את הקולטן לאסטרוגן ללא ביטוי יתר של החלבון HER2, וללא מעורבות של קשריות לימפה. נמצא, כי מידת הסיכון לפתח גרורות מרוחקות בתוך 10 שנים נקבעה בשיעור של 6.8% בקרב קבוצות בעלות רמת סיכון (RS) נמוך (0-18), 14.3% בקבוצת בעלות RS בינוני (19-31) ו-30.5% בקרב נשים עם RS גבוה (למעלה מ-32). נוסף על יעילות הבדיקה כמדד פרוגנוסטי, בדיקת האונקוטיפי נבחנה כמדד פרדיקטיבי במחקר NABSP B-20 [8].

במחקר זה בוצעה השוואה בין נשים עם סרטן שד מוקדם עם קולטנים הורמונליים חיוביים ו-HER2 שלילי, שקיבלו טיפול משלים בטמוקסיפן לבין נשים עם נתונים דומים שקיבלו טיפול משלים באמצעות טמוקסיפן בשילוב עם טיפול כימוטרפי. תועלת משמעותית של טיפול כימוטרפי נצפתה בקרב נשים עם RS גבוה, ואילו בקרב נשים עם רמת סיכון נמוכה לא נצפתה תועלת ממשית מהטיפול זה. בשלב מאוחר יותר של פיתוח בדיקת האונקוטיפי נמצא כי הבדיקה פרדיקטיבית גם ליעילות טיפול כימי משלים בקרב חולות פוסט מנופאוזליות עם 1-3 קשריות גרורות (תוצאות אלה פורסמו במחקר SWOG 8814 כמו כן, במסגרת מחקר אחר [7] (TransATAC), נמצא כי בדיקת האונקוטיפי יעילה כמדד פרוגנוסטי אצל חולות עם סרטן שד מוקדם, עם או בלי מעורבות קשריות שטופלו על ידי מעכבי ארומטז.

### מחקרים פרוספקטיביים

אחת מהנקודות העיקריות בביקורת לגבי פיתוח חותמים מולקולריים היא הסתמכותם על מחקרי עבר, ולפיכך פיתוחם נעדר ולידציה פרוספקטיבית טהורה. בימים אלה נבדקות בדיקות ממה פרינט ואונקוטיפי באופן פרוספקטיבי בשלושה מחקרים רחבי היקף. בשניים מהם הסתיים שלב גיוס המשתתפות, ותוצאותיהם יפורסמו בשנים הקרובות [2]. שלושת המחקרים הללו יבדקו את מידת התועלת של תוספת טיפול כימי אצל חולות עם מידת סיכון נמוכה להתפתחות גרורות

(נמוך, בינוני, גבוה) לפתח גרורות מרוחקות בטווח של עשר שנים מהאיבחון הראשוני לפי Package Insert של בדיקת הפרוסיגנה [5].

טבלה מס' 4 מציינת את מידת הסיכון לפיתוח גרורות מרוחקות בקבוצת חולות ללא גרורות בבלוטות [5]: בקבוצת חולות עם 1-3 גרורות בקשריות, נקבעו שתי רמות סיכון - נמוכה וגבוהה. בפירוט האינדיקציות לבדיקת פרוסיגנה כפי שמופיעות ב-Package Insert ובהרשאת מנהל המזון והתרופות האמריקאי (FDA), נכתב כי בדיקה זו היא פרוגנוסטית בלבד, ואין להשתמש בה לצורך איבחון, ניבוי תגובה לטיפול כימי, או לצורך בחירת הטיפול האופטימלי עבור חולות.

### בדיקת אונקוטיפי (Oncotype DX)

בדיקת האונקוטיפי [6] פותחה עבור נשים עם סרטן שד מוקדם (שלב 1 או 2) עם קולטנים חיוביים ו-HER2 שלילי, ללא מעורבות קשריות. מאוחר יותר נמצא כי בדיקה זו ניתנת לשימוש גם בקרב נשים שלהן מעורבות של 1-3 קשריות [7].

הפיתוח הראשוני התבסס על שלושה מחקרים קליניים בלתי תלויים, שכללו 447 חולות סרטן שד. נסקרו 250 גנים בעלי פוטנציאל להיות סמנים להישנות של סרטן השד, ומתוכם נמצאו 16 גנים הקשורים להישנות של מחלה זו. בנוסף, נבדקים 5 גנים לצורכי בקרת איכות. מדד הישנות (RS - Recurrence Score) הוגדר בעזרת אלגוריתם שכלל מידת ביטויים של גנים נבחרים. מדד זה מסווג את החולות לשלוש רמות סיכון באחוזים לפתח גרורות מרוחקות בטווח של 10 שנים:

1. RS נמוך (0-18)
2. RS בינוני (19-31)
3. RS גבוה (32 ומעלה)

האלגוריתם נבדק באופן רטרופספקטיבי במחקרים פרוספקטיביים אקראיים בהם נכללו קבוצות מחקר גדולות, שעברו מעקב של למעלה מ-15 שנה. המשתתפות היו חולות סרטן שד בשלבים 1 או 2 עם גידולים



## המלצות לשימוש בקווים מנחים בינלאומיים

בשלב זה, הבדיקה היחידה המומלצת לשימוש באופן גורף היא בדיקת אונקוטיפ. בדיקת ממה פרינט מומלצת על ידי ESMO והקווים המנחים של הולנד [9]. שאר הבדיקות אינן מומלצות עדיין במסגרת קווים מנחים. המלצות אלו נכונות לשנה זו (2014) וייתכן שהן ישתנו בשנים הקרובות.

### סיכום

אנו נמצאים בפתחה של תקופה מרתקת וחשובה בנוגע לאפשרויות האבחנתיות והטיפוליות בסרטן השד. הנטיה כיום היא למקד את הצורך הטיפולי למינימום הנדרש, ככל שניתן, ולהמנע ממתן טיפול מקסימלי אם הדבר אפשרי.

לאור האמור לעיל, חותמים מולקולריים מהווים כלי עזר משמעותי בהחלטות הטיפוליות, והם אף יתפסו מקום מרכזי בעתיד, עם קבלת התוצאות של מחקרים פרוספקטיביים המתקיימים כעת.

## טבלה מס. 6:

Table 2: Summary - genomic tests in international guidelines.

	Oncotype DX®	MammaPrint®	Rotterdam Score	PAM50	Mammostrat	IHC 4	EPClin
ASCO 2007 <sup>5</sup>	YES	-	-	-	-	-	-
NCCN 2013 <sup>9</sup>	YES	-	-	-	-	-	-
St. Gallen 2013 <sup>10</sup>	YES	+/-	-	-	-	-	-
ESMO 2013 <sup>11</sup>	YES	YES	-	-	-	-	-
UK(NICE) 2013 <sup>12</sup>	YES	-	-	-	-	-	-
Germany (AGO) 2013 <sup>13</sup>	YES	-	-	-	-	-	YES *
Netherlands 2012 <sup>15</sup>	YES	YES	YES	-	-	-	-

(\* EPClin restricted to postmenopausal women and only for prognosis, not for prediction of chemotherapy response)

Kern P, Rezaei M, Singer C, Kimmig R. Genomic testing in international guidelines. EMJ Oncol. 2013;1:68-74. [9]

הרף לקביעת ה-RS של הטיפול כימי - שנקבע באמצע תחום הביניים. במחקר זה הסתיים שלב הגיוס.

למחקר RxPONDER מגוייסות מטופלות עם מעורבות של 1-3 קשריות, ובו חולקו המטופלות לשתי קבוצות בלבד:

1. חולות עם RS פחות מ-25 עוברות רנדומיזציה בין טיפול הורמונלי בלבד לטיפול כימי וטיפול הורמונלי.
  2. חולות עם RS מעל 25 יקבלו טיפול לפי החלטת הרופא המטפל.
- מחקר זה נמצא עדיין בשלב הגיוס.

למחקר TAILORx גויסו נשים עם סרטן שד ללא מעורבות קשריות. החולות חולקו ל-3 קבוצות:

1. חולות עם RS מתחת ל-11 יקבלו טיפול הורמונלי בלבד.
  2. חולות עם RS מעל 25 יקבלו טיפול כימי בשילוב עם טיפול הורמונלי.
  3. חולות עם RS בין 11 ל-25 עברו רנדומיזציה בין טיפול הורמונלי בלבד לטיפול כימי בשילוב עם טיפול הורמונלי.
- יש לשים לב לשוני בין תחום הביניים בו מידת יעילותו של הטיפול הכימי אינה ברורה, לבין בדיקת אונקוטיפ, בה מורד

## רשימת ספרות

1. AGO. Prognostic and Predictive Factors. Guidelines of the AGO Breast Committee. 2014 Apr 21. Available from: [www.ago-online.de/en/guidelines-mamma/march-2014](http://www.ago-online.de/en/guidelines-mamma/march-2014)
2. Goncalves R, Bose R. Using multigene tests to select treatment for early-stage breast cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2013 Feb 1;11(2):174-82.
3. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. N Engl J Med. 2002 Dec 19;347(25):1999-2009.
4. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. J Clin Oncol 2009 Mar 10;27(8):1160-7.
5. NanoString Technologies Inc: Prosigna™ Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay [Package Insert]. Seattle, WA: NanoString Technologies, Inc; 2013.
6. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. N Engl J Med. 2004 Dec 30;351(27):2817-26.
7. Albain KS, Barlow WE, Shak S, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. Lancet Oncol. 2010 Jan;11(1):55-65.
8. Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol. 2006 Aug 10;24(23): 3726-34.
9. Kern P, Rezaei M, Singer C, Kimmig R. Genomic testing in international guidelines. EMJ Oncol. 2013;1:68-74.



# סרטן השד: משמעות הסיעוד וחיבתו

ד"ר אילנה קדמון, RN<sup>1</sup> לוייה כסלו, M.A., RN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> אחות מומחית, בריאות השד, המרכז הרפואי הדסה עין כרם,

בית הספר לסיעוד על שם הנרייטה סולד של הדסה והאוניברסיטה העברית, ירושלים

<sup>2</sup> אחות ראשית, האגודה למלחמה בסרטן, ויושבת ראש העמותה לקידום הסיעוד האונקולוגי בישראל, גבעתיים

נושא הסיעוד בתחום סרטן השד הפך בשנים האחרונות לאחד התחומים המתפתחים בישראל ובעולם. מדובר בתפקיד מורכב שבמרכזו תמיכה, סיוע וליווי לנשים שחלו במחלה, החל משלב האבחון והטיפול וכלה במעקב שמתבצע אחריו.

## מבוא

סיעוד בתחום סרטן השד הוא נושא מאתגר ומתפתח, הדורש מהאחיות התעדכנות שוטפת, הן בהיבטים הרפואיים של המחלה, והן בהיבטים הנפשיים והחברתיים הקשורים לאבחון המחלה. התערבות סיעודית בתחום זה דורשת כישורים אישיים מגוונים הכוללים יכולות ומיומנויות בינאישיות, כישורים תקשורתיים, הבנת תהליכים הנוגעים לאבחון, טיפול ושיקום - שלבים שונים אותם חווים המטופלת והיקרים לה. תמיכת האחות, מתן מידע וליווי הנשים לאורך כל שלבי המחלה מהווים את הבסיס לקיום התפקיד.

## התפתחויות בעולם

תחום הסיעוד לנשים שחלו בסרטן השד, הפך לראשונה לפני שלושים שנה, לנושא מקצועי בפני עצמו. בשנות השמונים פורסמו בבריטניה מספר מאמרים העוסקים בנושא [1]. בריטניה הייתה אומנם המדינה הראשונה אשר החלה לפתח את התחום הספציפי הזה [2], אולם בהדרגה אומצה גישה זו על ידי מדינות מערביות נוספות, כמו סקנדינביה, הולנד ואוסטרליה, בהן הבינו מקבלי ההחלטות את משמעות הסיעוד וחיבתו בטיפול בנשים שחלו בסרטן השד. לעומת המדינות הללו, בארצות הברית היו אמנם

אחיות מומחיות קליניות בתחומים רבים במשך שנים רבות, אולם רק בשנות התשעים החלו אחיות אלו להתמחות בנושא בריאות השד וליישם אותו בפועל [3-5].

עם השנים גברה המודעות לחשיבות תפקידה של האחות בקרב אנשי המקצוע השותפים לטיפול בחולה. כפועל יוצא מכך הוקמו מרכזי שד בעולם הכוללים צוות מקצועי רב-תחומי, ובכלל זה אחיות מתחום הסיעוד. בין התפקידים של אנשי הצוות ניתן למנות גם את הגדרת מטרות התפקיד ופיתוחו. כך לדוגמה, במרכז הסרטן של בית החולים האקדמי על שם ג'ון הופקינס (בארצות הברית), הצעד הראשון בפיתוח 'תכנית ניווט' (Navigation Program) בתחום סרטן השד היה הקמת ועדת יגיון, שכללה נציגים של בעלי עניין מרכזיים מדיסציפלינות שונות, וחמש נשים מחלימות, ששמשו כיועצות. המטרות שהוגדרו על ידי הוועדה בהקשר לתפקיד האחות המתאמת היו: ליעל את נגישות השירות, להפוך את מרכז השד הרב-תחומי ל'ספק השירות' המועדף עבור המטופלת וליצור מערכת טיפולית חסכונית [2].

## מינוח והגדרת התפקיד

המינוח והגדרת התפקיד הסיעודי בתחום סרטן השד, עברו שינויים במהלך השנים. ניתן לומר שעדיין חסרה אחידות בין המדינות השונות, ואפילו בישראל חסרה שפה אחידה בין המרכזים הרפואיים השונים. בבריטניה, שם נוצר התפקיד כאמור, מכונה האחות Nurse Breast ix Breast Care Nurse Counselor. משמעות התפקיד העיקרי של האחות המומחית מתבטא בעיקר במתן

תמיכה נפשית וייעוץ בתחום בריאות הנפש [6]. בארצות הברית, לעומת זאת, מכונה התפקיד: Advanced Practice Nurse או Nurse Specialist (אחות מומחית). בהקשר הזה מדובר בעיקר על מיומנויות קליניות וידע רפואי [7].

ישנם חוקרים המדברים על ניווט המטופלת על ידי האחיות, כאשר במקרה כזה התואר הוא אחות מנווטת (Nurse Navigator) [8-10]. יש לציין שתפקיד האחיות מתייחס לתהליך ולא להתערבות חד פעמית, לה שותפים עמיתים ממקצועות אחרים מבית החולים ומהקהילה [11].

בישראל במסגרת פורום האחיות לבריאות השד, בליווי האגודה למלחמה בסרטן, הוחלט על המינוח המשלב תפקידים הטמונים בשלושת המונחים שהוזכרו. התפקיד בישראל אמנם מכונה: "אחות מתאמת בריאות השד", אולם מצופה ממנה לעסוק לא רק בתיאום הטיפול, אלא במגוון רחב של תפקידים: להדריך את המטופלת בכל שלבי הטיפול ולתת לה מידע ברור ומימון, להכיל את תחושותיה ומצוקותיה, לתמוך בה מבחינה רגשית, להפנותה לאנשי מקצוע ולגופים רלוונטיים מתחום הפסיכו-אונקולוגיה, הפיזיותרפיה, התזונה, היעוץ המיני, האגודה למלחמה בסרטן ועוד. בנוסף, מצופה מהאחות העוסקת במלאכה, להיות חלק מקבוצת העניין של האחיות המתאמות, ולעסוק בפיתוח התפקיד ובמחקר.

## הכשרה לתפקיד ודרישותיו

התכונות האישיות והקריטריונים הבסיסיים הנדרשים לתפקיד האחות המתאמת, על פי



ובסיכומו נמצא, כי יש צורך להציג את הנושא בפני המועצה הלאומית לאונקולוגיה והאיגוד האונקולוגי, להעביר את המלצות האירופאיות לכל מרכזי השד, להקים ועדה לאומית לליווי מרכזים אלו, להקפיד על בקרת איכות של המרכזים בהתאם להמלצות האירופאיות וחשוב מכל - לעודד הפנייה של נשים עם בעיות בשד, לטיפול ולמעקב במרכזים אשר עומדים בבקרת איכות ובסטנדרטים המקובלים. בין השאר הסקר בדק האם המרכז כולל אנשי צוות שונים. נמצא, כי במרבית המרכזים נמצאת אחות מתאמת שד, כחלק מהצוות התמיכתי.

במהלך השנים, נפתחו בשיתוף האגודה למלחמה בסרטן מרכזי שד נוספים ברוב המרכזים הרפואיים בישראל לרבות בית חולים קפלן ברחובות, מרכז רפואי "לין" בחיפה, בית החולים "גליל מערבי" בנהריה ועוד.

### המצב בישראל ויישום התפקיד

בית החולים הדסה עין כרם היה בית החולים הראשון בישראל שאימץ בשנת 1996, את הגישה החדשה בעולם המערבי, לפיה יש צורך באחות מתאמת שד. תפקיד חלוצי זה, שהתקיים במספר מרכזים רפואיים, נתמך ומומן על ידי האגודה למלחמה בסרטן. עד היום, ישנם מרכזים, שבהם התפקיד נתמך על ידי האגודה למלחמה בסרטן למשך כחמש שנים, עד לקליטתו על ידי המוסד הרפואי עצמו. עם השנים, מרכזים מסוימים הקצו תקנים למימון תפקידים נוספים בתחום סיעוד סרטן השד, בשל יתרונותיו הברורים, מספרן המצומצם של האחיות שהוכשרו לתפקיד (שדורש מיומנויות רבות) ומספרן הגבוה של המטופלות.

ישנם מרכזים רפואיים, בהם האחיות זמינה לנשים בכל שלבי המחלה, הטיפולים והמעקב. לעומת זאת, ישנם מרכזים אחרים בהם ישנה אחות מתאמת בריאות השד בשלב הכירורגי, ואחות נוספת בשלב הטיפולים האונקולוגיים והמעקב. באופן זה נוצר מצב בו חלק מהאחיות פועלות במרכזי השד, סביב האבחנה

התכונות הנדרשות מהאחות המתאמת כוללות: תקשורת בינאישית טובה, יכולת פתרון בעיות, יעילות בניהול זמן, התמודדות עם משימות רבות בו זמנית, חשיבה יצירתית (מבוססת ראיות) ויכולת ייצוג המטופלות מול המערכת.

### עבודה בצוות רב מקצועי במרכזי שד

העבודה במרכז לבריאות השד הפכה ל"צו השעה" בנושא סרטן השד. מרכזי שד רב-תחומיים הוכרו כמקום הנכון, היעיל והמקצועי, המאפשר טיפול הולם ונאות לנשים המאובחנות עם סרטן השד. מרכזי השד אמונים על מתן מגוון שירותים מקצועיים בכל הקשור לאבחון, טיפול ומעקב לנשים. הארגון האירופאי בנושא בריאות השד (Eusoma - European Society of Mastology) פרסם לפני מספר שנים נייר עמדה לקידום הנושא של מרכזי שד [15,13]. בהתאם להמלצותיו, אחות השד תרכז את עבודת הצוות הרב-תחומי ותהווה כתובת ברורה ועקבית לנשים המטופלות במרכז בכל בעיה ושאלה. בנוסף האחיות המתאמת תיתן מענה מקצועי (בתחומי האחריות שלה), תפנה לאנשי מקצוע נוספים ותקשר בינם לבין המטופלות במידת הצורך.

בדומה למדינות המערב, גם בישראל ישנם מרכזי שד רב-תחומיים בהם ניתן למצוא אנשי מקצוע מתחומים שונים (כגון רדילוגים, פתולוגים, כירורגים ואונקולוגים) שהתמחו בסרטן השד. קידום מרכזים אלו נעשה באמצעות שיתוף פעולה בין האגודה למלחמה בסרטן והאגודה למחלות שד.

בשנת 2004, ערכה הקואליציה הישראלית לסרטן השד סקר שבדק האם ישנם מרכזי שד רב-תחומיים במרכזים הרפואיים השונים בישראל. הסקר, שנשלח למנהלי המרכזים והוצג בכינוס האגודה הישראלית לאונקולוגיה ורדיותרפיה, כלל שאלות בכל התחומים של תפקוד מערך השד: הרכב הצוות, הציוד, המשאבים והפעילות השוטפת במרכז. שבעה עשר מרכזים השתתפו בסקר,

ארגון הסרטן האמריקאי (ACS - American Cancer Society) תעודה הם: השכלה בתחום הסיעוד ברמה אקדמאית (רצוי תואר שני), ניסיון קליני בתחום סרטן השד, מיומנויות תקשורת מעולות ויכולת לעמוד במשימות רבות [2]. גם לפי ה-ONS (Oncology Nursing Society) על האחיות המתאמת להפגין ידע רב ומיומנויות רבות, כמפורט בהמשך [10].

ארגון הסיעוד האונקולוגי האירופאי (EONS - European Oncology Nursing Society) שמכיר בחשיבות התפקיד ובצורך לפתח אותו, נערך לבנות תכנית הכשרה עבור אחיות באירופה שיתמחו בסיעוד בתחום סרטן השד. בעקבות דיונים שונים בנושא, בהשתתפות צוות היגוי שמנה נציגות של מספר מדינות (כולל ד"ר אילנה קדמון מישראל) הגדיר הארגון את עמדתו באופן ברור ומדויק: נדרש מהאחות המתאמת ניסיון של חמש שנים לפחות בתחום האונקולוגיה, תואר שני ומעלה בסיעוד עם הכשרה ייחודית בתחום הסיעוד האונקולוגי (דוגמת הקורסים בסיעוד על-בסיסי המתקיימים בישראל). ישנן מספר עבודות שפורסמו בנושא, בהן מפורטים תפקידי האחיות המיומנויות והניסיון הנדרשים ממנה [12]. בישראל, טרם גובשה תכנית ייעודית שתכשיר את האחיות לתפקיד מורכב זה. האחיות המתאמת בישראל עונה על דרישות ה-ONS אשר פורסמו בשנת 2012 [11] בנוגע לתפקידים, למיומנויות ולתחומי הידע הנדרשים ממנה.

לפי המלצה זו, התפקידים הנדרשים מהאחות כוללים: מתן תמיכה רגשית, הדרכת המטופלת, עבודה על פי סטנדרטים מקצועיים, אתיים וחוקיים, סיוע בירוקרטי למטופלות וייצוג מול המערכת הטיפולית, מתן מענה לפניית שלהן בכל הקשור להליך הטיפולי, שיתוף פעולה עם אנשי מקצוע נוספים וסיוע בקבלת החלטות. בנוסף, על האחיות המתאמת לפעול על פי כללי האתיקה (למשל לשמור על סודיות רפואית), לאזן תסמינים מהם סובלת המטופלת ולשפר את איכות חיי החולה ככל שניתן - כל זאת תוך שמירה על ההנחיות מבוססות המחקר והנהלים.



מתן מידע והסברים לגבי הטיפולים, נגישות וזמינות האחות, תמיכה נפשית, תמיכה בקבלת ההחלטות, תיאום הטיפול, הפנייה לגופים או אנשי מקצוע אחרים, ועוד. כך לדוגמה, 87% מהנשים דיווחו על תרומה כללית גבוהה או גבוהה מאד של האחות (לפי מדד מהימנות אלפא קרונברך 0.87). כמעט 90% מהנשים דיווחו כי תזמון הקשר עם האחות היה בדיוק בזמן המתאים עבורן. עוד התברר כי כ-70% מהנשים שהשתתפו במחקר ציינו שהסיוע המעשי היה מספק מאד (אלפא קרונברך 0.88).

בהתייחס לתמיכה הפסיכולוגית, 78% מהנשים דיווחו שהאחות סייעו להן להתמודד עם האבחנה, ואילו 67% ציינו כי האחות עזרו להן לבטא את רגשותיהן ולהתמודד איתן (אלפא קרונברך 0.92). מחקר זה מחזק באופן בולט וחד משמעי את תפקיד האחות מתאמות בריאות השד, כמקור תמיכה חשוב והכרחי לנשים ולבני משפחותיהן בכל שלבי האבחון, הטיפול והמעקב.

אחת העבודות המעניינות שנערכה בשיטת מחקר איכותנית במרכז הרפואי רמב"ם, התמקדה בעיבוד מכתבי התודה ששלחו המטופלות לאחות שטפלה בהם [22]. מעבודה זו אפשר ללמוד כיצד תופסות הנשים את עבודת האחות המתאמת בשלושה היבטים: ההיבט האינסטרומנטלי, ההיבט הקוגניטיבי וההיבט הרגשי.

**בהיבט האינסטרומנטלי** מתייחסות הנשים לסיועה של האחות המתאמת בהתמודדות הנשים עם הגורמים המערכתיים המעורבים בתהליך הטיפול. סיוע זה מתבטא בתיאום הטיפולים, תיווך בין הגורמים הממסדיים השונים תוך ייצוג המטופלות מול המערכת, זירוז הליכים רפואיים ובירוקרטיים וסיוע מעשי ושוטף במהלך כל שלבי הטיפולים.

**בהיבט הקוגניטיבי** ציינו הנשים את האחות כמי שמספקת מידע מקצועי, מהימן וברור לאורך כל התהליך הטיפולי, ובנוסף לכך היא מהווה כתובת נגישה וזמינה לשאלות, דילמות וסוגיות איתן מתמודדות המטופלות. תרומה זו

באונקולוגיה (Nurse Navigator), באמצעות בדיקת שלושה מדדים: איכות חיי המטופלות שחלו בסרטן השד, מידת שביעות רצון מהטיפול ומשך שהותן בבית החולים. קבוצת הניסוי כללה 78 מטופלות אשר פגשו אחות מתאמת במשך שלושה חודשים, ואילו קבוצת הביקורת כללה מספר זהה של מטופלות שלא פגשו אחות כזו. תוצאות המחקר הצביעו על הבדל מובהק בין קבוצת הניסוי ובין קבוצת הביקורת במידת שביעות רצון מהטיפול ( $P < 0.000$ ) ובמשך האשפוז (8.89 לעומת 18 ימי אשפוז במוצע בהתאמה) ( $P < 0.001$ ). מחקר זה מספק עדות לכך, שמודל העבודה המשלב אחות מתאמת יעיל לא רק בהיבט הרגשי של הטיפול, אלא גם חסכוני מאד בהיבט הכלכלי.

### מחקרים שנערכו בישראל בנושא תפקיד האחות המתאמת

בישראל נערכו מספר מחקרים בנושא סיוע סרטן השד, כאשר המחקר העיקרי בתחום נערך על ידי קבוצה של אחיות מתאמות בריאות השד (בתמיכת האגודה למלחמה בסרטן). מטרת המחקר [20] שכלל 344 נשים דוברות עברית או ערבית, והוצג במספר כנסים בינלאומיים, הייתה לבדוק כיצד תופסות נשים שחלו בסרטן שד, את תפקידה של האחות המתאמת בנוגע למספר תחומים, בהתאם להגדרת תפקידה (המאמר התקבל לפרסום בכתב העת Ejon - European Journal of Oncology Nursing), במחקר נעשה שימוש בשאלון שפורסם במחקר אוסטרלי, שבו השתתפו נשים אוסטרליות המתגוררות באזורים מרוחקים, מתוך מטרה להבין מהי ההתנסות שלהן לגבי הקשר עם אחות מתאמת השד [22,4].

המחקר בישראל נערך בשבעה מרכזים רפואיים, ובדק גם הוא באמצעות אותו שאלון שתורגם לעברית והותאם לארץ, את התנסות הנשים עם האחות. באופן כללי, מחקר זה הצביע על תפיסה חיובית מאד של המטופלות בהתייחס לתפקיד האחות המתאמת בכל התחומים שנבדקו, ביניהם:

וההחלטות הכירורגיות, ואחרות מתפקדות כמדריכות, מלוות ויועצות לנשים בשלב האונקולוגי. בתקופה האחרונה ניתן להיווכח בתחילתה של מגמה נוספת, בה מונו אחיות נוספות שתפקידן ללוות את הנשים בשלבים ספציפיים, כמו למשל בזמן בדיקות הדמיה או ייעוץ גנטי (הניתן בבית החולים תל-השומר).

ראוי לציין, שהמלצת האגודה האמריקאית לסרטן (American Cancer Society) לקיים מפגשים של אחיות מתאמות בריאות השד כחלק מתהליך למידה [15] מיושמת כבר שנים רבות בישראל. קבוצת העניין בישראל שהוקמה על ידי האגודה למלחמה בסרטן, מונה כ-40 אחיות שעובדות במרכזים שונים ברחבי הארץ ובשלבים שונים של רצף הטיפול. האחות נפגשות מספר פעמים בשנה (לרוב במשרדי האגודה למלחמה בסרטן), כשלמפגשים אלה מספר מטרות: שיח ודיון בסוגיות משותפות, עדכון ידע בנושאים רלוונטיים, ניסוח ניירות עמדה, קידום הנושא בישראל ועריכת מחקרים. בנוסף, מפגשים אלה מאפשרים לאחיות החדשות להכיר את הנושא מקרוב, ללמוד מעמיתותיהן הוותיקות, להתחבט איתן בשאלות מגוונות, כמו למשל מהות התפקיד, התמודדות עם אדמיניסטרציה, וכן שאלות מקצועיות. במקרים רבים, נערכת חפיפה בין אחיות חדשות לוותיקות, כאשר אלה האחרונות מלוות את החדשות במרכז בו הן עובדות, ועל פי הצורך.

### מחקרים שנערכו בעולם בנושא תפקיד האחות המתאמת

קיימים מחקרים שבדקו את יעילות התפקיד הניתן באמצעות מתן שרות טלפוני לנשים, בעיקר אלו שנמצאות הרחק מהמוסד הרפואי [17,16]. מחקרים אלו הראו שקשר טלפוני בין המטופלות לאחות השד לאחר סיום הטיפולים, משמעותי מאוד ומועיל לנשים. המחקרים על מהות התפקיד סוכם במסגרת מטא אנליזה שנערכה בשנת 2008 [18].

באחד המחקרים ההשוואתיים [19], נבדקה יעילות תפקיד האחות המתאמת



**בניית תכנית הכשרה ייעודית במטרה להמשיך ולפתח תפקיד זה, המשך המחקר בתחום על מנת ללמוד ולהבין כיצד תופסים אנשי הצוות הרב-תחומי את תפקידה של האחות המתאמת, קיום פעילויות הדרכה שוטפות ועדכון הידע של אחיות השד, פיתוח מרכזי שד נוספים ברחבי הארץ ולבסוף - עריכת מחקרים סיעודיים בשיתוף צוות רב-תחומי ממספר מרכזים.**

## סיכום

לאור האמור לעיל עולה כי תפקידה של האחות המתאמת הוא בעל חשיבות רבה הן למטופלת המתמודדת עם סרטן השד והן לקרוביה. בשל כך עולה הצורך בהמשך פיתוח התפקיד בישראל, הדורש התמקדות בכמה נושאים: **ביסוס התפקיד של האחות המומחית בתחום בריאות השד מבחינה רשמית באגף הסיעוד של משרד הבריאות,**

מקנה לנשים תחושת שליטה ושיתוף בקבלת ההחלטות בתהליך הטיפול כולו. **היבט הרגשי** מתברר כי תפקידה של האחות הוא בעל חשיבות עצומה: האחות המתאמת מתוארת כמי שמכילה את מצוקתן הנפשית של הנשים ובני משפחותיהן, מפגינה חום ואמפתיה כלפי המטופלות תוך שמירה על כבודן מחד, ודאגה לשיפור תחושת הרווחה שלהן מאידך.

## רשימת ספרות

1. Amir Z, Scully J, Borrill C. The professional role of breast cancer nurses in multi-disciplinary breast cancer care teams. *Eur J Oncol Nurs*. 2004 Dec;8(4):306-14 .
2. Shockney LD, Haylock PJ, Cantril C. Development of a breast navigation program. *Semin Oncol Nurs*. 2013 May;29(2):97-104.
3. Yarbro CH. International nursing and breast cancer. *Breast J*. 2003 May-Jun;9 Suppl 2:S98-S100.
4. Campbell D et al. Are specialist breast care nurses available to Australian women with breast cancer? *Cancer Nurs*. 2006 Jan-Feb;29(1):43-8.
5. Freeman HP. The history, principles, and future of patient navigation: Commentary. *Semin Oncol Nurs*. 2013 May;29(2):72-5
6. Ambler N et al. Specialist nurse counselor interventions at the time of diagnosis of breast cancer: Comparing 'advocacy' with a conventional approach. *J Adv Nurs*. 1999 Feb;29(2):445-53
7. Friese C et al. Employment of nurse practitioner and physician assistants in breast cancer care. *J Oncol Pract*. 2010 Nov;6(6):312-6
8. Case M. Oncology nurse navigator: Ensuring safe passage. *Clin J Oncol Nurs* 2010;15(1):33-40.
9. Koh C, Nelson J, Cook P. Evaluation of a patient navigation . *Clin J Oncol Nurs*.2010;15(1),41-48.
10. Korber S et al. A breast navigator program: barriers, enhancers, and nursing intervention. *Oncol Nurs Forum*. 2011 Jan;38(1):44-50.
11. Cantril C, Haylock PJ. Patient navigation in the oncology care setting. *Semin Oncol Nurs*. 2013 May;29(2):76-90.
12. Eicher M et al. Training breast care nurses throughout Europe: The EONS post basic curriculum for breast care nursing. *Eur J Cancer*. 2012 Jun;48(9):1257-62
13. EUSOMA. The requirements of a specialist breast unit. *Eur J Cancer* 2000, 36, 2288-2293.
14. Chang J. The impact of a multidisciplinary breast cancer center on recommendations for patient management. *Cancer*. 2001 Apr 1;91(7):1231-7. (15) Esparza A. Patient navigation and the American Cancer Society. *Semin Oncol Nurs*. 2013 May;29(2):91-6.
15. Esparza A. Patient navigation and the American Cancer Society. *Seminars in Oncology Nursing*. 2013; 29(2), 91-96.
16. Dean A, Ahamed D. Assessing the impact of breast cancer telephone helpline. *Cancer Nursing Practice*. 2011;10(5),25-28.
17. Beaver K, Williamson S, Chalmers K. Telephone follow-up after treatment for breast cancer: views and experiences of patients and specialist breast care nurses. *J Clin Nurs*. 2010 Oct;19(19-20):2916-24
18. Cruickshank S et al. Specialist breast care nurses for supportive care of women with breast cancer (review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD005634
19. Lee T et al. Effects of nurse navigators on health outcomes of cancer patients.. *Cancer Nurs*. 2011 Sep-Oct;34(5):376-84
20. Kadmon I et al. Perceptions of Israeli women with breast cancer regarding the role of the breast care nurse throughout all stages of treatment: A multi-center study. *Eur J Oncol Nurs*. Forthcoming 2014.
21. Eley R, Rogers-Clark C, Murray K. "The value of a breast care nurse in supporting rural and remote cancer patients in Queensland". *Cancer Nurs*. 2008 Nov-Dec;31(6):E10-8.
22. Adami H, Zohar H, Rudner Y. "Lighthouse in the dark": role of breast care nurse specialists in Israel. *Nurs Health Sci*. 2011 Dec;13(4):507-13.



# סוגיות בהתמודדות עם סרטן שד: היבטים פסיכו-סוציאליים

ד"ר שלומית פרי

מנהלת השירות לעבודה סוציאלית, מרכז דוידוף, המרכז הרפואי ע"ש רבין-קמפוס בילינסון, פתח תקווה

## מבוא

סרטן השד הינה המחלה הממארת השכיחה ביותר בישראל ובעולם המערבי בכלל. עם זאת, בשנים האחרונות, חלה עלייה במספר הנשים שהחלימו ממחלה זו, הודות לגילוי המוקדם, הגברת המודעות למחלה, ושיפור דרכי הטיפול בה.

מצב זה, בו אחוז המחלימות הולך וגדל בהתמדה, מציב אתגרים חדשים בתחום הפסיכו-אונקולוגיה, הן עבור החוקרים והן עבור אנשי המקצוע המטפלים בחולות: פסיכולוגים, עובדים סוציאליים וכו'. ולכן, בעוד שבעבר התמקדו המחקרים בתקופה שלאחר האבחנה, השאלה המרכזית כיום במחקר העכשווי, מתמקדת בהתמודדות של נשים שחלו בסרטן השד והחלימו ממנו. שאלה זו כוללת נושאים רבים ביניהם: פחד מהישנות המחלה, צמיחה אישית בעקבותיה, גורמי סיכון להתפתחות פסיכו-פתולוגיה, השפעת המחלה על בן הזוג, הזוגיות והאינטימיות וכן השפעתה על ההורות ועל הילדים.

נושא נוסף הנבדק על ידי החוקרים, הוא השפעת הטיפול הכימי על התפקודים הקוגניטיביים, במטרה לנסות ולהבין את תהליך ההתמודדות הפסיכו-סוציאלית בתקופת המחלה ולאבחן נשים ומשפחות שנמצאות במצוקה נפשית בגינה.

סוגיות נוספות במחקרים מתמקדות בנושאים המטרידים חולות רבות, ביניהם שאלת האטיולוגיה (הסיבות והגורמים) של סרטן השד. נשים רבות שחלו מנסות להבין מה הן הסיבות להיווצרות המחלה, וחלקן אף חשות "אחריות" אישית למצבן, העלולה לגרום לתחושת אשמה או לחלופין, לרצון לשינוי.

נוסף על כך ישנן שאלות רבות ביחס לסרטן השד הקשורות לגנטיקה ותורשה - חלק מהחולות חוששות שהן "ורישו" את הסיכון לחלות במחלה לבנותיהן בפרט ולבנות משפחתן בכלל.

בהקשר זה צריך לזכור שלמרות העלייה במספר המחלימות מסרטן השד עדיין ישנן נשים המאובחנות בשלבים מתקדמים של המחלה, או כאלה שגורלן לא שפר עליהן, ומחלתן ממשיכה להתקדם.

מכל האמור לעיל, עולה כי הטיפול באוכלוסייה זו, המהווה חלק מהותי בעבודתם של אנשי המקצוע מתחום הפסיכו-סוציו-אונקולוגיה, דורש סוג אחר של ידע ומיומנות.

## למה חליתי? למה דווקא אני?

השיח הפסיכולוגי מהווה נושא מרכזי בשאלות הקשורות למחלות שונות, ובגורמים להן. בציבור הרחב רווחת הדיעה לפיה מצבי לחץ שונים, בעיקר שליליים, כמו דיכאון או חרדה, מחלישים את המערכת החיסונית ומעלים את הסיכון לסרטן. בניגוד לדיעה זו, החוקרים סבורים כי מצב נפשי אינו משפיע על היווצרות מחלות שונות ביניהן סרטן, אולם מאפייני אישיות שונים משפיעים על אורח החיים, והם עלולים להגביר או להפחית את הסיכון לפתח את מחלת הסרטן.

דוגמה לגישה זו מהווה המחקר שנערך על ידי ג'והנסן [1] בשנת 2012, בו סיכם החוקר את הידוע לנו עד כה לגבי הקשר בין סרטן ונפש, בהתבסס על המחקרים השונים והספרות הרלוונטית. הוא סבור כי מבנה נפשי מסוים, אינו יכול להעלות את הסיכון לסרטן. לעומת

זאת לגורמים נפשיים שונים יכולת להשפיע על אורח החיים כאמור, ובכך לחשוף אותנו לגורמים המעלים סיכון לסרטן כמו למשל עישון, שתיית אלכוהול מרובה, השמנת יתר והיעדר פעילות גופנית.

למרות העובדה שטרם הוכח קשר בין מצב נפשי לסרטן השד, אחת השאלות המרכזיות העולה בחדרי הטיפולים, בהקשר של מחלות כרוניות כמו מחלות לב וסרטן, היא השאלה "למה זה קרה לי?". שאלה זו מקבלת משנה תוקף לאור העובדה כי מחלות זיהומיות רבות ניתנות כיום לטיפול וריפוי, והיא מבטאת את הצורך והרצון להבין מדוע זה קרה, להשיג שליטה במצב, ולהפחית מתחושת אי הוודאות. מסיבות אלה מהווה נושא זה אתגר טיפולי.

## השפעת המחלה על איכות חיים

אבחון סרטן השד ועצם הידיעה על המחלה, גורמים לתחושת פגיעות שעלולה לגרום למצוקה רגשית ואי ודאות. נשים רבות שחלו (בין 7%-45%) מדווחות על דיכאון ו/או חרדה במהלך ששת החודשים הראשונים לאחר האבחנה [2], אך אצל רובן נצפתה הסתגלות טובה בהמשך.

הסו וחבריו [3] כמו חוקרים רבים אחרים, חוזרים ומדגישים כי רוב הנשים שמחלימות מסרטן שד חוזרות לשגרה, ואיכות חייהן טובה לפחות כמו אצל נשים שלא חלו בסרטן, למעט פגיעה קלה בתחומים של תפקוד קוגניטיבי ומצב כלכלי. החוקרים ערכו מחקר אורך פרוספקטיבי שכלל 285 נשים, שחלו בסרטן שד, והשוו אותן לקבוצת ביקורת שכללה נשים שלא חלו. המעקב נמשך בממוצע 12.5 שנים. נמצא כי שנה לאחר האבחון חל שיפור





להתעורר כתוצאה מסממן פיזי שהופיע לפתע ועורר חשד שמא המחלה חזרה, או כתוצאה מגורמים חיצוניים כמו צפייה בתכנית טלוויזיה העוסקת במחלה, בדיקות שגרתיות, מידע שמתפרסם בכלי התקשורת, ימי עיון לקהל הרחב וכו'. הפחד מהישנות המחלה קשור לרגשות, למחשבות ולפירוש שניתן כאמור לסממנים פיזיים שונים. תיאוס וחבריו [9] מציינים כי פחד זה הוא תופעה אוניברסלית ונורמלית אצל חולי סרטן, אך שכיחותה ועוצמתה גוברת ככל שגיל החולה צעיר יותר.

בשל הקושי לקבוע מהי הרמה הקלינית של פחד מהישנות המחלה, פותחו שאלונים שמנסים לבחון זאת. תיאוס וחבריו חקרו נשים צעירות (בין הגילאים 18-45), לאחר כשנה מאז האבחנה, ומצאו כי 70% מהנשים הצעירות דווחו על רמה קלינית של FCR, כפי שנמדדה בשאלון לדיווח עצמי. הפחד מהישנות המחלה, היה קשור לביקורים לא מתוכננים אצל רופאים, תכיפות רבה יותר של בדיקה עצמית, פחות בדיקות הדמיה (ממוגרפיה ואולטרסאונד של השד) בשנה שחלפה, שימוש רב ברפואה משלימה, פנייה לקבוצות תמיכה ויעוץ נפשי. חשוב לציין כי תחושת הפחד מפני הישנות המחלה, לא היתה קשורה בהכרח לסיכון אובייקטיבי גבוה יותר.

מספר מחקרים שבדקו את נושא ה-FCR הצביעו על קשר בין גורם הפחד לדיכאון, חרדה, מצוקה נפשית, מחשבות טורדניות ופגיעה באיכות חיים. במחקר אחר נמצא כי רבע מהנשים עם רמה קלינית של FCR ציינו כי הפחד משפיע באופן תמידי על מצב הרוח שלהן, כאשר 19% מהן דווחו כי הפחד משפיע על היכולת שלהן לתכנן את העתיד ולהציב מטרות.

מעניין לציין כי למרות שפחד מהישנות המחלה קשור למצוקה פסיכולוגית, רק אצל חלק קטן מהנשים (פחות מחצי) שסבלו מפחד ברמה הקלינית, הופיעה הפרעת חרדה כללית Generalized anxiety disorders [10]. מכאן עולה כי תחושת החרדה מתמקדת בפחד מהישנות המחלה, הנשען על בסיס

כימיים משלימים הפכו להיות נפוצים יותר ואינטנסיביים. לעתים התלונות על פגיעות קוגניטיביות הופיעו יחד עם תלונות על תשישות, דיכאון או תופעות של הפסקה מוקדמת של הווסת, ולכן היה קשה ל"זקק" את האבחנה. ההתקדמות במחקר הפסיכו-ניורו-אימונולוגי מאפשרת היום הבנה טובה יותר של התופעה [6]. יחד עם זאת, עדיין לא ידוע מספיק מהו היקף הפגיעה הקוגניטיבית, מי הן הנשים הנמצאות בסיכון יתר, מה הן התרופות שגורמות לפגיעה זו (באופן ישיר, או דרך הפגיעה בציר ההורמונלי), והאם מדובר בתהליך של ירידה מתמשכת בתפקוד, או שמא מדובר בחוסר תפקוד מוחלט. ישנם מצבים בהם הנזק חלקי, או לחלופין, שהאישה תחלים ותחזור למצב של פעילות מלאה.

במחקר שנערך בשנת 2012 מציינת חוקרת בשם גנץ [7] שחשוב להתייחס לתלונות על ירידה קוגניטיבית, משום שיש להן השלכה משמעותית על איכות החיים, חזרה לעבודה ולתפקודים קודמים. החוקרים רודין ואלס [8] סבורים שקיימת תת-קבוצה של נשים שהן בסיכון מוגבר לפגיעה קוגניטיבית משמעותית. מדובר בנשים מבוגרות יותר, אשר בדרך כלל לא נכללות במחקרים, ויכולתן התפקודית לקתה בחסר, לפני תחילת הטיפול. אצל נשים אלה עלול הטיפול הכימי לגרום לירידה נוספת בתפקוד, כאשר הפגיעה באיכות החיים עלולה להיות גדולה מהמשוער.

### פחד מהישנות המחלה

נשים רבות מדווחות על פחד מהישנות המחלה FCR (Fear of Cancer Recurrence) ללא קשר לאיכות חייהן. הפחד מתבטא בדאגה שמא הסרטן יתקדם או יחזור בשד עצמו, או במקומות אחרים. עוצמת החשש ואופיו, הפחד והדאגה, שונים מאישה לאישה. אצל חלק מהנשים מדובר בתחושה מתמשכת של איום על החיים, ואילו אצל אחרות החשש מופיע בעיקר לפני בדיקות, או בתגובה לרמזים חיצוניים או פנימיים, המתקשרים למחלה. התופעה של FCR היא רב-ממדית, כאשר התגובה האמוציונאלית של הפרט יכולה

משמעותית באיכות החיים של רוב הנשים שחלו, והוא הוסיף להשתפר עם השנים. עוד מציינים הסו וחבריו כי היות שהמחקר שלהם נמשך מעל 12 שנים, וההערכה האחרונה נעשתה בשנת 2007, מתייחסים הממצאים לטיפול הכימי שניתן לנשים באמצע שנות התשעים. יחד עם זאת, הממצא שאיכות החיים של מחלימות סרטן שד דומה לזו של נשים שלא חלו, חוזר במחקרים רבים, וחלקם אף מצביעים על איכות חיים טובה יותר אצל הנשים שחלו [5,4].

### השפעת הטיפול על איכות החיים

לטיפול הכימי השפעות ארוכות וקצרות טווח. העלייה במספר המחלימות מסרטן שד מחייבת התייחסות רבה גם להשפעות הטיפולים על איכות החיים בשני מישורים: במישור ההורמונלי ובמישור הקוגניטיבי.

הפגיעה בציר ההורמונלי מתבטאת בהפסקה מוקדמת של הווסת - כתוצאה מכך נוצר מחסור חד באסטרוגן, העלול לגרום לאוסטאופורוזיס, פגיעה לבבית, פגיעה בפוריות, ירידה בחשק המיני וכתוצאה מכך - ירידה בקיום יחסי מין, העלולה לגרום לבעיות בלובריקציה (יובש, היעדר לחות) ובאטרופיה (גמישות) של האוגינה - אלה יכולים לגרום לכאב בזמן קיום יחסי מין.

נוסף על כך, היעדר המחזור החודשי מלווה בין השאר בתופעות המזוהות עם גיל המעבר: גלי חום, הפרעות שינה, שינוי במצב הרוח, רגישות ופגיעות הן בהיבט הפיזי והן בהיבט הפסיכולוגי. זהו מצב מורכב שלא תמיד ברור לנשים שחוות אותו. לעתים קיים קושי לאבחן האם מצב הרוח נובע מעצם המחלה, או שמא הוא קשור להפרעות הורמונליות.

נוסף על הפגיעה במישור ההורמונלי, עלולה להיווצר גם פגיעה בתפקודי המוח קרי, בזיכרון, במהירות המחשבה ובתפקוד היומיומי: נשים רבות התלוננו על פגיעה קוגניטיבית בעקבות טיפול כימי. תלונות מסוג זה הופיעו לראשונה בספרות המקצועית, החל משנות התשעים, כאשר טיפולים



מעריכות מחדש את החיים, חשות אמפטיה לזולת והן מחפשות משמעות, או נתיב חדש לחיים.

לעומת זאת, נמצא כי נשים שחוו מצוקה כרונית פסימיות יותר, והן סובלות מרמה גבוהה של מחשבות טורדניות, חרדה והערכה עצמית נמוכה. כתוצאה ממצב זה חלקן מדחיקות מחשבות הקשורות למחלה, נמנעות מצפייה בסרטים העוסקים בסרטן ועוד. נשים אלו זקוקות לעזרה.

### סרטן השד כמשימה משפחתית

לצד ההתמודדות הפיזית-נפשית עם המחלה, ישנה התמודדות מרכזית נוספת, הנוגעת ליחסים עם בן הזוג והילדים, העלולים להשתנות בעקבות המחלה.

**זוגיות** - מחקרים רבים מראים כי בני זוג של נשים שחלו בסרטן, מדווחים על מצוקה נפשית שדומה לעיתים לזו של נשותיהם [17]. בני הזוג חשופים לדאגות המטרידות את הנשים, והם עסוקים בשאלה כיצד ניתן לתמוך באשה החולה והאם יש להם את היכולת להתמודד עם מטלות היום יום, להיות קשובים לצרכי האשה, לטפל בילדים ולשמור על מערכת זוגית מספקת. כדי להתמודד עם המחלה, בני זוג רבים שואבים כוח איש מרעהו ונשענים האחד על השני. קיימת ציפייה, ברוב המקרים, שהיחסים הבין זוגיים יהיו חזקים מספיק על מנת להכיל את המצב שנוצר, לגעת ברגשות עמוקים, וכן שהזוגיות תהווה את המקור המרכזי לתמיכה בהתמודדות הפרקטית והרגשית עם המחלה.

היעדר תמיכה מבן הזוג עלולה להשפיע על החולה ולהרע את מצבה הנפשי, גם במקרים בהם היא מקבלת תמיכה רבה מהסובבים אותה, המשפחה המורחבת והחברים.

בעקבות המחלה, הזוגיות יכולה להתחזק אך היא עלולה גם להיפגע, וכאשר ישנה אכזבה בהקשר זה, היחסים בין בני הזוג עלולים להפוך לגורם הפוגע בתהליך ההתמודדות עם המחלה.

החוקרות מאן ואוסטרופ [18] מתמקדות בקשר הזוגי. הן מתבססות בעיקר על

לנשים שחלו בסרטן השד שאלונים למילוי עצמי. השאלונים חולקו לנשים בזמנים שונים לאחר הניתוח: חודש, ארבעה חודשים, שמונה חודשים ואפילו שש שנים אחרי הניתוח.

### החוקרים זיהו ארבעה נתיבים (Trajectories):

1. **מצוקה כרונית** - מצוקה נפשית גבוהה וקבועה, שנמשכה גם שש שנים לאחר הניתוח.
2. **החלמה** - נשים שהיו במצוקה פסיכולוגית גבוהה בתחילת הדרך, אבל היא פחתה עם הזמן.

3. **החלמה מעוכבת** - מצוקה פסיכולוגית שהופיעה מאוחר יחסית ופחתה עם הזמן.

4. **חוסן (Resilience)** - רמה נמוכה של מצוקה לאורך כל הדרך.

נמצא כי מצבן של נשים מהקבוצה הרביעית היה טוב יתר ממצבן של הנשים בשאר הקבוצות, כאשר מצבן של הנשים מקבוצות 2,3 היה דומה למצבן של הנשים שנמנו על הקבוצה הרביעית (חוסן) ברוב המדדים, למעט דאגה לגבי המראה שלהן, מיניות ודימוי עצמי.

נשים שהיו במצוקה גבוהה ומתמשכת (קבוצה ראשונה) לאורך זמן, חוו מצוקה כללית, נפשית, וקלינית לצד מצוקה ספציפית ביחס לסרטן, שנמשכה זמן רב - שש שנים לאחר ההחלמה.

החוקרים מציינים במחקר, כי ישנה חשיבות רבה לזהות מי הן הנשים שעלולות לפתח מצוקה כרונית מתמשכת לאחר אבחון של סרטן שד, להבין את המהלך לעומקו, ולבנות עבורן תוכנית התערבות ספציפית שאולי תמנע, או לפחות תפחית, מצוקה וחולי נפשי.

מתברר כי לרוב הנשים יש ככל הנראה יכולת החלמה ספונטנית, הנובעת מגמישות וממקורות חוסן פנימיים וחיצוניים. חלק ניכר מהנשים שהחלימו מסרטן השד מדווחות על צמיחה ושינויים לטובה לאחר המחלה, הבאים לידי ביטוי ברצון לקרבה עם הסובבים אותן.

רצון זה, הנובע מכך שאינטראקציה בינאישית נחשבת למהנה ומתגמלת, יכול להיות מכוון לבן הזוג, להורים, חברים ואפילו ליצירת קשרים חדשים. נוסף על כך, נשים רבות

עובדותי. יתרה מכך, במחקר שהוזכר לעיל גורם הפחד לא נמצא קשור בהכרח להיפוכונדריה, או להפרעת חרדה כללית. קיימים מספר מחקרים שניסו לבחון מדוע מחלימות צעירות מהוות אוכלוסייה שעלולה לפתח מצוקה נפשית. נמצא כי מצוקה זו נובעת ממספר גורמים: הפחד מהישנות המחלה, חוסן נפשי שטרם בגר והבשיל, נטל של תפקידים רבים, אחריות ומטלות, פגיעה מוקדמת מדי במהלך החיים, טיפולים אגרסיביים יותר והשפעת הטיפולים על הציר ההורמונלי. החוקרים מציינים כי ל-FCR מאפיינים ייחודיים והם תוהים מה היא ההתערבות המתאימה: האם חשיפה לסיפורן של נשים אחרות מסייעת לבניית חוסן נפשי או שמא היא גורמת להצפה רגשית, מחשבות טורדניות ולפחד מהישנות המחלה.

מחקר אורך על השפעת הקבוצה לבניית חוסן המבוססת על הממצאים שתוארו, מתקיים במרכז דיודוף בבילינסון, והוא מלווה במחקר מתמשך [11].

### מצוקה, צמיחה וחוסן

מספר מחקרים מנסים לבחון את השפעת המחלה על תוחלת החיים של נשים שחלו בסרטן השד. כפי שהוזכר לעיל, איכות החיים של רוב הנשים משתפרת בדרך כלל לאחר כשנה מאז האבחנה, והיא ממשיכה להשתפר גם בהמשך. איכות החיים מושפעת ככל הנראה יותר ממרכיבים נפשיים ובין אישיים, ופחות ממרכיבים רפואיים, כאשר מצוקה פסיכולוגית מוקדמת מנבאת מצוקה נפשית, דיכאון וחרדה בהמשך [12].

כמה מחקרים שנעשו בתחום זה מראים כי אחת מתוך שבע מחלימות (בערך) תסבול ממצוקה פסיכולוגית מתמשכת [13-15], אך ברוב המקרים התגובה המצופה היא חוסן, כאשר מושג זה מתייחס לתהליך של הסתגלות חיובית מול איום משמעותי, והוא מבטא את היכולת האנושית לחזור לתפקוד גם לאחר אירוע קשה ואתגרים מאיימים.

במסגרת מחקר אחר, שהתבסס על תאוריות החוסן [16] אותו בצעו לאם וחבריו, ניתנו



ההסתגלות, כמו גם הצפה מוגברת של רגש ומידע. חשוב לזכור כי ילדים מגיבים לא רק למילים, הם מגיבים גם לתגובות של ההורים, ובעיקר למצוקה שהללו מגלים.

קיימת הסכמה אצל החוקרים, לגבי חשיבותו של ההורה הבריא "מתוך" בין הילד להורה החולה. נושא זה עלול להיות בעייתי מכיוון שבמקרים בהם מתגלה סרטן השד - במיוחד כאשר מדובר באשה צעירה, אם לילדים קטנים - ההורה הבריא הוא האב, שלעיתים אינו מוכן או אינו בשל לתפקיד זה, והוא מתקשה ביישום המטלות הרגשיות הכרוכות במצב זה.

נושא ההורות לילדים קטנים הוא נושא שקשה לחקור אותו במחקרים כמותיים, ומרבית המחקרים המתמקדים בילדים להורים חולים הם מחקרים איכותניים, בעיקר מחקרי עומק על קבוצה קטנה של נחקרים. מחקרים אלה מצביעים כולם על הדאגה לילדים מצד האמהות, החוששות לגרול ילדיהן במקרה שמחלתן תתקדם [22,21]. מסיבה זו נשים רבות מוכנות לקבל טיפולים כימיים, גם כאשר ההישרדות נמדדת באחוזים ספורים [23] בלבד. ממחקרים רבים שנערכו בנושא זה עולה הצורך להתמקד ברמה הטיפולית בנשים העובדה שרובן כאמור, אמהות לילדים קטנים בקטטי וחבריו [24] ערכו מחקר איכותני שכלל 29 נשים, במהלכו נערכו ראיונות עומק עם כל המשתתפות. השאלה שנבחנה היתה כיצד תופסות האמהות (החולות) את הקשר בין האם לבת (במחקר התייחסו לילדות בנות 12, ומטה) וכיצד משמרים מערכת יחסים קרובה עם הבת, במקרה של חולי. מראיונות אלה עלו שני נושאים מרכזיים:

הבנת ההדדיות של מערכת היחסים והשפעת התנהגות הבת על תחושת האם. רוב הנשים (למעט שלוש) ציינו כי מערכת היחסים עם בנותיהן, התחזקה במהלך הטיפול בסרטן. הן דיווחו כי היה להן חשוב להבין מה חשות בנותיהן, ואף יכלו לספר על ההבנה של הבנות למצוקתן. בנוסף דיווחו הנשים על הצורך ליידע את בנותיהן בתהליך שהן עוברות ולשתף אותן ברגשותיהן, במינון המתאים לגיל הבנות והבנתן. גישה זו המשתפת את הילדים

ממצוקה נפשית. לעומת חולות שהפגינו דאגה מועטה או פחותה, עוד נמצא כי ככל שהילדים היו צעירים יותר (בגילאים של 0-10), כך לנשים אלו היה צורך רב יותר לשוחח על הנושא עם איש מקצוע. נוסף על כך עולה מהמחקר הנזכר לעיל, כי במהלך המחלה והטיפולים, ההורים מרוכזים בעיקר בקשיים שלהם, ולפיכך דווחו חלק מהם על ירידה בתפקוד ההורי.

עם זאת חלק מהמשתתפים במחקר, ציינו את ההורות ככוח מניע בהתמודדות, סיבה לקום ולחייך בבוקר. מרבית ההורים אינם פונים לעזרה חיצונית בנושא זה, שנחשב עבור רובם "טעון" מבחינה רגשית. חלק גדול מהזוגות שמתמודדים עם המחלה, אינם חשים ככל הנראה, שהם זקוקים לעזרה נוספת.

סוגיה נוספת בנושא מורכב זה (יחסי הורים ילדים בזמן המחלה) קשורה לתחושות הילדים, העלולים לחוש מצוקה בשל מחלת האם. לעתים הם חווים את ההורים כפחות זמינים, פחות קשובים ופחות שותפים בחייהם. לואיס [20] מציינת כי במקרים רבים הורים לא מודעים למצבו של הילד ותחושותיו, והם עלולים לפרש את שתירתו כחוסר עניין, או רצון להמנע מלדון בנושא. אולם, נראה כי היכולת להיות מחובר להורה החולה, ולהתרחשויות המשתנות בבית, מאפשרת לשמר את היציבות האמוצינאלית של הילד, גם כאשר הרגשות והתחושות שהם חשים, מפחידים ומאיימים.

מתברר שעל מנת להתמודד עם הורה חולה, הילדים זקוקים להוריהם על מנת שהללו יסייעו להם להבין את מה שעובר עליהם (על ההורים). באופן טבעי, ילדים נוטים לחבר את המחלה ומושגיה, לעולמם ולסכימות הפנימיות שלהם. הם זקוקים לשפה שתאפשר להם לבנות את הסיפור שלהם. בניית הסיפור היא מרכיב חשוב ודרך טובה לעיבוד ההתנסות והחוויה. בשל העובדה שקשה יותר לעבד רגשות שלילים (מאשר רגשות חיוביים), תרומתו של ההורה שיכול להתחבר לכאב ולקושי של הילד, מול מציאות כואבת, היא קריטית. הימנעות משיחה, עלולה להקשות על ייסות רגשות ולחבל בתהליך

מחקרים איכותניים, ומנסות להבין תהליכים עמוקים שמחקרים כמותיים עלולים להחטיא. החוקרות מנסות לבחון מה קיים בזוגיות מיטיבה וכיצד ניתן לזהות מרכיבים אלה. נמצא כי פתיחות הדדית היא גורם מגן הן בטווח הקצר והן בטווח הארוך. לעומת זאת הימנעות משיחה על נושאים הקשורים במחלה או ברגשות המתלווים אליה, בין אם היא הדדית, חד-כיוונית, ישירה, או עקיפה, מודעת, או בלתי מודעת, הייתה קשורה במצוקה רבה יותר אצל החולות. החוקרות מבחינות בין ארבעה סוגים של תקשורת זוגית סביב המחלה:

- **תקשורת פתוחה והדדית:** ביחס למחלה באמצעות מתן מקום לרגשות עמוקים ונסתרים, ולקושי שנוצר בעקבות החולי, הן ברמה הרגשית והן ברמה התפקודית.
- **בלימה לצורך הגנה (Protective Buffering):** זהו מצב בו שני בני הזוג נזהרים מביטוי של דאגות, פחדים וחששות, מתוך חשש לצער להכביד, או להקשות על בן הזוג. כתוצאה מכך כל אחד מבני הזוג נשאר עם הקושי שלו, מתוך רצון להגן על השני, או מתוך קושי לשתף.
- **הימנעות הדדית:** במצב זה שני בני הזוג נמנעים מלשוחח על המחלה, ובעיקר על המשמעות הרגשית שלה.
- **נזק-נסוג (Demand-Withdraw):** מצב בו אחד מבני הזוג "זועק" לשיחה, רוצה ואף צריך לשתף בתחושותיו את בן הזוג, אך זה מתרחק, נמנע ודוחה את הרצון בקרבה ושיתוף.

הממצאים מראים, כי פתיחות והדדיות הם שני מרכיבים שקשורים להתמודדות טובה יותר עם המחלה והשלכותיה. נמצא כי פרמטרים אלה ניתנים לשיפור, ולפיכך פותחו על ידי אנשי המקצוע מתחום הפסיכו-אונקולוגיה שיטות התערבות שונות לפיהן יש לעודד את החולות ובני משפחתן לדבר על המחלה בפתיחות כחלק מהשיח המשפחתי-יומיומי, ולגעת בנושאים כואבים שעד אז היו בגדר טאבו.

**ילדים -** במחקרם של שטינסן-קולברג וחבריו [19] נמצא כי אמהות שחלו בסרטן השד והפגינו דאגה רבה יותר לילדים, סבלו



ממצאים אלה חוזרים ומדגישים את הצורך לטפל במערכת המשפחתית כולה, ולא רק בחולה, בעיקר כאשר מדובר במחלה מתקדמת המאיימת על החיים.

### סיכום

אחד האתגרים העומדים בפני אנשי המקצוע מתחום הפסיכו-אונקולוגיה הוא הצורך לסייע לחולות ולבני משפחותיהן להתמודד עם הדואליות של חיים ומוות. אתגר זה מתעצם שבעתיים לאור העובדה כי חולות רבות שלקו בסרטן השד מתמודדות עם האתגר הפרדוקסאלי בו הן נדרשות לדבוק בחיים כאשר מצד אחד הן מודעות למצבן, ומאידך הן מתמודדות לעיתים - במצב של מחלה מתקדמת - עם מוות צפוי. היכולת לשאת את הפרדוקס הזה תלויה ביכולת לשמר מידה מסוימת של מודעות כפולה (Double Awareness) לאפשרות של חיים, ולאפשרות של מוות.

ולהתמודד עם הידיעה על המוות שהלך וקר. לו וחבריו [25] מנסים לבחון מה הם הגורמים המגנים, המסייעים למשפחות להתמודד עם נסיבות חיים קשות של מחלת סרטן מתקדמת. החוקרים מדגישים את מרכזיות המרכיב הבין-אישי, תחושת השייכות- מחוברות (Relatedness), היכולת לתת ולקבל, והאמון שנוצר, או חלילה נשבר, במערכת היחסים. החוקרים מציינים כי עבור חולים עם מחלת סרטן מתקדמת, היכולת למצוא משמעות ומטרות בחיים נובעת מתחושת שייכות, הערכה ותפיסה עצמית, שהפרעה בשל הנטל והעומס שיוצרת מחלה.

במחקר שכלל 278 זוגות של חולים עם מחלת סרטן מתקדמת מצאו החוקרים, שהחוויה של בן הזוג הבריאה היתה, כצפוי, קשורה לחומרת המחלה, אבל גם לתחושת השייכות. ככל שתחושת הנטל על בן הזוג היתה קטנה יותר ובמקביל, המצוקה של החולה פחתה, כך עלתה תחושת השייכות/מחוברות אצל בן הזוג הבריאה.

מצד אחד, ומאידך קשובה ליכולות שלהם להכיל את המידע ולספוג אותו, מאפשרת לנהל דיאלוג פתוח, תוך שמירה על גבולות ברורים מתוך רצון להגן על הילד. יצירת תחושה של קירבה והעצמה של הקשרים בין לבין הילדים, הייתה עבור האמהות מנוף להתמודדות, הסתגלות וצמיחה.

### סרטן מתקדם

במצב בו המחלה מתקדמת, שגרת החיים עלולה להפגע באופן משמעותי. לעתים מדובר בתהליך ארוך ומתמשך שעלול להגיע למספר שנים, עם ירידה הדרגתית במצב הבריאותי, עליות ומורדות והסתגלות איטית במהלך הדרך.

בעקבות ההחמרה במחלה יש צורך לארגן מחדש תפקידים שונים ותחומי אחריות. מסיבה זו, מצב של מחלה מתקדמת, מלווה לעתים בנטל על בני משפחה קרובים, בעיקר על בן הזוג. אלה נדרשים לסייע לחולה

### שימת ספרות

- Johansen C. Mind as a risk factor for cancer-some comments. *Psychooncology*. 2012 Sep;21(9):922-6.
- Gallagher J, Parle M, Cairns D. Appraisal and psychological distress six months after diagnosis of breast cancer. *Br J Health Psychol*. 2002;365-376.
- Hsu T, Ennis M, Hood N, Graham M, Goodwin PJ. Quality of life in long-term breast cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2013 1;31(28):3540-8.
- Peuckmann V, Ekholm O, Rasmussen NK, et al: Health-related quality of life in long-term breast cancer survivors: Nationwide survey in Denmark. *Breast Cancer Res Treat* 104:39-46, 2007
- Ganz PA, Desmond KA, Leedham B, et al: Quality of life in long-term, disease-free survivors of breast cancer: A follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2002 94:39-49.
- Ganz PA, Kwan L, Castellon SA, Oppenheim A, Bower JE, Silverman DH, Cole SW, Irwin MR, Ancoli-Israel S, Belin TR. Cognitive complaints after breast cancer treatments: examining the relationship with neuropsychological test performance. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Jun 5;105(11):791-801.
- Ganz PA. "Doctor, will the treatment you are recommending cause chemobrain?" *J Clin Oncol*. 2012 Jan 20;30(3):229-31.
- Rodin G, Ahles TA. Accumulating evidence for the effect of chemotherapy on cognition. *J Clin Oncol*. 2012 Oct 10;30(29).
- Thewes B, Bell ML, Butow P. Fear of cancer recurrence in young early-stage breast cancer survivors: the role of metacognitive style and disease-related factors. *Psychooncology*. 2013 Sep;22(9):2059-63.
- Thewes B, Bell ML, Butow P, Beith J, Boyle F, Friedlander M, McLachlan SA. the Members of the FCR Study Advisory Committee. Psychological morbidity and stress but not social factors influence level of fear of cancer recurrence in young women with early breast cancer: results of a cross-sectional study. *Psychooncology*. 2013 Aug 23.
- Hamama-Raz Y, Perry S, Pat-Horenczyk R, Bar-Levav R, Stemmer SM. Factors affecting participation in group intervention in patients after adjuvant treatment for early-stage breast cancer. *Acta Oncol*. 2012 Feb;51(2):208-14.
- Burgess C, Cornelius V, Love S, Graham J, Richards M, Ramirez A. Depression and anxiety in women with early breast cancer: five year observational cohort study. *Br Med J* 2005;330:702-704.
- Helgeson VS, Snyder P, Seltman H. Psychological and physical adjustment to breast cancer over 4 years: identifying distinct trajectories of change. *Health Psychol* 2004;23:3-15.
- Deshields T, Tibbs T, Fan M, Taylor M. Differences in patterns of depression after treatment for breast cancer. *Psycho-Oncology* 2006.15:398-406.
- Henselmans I, Helgeson VS, Seltman H, de Vries J, Sanderman R, Ranchor AV. Identification and prediction of distress trajectories in the first year after a breast cancer diagnosis. *Health Psychol*. 2010;29:160-168.
- Lam WW, Shing YT, Bonanno GA, Mancini AD, Fielding R. Distress trajectories at the first year diagnosis of breast cancer in relation to 6 years survivorship. *Psychooncology*. 2012 Jan;21(1):90-9.
- Bigatti SM, Wagner CD, Lydon-Lam JR, Steiner JL, Miller KD. Depression in husbands of breast cancer patients: relationships to coping and social support. *Support Care Cancer*. 2011;455-66.
- Mann SL, Ostroff JS, Winkel G, et al, Couple-focused group intervention for women with early breast cancer and their partners. in: Watson M, Kissane D, ed. *Handbook of psychotherapy in cancer care*. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc; 2011. P.149-157.
- Stinesen-Kollberg K, Thorsteinsdottir T, Wilderäng U, Steineck G. Worry about one's own children, psychological well-being, and interest in psychosocial intervention. *Psychooncology*. 2013, 22(9):2117-23.
- Lewis FM, Cochrane BB, Fletcher KA, Zahlis EH, Shands ME, Gralow JR, Wu SM, Schmitz K. Helping Her Heal: a pilot study of an educational counseling intervention for spouses of women with breast cancer. *Psychooncology*, 2008, 131-7.
- Semple CJ, McCance T. Parents' experience of cancer who have young children: a literature review. *Cancer Nurs* 2010;33(2):110-118.
- Connell S, Patterson C, Newman B. Issues and concerns of young Australian women with breast cancer. *Support Care Cancer* 2006;14(5):419-426.
- Duric VM, Butow PN, Sharpe L, Boyle F, Beith J, Wilcken MR, Heritier S, Coates AS, John Simes R, Stockler MR. Psychosocial factors and patients' preferences for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Psychooncology*. 2007, 16(1):48-59
- Bekteshi V, Kayser K. When a mother has cancer: pathways to relational growth for mothers and daughters coping with cancer. *Psychooncology*. 2013. May 19.
- Lo C, Hales S, Braun M, Rydall AC, Zimmermann C, Rodin G. Couples facing advanced cancer: examination of an interdependent relational system. *Psychooncology*. 2013, Apr 29.

# רבקה זהבי WIGS & HAIR FASHION

## פתרון אמיתי לדלילות ואובדן שיער

נשים רבות סובלות מדלילות ואובדן שיער מסיבות שונות. תורשה, תזונה, לחץ, טיפולים כימותרפיים הם חלק מהסיבות לנשירת השיער. התחושות הנלוות לשיער דליל והעיסוק במראה השיער פוגמים באיכות החיים, בנשיות, ובדימוי העצמי.



רבקה זהבי פאות מתנדבת בפרויקט "להראות טוב להרגיש טוב יותר" של האגודה למלחמה בסרטן. מפגש שלך עם פאנית הקשובה לך, ובעלת הבנה מלאה לצרכיך, תעזור ותסייע לך להתמודד עם הטיפולים והמחלה.

40 שנות מוניטין



### מחלקת פאות רפואית

- נשירת השיער היא אחת מהתופעות הקשות איתם נאלצים להתמודד במהלך הטיפולים הכימותרפיים.
- היערכות והכנה מראש תאפשר לך להתאים פאה רפואית שתסייע לך בהתמודדות הקשה.
- לרשותך ברבקה זהבי, ניסיון רב, יחס אישי והבנה מלאה לצרכים שלך בתקופת הטיפולים.
- יעוץ מקצועי והתאמת פאה רפואית ממבחר גדול של פאות משיער אירופאי, שיער טבעי ושיער סינטטי,
- מחלקת ייצור מקומית, מספרה מקצועית, וצוות גדול ומקצועי, יאפשרו לך למצוא את הפאה הנכונה עבורך.
- לידיעתך, הנך זכאית להחזרים בגין רכישת פאה רפואית.



אחרי

לפני

### תוספות לשיער דליל

- ייעוץ אישי להתאמת תוספת משיער אירופאי למראה טבעי לחלוטין.
- השימוש בתוספת בטוח לחלוטין ואינו גורם נזק לשיער ולקרקפת.
- התוספת מותאמת באופן מושלם למבנה הראש ולצבע וטקסטורת השיער.
- השימוש בתוספת קל ומאפשר אורח חיים מלא ופעיל ללא מגבלות.
- גם לך מגיע ליהנות משיער מלא ומההרגשה הטובה המתלווה לך.

פנך מוצאנת איכות, אלא פתמיבות, אז מנת אראות ואלפתלס מפקאלכויות כעומדות אלוותך.

Rivka Zakavi  
HAIR FASHION

חפשו אותנו ב-f

www.wigs.co.il | wigs@wigs.co.il | רבקה זהבי HAIR FASHION

סניף ראשי - ר"ג 03-5797279 | סניף רעננה - 09-7404456





# נשאות BRCA בריאות: היבטים פסיכו-סוציאליים

ד"ר פנינה מור, <sup>1</sup> CNM, פרופ' חיה גרינברגר, <sup>2</sup> RN

<sup>1</sup> מרכזת מרפאת נג"ה (מרפאה רב תחומית לנשים נשאות למוטציה בגנים BRCA) מרכז רפואי שערי צדק, ירושלים, בית הספר הגבוה לטכנולוגיה, ירושלים <sup>2</sup>

## מבוא

הגורם השכיח ביותר לסרטן שד ושחלה תורשתיים, הוא מוטציות בשני גנים הנקראים BRCA1 ו-BRCA2, מוטציות בגנים אלו מזוהות אצל 30%-50% מהמשפחות בהן הופיע סרטן שד על רקע תורשתי [1]. אחת מכל ארבעים נשים ממוצא אשכנזי בישראל היא נשאת למוטציה בגנים BRCA1 או BRCA2 בגילאים הרלוונטיים למעקב ולמניעה (בין 25-75). מדובר בכ-3,000-4,000 נשאות ידועות (כולל כמאתיים נשים ממוצאים שונים שהן נשאות למוטציות נדירות יותר של הגן BRCA). הנשאות מצויות בסיכון מוגבר ביותר לחלות בסרטן שד ובסרטן שחלה: סיכון של כ-70% לחלות בסרטן שד וסיכון של כ-50% לחלות בסרטן שחלה, במהלך החיים. זאת לעומת כ-10% וכ-1.5% סיכון לאישה שאיננה נשאת, בהתאמה [2].

ניתן להפחית מהסיכון להתקדמות הגידולים על ידי זיהוי מוקדם של הגידול באמצעות מעקב צמוד או באמצעות ניתוחים מפחיתי סיכון (כמפורט בהמשך). מומלץ לבצע בדיקות מעקב לנשאות הגנים, החל מגיל 25. בדיקות אלה כוללות בדיקת שד ידנית על ידי כירורג שד פעמיים בשנה, בדיקת ממוגרפיה ואולטרסאונד שד אחת לשנה, וכמו כן בדיקת MRI שד פעם בשנה. המעקב לסרטן השחלה כולל בדיקת אולטרסאונד וגינלי ובדיקה לסמן CA-125 בדם, פעמיים בשנה [3].

לצד בדיקות המעקב קיימת האפשרות לבצע ניתוחים מפחיתי סיכון: ניתוח כריתת שדים (RRM-Risk Reducing Mastectomy), עם שחזור שד או בלעדיו, וכריתת השחלות והחצוצרות

(RRSO - Risk-Reducing Salpingo Oophorectomy) בין הגילאים 35-40, או כמקובל בישראל, בתום תקופת הפוריות. כריתת השדדים מורידה את הסיכון לחלות בסרטן השד ב-95%, ואילו ניתוח כריתת שחלות וחצוצרות מפחית את הסיכון לחלות בסרטן השחלות ב-85%-90%. במקרים בהם מתבצעת כריתת השחלות לפני גיל המעבר, יופחת הסיכון לחלות בסרטן השד בשיעור של 50%-60% [4,5]. בחירה בכל אחת משתי האופציות - מעקב לעומת ניתוח מניעתי - נתפסת על ידי הצוות הרפואי כבחירה מתאימה [5].

נשאות המוטציות בגנים BRCA 1/2 מועברות בתורשה באופן דומיננטי. לפיכך, לכל אחד מצאצאי הנשאים יש סיכון של 50% לרשת את המוטציה ולהיות נשא [2]. חשוב לציין כי המוטציות קיימות אצל גברים ונשים כאחד, והסיכון להעברתן לצאצאים, זהה בשני המינים. על מנת לעצור את העברת המוטציות לדורות הבאים, ניתן לשלב טכניקה שבה מתבצע אבחון גנטי טרום השרשה (PGD - Preimplantation Genetic Diagnosis), המאתרת את המוטציות בביציות, כאשר לאחר ביצוע פרוצדורה זו תתבצע הפרייה חוץ גופית (IVF), רק בביציות שאובחנו כנקיות מהמוטציה.

## היבטים פסיכו-סוציאליים

במאמר זה נסקור את ההיבטים הפסיכו-סוציאליים אצל נשאות הגנים BRCA 1/2. אישה המזוהה כנשאת של אחת המוטציות בגנים אלו, מופנית לבדיקות, במטרה להפחית את הסיכון להתפתחות גידולים בשד

ובשחלה. מצב הנשאות והליכי המעקב מהווים אתגר לא פשוט עבור אנשי המקצוע מתחום הפסיכו-אונקולוגיה, בשל העובדה שהליכים אלה כרוכים בהתמודדויות פסיכו-סוציאליות משמעותיות, המשפיעות על הבריאות הנפשית של הנשאות ורווחתה האישית [6,7].

דוגמה למורכבות דיון זה מהוות נשאות רבות התופסות את עצמן כ"חולות" מהרגע שהן מתברשות על היותן נשאות של הגנים המעלים את הסיכון לחלות בסרטן השד, או בסרטן השחלות. תפיסה עצמית זו עלולה להתבטא בשינוי בהתנהגות המינית: ירידה בקיום יחסי מין, הימנעות ממגע גופני או הפחתתו ואפילו צורת לבוש ותקשורת שונים מהרגיל - כל אלה עלולים להיות גורמים לפגיעה בתפקוד המשפחתי ובזוגיות.

גוף האישה היה מאז ומתמיד סמל וביטוי של נשיות, כאשר המראה החיצוני משקף ומשדר את תחושתיה של האישה ביחס לנושא מורכב כמו דימוי הגוף. כאשר האישה חשה חולה (גם אם היא בריאה בפועל) וכך היא תופסת את עצמה, חזותה החיצונית והתנהגותה עלולים לשקף זאת - בהתאם לכך היחס אליה מצד הסובבים אותה עלול להשתנות, וכך נוצר מעגל קסמים שקשה לצאת ממנו [7,8].

החל מרגע גילוי מצב הנשאות, ישנה המלצה גורפת להיכנס לשגרת מעקב צמוד, הכוללת בדיקות מרובות וגורמת לנשאות רבות לחיות בצל הפחד לחלות בסרטן הגובר כאשר מועד הבדיקות, בכללן ממוגרפיה, MRI, אולטרסאונד, או בדיקת סמן דם [2-5,9] הולך וקר. נשים



מהתסמינים ו/או את עוצמתם באמצעות גלולות וטיפול הורמונלי חלופי [17-19], אולם נשאות רבות מביעות דאגה מקבלת טיפול כזה, בשל הדעה הרווחת לפיה נטילת תרופות הורמונליות עלולות להגביר את הסיכון לסרטן השד. זאת למרות שבמחקר מטא-אנליזה מקיף שבוצע לאחרונה, לא נמצאה עדות לכך [20].

בנוסף, כריתת השחלות לפני גיל 45, עלולה להגביר את הסיכון לאוסטאופורוזיס, אירועי לב ושטיון. למרות זאת רוב הנשים שבעות רצון מהחלטתן לעבור את הניתוח [17]. יש לזכור כי לפני הניתוח נדרשת התערבות מקצועית הכוללת ייעוץ, תמיכה והכוונה - התערבות כזו הנה קריטית לבריאות הנפשית של נשים אלו, שצריכות להתמודד עם השלכות הניתוח [21].

במרכזים שונים בארץ קיימות מרפאות מעקב אחר נשאות המספקות יעוץ ותמיכה לנשים בשילוב מעקב ובדיקות.

**הדברים הבאים שנאמרו על ידי נשאת לפני ניתוח כריתת שחלות, משקפים נאמנה את הנאמר לעיל:**

**"הדילמה קשה מאוד במיוחד אצל מי שראה את המחלה מקרוב. הבעיה נעוצה בתופעות הלוואי הכרוכות בהוצאת השחלות: הפגיעה בחשק המיני, ההזדקנות המוקדמת. ההחלטה מה עדיף, תופעות לוואי או פצצה מתקתקת בנוף (שלא בטוח שתתפוצץ) קשה מאוד, ואני מנסה לדחות אותה ככל שניתן."**

המודעות לכך שיעילות הניתוחים למניעת חולי איננה מוחלטת, והיעדר פתרונות חד-משמעיים, גורמים להצפת הדילמות הכרוכות בהחלטה ומובילים למצבי מצוקה ולחץ נפשי. באשר לניתוח כריתת שד, בעבור חלק מהנשאות, הנזק הנפשי המצטבר הכרוך בביצוע הניתוח, עולה על היתרונות שבו, בשל סוגיות דימוי הגוף כאמור, ו/או כתוצאה מהסיבוכים העלולים לנבוע ממנו. יחד עם זאת עבור חלק מהנשאות, הניתוח מפחית את החרדה הקשורה לאפשרות לחלות בסרטן, גם אם אינה ודאית [22].

בדימוי הגוף והזהות העצמית של האשה. לכך מתווסף הקונטקסט המשפחתי והסוציו-תרבותי, שהינו מרכיב משמעותי שיכול להשפיע על ההחלטה בדבר כריתת מניעתית. החברה משדרת מסרים גלויים או סמויים הן לגבי עצם הניתוח והן בהקשר ל"ערך" האישה ו"נשיותה", לאחר הכריתה.

בספרות המקצועית, העוסקת בסרטן השד, דימוי גוף בדרך כלל מוגדר כתמונה מנטלית של המראה הגופני, המצב הרגשי, המיומנויות התקשורתיות ותפיסת המיניות, [12, 13]. ניתן לראות בדימוי הגוף מרכיב של תפיסת העצמי הכולל זהות עצמית והערכה עצמית [12].

הספרות הפסיכו-אונקולוגית מתייחסת לדחק נפשי הנובע מהפחד מפגיעה במראה החיצוני; הדחק פוגע ביכולת המטופלת להפיק אהדה מהזולת וכתוצאה מכך, נפגעת היכולת שלה ליצור קשר זוגי אינטימי ולמסד אותו [14]. הדיונים בספרות המקצועית בנושא הדימוי העצמי, מתמקדים במקרים בהם השד נכרת בעקבות מחלת הסרטן עצמה [14, 15], אך אין התייחסות מספקת להשפעה על דימוי הגוף, הנובע מהפחד של נשאות בריאות מתחלואה עתידית בסרטן [16].

**את החששות האלה היטיבה לתאר אחת הנשאות שפגשנו: "הרופאים ממליצים על ניתוח (לכריתת שד) אך אני מפחדת מהמראה שלי לאחר מכן. בעלי בעד, אבל האם הוא יסתכל עלי אחרי הניתוח? האם הוא ימשיך לאהוב אותי? מה יגידו? אני מרגישה צעירה ובריאה ושואלת את עצמי, למה אני צריכה להכניס ראש בריא למיטה חולה. מצד שני בכריתה כזו אפחית משמעותית את הסיכון שלי לחלות בסרטן שד. אני מרגישה כמו פצצה מתקתקת. איך אפשר להחליט במצב כזה???"**

ניתוח כריתת שחלות, המפחית באופן משמעותי את הסיכון לחלות בסרטן השחלות, גורם לאישה להיכנס לתקופת גיל המעבר מוקדם מהצפוי. נשים רבות חוות לאחר הניתוח תסמינים קלאסיים של גיל זה, כמו הזעות לילה, גלי חום, יובש נרתיקי, ירידה בתפקוד המיני ודיכאון. ניתן להפחית חלק

אלו, נמצאות במעקב תמידי, וחשות תמיד ב"היכון". תחושה זו גוברת לאור העובדה שישנה אי ודאות מסוימת ברמת הדיוק והרגישות של בדיקות הסריקה, שמטרתן אבחון מוקדם של סרטן השד והשחלה [8, 9].

נוסף על כך, בזמן הריון והנקה עלולים לצוץ תחושות של חרדה ופחד, בשל הימנעות מבדיקות המעקב השגרתיות, עקב הקרינה הכרוכה בביצוען, ובשל הסיכון המוגבר לתוצאות מסוג False Positive (תוצאה חיובית שגויה), בעקבותיהן מתבצע מעקב של ביופסיות חוזרות ונשנות [10]. המעקב המקובל במהלך ההריון הוא ביצוע בדיקה ידנית תקופתית ואולטרסאונד שדיים. שינויים במבנה רקמת השד בהריון ובהנקה מפחיתים מיכולתן של בדיקות אלה לאבחן סרטן שד מוקדם, ועלולים לזהות שינויים טבעיים המתרחשים בתקופות אלו כממצאים חשודים - זיהוי שעלול לגרור כאמור בדיקות מיותרות. מכל אלה עולה כי מעקב שדיים סדיר ויסודי בזמן הריון והנקה הוא בעייתי וגורם לתחושות של דחק וחשש [10, 11].

גם בדיקת דם ל-CA-125, לסרטן השחלות, נחשבת לבדיקה בעייתית בשל העובדה שהיא רגישה מאוד להתרחשויות פזיזות בגוף האישה כגון וסת או מצבי חולי - דבר הפוגע בסגוליות שלה (Specificity) ולפיכך, באמינותה. יחד עם זאת, נכון להיום לא קיימות בעולם הרפואה בדיקות סריקה יעילות יותר לאבחון מוקדם של סרטן השחלות [1].

ניתוח כריתת שדיים, בין אם הוא נעשה בפועל או שהוא מהווה אופציה בלבד, הוא מקור נוסף למצב נפשי של דחק וחרדה. זאת למרות שפרוצדורה זו מפחיתה כאמור את הסיכון לחלות בסרטן שד ב-95%. קבלת ההחלטה על כריתה מניעתית איננה בגדר פעולה אוטומטית שנגזרת מהסטיסטיקה היבשה. לפני ביצוע הליך זה נלקחים בחשבון מספר גורמים ביניהם החשש הסובייקטיבי של האשה מהניתוח מול הסיכון לחלות, וכן מעצם הידיעה כי לא כל נשאת תחלה בסרטן השד. לפיכך, ישנה אמביוולנטיות מסוימת באשר לפעולה יזומה שהתוצאה שלה עלולה לפגוע



האפשרות של ביצוע PGD, התלבטה קשות, ולבסוף החליטה להימנע מהליך זה. היא טענה כי "הכל יכול לקרות בעשרים השנים הבאות" (קרי, ישנן דרכים לריפוי או תיקון הפגם הגנטי הנרכש, ח.ג), ואף הוסיפה כי "יש גבול ליכולת שלנו לשלוט בטבע".

### ניתוחים מפחיתי סיכון, וההלכה היהודית

נשאיות המחויבות להלכה היהודית, נוהגות להתייחס למצווה "ונשמרתם מאד לנפשותיכם" (דברים, פרק ד', פסוק טו) המתייחסת בין היתר למניעת חולי. מצד אחד הניתוחים מפחיתי הסיכון, ניתוח לכריתת השדיים וניתוח לכריתת השחלות והחצוצרות, מורידים באופן משמעותי את הסיכון לחלות בסרטן השד והשחלה. מצד שני, כל ניתוח כזה כרוך בסיכון ולפיכך, האופציה של "שב ואל תעשה" נתפסת לעיתים כעדיפה. מעניין לציין, כי פוסקי ההלכה מעודדים לרוב ביצוע ניתוח יזום שעשוי להוריד את הסיכון לחלות בסרטן השד או השחלות, אולם נשאיות רבות אינן מודעות לכך, ורבות מהן מדווחות כי הצורך להתייחס להיבטים הלכתיים מהווה מקור נוסף לדחק ולחץ נפשי. לדיווחים אלה אין עדיין סימוכין בספרות המקצועית.

### נשאיות ושידוכים

סוגיית השידוכים לנשאיות טרם נבדקה באופן שיטתי, אולם בקרב הציבור היהודי-דתי עלול מצב הנשאות לייצר סטיגמות ולפגוע בסיכוי למציאת שידוך. שאלה נוספת שמתעוררת היא שאלת חיסיון המידע מול הצורך בגילוי נאות. הקמת משפחה נחשבת בציבור היהודי בכלל ובמגזר הדתי בפרט, לנושא בעל חשיבות עליונה (עיינין ערך מצוות 'פרו ורבו'). יחד עם זאת קיימת הנחת יסוד, שיש להימנע ככל האפשר מבחירת בן זוג עם בעיות גנטיות שונות [27]. מכאן שמצב הנשאות כאמור, עלול לפגוע קשות במציאת בן זוג. ההתייחסות לנשאיות, למרות שמדובר בנשים בריאות, דומה להתייחסות לסובלים מבעיה רפואית או נפשית. הללו נתפסים

במקרה בו מאובחן העובר כנשא גנטי למחלה. בנוסף, שיטה זו מונעת מבני הזוג את הדחק והחרדה הכרוכים בציפייה לאבחון ותוצאותיו בתקופת ההריון, ובמשך הזמן שבין הריון אחד למשנהו, במקרה של הפסקת הריון.

כשם שישנם יתרונות לתהליך זה ישנם גם חסרונות. הללו נעוצים בנטל הפיזי והנפשי המוטל על אישה המבצעת תהליך IVF, במהלכו עליה לקחת הורמונים, העלולים לגרום לגירוי שחלתי (תופעת לוואי של טיפולי פרוין העלולה לגרום להפרעות בנשימה, השמנה, הקאות ועוד). נוסף על כך, תהליך שאיבת הביציות נערך בהרדמה מלאה על כל המשתמע מכך. חסרונות אלה גורמים במקרים רבים למערבולת רגשית בעקבות המינון ההורמונלי המוגבר הניתן למטופלת, לצד החששות והמתח מהתהליך עצמו ותוצאותיו. מצב זה משפיע על האשה בצורה שלילית הן בהקשר של בריאותה הנפשית, והן בהקשר המערכת הזוגית. שאלות נוספות העולות ממצב זה נוגעות להשפעת התהליך על העובר, וההשלכות על מצבו הרפואי בעתיד.

### דילמה זו מתוארת בבחירות השונות של שתי נשאיות, לגבי ביצוע אבחון גנטי לפני ההרשה.

**נשית א':** בת 32, ללא ילדים. ברקע: סיפור משפחתי. אחותה חלתה בסרטן השד בתחילת הריונה, ואילו היא (שתכונה כאן א') נבדקה ונמצאה כנשאית. באופן טבעי כאשר צעירה, הביעה א' את הרצון והכמיהה לילד. עם זאת היא הבהירה מלכתחילה, שבשל נשאותה לגן מסוג BRCA, היא תעשה כל שביכולתה, על מנת למנוע את "הורשת" הנשאות לצאצאיה העתידיים. מסיבה זו, ומתוך רצון לשלוט במצב, הביעה א' את שמחתה כאשר הוצעה לה האפשרות לעבור תהליך PGD וברירת עוברים, והיא החליטה לבצע את ההליך, למרות חסרונותיו הידועים.

**נשית ב':** אם לילד, שאובחנה כנשאית לאחר שאחותה חלתה בסרטן השד, ראתה את הדברים בצורה שונה. כשהוצעה לה

הליך קבלת החלטות באשר למעקב לעומת ניתוח, יכול להיות סלע מחלוקת בין בני זוג או בין בני משפחה אחרים, ועלול ליצור מקור נוסף לדחק. במשפחות פחות מלוכדות, בהן ישנם חיכוכים באופן כללי, הנשאיות עלולות להימנע משיתוף בני המשפחה במידע ובתחושות השונות. הימנעות זו עלולה לגרום להן לכעס על עצמן ועל בני המשפחה, ובנוסף הן עלולות לחוש מחויבות פחותה כלפי קרוביהם. מצב זה יכול לגרום לרגשות אשמה המחמירות את תחושת המצוקה [23].

### נשאות והעברתה לצאצאים

כפי שנאמר במאמר זה, קיים סיכון של 50% לכל צאצא לרשת את המוטציה. האשמה והדאגה הכרוכים בכך, גורמים לנשאיות תחושות קשות של עצב, ולעיתים אף חוסר אונים כלפי גורלו של הדור הבא, קרי גורל הצאצאים [24]. זוהי מעמסה נפשית כבדה מנשוא [25], בניגוד חשות נשאיות רבות חרדה ואשמה [25-26], כלפי ילדיהן - תחושות הגוברות לעיתים על החרדה העצמית שלהן.

האפשרות לשימוש בטכנולוגיית ה-PGD למטרת הולדת צאצא שאינו נשא של המוטציות, עשויה להפחית את הדחק [26]. יחד עם זאת, פרוצדורה זו מעלה שאלות רבות: דחיית עוברים שלא יוחזרו לרחם, נטל פיזי ונפשי הכרוך בטיפולי פוריות שאינם מחויבי המציאות, שיוטל על האישה ובן זוגה, והחשש (שכנראה אינו מוצדק) ששימוש בהורמונים מוסיף "סיכון על סיכון" לאישה שכבר נמצאת מסיילא בסיכון מוגבר לסרטן. במקביל, בתקופה זו ממשיכות הנשאיות במעקב, למרות שאפשרות התחלואה בסרטן אינה ודאית. נוסף על כל אלה, עולות שאלות מוסריות ודתיות לגבי מעמדו של העובר בהתהוות (מצב טרום עוברי) ועלויות המימון היקרות של תהליך זה.

למרות כל האמור לעיל, ישנו יתרון בולט לטכניקת ה-PGD: אבחון העוברים לפני השרשתם ברחם האם, מונע את הצורך באבחון העובר במהלך הריון, ובהפסקת הריון





טיפול פרטני המותאם לצרכים הפסיכו-סוציאליים של הנשים שאובחנו כנשאיות מוטציה בגנים BRCA1/2. התייחסות מתאימה המקיפה את שלל הנושאים בהתאם לתפיסת הנשאיות, תתרום למזעור הנזקים הנפשיים, ותסייע להן בהתמודדות היומיומית, במטרה לחיות חיים מלאים ובריאים. בנוסף יש צורך להמשיך ולחקור את תופעת הנשאות מההיבט הפסיכו-סוציאלי ולבדוק מה הן השיטות היעילות ביותר, כמו למשל טיפול פרטני, משפחתי ו/או קבוצתי, שעשוי לחזק אותן, במטרה ליצור חוסן נפשי לו הן זקוקות, בהתמודדות עם אתגרים הרי גורל.

**משפיעה באופן שלילי על ההערכה העצמית, ביטוי המיניות, הפוריות, ההחלטות לגבי קריירה, יחסים עם בני הזוג והילדים, ובעצם נוגעת ופוגעת בכל תחום בחיים.**

**סיכום**

כיום אין מעקב או טיפול אחד המוריד את הסיכון לחלות ב-100%. העדר פתרונות "מושלמים" ותשובות חד משמעויות באשר ליתרונות ולחסרונות של האופציות הטיפוליות השונות, מקשה על הליך קבלת ההחלטות. לאור ההשלכות המורכבות של מצב הנשאות על בריאותן הנפשית של הנשאיות, מוטלת החובה על אנשי המקצוע לטפל בנשים אלה,

כ"סחורה פגומה" או כ"סוג ב". התייחסות זו גוררת לעיתים הימנעות מביצוע הבדיקות לנשאות, או מקבלת התשובה, במטרה למנוע את ההתמודדות הלא פשוטה, במרכזה עומדת השאלה האם גלגות לבן זוג המיועד על הנשאות או לא. מדובר בבעיה מורכבת הן מההיבט האתי הכרוך בהסתרת המידע, והן מההיבט הרפואי: הסתרה כזו עלולה לגרום לחולי הן של הנשאיות, והן של ילדיה.

**ההשפעה של מצב זה מתוארת, על ידי אחת הנשאיות שפגשנו, במלוא עוצמתה, בציטוט הבא: "היסטוריה משפחתית של סרטן שד והשחלות פוגעת בנו בדרכים רבות ואומללות. היא**

**רשימת ספרות**

1. Metcalfe, K.A., et al. Long-term follow-up of Jewish women with a BRCA1 and BRCA2 mutation who underwent population genetic screening. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2012; 133(2): p. 735-740.
2. Daly, M.B., et al. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2010; 8(5): p. 562-594.
3. Walker, M.J., et al. Perceived risk and adherence to breast cancer screening guidelines among women with a familial history of breast cancer: A review of the literature. *The Breast*. 2013 22(4) 395-404.
4. Rebbeck, T.R., N.D. Kauff, and S.M. Domchek, Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009; 101(2): p. 80-87.
5. Kurian, A.W., B.M. Sigal, and S.K. Plevritis, Survival analysis of cancer risk reduction strategies for BRCA1/2 mutation carriers. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(2): p. 222-231.
6. Samson, A., et al. Living with the BRCA1 and BRCA2 genetic mutation: Learning how to adapt to a virtual chronic illness. *Psychology, Health & Medicine*, (ahead-of-print) 2014: p. 1-12.
7. Frank, E., "More than Boobs and Ovaries": BRCA positive young women and the negotiation of medicalization in an online message board. *Research in the Sociology of Health Care*. 2012; 30: p. 181-199.
8. Stan, D.L. et al. Challenging and complex decisions in the management of the BRCA mutation carrier. *Journal of Women's Health*. 2013; 22(10): p. 825-834.
9. Schwartz, M.D, et al. Long-term outcomes of BRCA1/BRCA2 testing: risk reduction and surveillance. *Cancer*. 2012; 118(2): p. 510-517.
10. Robbins, J., et al. Accuracy of diagnostic mammography and breast ultrasound during pregnancy and lactation. *American Journal of Roentgenology*. 2011; 196(3): p. 716-722.
11. Nelson, H.D., et al. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer: Systematic review to update the US Preventive Services Task Force Recommendation, *Ann Intern Med*. 2014;160(4):255-266.
12. den Heijer, M, et al. Body image and psychological distress after prophylactic mastectomy and breast reconstruction in genetically predisposed women: A prospective long-term follow-up study. *European Journal of Cancer*. 2012; 48(9): p. 1263-1268.
13. Gopie, J.P., et al. Body image issues after bilateral prophylactic mastectomy with breast reconstruction in healthy women at risk for hereditary breast cancer. *Familial Cancer*. 2013: p. 1-9.
14. Bleiker, E.M.A., D.E.E. Hahn, and N.K. Aaronson, Psychosocial issues in cancer genetics. *Acta Oncologica*. 2003; 42(4): p. 276-286.
15. Carter, J. et al. The physical consequences of gynecologic cancer surgery and their impact on sexual, emotional, and quality of life issues. *The Journal of Sexual Medicine*. 2013; 10(S1): p. 21-34.
16. Stefanek, M., L. Hartmann, and W. Nelson, Risk-reduction mastectomy: clinical issues and research needs. *Journal of the National Cancer Institute*, 2001; 93(17): p. 1297-1297.
17. Finch, A., et al. The impact of prophylactic salpingo-oophorectomy on menopausal symptoms and sexual function in women who carry a BRCA mutation. *Gynecologic Oncology*. 2011; 121(1): p. 163-168.
18. Madalinska, J.B, et al. The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy. *Journal of Clinical Oncology*. 2006; 24(22): p. 3576-3582.
19. Figueiredo, J.C., et al. Oral contraceptives and postmenopausal hormones and risk of contralateral breast cancer among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers and noncarriers: the WECARE Study. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2010; 120(1): p. 175-183.
20. Cibula, D., et al. Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2011; 11(8): p. 1197-1207.
21. Bonadies, D.C., A. Moyer, and E.T. Matloff, What I wish I'd known before surgery: BRCA carriers' perspectives after bilateral salpingo-oophorectomy. *Familial Cancer*. 2011; 10(1): p. 79-85.
22. Lostumbo, L., et al., Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; 11.
23. Heilman, R.M., et al. Emotion regulation and decision making under risk and uncertainty. *Emotion*. 2010; 10(2): p. 257.
24. Brandberg, Y., et al. Psychological reactions, quality of life, and body image after bilateral prophylactic mastectomy in women at high risk for breast cancer: a prospective 1-year follow-up study. *Journal of Clinical Oncology*, 2008; 26(24): p. 3943-3949.
25. Karatas, J.C., et al. Psychological impact of preimplantation genetic diagnosis: a review of the literature. *Reproductive Biomedicine online*. 2010; 20(1): p. 83-91.
26. Staton, A.D., et al. Cancer risk reduction and reproductive concerns in female BRCA1/2 mutation carriers. *Familial Cancer*. 2008; 7(2): p. 179-186.
27. Rosner, F., Judaism, genetic screening and genetic therapy. *Mount Sinai Journal of Medicine*. 1998; 65: p. 406-413.



# סרטן השד: מיתוסים ומציאות

ד"ר עידו וולף

מנהל המחלקה לאונקולוגיה רפואית, המרכז הרפואי תל-אביב, ע"ש סוראסקי

החרדה ואי הוודאות הכרוכים במחלת הסרטן, תורמים ליצירת אמונות טפלות ומיתוסים רבים, חלקם נכונים וחלקם דמיוניים לחלוטין. להלן סקירה קצרה של כמה מהמיתוסים הרווחים בציבור בנוגע לסרטן השד.

**מיתוס:** סרטן השד מופיע בעיקר אצל נשים צעירות.

**המציאות:** גורם הסיכון המשמעותי ביותר לסרטן השד הוא גיל מבוגר. למעלה ממחצית הנשים שאובחנו כחולות בסרטן השד, הן נשים שגילן 60 ומעלה.

**מיתוס:** הסיכון לסרטן השד בישראל הולך ועולה כל הזמן.

**המציאות:** על פי נתוני משרד הבריאות, בעשורים האחרונים, הסיכון לחלות בסרטן השד נמצא במגמת ירידה קלה, בקרב נשים יהודיות בישראל. במגזר הערבי, לעומת זאת, נצפתה עלייה משמעותית בסיכון לסרטן השד, שהתייבשה בשנים האחרונות.

**מיתוס:** אחת מכל שמונה נשים תחלה בסרטן השד.

**המציאות:** הנתון נכון, אך יש להשתמש בו בזהירות. אחת מכל שמונה נשים בנות 90, תאובחן כחולה בסרטן השד, במהלך חייה. לעומת זאת בגילאי 49-40, הסיכון של אישה יהודייה בישראל לחלות בסרטן שד או בכל סרטן אחר הנו 1 ל-27 נשים, ואילו במגזר הערבי בגילאים אלה הסיכון הנו 1 ל-39 נשים (הנתונים לקוחים מאתר רישום הסרטן הלאומי).

**מיתוס:** כאשר השד קטן יותר, גם הסיכון לסרטן קטן יותר.

**המציאות:** הסרטן מתפתח ברקמת השד וביצירות החלב. למרבית הנשים כמות דומה של רקמת שד. מכיוון שגודל השד קשור בעיקר לכמות השומן שבו, הסיכון להתפתחות סרטן אינו קשור לגודלו.

**מיתוס:** השימוש בדאודורנט גורם לסרטן השד. **המציאות:** שמועות בדבר הקשר בין שימוש בדאודורנט לסיכון מוגבר לסרטן השד, הופיעו כבר לפני למעלה מעשר שנים. מרבית המחקרים לא מצאו קשר כזה, ובחלקם אפילו נמצא כי השימוש בדאודורנט הפחית את הסיכון ללקות בסרטן השד. לאחרונה פורסמה סקירה של כלל המאמרים בנושא. נמצא כי שימוש בדאודורנט אינו מהווה גורם סיכון לסרטן השד.

**מיתוס:** סרטן השד הוא מחלה של נשים בלבד.

**המציאות:** לא נכון. גם לגברים יש רקמת שד, אם כי מדובר ברקמה בכמות קטנה מאד. כאחוז אחד מכלל מקרי סרטן השד מתרחש אצל גברים. הטיפול בהם דומה לטיפול בחולות. אין שום קשר בין הופעת סרטן השד אצל גברים לפעילות הורמונלית חריגה, ירידה בתפקוד מיני או פגיעה בגבריות.

**מיתוס:** "אם למישהי במשפחה היה סרטן השד - גם לי יהיה".

**המציאות:** רק לכ-10% מהחולות יש קרובות משפחה שחלו בסרטן השד. לעיתים קרובות הגורמים לסרטן השד אינם גנטיים, והופעת הסרטן קשורה לגיל מבוגר, השפעות הורמונליות במהלך החיים, ושורה ארוכה של גורמים שרובם עדיין אינם מוכרים לנו. במקרים אלה, הסיכון של בת משפחה לחלות בסרטן השד גבוה במקצת מאשר כלל האוכלוסייה, אך עדיין רוב הסיכויים שהסרטן לא יופיע.

**מיתוס:** כל הנשאות של מוטציה בגנים BRCA1 או BRCA2 יחלו בסרטן השד.

**המציאות:** מוטציה בגנים BRCA1 או BRCA2 קשורה לסיכון מוגבר לחלות בסרטנים שונים, ובפרט סרטן השד והשחלה. מוטציות אלה

שכיחות בעיקר בקרב יהודים ממוצא אשכנזי, אך נמצאו גם אצל עדות נוספות. יחד עם זאת, גם אצל נשאים של אחת המוטציות האלו, הסיכון לחלות אינו עומד על 100%, ולעיתים אינו עולה על 50%, והוא תלוי בסוג המוטציה, השפעות סביבתיות ועוד.

**מיתוס:** בדיקת שד עצמית מורידה את הסיכון למות מסרטן השד.

**המציאות:** בעבר סברו כי בבדיקת שד עצמית המתבצעת בתדירות של פעם בחודש, ניתן לגלות גושים בשלבים הראשונים, ובכך למנוע תמותה מסרטן השד. במחקרים שונים נמצא כי אין כל יתרון לבדיקה עצמית יזומה, על פני הבדיקות המקובלות (בדיקת רופא, ממוגרפיה). יתרה מזו, בדיקה עצמית העלתה חרדות רבות, לעיתים ללא כל סיבה, וגרמה לביקורים מיותרים אצל הרופאים המטפלים ולביופסיות מרובות ומיותרות. מסיבות אלו בדיקה עצמית אינה מומלצת יותר לכלל האוכלוסייה.

**מיתוס:** אם מתגלה גוש בשד - מדובר בסרטן.

**המציאות:** רוב הגושים הנמושים בשד הם שפירים. בכל מקרה בו נמצא גוש יש לבצע בירור רפואי, אך חשוב לזכור שבמרבית המקרים אין מדובר בסרטן.

**מיתוס:** גוש כואב אינו סרטני ולכן ואין צורך לבצע בירור.

**המציאות:** אמנם במרבית המקרים גוש סרטני בשד אינו כואב, אך לעיתים גם סרטן יכול להיות מלווה בכאב. מומלץ לכן לבצע בירור בכל מקרה בו נמוש גוש בשד.

**מיתוס:** סרטן שהתגלה עכשיו, החל להתפתח במהירות בחודשים האחרונים.

**המציאות:** סרטן המתגלה בבדיקת ממוגרפיה, או עקב הופעת גוש, החל להתפתח כמה שנים קודם לכן. סרטן השד מתפתח לאט: חולף זמן רב, עד שהגידול מכפיל את עצמו.



**מיתוס:** לחולי סרטן אסור לבקר בספא, לטבול בג'קוזי, לעשות עיסוי או לקיים יחסי מין.

**המציאות:** לאנשים שחלו בסרטן, מומלץ, גם בזמן טיפולים, לנהל אורח חיים מלא ורגיל, כולל חופשות, בילויים ופינוקים שונים. אין שום הוכחה שאחת מהפעילויות הנזכרות לעיל, מעלה את הסיכון להתפשטות הסרטן. במקרים בהם מתפתחת בצקת ביד לאחר ניתוח שנעשה לצורך טיפול בסרטן השד, יש להתיעץ עם רופא לגבי מגבלות ספציפיות ליד, אך אין כל מגבלה ליתר אברי הגוף.

**מיתוס:** שימוש בקנביס רפואי מסייע לטיפול בסרטן השד.

**המציאות:** השימוש בקנביס רפואי יכול להקל על תופעות לוואי הקשורות בסרטן או בטיפולים כנגדו, ולשפר את הרגשת החולה. עם זאת, אין עדיין הוכחה מדעית כלשהי, לכך שקנביס מסוגל לצמצם את ממדי הגידול, או למנוע את התפשטותו.

**מיתוס:** הסרטן "אוכל" סוכר, לכן על חולי סרטן להימנע מצריכת סוכרים לבנים.

**המציאות:** אכן, לתא הסרטני יש מטבוליזם מיוחד הכרוך בניצול מוגבר של סוכרים.

מסיבה זו נעשה שימוש בהזרקת סוכר המסומן בחומר רדיואקטיבי, בבדיקת פט סיטי (Pet-Ct). יחד עם זאת צריך לזכור כי הגוף מייצר את הסוכרים גם מאבות מזון אחרים, כולל שומנים, חלבונים ופחמימות שונות. כיום ידוע שהפעולות החשובות אין הימנעות מסוכר לבן או ממתקים, אלא שמירה על דיאטה מאוזנת, שמירה על משקל וביצוע פעילות גופנית סדירה.

**המיתוסים לוקטו משיחות עם מטופלים, אנשי צוות, ומהאינטרנט.**

המתאימה, התועלת של הטיפול הכימי עולה על הנזק שבו.

**מיתוס:** כריתת שד מלאה עדיפה על פני כריתה חלקית וקרינה.

**המציאות:** סיכויי ההחלמה של אישה שעברה כריתה חלקית וקרינה, זהים לאלו של אישה שעברה כריתת שד מלאה. ניתן לכן להימנע מכריתת שד מלאה, מתוך ידיעה שסיכויי הריפוי אינם פוחתים.

**מיתוס:** ביצוע בדיקת ביופסיה בשד, עלולה לגרום לתאי הסרטן להתעורר.

**המציאות:** ביופסיה מהווה שלב חיוני באבחנה. בדיקה זו, אינה הופכת גוש שפיר לממאיר, ואף לא גורמת לפיזור מהיר יותר של תאים ממאירים.

**מיתוס:** הניתוח גורם לתאי הסרטן להתעורר.

**המציאות:** הניתוח הוא שלב משמעותי בדרך להחלמה מלאה. מחקרים רבים מצביעים על כך, כי אין מקום לחשש שביצוע הניתוח להסרת גידול סרטני, יגרום להתעוררות הסרטן או להתפשטותו באברים אחרים בגוף, מלבד האיבר או האזור שנותח.

**מיתוס:** לא ניתן להחלים מסרטן השד, הוא תמיד יחזור.

**המציאות:** בעבר האמינו רבים, כולל רופאים, שסרטן השד נותר בגוף גם לאחר ניתוח להסרתו, והוא תמיד חוזר בסופו של דבר. כיום אנו יודעים בוודאות, שאבחון מוקדם וטיפול נכון, יכולים להביא לריפוי מלא של מרבית החולות בסרטן השד. נדרש אמנם מעקב ממושך אחר נשים שחלו, ולעיתים הסרטן עלול לחזור גם לאחר שנים ארוכות, אבל במרבית המקרים צפויה החלמה מלאה.

לדוגמה אם מתגלה בבדיקות השונות, גוש סרטני שגודלו 2 ס"מ, סביר להניח ששנה קודם לכן היה גודלו סנטימטר אחד בלבד, ולפני שנתיים היה בגודל של חצי סנטימטר בלבד.

**מיתוס:** מרגע שהתגלה גוש סרטני בשד, יש לטפל בו בדחיפות.

**המציאות:** המתנה בת מספר שבועות, במהלכה מתבצע בירור מקיף, הכולל בדיקות והתייעצויות עם אנשי המקצוע, עד לקבלת תמונה מלאה על מצב המחלה, עדיפה על טיפול מיידי. ההחלטה על אופן הטיפול המתקבלת על ידי צוות רב-תחומי ובשיתוף החולה, מעלה משמעותית את הסיכויים להצלחתו. כאשר מדובר בסרטן השד, חשוב יותר לפעול נכון, מאשר מהר ובחיפזון.

**מיתוס:** סרטן מסוג 'קבחה' שולח גרורות, ואילו 'סרטן זכר' נשאר סטטי.

**המציאות:** הסרטן נוצר מתאי הגוף של החולה. אין סרטן מסוג זכר או קבחה כלל. כאשר מדובר בגידול מקומי שאינו מסוגל לשלוח גרורות ולהתפשט, אנו משתמשים במושג גידול שפיר. כאשר מדובר בגידול בעל פוטנציאל להתפשט ולשלוח גרורות, אנו משתמשים במושג גידול ממאיר או סרטן.

**מיתוס:** הטיפול הכימי מזיק מאד לגוף, ולכן לא כדאי לקבל אותו.

**המציאות:** לטיפול כימי יש אמנם תופעות לוואי קשות, אך כאשר מסתכלים על תוצאות מחקרים רבים, רואים שפעמים רבות טיפול זה יעיל: במצבים בהם התגלו סוגים מיוחדים של סרטן השד, החולות שטופלו בכימותרפיה שרדו יותר מאלו שלא קבלו טיפול כימי. מכאן ברור שבהתוויה



# מרכז שד רב תחומי: תפיסה, הפעלה ויישום

## ד"ר תניר אלויס

כירורגית שד, מנהלת המרכז לבריאות השד ע"ש שרה מרקוביץ', המרכז הרפואי קפלן, רחובות

- שירותי דימות שונים ואפשרות לביצוע ביופסיה מיידית במקרה הצורך.
- **תורים:** שריון תורים למקרים דחופים, באופן שיאפשר לערוך בירור יסודי לאשה אצלה התגלה ממצא חשוד, בזמן קצר, הנע בין יומיים לשלושה.
- **מתן תשובות מהירות:** במרבית המקרים, תוצאות בדיקות הביופסיה מתקבלות מהמכון הפתולוגי, תוך שתי יממות (48 שעות) לכל היותר.

### פעילות המרכז

במרכז השד הרב-תחומי בקפלן מתבצע מעקב שגרתי (אחרי נשים מעל גיל 50, שעונות על הקריטריונים של התכנית הלאומית) ובירור מקיף במקרים בהם התגלה בבדיקה ידנית או בבדיקת דימות, ממצא חשוד אצל הנבדקת.

נוסף על כך מתבצע במרכז מעקב שגרתי לנשים שהחלימו מסרטן השד, הכולל בדיקת כירורג ובדיקות דימות. המרכז מספק גם שירותי ייעוץ לחדר המיון של בית החולים, במקרים דחופים (בשעות עבודה הרגילות).

תהליך העבודה מתחיל בממוגרפיה שגרתית, ואחריה נבדקים הצילומים במקום על ידי רדיולוגית מומחית בתחום דימות השד. במקרים בהם מתגלה ממצא חשוד, נמשך הבירור, שיכול לכלול צילום נוסף (צילום מכונן, צילום בלחץ מקומי או הגדלות), אולטרסאונד ואפילו ביופסיה, למעט ביופסיות סטריאוטקטיות, שמצריכות היערכות מיוחדת של כח אדם, ולכן אינן מבוצעות באופן מידי.

### מרפאת נשאות

נוסף על השירותים שהוזכרו, פועלת במרכז גם "מרפאת נשאות" המיועדת לנשים

ההחלמה. בשנים האחרונות מתקיים תהליך אקרדיטציה של מרכזי שד בחסות איגוד בין לאומי, ה-ISS (International Senologic Society), הארגון האירופאי EUSOMA (European Society of Breast Cancer) קבע, כי על כל מרכזי השד לעבור תהליך של אקרדיטציה עד שנת 2016.

### המצב בישראל

מרכז השד הראשון בארץ נפתח בבאר שבע, בבית החולים סורוקה בשנת 1999. מאז הוקמו מרכזי שד כמעט בכל בתי החולים בארץ (רשימה מלאה מופיעה בסיום המאמר). המתכונת של מרכזי השד יכולה להיות שונה במרכזים האזוריים, אך לכולם מטרה משותפת של מתן שירות כוללני תחת קורת גג אחת. מרכז השד הראשון בארץ שערב אקרדיטציה על ידי ה-ISS, בשנת 2012, הוא בית החולים איכילוב בתל אביב.

### מרכז בריאות השד בקפלן

על מנת להבין כיצד פועל מרכז שד רב תחומי, אתמקד במרכז שנפתח בינואר 2010, בבית החולים קפלן ברחובות, בו אוחדו יחידת דימות השד ומרפאת השד הכירורגית. כמו מרבית המרכזים האחרים בארץ, גם המרכז בקפלן הוקם בתמיכת האגודה למלחמה בסרטן.

המרכז פועל על סמך ההבנה הבסיסית כי בכל מקרה בו מתגלה ממצא חשוד, למשל בבדיקה ידנית, יש לאפשר לנבדקת לעבור את תהליך הבירור במהירות המירבית, ובכך למנוע ממנה המתנה ארוכה ומתישה לשם ביצוע בדיקות נוספות.

### על בסיס זה נבנתה מערכת הכוללת את המרכיבים הבאים:

- **פעילות:** המרכז פועל באופן מלא חמישה ימים בשבוע, וכולל מרפאה כירורגית,

בשנים האחרונות הוקמו מרכזי שד רב-תחומיים, במטרה לרכז את הטיפול בחולות סרטן השד במקום אחד הכולל אנשי מקצוע ומומחי דימות, כירורגיה, אונקולוגיה, שיקום ועוד.

### מבוא

בעשור האחרון, עם הנטייה להתמקצעות בתת התמחויות רפואיות, פותחה גישה חדשה הגורסת כי ישנו יתרון קליני ותפעולי לשיתוף פעולה הדוק ורציף בין מומחים מתחומים שונים, המטפלים במחלה מסוימת (Disease Management Team). בהתאם לתפיסה זו, הוקמו מרכזי שד רב-תחומיים בהם פועלים מומחים מתחומי הדימות, כירורגיה, אונקולוגיה, פתולוגיה ורפואה גרעינית.

מטרת המרכזים לייצר "One Stop Shop" - מכון יחיד בו עוברת הנבדקת בירור מקיף בביקור אחד.

השירותים הניתנים במרכזי השד השונים כוללים: שירותי אבחון שונים (דימות, ביצוע ביופסיות ואבחון פתולוגי), תכנון טיפול רב-תחומי, שירותי סיעוד, שירות פסיכו-סוציאלי, שירותי הדרכה ושיקום וכן שירותי גנטי.

במרכזים אלה ניכרת הדאגה לפרט, המתבטאת בין השאר במתן שירותים קהילתיים שונים ביניהם, ימי עיון והרצאות בנושאים הרלוונטיים, וכן, במתן אפשרות לנבדקות לעבור את כל הבדיקות הנחוצות להן, ביום אחד.

מעבר ליתרונות הברורים של מרכזים רב-תחומיים בהיבטים שונים כמו אבחון, טיפול ושיפור התקשורת בין הרופאים והמטפלים בתחומים השונים, התברר, ממחקרים שנערכו לאחרונה, כי טיפול במרכזים ייעודיים, משפר פרמטרים שונים של טיפול, ואפילו את אחוזי



נשים בריאות ומאובחנות חדשות, לבין נשים חולות שנמצאות בשלב הטיפולים הכימיים, שאת השפעותיהם קשה להסתיר.

לצד הצוות המקצועי במרכז, קיים מערך של צוות אדמיניסטרטיבי ופרה-רפואי הכולל מזכירות, טכנאיות רנטגן ואחות מתאמת. לצוות זה תפקיד מכריע בקביעת התורים, שכן מרבית המטופלות זקוקות למספר פונקציות כמו למשל בדיקת ממוגרפיה, אולטרסאונד ובדיקת כירורג. מסיבה זו מערכת זימון התורים מורכבת מאוד, ונדרשת עבודה אינטנסיבית בשיתוף משאבי אנוש, על מנת לבנות תכנית שתענה על כל הצרכים מחד, ותגביל את זמן שהיית המטופלת במקום, עד לשלוש שעות, מאידך.

### סיכום

מרכז שד רב-תחומי נותן מענה מרוכז לשלל הבעיות הקשורות לאבחון מחלות שד ותכנון הטיפול עבור נשים שאובחנו כחולות בסרטן השד. לצד היתרון הברור בריכוז שלב האבחון הראשוני תחת קורת גג אחת, למערך כזה יש את הפוטנציאל לשפר את איכות הטיפול הרפואי - מטרה לשמה שואף עולם הרפואה כל העת.

וסנכרון בין הדיסציפלינות השונות, ומתקבלות החלטות גם בתחומים "טכניים" שונים כמו למשל רכישת ציוד חדש למרכז.

### ניתוחי שחזור שד

פעילות נוספת של המרכז מתמקדת בתחום של ניתוחי שחזור שד, לאחר כריתה חלקית (שחזור אונקופלסטי), או מלאה. פעילות זו 'מיישרת קו' עם המגמה לפיה כיום חולות רבות, עוברות ניתוח לשחזור השד. נשים אלו, המועמדות לניתוח, מוזמנות לייעוץ משותף במרכז השד, ונבדקות על ידי צוות שכולל כירורג שד ופלסטיקאים, בעקבותיו מתקבלות החלטות לגבי הפרוצדורה הכירורגית הנדרשת למטופלת. לפני הניתוח מקבלות המטופלות הסבר מפורט על הצפוי להן. הניתוחים נערכים בחדרי הניתוח הכלליים, ולאחריו מתאשפזות המטופלות במחלקות הכירורגיות של בית החולים.

הטיפול האונקולוגי המשלים הניתן לנשים לאחר הטיפול במחלה, נעשה במסגרת המכון האונקולוגי. מעבר להימנעות מכפילות אדמיניסטרטיבית, בצורה זו נמנע מפגש בין

הנמצאות בסיכון מוגבר ללקות במחלה. במרפאה זו מתבצעות הבדיקות השגרתיות כמו בדיקת שד קלינית בדיקות דימות וכן בדיקת השחלות באמצעות אולטרסאונד גינקולוגי, לנשאיות שטרם עברו כריתת שחלות. המרפאה נועדה להקל על נשים אלה שזקוקות למעקב כל שישה חודשים, על ידי ביצוע כל הבדיקות ביום אחד. בביקור זה ניתן לנבדקות ייעוץ לגבי האפשרויות הקיימות להפחתת הסיכון ללקות בסרטן השד וכן המלצה למעקב שגרותי, במטרה לאבחן את המחלה בשלביה הראשונים.

אחת לשבוע מתקיימת ישיבה בהשתתפות צוות רב-תחומי הכולל רדיולוגים, כירורגים, אונקולוגים, פתולוגים, מומחי רפואה גרעינית, גנטיקאית, אחות מתאמת ועובדת סוציאלית בה דנים במקרים החדשים.

הדיון המשותף, בליווי רביזיה של צילומי הדימות הרלוונטיים לכל מקרה, מהווה כלי לקבלת החלטות טיפוליות פרטניות (המתועדות בגיליון החולה הממוחשב) ופלטפורמה מצוינת לדיאלוג בין מומחים מתחומים שונים. באופן כזה קיים תיאום



מרכז השד הרב-תחומי, המרכז הרפואי "קפלן"



# פעילויות האגודה למלחמה בסרטן לקידום המאבק בסרטן השד

האגודה למלחמה בסרטן בישראל (ע"ר)

למלחמה בסרטן בשיתוף הקונסורציום הישראלי ובסיוע The Northern (NCF) Charitable Foundation (פירוט בנושאים אלה, במאמר 'גנטיקה של סרטן השד', המופיע בבטאון בעמ' 24).

**עשרות אחיות** מרצות בפני קהל רב, במקומות עבודה ובקהילה במטרה להעלות את המודעות לחשיבות האבחון המוקדם והמניעה של סרטן השד. האגודה גם פועלת להגברת מעורבותו של רופא המשפחה בגילוי מוקדם אצל הנשים שבטיפולו.

## פורומים אינטרנטיים באתר האגודה למלחמה בסרטן

באתר האגודה ישנו מערך של 18 פורומים בנושאים שונים חלקם מיועדים לחולות, מחלימות ובני משפחותיהן, כמו גם לנשים בריאות בסיכון ולנשאיות. הפורומים מנוהלים על ידי מומחים בתחומם, שנותנים מענה לשאלות הגולשים בנושאים שונים. לדוגמה פורום בנושא סרטן השד בניהול משותף של שלושה אנשי מקצוע מומחים בתחום סרטן השד, פורום לנשים נשאיות ונשים הנמצאות בסיכון, פורום מניעת סרטן, פורום תזונה, פורום מיניות ופוריות, פורום רפואה משלימה, פורום תמיכה וזכויות החולות ובני המשפחה ועוד. גולשי האתר מעלים שאלות אישיות רבות, הנוגעות למחלה, הנענות על ידי המומחה המתאים במקצועיות. [www.cancer.org.il/forums](http://www.cancer.org.il/forums)

תכנית בקרת האיכות המבטיחה את פעילותה המיטבית של התוכנית.

**ניידות ממוגרפיה** - האגודה למלחמה בסרטן יזמה וסייעה ברכישת 2 ניידות ממוגרפיה המופעלות על ידי צוות מקצועי של 'אסותא שירותים רפואיים', המורכב מנשים בלבד. הניידות נעות במהלך השנה ברחבי הארץ ומאפשרות לנשים לעבור את הבדיקה בפריפריות חברתיות וגיאוגרפיות. הודות לפעילות ענפה זו, בהובלת האגודה למלחמה בסרטן, בוטל הפער בשיעורי ההיענות לבדיקת ממוגרפיה בין נשים יהודיות לנשים ערביות, צומצמו הפערים שהיו קיימים בין מגזרי האוכלוסייה השונים, ושיעור ההיענות לביצוע הבדיקה עולה בהתמדה.

**הקונסורציום הישראלי לאבחון גנטי, ותוכנית 'הסיכוי שבסיכון'** - שיעור התחלואה בסרטן השד ובסרטן השחלה בישראל הוא מהגבוהים בעולם, ובחלקו נובע משכיחות גבוהה של מוטציות בגנים BRCA1/2 באוכלוסייה בארץ. מצב ייחודי זה הוביל את האגודה למלחמה בסרטן להקים בחסותה את הקונסורציום הישראלי לסרטן השד התורשתי, לו שותפים 12 מכונים גנטיים בארץ, העוסקים במחקר רב - מרכזי בנושא הגנטיקה של סרטן השד והשחלה בישראל. בהקשר זה, חשוב לציין את תוכנית "הסיכוי שבסיכון" שהוקמה במטרה להעלות את המודעות לחשיבות ביצוע בירור גנטי לחולות סרטן שד וסרטן השחלה ולסייע בביצוע הבירור. התוכנית הוקמה על ידי האגודה

## מניעה וגילוי מוקדם

סרטן השד הינה המחלה הממארת השכיחה ביותר בקרב נשים בישראל, לכן מאז הקמתה, משקיעה האגודה למלחמה בסרטן משאבים רבים בתחום המאבק בסרטן השד. האגודה, יוזמת ומקיימת פעילויות מגוונות בקרב נשים בריאות, חולות, מחלימות ובני המשפחה שלהן, ביניהן פעילויות הסברה רבות לעידוד המודעות לחשיבות המניעה והגילוי המוקדם של המחלה, פעילויות תמיכה, ליווי, מידע וסיוע לחולות ולמחלימות.

## כל המפגשים והפעילויות, לחולים, למחלימים ולבני המשפחות - ניתנים ללא תשלום.

**קידום מחקר** - עשרות מענקי מחקר, ביניהם רבים בתחום סרטן השד, מוענקים מדי שנה לחוקרים מצטיינים ממוסדות מחקר ובתי חולים בישראל, שנמצאו ראויים על ידי וועדת המחקר של האגודה למלחמה בסרטן. בוועדת המחקר חברים חוקרים וקלינאים בכירים, הנמנים על השורה הראשונה בתחום המחקר בישראל. במסגרת זו נבחנות הצעות המחקר השונות מתוך ראייה לאומית כוללת. מדובר במחקר בסיסי, קליני, אפידמיולוגי, כמו גם במחקר העוסק בהיבטים פסיכו-סוציאליים של מחלת הסרטן ובדפוסי ההתמודדות של החולה ומשפחתו.

**התוכנית הלאומית לגילוי מוקדם בממוגרפיה** - הודות ליזמת האגודה למלחמה בסרטן מופעלת כיום, בשיתוף משרד הבריאות וקופות החולים, תכנית לאומית לגילוי מוקדם של סרטן השד בממוגרפיה. האגודה מימנה מאז הקמתה, את



**"להיראות טוב - להרגיש טוב יותר"** - פרוייקט במימון ובהפעלת האגודה למלחמה בסרטן במסגרתו אנשי צוות מתחום הקוסמטיקה, האיפור ועיצוב השיער, מטפלים בהתנדבות בנשים חולות סרטן במכוני האונקולוגיים, בסניפי האגודה למלחמה בסרטן ובקהילה. המטופלות מקבלות טיפול קוסמטי והדרכה כיצד לטפל בפניהן ובשיערן ו/או להתאים תספורת, או פיאה. כל זאת, במטרה להעלות את מצב הרוח, לשפר את ההרגשה וכך לסייע בתהליך ההתמודדות עם המחלה ועם השפעות תופעות הלוואי שלה. הפרוייקט מופעל בכל בתי החולים ובחלק מסניפי האגודה למלחמה בסרטן ברחבי הארץ. בנוסף, פועל בית מטי, בית האגודה למלחמה בסרטן בגבעתיים, מרכז טיפוח והשאלת פיאות בחינם. **למידע נוסף והצטרפות לפרוייקט ניתן לפנות לרכזת הפרוייקט בטל. 03-5721618.**

**סדנאות 'מחלימים לחיים בריאים'®** - סדנאות מיוחדות שנבנו במטרה ללוות מחלימות מסרטן השד, לסייע להן בהתמודדות לאחר המחלה, לשפר את איכות חייהן, להדריך לחיים בריאים ולעודד אותן לחזור לחיים אישיים וקהילתיים פעילים. בין הנושאים בסדנאות: חזרה לשגרת עבודה ומשפחה, מיניות, בריאות שלאחר טיפולים, התמודדות עם תופעות לוואי, פעילות גופנית, תזונה, רפואה משלימה. המפגשים בהנחיית ובהדרכת אנשי מקצוע מתחום הפסיכואונקולוגיה. הסדנאות פועלות במרכזי התמיכה של האגודה ברחבי הארץ, ובסניפי האגודה. **למידע נוסף ולהצטרפות לתוכנית ניתן לפנות לטל. 03-5721678.**

**'צעדים לאיכות חיים'®** - פרוייקט ייחודי של האגודה למלחמה בסרטן, שמטרתו לחשוף חולים ומחלימים מסרטן ליתרונות הבריאותיים הגלומים בפעילות הגופנית, לעודדם לשלב פעילות מתוכננת ומובנית

ולאזן קשבת. במידת הצורך מופנים הפונים להמשך טיפול בבית החולים, או במסגרת הקהילה. ניתן לפנות בטל. 1-800-200-444.

**הקמת מרכזי שד כוללניים** - האגודה למלחמה בסרטן משקיעה משאבים רבים בסיוע בבנייה, בשיפוץ מחלקות אונקולוגיות ובהקמת מרכזי שד כוללניים במרכזים הרפואיים ברחבי הארץ. מדובר במרכזים בהם ניתן טיפול מקצועי של צוות רב-תחומי תחת קורת גג אחת, במרכזה נמצאת המטופלת.

**רשת אחיות ועו"ס לתיאום הטיפול בסרטן השד** - האגודה יזמה ומסייעת במימון תקנים מיוחדים של אחיות ועובדות סוציאליות הפועלות, במרכזים הרפואיים ברחבי הארץ, כמתאמות הטיפול של חולות סרטן השד בכל שלבי האבחון, הטיפול והמעקב. האגודה גם דואגת לעדכון המקצועי השוטף.

**'יד להחלמה - מאחזת שעברה לאחת שעוברת'** - גוף שהוקם על ידי האגודה למלחמה בסרטן, המורכב כולו ממתנדבות שהתמודדו עם סרטן שד והחלימו. המתנדבות הוכשרו לעמוד לצד חולות חדשות, בתחילת התמודדותן עם המחלה, בעת המשבר, החרדות והחשש מפני הלא נודע, ומלוות אותן במסע העומד לפניהן. המתנדבות מותאמות לחולות בגיל, בשפה, ובסוג הניתוח.

נשים המעוניינות בתמיכה, כמו גם נשים שהחלימו מסרטן השד ומעוניינות להתנדב, מוזמנות ליצור קשר עם 'יד להחלמה' בטל. 1800-36-07-07 או בלחיצת כפתור באתר: [www.cancer.org.il](http://www.cancer.org.il)

**האגודה פועלת אצל גופים ממשלתיים וקובעי מדיניות** למען נשים שחלו בסרטן השד, פועלת לשיפור מימוש הזכויות בקשר עם הביטוח הלאומי, להגדלת סל התרופות והטכנולוגיות ועוד.

**פורומים סגורים לרופאי משפחה בניהול אונקולוגים מומחים** - לאור העובדה שהטיפול והמעקב בקהילה אחר חולים ומחלימים מסרטן מהווה אתגר לרופאי המשפחה, השיקה האגודה למלחמה בסרטן שירות זה, בשיתוף עם איגוד רופאי המשפחה, במטרה להקל על הטיפול והמעקב של חולים ומחלימים מסרטן. הפורום בנושא סרטן שד בניהולה של פרופ' בלה קאופמן, מנהלת המכון לאונקולוגיה של השד, במרכז הרפואי שיבא, נותן מענה לרופאי המשפחה בשאלות מקצועיות בתחום.

## למען החולות והמחלימות

**האגודה מפעילה את מוקד ה'טלמידע'** בשפות עברית, רוסית וערבית. ב'טלמידע' חוברות מידע רבות בנושאים שונים הקשורים למחלת הסרטן, ביניהן חוברות בתחום סרטן השד בנושאי מניעה ואיבחון מוקדם של סרטן השד, הטיפולים השונים וההתמודדות עם המחלה. החוברת המופצת ב'טלמידע' בשלוש השפות שהזכרו לעיל, נשלחות לפונים ללא תשלום. הפנייה לטלמידע' בשיחת חינם:

- **'טלמידע'® בשפה העברית:**  
1-800-599-995
- **'טלמידע'® בשפה הערבית:**  
1-800-36-36-55
- **'טלמידע'® בשפה הרוסית:**  
1-800-34-33-44

**באגודה פועל מרכז מידע** המגובה במאגרי מידע בינלאומיים ואתר אינטרנט המתעדכן באופן שוטף, וכולל גם מידע על מחקרים קליניים עדכניים.

**האגודה מפעילה את מוקד ה'טלתמיכה'**, שירות טלפוני בעברית וברוסית, המעניק סיוע ראשוני לחולי סרטן והקרובים אליהם, הנמצאים במצוקה נפשית, וזקוקים לסייע תמיכתי ראשוני



**"חזקים ביחד" מרכזי התמיכה של האגודה למלחמה בסרטן** פועלים כיום בגבעתיים, חיפה, ירושלים ועפולה, בשיתוף פעולה עם 'בית אידי מעגן' בבאר-שבע, ובסניפים שונים של האגודה ברחבי הארץ. מרכזי התמיכה משמשים בית בקהילה לחולים, למחלימים ולבני משפחותיהם. במרכזי התמיכה ישנו מגוון פעילויות המסייעות בהתמודדות הנפשית והפיזית עם המחלה, כגון קבוצות תמיכה, פעילויות גוף-נפש, סדנאות ואמנות שונות, בישול בריא ועוד. בנוסף, מעניק מרכז התמיכה, ליווי ומידע לכל אורך תהליך ההתמודדות, השיקום וההחלמה.

**למידע נוסף ניתן לפנות בשיחת חינם ל'טלמידע' של האגודה בטל. 03-5721643-1.**

האגודה למלחמה בסרטן מעניקה **ייעוץ בנושאי מיניות** לחולות סרטן (כמו גם לחולים) ולבני משפחותיהן. השירות ניתן חינם לכל פונה וכולל מידע אודות השלכות מחלת הסרטן על המיניות, דימוי הגוף, ייעוץ באשר לאפשרויות טיפול ושיקום, תפקוד מיני, פוריות, והכוונה למומחים מקצועיים בתחום.

**להתייעצות וקביעת תור ניתן לפנות בטל. 03-5721643.**

המסייעים להם להתמודד בעצמם עם המחלה, כמו גם לשמש מקור תמיכה לבת החולה, ולילדיה - נכדיהם.

- **קבוצת נשאות בריאות** - קבוצה המיועדת לנשים נשאות המוטציה בגן BRCA1-2, ונמצאות בסיכון גבוה במיוחד לחלות בסרטן השד, או השחלה.
- **קבוצת זוגות צעירים** - קבוצה התומכת בזוגות (גילאי 30-50), כאשר בת הזוג חולה בסרטן השד. הקבוצה מתמקדת בבן הזוג הבריא, המתמודד עם מחלת בת הזוג והשלכותיה על הזוגיות, וחיי המשפחה.
- **קבוצת תמיכה להורים המתמודדים עם אובדן ושכול** - המפגשים מיועדים להורים שבתם נפטרה מסרטן השד. הקבוצה מאפשרת להורים לקבל תמיכה בעקבות האובדן, ולמצוא בעזרת המנחה וחברי הקבוצה דרך חיים בעלת משמעות, במציאות החדשה והכואבת.
- **לפרטים ולהצטרפות לקבוצות התמיכה השונות ניתן לפנות בטל. 03-5721678.**

בשגרת חייהם, ולהעניק לאלו שיבחרו לאמץ ולהשתלב בתוכנית, ייעוץ וליווי מקצועי. הפרויקט מופעל במכונים האונקולוגיים ברחבי הארץ, במרכזי התמיכה של האגודה 'חזקים ביחד' ובסניפי האגודה ברחבי הארץ. למידע נוסף ולהצטרפות לתוכנית ניתן לפנות לטל. 03-5721618.

- **קבוצות תמיכה** - האגודה מפעילה קבוצות תמיכה רבות, ללא תשלום, המונחות על-ידי אנשי מקצוע ברחבי הארץ. להלן הקבוצות בנושא סרטן השד:
- **קבוצת נשים צעירות** - קבוצת תמיכה לנשים צעירות בין הגילאים 30-50 שמתמודדות עם סרטן שד. לקבוצה מגיעות נשים בשלבי טיפול שונים, וכן מחלימות.
- **קבוצת נשים שמתמודדות עם סרטן שד גרורתי** - קבוצת התמיכה מיועדת לנשים בכל הגילאים, המתמודדות עם סרטן שד גרורתי.
- **קבוצת תמיכה להורים** - קבוצה זו מיועדת להורים לבנות שחלו בסרטן השד. בקבוצה מקבלים ההורים כלים





# פרסומי האגודה בתחום סרטן השד (ע"ר)



**308 ניתוח כריתה מלאה של השד**  
חברת - עברית, חסית  
מידע על הניתוח וההתמודדות



**307 ניתוח כריתה חלקית של השד**  
חברת - עברית, חסית  
מידע על הניתוח וההתמודדות



**306 אל בן הזוג של אישה שחלתה**  
חברת - עברית  
מידע ותמיכה לבן הזוג של אישה שחלתה בסרטן השד



**305 סרטן השד**  
חברת - עברית, חסית  
מידע על הבדיקות, הטיפול וההתמודדות עם המחלה



**304 בדיקת ממוגרפיה**  
עלון - עברית, חסית  
מידע על הבדיקה



**303 "יד להחלמה" מגנט**  
מגנט - עברית  
מגנט לעידוד ביצוע בדיקות אבחון מוקדם של סרטן השד



**302 אבחון מוקדם של סרטן השד**  
חברת - עברית, חסית  
מידע על הבדיקות לאיבחון מוקדם של סרטן השד



**301 "הסיכוי שבסיכון"**  
חברת - עברית, חסית  
מידע גנטי שעשוי להפחית הסיכון לסרטן שד ושחלה



**318 אתך ובשילך**  
חברת - עברית  
מידע על פעילויות "יד להחלמה"



**317 ניידת ממוגרפיה**  
חברת - עברית, חסית  
עלון על ניידת הממוגרפיה



**316 את לבד**  
חברת - עברית, חסית  
על ארגון "יד להחלמה" - נשים שהחלימו מסרטן למען נשים חולות



**315 רכישת פרוטות שד ובגדי ים**  
חברת - עברית, חסית  
מדריך חנויות לרכישת פרוטות שד ובגדי ים



**313 נשים צעירות וסרטן השד**  
חברת - עברית  
מידע לנשים צעירות חולות סרטן השד



**312 הטיפול ההורמונלי בסרטן השד**  
חברת - עברית, חסית  
מידע על הטיפול ותופעות הלוואי



**311 טיפול בקרינה לשד**  
חברת - עברית, חסית  
על הטיפול ותופעות הלוואי



**310 לימפאדמה**  
חברת - עברית, חסית  
מידע וסיוע לאחר כריתת בלוטות לימפה



**309 שחזור השד**  
חברת - עברית  
על אפשרויות ניתוח לשחזור שד



**384 גם אני התמודדתי עם סרטן**  
כרוז - עברית  
מידע על ארגון "יד להחלמה" של האגודה



**383 ניידת הממוגרפיה מגיעה אליך**  
כרוז - עברית  
כרוז על ניידת הממוגרפיה



**382 יד להחלמה**  
כרוז - עברית  
על ארגון "יד להחלמה" - נשים שהחלימו מסרטן למען נשים חולות



**381 בדיקת ממוגרפיה**  
כרוז - עברית, חסית, ערבית  
כרוז הקוראת לנשים לבצע בדיקת ממוגרפיה



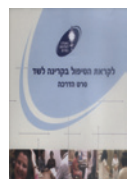
**323 לבוך בריא**  
חברת - עברית  
שמירה על תזונה נכונה להפחתת הסיכון לסרטן שד



**322 ביצוע פעילות גופנית**  
חברת - עברית  
ביצוע פעילות גופנית להפחתת הסיכון לסרטן שד



**321 סרטן זה לא מיה**  
חברת - עברית  
סיפור לילדים שאמם חלתה בסרטן שד



**320 לקראת הטיפול בקרינה לשד**  
תקליטור הדרכה DVD פורמס  
סרטון הדרכה לקראת הטיפול בקרינה לשד

להזמנת חומרי הסברה בכמויות גדולות יש לפנות למח' הסברה בציון שם מלא, כתובת מדויקת למשלוח, אמצעי התקשורת ופירוט ההזמנה בפקס. 03-7322780 או בדוא"ל: [hasbaradep@cancer.org.il](mailto:hasbaradep@cancer.org.il) מעקב אחר הזמנות ניתן לבצע בטל. 03-5721677

להזמנת חוברות בודדות פנו ל'טלמידע' בטל: 1-800-599-995 או בדוא"ל: [telemeyda@cancer.org.il](mailto:telemeyda@cancer.org.il)



# פרסומים חדשים ומחודשים של האגודה למלחמה בסרטן (ע"ר)

חברת "כאב והטיפול בו" - מהדורת 2014 עודכנה בשיתוף האיגוד הישראלי לאונקולוגיה קלינית ורדיותרפיה, בסיוע **מג'ר רמה ספיר, פרופ' נתן צרני וגב' יורן אופסטד-כרמל**, צוות היחידה לכאב אונקולוגי במרכז הרפואי שערי צדק, ו**ד"ר אורה רוזנברג**, מנהלת היחידה לניקולוגיה אונקולוגית רפואית במרכז הרפואי שערי צדק. החוברת הופקה באדיבות **חב' רפא**



עלון "החן יש לאבחן" - חידוש ועדכון מהדורת 2014 בסיוע **ד"ר פליקס פבלוצקי**, רופא עור ומין בכיר, מנהל המערך לאשפוז יום דרמטולוגי ופוטותרפיה במרכז הרפואי ע"ש שיבא תל השומר, חבר ועדת העדכון של האגודה למלחמה בסרטן לנושא סרטן העור



חברת "כל מה שרצית לדעת על הסרטן" - עודכנה לשנת 2014



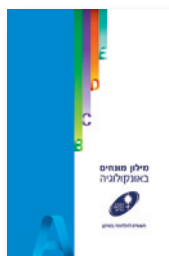
חברת "תשיות ועייפות אצל אנשים המתמודדים עם מחלת הסרטן" - מהדורת 2014 עודכנה בסיוע המקצועי של **שרה בן עמי**, מנהלת הסיוע במרכז מירב לבריאות השד המרכז הרפואי ע"ש שיבא, ול**יזה כסלו**, אחות ראשית באגודה למלחמה בסרטן



חברת "לדעת יותר על סרטן הריאה" - מהדורת 2014 עודכנה בסיוע המקצועי של **ד"ר מיה גוטפריד**, מנהלת היחידה לגידולי ריאה ומנהלת המכון האונקולוגי במרכז הרפואי מאיר בכפר סבא. הופקה באדיבות **חב' רוש פרמצבטיקה ישראל בע"מ**



חברת "מילון מונחים באונקולוגיה" - עדכון מהדורת 2014 בסיוע **פרופ' רפאל קטן**, נשיא המערך האונקולוגי במרכז הרפואי ע"ש שיבא בתל השומר ובאדיבות **חב' רוש פרמצבטיקה ישראל בע"מ**



חברת "אבחון מוקדם של סרטן השד" - מהדורת 2014 הופקה באדיבות **חב' אסטרה זניקה ישראל**.



חברת "בחילות והקאות גליות כימיוקרנית" - עודכנה לשנת 2014 בסיוע של **שרה בן עמי**, מנהלת הסיוע במרכז מירב לבריאות השד המרכז הרפואי ע"ש שיבא והופקה באדיבות **חב' MSD**



חברת "ילדים וצעירים חולי סרטן" - עודכנה לשנת 2014 בסיוע **פרופ' מרים בן הרוש**, מנהלת המח' להמטולוגיה ואונקולוגיה לילדים במרכז הרפואי "מאיר" של המרכז הרפואי רמב"ם, ו**פרופ' יצחק יניב**, מנהל מחלקת המטו-אונקולוגיה לילדים במרכז הרפואי שניידר, חברי ועדת העדכון לנושא סרטן בילדים של האגודה למלחמה בסרטן. החוברת עודכנה והופקה באדיבות **חב' רוש פרמצבטיקה ישראל בע"מ**.



חברת "הטיפול התזונתי בתומך בחולה הסרטן" - עודכנה בסיוע המקצועי של **יעל שפאץ**, דיאטנית קלינית במכון האונקולוגי של המרכז הרפואי ע"ש שיבא בתל השומר, ובאדיבות **חב' אבוס**.



חברת זכיות ושירותים לחולים ולמחלימים - עדכון וחיידוש מהדורת 2014 באדיבות **חב' רוש פרמצבטיקה ישראל בע"מ**



לימפאדמה - עודכנה לשנת 2014



חברת "לדעת יותר על סרטן המעי הגס והחלחולת" - מהדורת 2014 עודכנה בסיוע של **ד"ר אילה הוברט**, מנהלת המרכז לגידולים במערכת העיכול במרכז הרפואי הדסה עין כרם ו**פרופ' חנוך קשתן**, מנהל המחלקה כירורגית ב' במרכז הרפואי רבין - קמפוס בילינסון. החוברת הופקה באדיבות **חב' מרק סרונו**



חברת "עם הפנים לעתיד" - מדריך למחלימים מסרטן" - עודכנה ל-2014 והופקה באדיבות **חב' רוש פרמצבטיקה ישראל בע"מ**.



עלון יעוץ 00 2014



חברת "קוסמטיקה טבעית" של פרויקט "להיראות טוב - להרגיש טוב יותר"



חברת "הסיכוי שבסיכון" - המידע המובא בחוברת מבוסס על תוכנית "הסיכוי שבסיכון" שהוקמה על ידי האגודה למלחמה בסרטן (NCF) The Northern Charitable Foundation. החוברת המקצועית נכתבה בסיוע המקצועי של **פרופ' אפרת לוי - להד** מהמרכז הרפואי שערי צדק, מנהלת תוכנית "הסיכון שבסיכון" ומנהלת שותפה של הקונסורציום לסרטן שד ושחלה תורשתי.



עלון "אבחון מוקדם ודרכי מניעה של סרטן המעי הגס" - עודכנו בשפות ערבית ועברית לשנת 2014



עלון "אתך ובשבילך" 2014 הוסק את פעילותה הענפה של האגודה למען חולות סרטן השד, מחלימות ובני משפחותיהן.



חידוש עלון מרכז התמיכה בריאה ובני משפחותיהם ו"חוקים ביד" ק"ר"ר במסגרת מרכז התמיכה בריאה ובני משפחותיהם



# גם באונקולוגיה מגיע לכם סטנדרט אסותא.

- שירות ציבורי בסטנדרט פרטי
- כימותרפיה • רדיותרפיה (הקרנות) • רדיוכירורגיה • צוות חופאים מוביל
- מחקרים קליניים • טכנולוגיות מתקדמות • יחס אישי • זמינות גבוהה
- מוקד אחיות טלפוני • ליווי צוותים מקצועיים
- קבוצות תמיכה בליווי פסיכולוגים
- פעילויות ספורט וקבוצות ריצה משותפות למטופלים ולצוות

בית חולים  
**אסותא**  
סטנדרט של בריאות

המכון האונקולוגי בבית חולים אסותא, מעניק מענה מקצועי ומקיף לצד יחס אישי בסטנדרט הגבוה בישראל - **סטנדרט אסותא.**

רח' הברזל 20, רמת החייל תל-אביב, קומה 1- לפרטים ולזימון תורים: 03-7643131 שירותים און-ליין: [www.assuta.co.il](http://www.assuta.co.il)

*Doing now what patients need next*



**חברת התרופות רוש מושיטה יד למתמודדות עם סרטן השד.  
 כבר עשר שנים משכיחים את הצרות ומסייעים בשיפור איכות החיים.  
 המטופלות זוכות לרגעים של נחת רוח, שלוה ושמחה.**

