

# "לראות את הנולד"

## סוגיות בשימור פוריות אצל נשים צעירות אשר לקו בסרטן שד

טל גרנות

קלינית (ASCO) – American Society of Clinical Oncology, הנחיות והמלצות בדבר שימור פוריות אצל חולים אונקולוגיים, טרם תחילת הטיפול. אחת מהמלצות (ASCO 2006) היא, שיש להעלות את סוגיית הפגיעה האפשרית בפוריות כחלק ממתן המידע, ההדרכה והליך קבלת ההסכמה מדעת לטיפול.

מטרת מאמר זה היא להרחיב את הידע אודות תחום שימור הפוריות בקרב נשים צעירות אשר אובחנו בסרטן שד, להגביר מודעות לחשיבות מתן המידע והצגת החלופות האפשריות בזמן, ולעודד אחיות להיות שותפות גם בהליך שימור הפוריות, כחלק מהטיפול בחולות אשר אובחנו בסרטן שד.

במאמר יוצגו הנחיות (ASCO 2006) והאפשרויות המוצעות בתחום שימור הפוריות לפני טיפול כימי, למטופלות אשר אובחנו בסרטן שד, ומודל לניווט מטופלות לשימור פוריות לפני טיפול כימי עקב סרטן שד.

סרטן שד חודרני הוא הגידול הסרטני הנפוץ ביותר אצל נשים. כ- 25% מהנשים המאובחנות בסרטן שד נמצאות עדיין בגיל פריון, ו- 15% מהן מתחת לגיל 40.

ההתקדמות בטיפולים המשלימים (adjuvant), הגילוי המוקדם והעלייה במודעות הביאו לכך, שמרבית המטופלות אשר לקו בסרטן שד מקומי, או מקומי אזורי, ישרדו לאורך שנים. אולם כאשר מדובר בסרטן שד, חלק ניכר מהטיפולים התרופתיים עלול לפגוע בתפקוד השחלתי.

חוקרים העוסקים בנושא שימור פוריות בקרב נשים אשר אובחנו בסרטן שד, מציינים שעלייה בגיל הנישואים ועלייה בגיל הקמת המשפחה, גרמו לכך שסוגיות כגון פריון והקמת משפחה בתום הטיפולים הופכות להיות רלבנטיות ומשמעותיות עבור יותר ויותר נשים, אשר אובחנו בסרטן שד.

בשנת 2006 פרסמה החברה האמריקאית לאונקולוגיה

### הקדמה

שקלה לדחות את הטיפול הכימי כדי לא לפגוע בסיכויי הפוריות, ומשום שהתקשתה להתמודד עם רעיון תרומת הזרע. לדבריה, "האם זה אומר שסגרתי אופציות להינשא?", "האנונימיות של התורם מפריעה לי". בעידודו הגיעה למספר שיחות נוספות על מנת לקבל החלטה. בשיחה בה הייתה נוכחת אמה ובעידודה, החליטה ש.ג. לבחור בשימור עוברים מוקפאים מתרומת זרע.

**מקרה 2:** כ.ק. בת 32, עמדה להינשא ודחתה את החתונה בגין האבחון. הופנתה לשימור פוריות לפני התחלת טיפול כימי משלים. בחרה בזריקות זולדקס (GnRh Agonist) בלבד, כאמצעי לשימור פוריות. לדבריה, "לא יכולתי לחשוב גם על טיפולי פוריות וגם על טיפול כימי. זה היה יותר מדי. בדיעבד אני מצטערת שבחרתי

על מנת להמחיש את מורכבות הסוגיה, בחרתי להביא כהצגת מקרה את סיפורן של 3 נשים אשר אובחנו לאחרונה. האחת רווקה ללא בן-זוג, השנייה רווקה עם בן זוג, והשלישית אישה נשואה ואם לבת אחת. לכל השלוש הומלץ, על ידי צוות היחידה לאונקולוגיה של השד, לבצע הליך שימור פוריות לפני התחלת הטיפול. השוני בתגובות הנשים לימד אותנו, שיש דבר מה בנושא שימור הפוריות לפני טיפול כימי, אשר ראוי ללמוד אודותיו.

**מקרה 1:** ש.ג. בת 28, רווקה ללא בן זוג וללא ילדים. הופנתה על ידינו ליעוץ לשימור פוריות לפני התחלת הטיפול הכימי. המטופלת

טל גרנות – RN, MA, היחידה לאונקולוגיה של השד, מרכז דוידוף, מרכז רפואי רבין, קמפוס בילינסון | talg@einat.org.il

רק בזולדקס".

**מקרה 3:** ר.א. בת 37, נשואה ואם לתינוקת. הייתה מועמדת לטיפול משלים. תחילה ביקשה להתחיל מיידית בטיפול כימי, ולא לדחות לצורך שימור הפוריות. "יש לי כבר ילדה ואני צריכה להישאר בחיים בשבילה". בעידוד הצוות, לאחר שיחות נוספות, ביצעה הליך של שימור עובריים מוקפאים. לקראת סיום הטיפולם סיפרה, שבעלה שאל "האם יהיו להם ילדים נוספים, כי לא נראה לו שהיה רוצה להישאר עם ילד אחד בלבד".

## מבוא

סרטן שד חודרני הוא הגידול הסרטני הנפוץ ביותר בקרב נשים. בישראל מאובחנות מדי שנה כ- 3800 נשים בסרטן שד. כ- 25% מהנשים המאובחנות בסרטן שד נמצאות בשלב הפרה-מנופאוזלי. מתוכם, כ- 15% מתחת לגיל 40 (Hickey, Peat, Saunders, 2008; Friedlander, 2009; Rippy, Karat, & Kissin, 2009; Schover, 2008). אבחון מוקדם של סרטן שד יחד עם ההתקדמות בבחירת הטיפולים המשלימים, המתאימים למאפייני הגידול ולמידת האלימות הפוטנציאלית שלו, הגדילו באחוזים ניכרים את מספר הנשים השורדות לאחר אבחון סרטן השד. בד בבד עם הארכת החיים, עולה ביתר שאת גם מידת ההתייחסות לשאלות של איכות חיים בכלל ושימור פוריות בפרט (Azim, Ferrando, & Oktay, 2008).

עלייה בגיל הנישואים ובגיל בו נשים מתחילות להקים משפחה וללדת, הופכת את שאלת שימור הפוריות לרלבנטית ומשמעותית עבור יותר ויותר נשים אשר לקו בסרטן שד, כך שלא מדובר רק באותן 15% הנמצאות מתחת לגיל 40 (Hickey et al., 2009; Partridge & Winer, 2005; Peate, Meiser, Hickey, & Friedlander, 2009; Rippy et al., 2009; Sonmezer & Oktay, 2006; Walshe, Denduluri, & Swain, 2006).

חלק ניכר מהטיפולים התרופתיים, המשלימים והקדם ניתוחיים, עלולים לפגוע בתפקוד השחלתי. מידת הנזק לשחלה תלויה בגיל האישה, בסוג התרופה, בתדירות המתן ובמינון (Azim et al., 2008; Petrek, Naughton, Case, Paskett, Naftalis, Singletary, & Sukumvanich, 2006). הפגיעה בתפקוד השחלות עלולה לגרום להופעת תסמיני בלות (הידועים גם כתסמיני גיל המעבר) ולפגיעה בפוריות, זמנית או קבועה (Schover, 2008).

במשך שנים נמדדה הפגיעה בפוריות על פי דיווח מהנשים על חזרת המחזור החודשי, או על פי הדיווח אודות הריונות בתום הטיפולים (Petrek et al., 2006; Walshe et al., 2006).

Bines, Oleske, & Colbleigh (1996) פרסמו סקירה מקיפה אודות כימותרפיה הגורמת לאל ווסת, אך התמקדו בפרוטוקולים המבוססים על תרופות ממשפחת האלקילטורים (למשל ציקלופוספמיד). שינוי בסוגי הטיפולים הכימיים מעלה שאלות אודות תפקידן של תרופות ממשפחות הטקסנים, האנתרציקלינים והפלטינום, כגורמים לפגיעה אפשרית בתפקוד השחלתי (Oktay, 2006; Walshe et al., 2006).

הדילמה העוסקת באפשרות המטופלות להיכנס להריון, עולה ביתר שאת בסיום הטיפולים. ראשית, נשאלת השאלה האם הריון מהווה גורם סיכון להישנות המחלה בשל גירוי הורמונאלי (Rippy et al., 2009), ושנית, טיפולי פוריות לנשים לאחר שסיימו טיפולים כנגד סרטן שד אינם מומלצים, לנוכח החשש לחשיפת יתר לגונדוטרופינים (Dow & Kuhn, 2004). ממספר מחקרים עלה שהריון לכשעצמו, לאחר אבחון וטיפול כנגד סרטן שד, אינו משנה את הפרוגנוזה וייתכן שאף מיטיב עמה (Azim et al., 2008; Rippy et al., 2009).

בשנת 2006 פרסמה החברה האמריקאית לאונקולוגיה קלינית ASCO, הנחיות בנושא שימור פוריות למטופלים העומדים לפני טיפולים אונקולוגיים (Lee et al., 2006). בשנת 2009 בוצע מחקר אשר בדק את מידת יישום הנחיות ASCO בנושא שימור פוריות. מחקר זה מצא שפחות מ- 50% מהרופאים המטפלים בחולים, מציעים למטופליהם אופציות לשימור פוריות (Quinn et al., 2009).

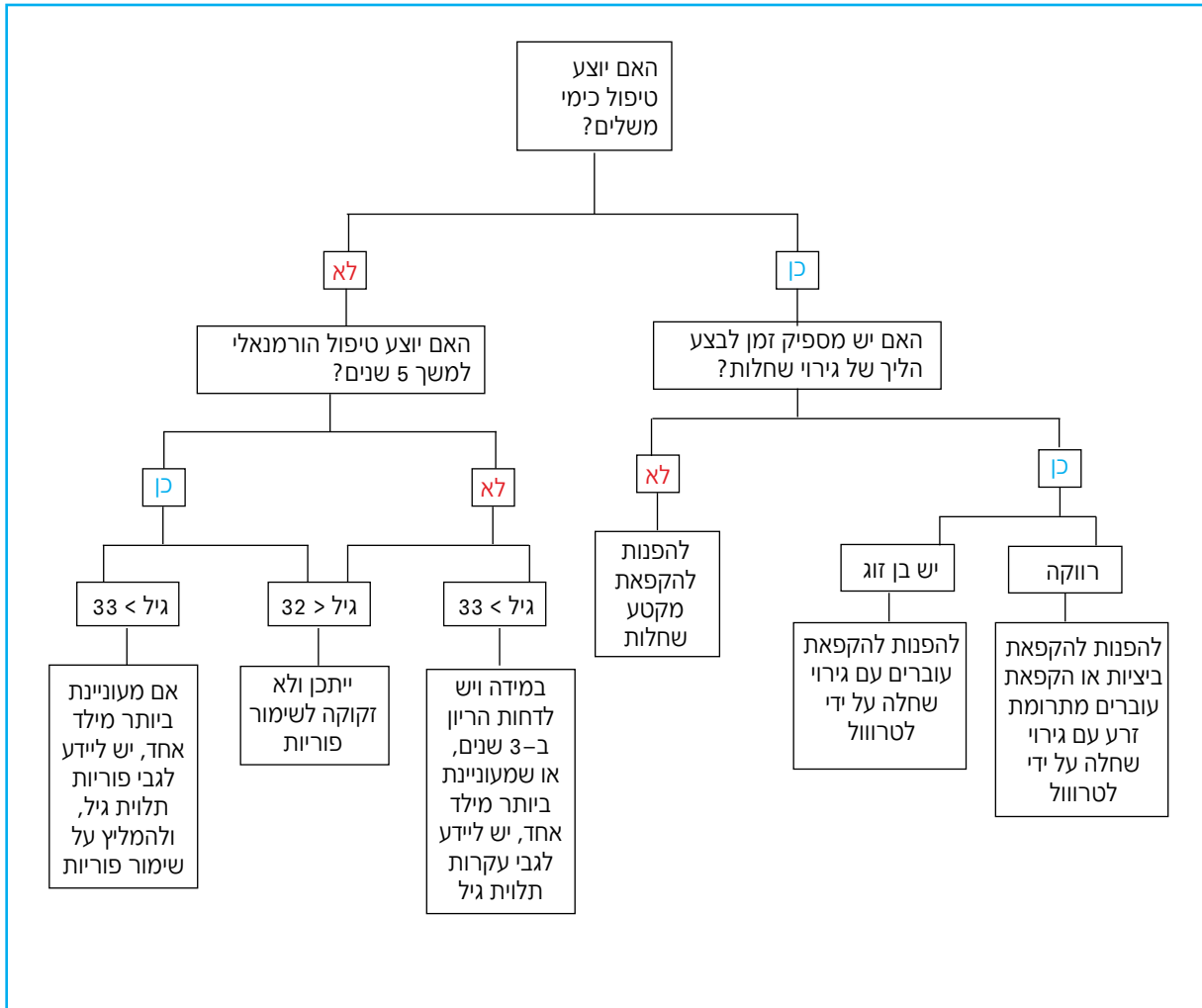
אחת הבעיות הגדולות הכרוכה בנושא של שימור פוריות לפני טיפול כימי, היא חלון הזמן הקצר העומד לרשות הצוות המטפל. אם מדובר בטיפול קדם ניתוחי, מדובר בחיית התחלת הטיפול לפרק הזמן הדרוש לביצוע הליך של שימור הפוריות, זאת במידה והאישה בוחרת בהליך של שימור עובריים מוקפאים או שימור ביציות. כשמדובר בטיפול אדג'ובנטי, יש להתייחס לזמן שעובר בין הניתוח לבין התחלת הטיפול הכימי. מדובר בפרק זמן של בין 4-6 שבועות, זמן שמספיק למחזור יחיד של שימור עובריים, או שימור ביציות. מאחר שהתחלת מחזור טיפול פוריות תלויה ביום קבלת המחזור החודשי, הרי שחשוב מאד להפנות את המטופלת לגניקולוג בזמן, על מנת לתאם מועד לטיפול.

חשוב לציין שמעט מאד מחקרים, אם בכלל, עוסקים בנשים צעירות, לא נשואות וללא בן זוג, אשר אובחנו בסרטן שד והופנו לשימור פוריות לפני טיפול כימי. בספרות המחקרית כמעט שלא נמצאה התייחסות לקשיים שעוברות נשים אלה, בהליך של קבלת החלטות אודות שימור פוריות, בין אם שימור עובריים מתרומת זרע ובין אם שימור ביציות לפני הטיפול הכימי.

מטרת מאמר זה היא להציג הנושאים הבאים: 1. הנחיות ASCO בתחום שימור פוריות, לפני טיפול כימי. 2. האפשרויות המוצעות בתחום שימור הפוריות, לפני הטיפול הכימי, למטופלות אשר אובחנו בסרטן שד. 3. הצגת מודל לניווט מטופלות לשימור פוריות לפני טיפול כימי עקב סרטן שד (תרשים 1).

חשוב להדגיש שהאתגר בטיפול בסרטן אינו רק מציאת טיפולים אשר ימנעו או יעצרו את המחלה, אלא גם למפות את צרכי השורדים ולתת לצרכים אלה מענה (Partridge, 2008). תפקיד הצוות המטפל בחולים אונקולוגיים, בעלי אופציית ריפוי והישרדות, הוא לראות גם את העתיד הצפוי לחולה. אם אנו מציעים למטופלים אפשרות של ריפוי והישרדות לטווח ארוך, עלינו להיות מסוגלים להציע להם גם את ה"יום" שיגיע לאחר תקופת הטיפולים הקשה.

תרשים 1: מודל לניווט מטופלת אשר אובחנה עם סרטן שד להליך שימור פוריות



(Sonmezer & Oktay, 2006, p. 427)

**יעילות מירבית, הבחירה שלך** **Aranesp®**  
(darbepoetin alfa)

• Aranesp 150 µg • Aranesp 300 µg • Aranesp 500 µg

**Aranesp®** - הטיפול היחיד לאנמיה המציע גמישות של מתן פעם בשבוע, פעם בשבועיים או פעם בשלושה שבועות  
**Aranesp®** - נוחות בהזרקה עצמית על ידי מזרק ה-SureClick™  
**Aranesp®** - יעילות גבוהה - 8 מתוך 10 חולים ישיגו עליה יפה ברמות ההמוגלובין

MEDISON Delivering innovative healthcare AMGEN

ARANESP® is indicated for the treatment of symptomatic anemia associated with chronic renal failure (CRF) in adults and paediatric subjects > 11 years of age.  
 ARANESP® 150mcg, 300mcg and 500mcg are indicated for the treatment of symptomatic anemia in adult cancer patients with non-myeloid malignancies receiving chemotherapy.  
 Please see the full prescribing information

### הנחיות ASCO לשימור פוריות

(et al., 2006). תרופות ממשפחת האלקילטוריים גורמות לאל ווסת בשכיחות גבוהה כתוצאה מכשל שחלתי ראשוני, משני לפגיעה בזקינים. אחוזי האל ווסת הנגרמים כתוצאה מטיפול בציקלופוספמיד נעים בין 50% ל- 95%, ואצל נשים סביב גיל 40 בין 61% ל- 97% (Walshe et al., 2006). דוגמאות לסיכויים לגרימת אל ווסת לפי סוג התרופה או המשלב הטיפולי, ניתן לראות בטבלה 1.

Petrek ועמיתיו (2006), אשר בדקו הופעת מחזור ווסת לאחר

- א. הערכת מידת הנזק הצפוי לפוריות הגבר או האישה כתוצאה מהטיפול המוצע (טבלה 1).
- ב. הצגת המידע למטופל/ת ובחינת המידה בה מעוניין/ת בשימור פוריות.
- ג. הפניית המטופל/ת למומחה לשימור פוריות.
- ד. ביצוע שימור פוריות באמצעים המקובלים, או לחילופין המלצה למטופל להשתתף בהליך מחקרי של שימור פוריות.

**טבלה 1: הסיכון לאל ווסת בנשים המטופלות בכימותרפיה לסרטן שד לפי ASCO**

סיכון לא ידוע	סיכון נמוך מאד או לא קיים	סיכון נמוך > 20% עבור נשים מגיל 30 ומטה	סיכון בינוני עבור נשים מגיל 30-39	סיכון גבוה > 80% עבור נשים מגיל 40 ומעלה
Taxanes	vincristin	cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil (CMF)	CMF	CMF
Monoclonal antibodies (trastuzumab, bevacizumab)	methotrexate	cyclophosphamide, epirubicin, fluorouracil (CEF)	CEF	CEF
	fluorouracil	cyclophosphamide, doxorubicin, fluorouracil (CAF)	CAF	CAF
		סיכון נמוך > 20% עבור נשים מגיל 40 ומטה	סיכון בינוני עבור נשים מגיל 40 ומעלה	
		doxorubicin, cyclophosphamide (AC)	AC	

(Lee et al., 2006, p. 2919)

משלבים כימיים שונים, מצאו שגיל מבוגר קשור לירידה בהישנות מחזור הווסת. בבדיקת הקשר בין משלב הטיפול לבין הישנות מחזור הווסת, מצאו החוקרים שמשלב AC (adriamycin, cyclophosphamide), גרם לירידה דרמטית באחוזי הווסת (תרשים 2). בד בבד נצפתה עלייה הדרגתית בשיעור חזרת הווסת במהלך החודשים הבאים, עד להתייצבות. תוספת טקסנים לא שינתה בהרבה את התמונה.

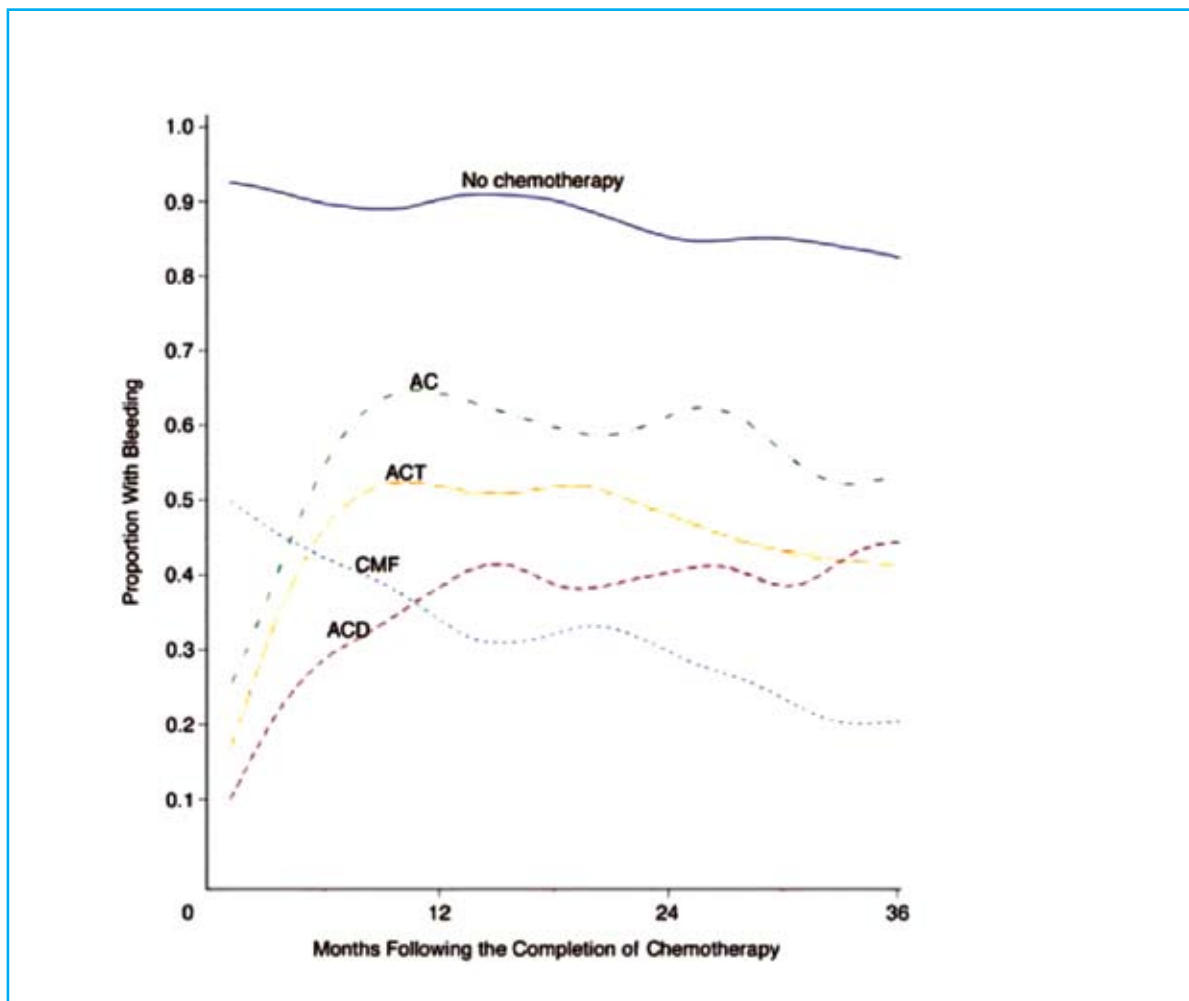
משלב CMF (cyclophosphamide, methotrexate, 5FU) הציג תמונה שונה משאר המשלבים. הפסקת הווסת הייתה מאוחרת יחסית למשלבים אחרים, אך לא נצפתה התאוששות ככל שהתרחקו מהטיפול הכימי (Petrek et al., 2006). במחקר אשר בוצע על עכברים נבדקה השפעת אדריאמיצין על תפקוד שחלתי (Ben-Ahaorn, Bar-Yosef, Rizel, Sulkes, Stemmer, & Shalgi, 2008). במחקר זה נמצא, שאדריאמיצין פוגע הן בזקינים והן במיטוכונדריה של השחלה עצמה. במחקר אשר בדק תפקוד שחלתי לאחר טיפולים כימיים, נמצאה פגיעה משמעותית בתאי הגרנולוזה של השחלה (המהווים את רקמת החיבור הייחודית של השחלה)

פנל המומחים של ASCO בנושא שימור הפוריות, מדגיש את חשיבות הדיון הפתוח עם המטופל בנושא הפגיעה האפשרית בפוריות, ולדבריהם יש לדון בנושא זה כשם שדנים בכל תופעת לוואי הקשורה לטיפול הכימי (Lee et al., 2006).

### טיפולים כימיים ופגיעה בפוריות

במשך שנים נמדדה רמת הפגיעה בפוריות לפי Chemotherapy -CIA Induced Amenorrhoea (Walshe et al., 2006) או לפי דיווח על הריגות לאחר הטיפולים (Rippy et al., 2009).

אל ווסת נגרמת כתוצאה מהפרעה בבשלות הזקינים, עם או בלי פגיעה בכמות הזקינים הראשוניים (primordial). ככל שעולה גיל האישה, הפגיעה הצפויה בתפקוד השחלתי גדולה יותר (Walshe et al., 2006). יש הטוענים שמתן טיפול כימי תחת פעילות שחלתית קיימת, מגביר את הסיכוי לפגיעה בשחלות (Di Cosimo et al., 2004). היכולת לבחון את מידת הפגיעה בתפקוד השחלתי של תרופה כימית בודדת בעייתית, שכן מרבית הטיפולים המשלימים או הקדם ניתוחיים, ניתנים במשלבים של מספר תרופות (Walshe)



(Petrek, Naughton, Case, Paskett, Naftalis, Singletary, & Sukumvanich, 2006)

(Abir et al., 2008)

מוקדם יותר (Sonmezer & Oktay, 2006).  
 Oktay & Oktem (2006) מסכימים שמידת הפגיעה בתפקוד השחלתי הינה תלויה גיל ומשלב כימי, אך מבקשים לבסס את מעקב התפקוד השחלתי לפי מדדים מהימנים יותר, כגון פרופיל הורמונאלי.  
 הכיוון המחקרי המקובל כעת הוא, שמדדים המשמשים ביחידות פריון שפירות, כגון סוגר שחלות, רמות E2, LH, FSH, AMH, ו-INHIBIN (טבלה 2), אמורים להוות מדד בהערכת מידת התפקוד השחלתי של מטופלות סרטן השד לפני ולאחר טיפול כימי (Hickey et al., 2009).

בניגוד למחקרים אשר מדדו פוריות לפי הישנות מחזור, טוענים Oktay & Sonmezer (2006), שאל-ווסת מהווה שלב אחרון בירידה בפוריות, אשר החלה קודם לכן, ולכן אינו יכול להוות מדד מהימן למידת הפגיעה השחלתית. למרות שנשים בריאות ממשיכות לקבל ווסת עד גיל 50 ויותר מכך, הרי שיכולת הפוריות שלהן יורדת בצורה דרסטית מגיל 40 ואילך. לטענת המחברים, עד לא מזמן רווחה ההנחה שנשים צעירות מוגנות יותר מפני פגיעה שחלתית, זאת מאחר שיש להן רזרבת זקיקים גדולה יותר והן לא מאבדות את כל הרזרבה השחלתית שלהן במהלך הטיפול הכימי, כפי שנטויות לאבד נשים סביב גיל ה-40. מאידך קיים סיכוי, שנשים אלה תחויינה בלות מוקדמת נוכח סיום מלאי הזקיקים

טבלה 2: מדדים לתפקוד שחלתי	
הורמון	תפקיד
Estradiol (E2)	הורמון מין ממשפחת האסטרוגן המופרש מהזיקיק המוביל בשחלה. להורמון זה השפעה קריטית בתפקוד מערכת הרבייה והמין (אחראי לצמיחתה של רירית הרחם), כמו כן משפיע על אברים נוספים בגוף כולל מערכת השלד.
Luteinizing Hormone (LH)	הורמון ההצהבה, הינו גונדוטרופין הנוצר ומופרש על-ידי בלוטת יותרת המוח, מגרה ביוץ, את יצירת הגופיף הצהוב, את השחלות לייצר פרוגסטרון, ואף משתתף בהבשלת הביצית.
Follicle Stimulating Hormone (FSH)	מופרש על-ידי בלוטת יותרת המוח, גורם להתפתחות של הזיקיק הראשוני בשחלה, להפרשתם של אסטרוגנים מהזיקיק הבשל, להתרחבות תאי האפיתל בנרתיק וכן להתפתחות צינוריות החלב בשד.
Anti-Müllerian hormone (AMH)	הורמון המופרש מתאי הגרנולוזה של השחלה, שולט על כמות הזיקיקים הראשוניים המגויסים על ידי הפרשת FSH. רמתו בדם אינה תלויה יום במחזור הווסת, ובכך יתרון כמדד לתפקוד שחלתי על פני המדדים האחרים. רמה נמוכה של הורמון זה משקפת רזרבה שחלתית נמוכה.
INHIBIN	הורמון המופרש בתגובה להפרשת FSH ומדכא את רמתו. INHIBIN מיוצר בשחלה, ביותרת המוח ובאברים נוספים.

(Durlinger, Visser, & Themmen, 2002; Oktay et al., 2006; Oktay & Oktem, 2006)

## סוגי שימור פוריות המוצעים לנשים אשר אובחנו בסרטן שד

### GnRH Analogues (I)\*

קבוצה זו כוללת את התרופות הבאות: Zoladex, Decapeptyl, Lucrin. תפקידן של תרופות אלה הוא לדכא את הפרשת הגונדוטרופינים מבלוטת יותרת המוח, לגרום לירידה ברמות האסטרוגן אצל נשים, ומכאן לירידה בפעילות השחלה ובגודלה (Karch, 2006). מדובר באחד הטיפולים המקובלים יותר, אם כי שנוי במחלוקת. במחקר אשר בדק פעילות שחלתית אצל קופים נמצא הטיפול ב-GnRH Analogues יעיל כנגד אבדן זיקיקים משני לטיפול קרינתי. מחקר אשר בוצע בעכברים לא הראה יעילות במניעת פגיעה שחלתית. מספר המחקרים אשר נעשו בבני אדם בשאלה של יעילות טיפול זה כנגד הפגיעה בפוריות, הינו מוגבל. מרבית המחקרים אשר בדקו את יעילות הטיפול ב-GnRH Analogues בדקו הישנות הווסת, אך לא נבדק שימור הפוריות במדדים של פרופיל הורמונאלי (Lee et al., 2006; Sonmezer & Oktay, 2006). בנוסף לחסר בתמיכה מחקרית קלינית אודות יעילות הטיפול, חסר הסבר ביולוגי לשאלה כיצד משפיעים GnRH Analogues על הרזרבה השחלתית. זיקיקים פרימורדיאליים (ראשוניים) לא מבטאים קולטנים ל-FSH או ל-GnRH, ולכן לא ברור כיצד שומרות תרופות אלה על רזרבה שחלתית, אם בכלל (Dunn & Fox, 2009; Lee et al., 2006; Sonmezer & Oktay 2006). סקירה שיטתית ומטא אנליזה של מחקרים אשר בדקו יעילות

GnRH Analogues כמגן על השחלות בזמן טיפול כימי העלו, שבמחקרי תצפית אחוז ההריונות והישנות הווסת לאחר טיפול כימי היה גבוה יותר בזרוע של GnRH Analogues, אולם במחקרים מקריים מבוקרים, אחוז ההריונות והישנות הווסת היה נמוך יותר (Ben-Aharon, Gafter-Gvili, Leibovici, & Stemmer, 2010). כאמור מדובר בטיפול מקובל אך שנוי במחלוקת.

### Embryo Cryopreservation (S)\*\*

שימור עוברים מוקפאים: מחזור טיפוס של הפריה חוץ גופית נמשך בדרך כלל בין 10-14 ימים. מדובר בהליך של גירוי השחלה על-ידי גונדוטרופינים, הניתנים לאחר דיכוי הפרשת FSH ו-LH מיותרת המוח, זאת על מנת להשיג ביוץ מוגבר ואחיד מבחינת הזמן. מחזור הפריה רגיל גורם להפרשת רמות גבוהות של אסטרוגן, הורמון אשר אצל מרבית חולות סרטן השד, בעיקר עבור אלה אשר אצלן הגידול רגיש לאסטרוגן, אינו רצוי שיתבטא ברמה גבוהה (Lee et al., 2006; Sonmezer & Oktay, 2006). לנשים אשר אובחנו בסרטן שד ובחרו לעבור הליך של שימור עוברים קפואים, יש הממליצים לתת טמוקסיפן או מעכב ארומטז מסוג Letrozole במקום גונדוטרופינים לצורך גירוי השחלה (Azim et al, 2008; Oktay, Hourvitz, Sahin, Oktem, Safro, Cil, & ) (Bang, 2006; Partridge & Winer, 2005; Sonmezer & Oktay 2006) ועמיתים (2006) מדגישים את יתרונות מעכב הארומטז Letrozole על פני Tamoxifen, כאשר מדובר בשימור פוריות למטופלת עם סרטן שד, לפני התחלת טיפול כימי. ארומטז הינו אנזים ממשפחת אנזימי P450 הפועלים בכבד,

### סיכום והמלצות

במאמר זה הוצג נושא שימור הפוריות לפני טיפול כימי, בקרב נשים צעירות אשר אובחנו בסרטן שד. הזמן העומד לרשות המטופלת לבצע טיפול של שימור פוריות, לפני התחלת הטיפול הכימי, הינו קצר. מדובר בדרך כלל באופציה של מחזור טיפול יחיד, ולכן חייבים לוודא שבחירת האישה היא מושכלת ושהרווח שתשיג מהטיפול יהיה מקסימאלי. נשים צעירות לא נשואות מהוות קבוצה ייחודית, אשר יש לתת את הדעת אודות הקשיים שהן חוות, בגין ההתמודדות עם שתי סוגיות בו זמנית: אבחון סרטן השד, התמודדות עם טיפולים כימיים וכל הנלווה לכך, ובנוסף שימור פוריות מתרומת זרע. אמנם האופציה של אמהות יחידנית אינה חריגה, אולם בדרך כלל מדובר בהליך אשר עובד על ידי האישה במשך זמן רב. כאן מדובר על החלטה, אשר צריכה להתקבל תוך מספר ימים. עבור קבוצה זו מומלץ לבצע מחקרים, אשר ירחיבו את הידע אודות הצרכים הייחודיים של קבוצה זו.

לאחיות אונקולוגיות, אשר פוגשות את האישה אשר אובחנה זה עתה בסרטן שד, תפקיד נכבד בניווט המטופלת לטיפול פוריות: בשמירת קשר טיפולי רציף תוך מודעות לשעון הזמן המתקתק, ביצירת קשר בין הגורמים האונקולוגיים והגינקולוגיים הרלבנטיים, במתן הסבר והדרכה על התהליך, הטיפול התרופתי, תופעות הלוואי הצפויות, ובהפחתת חששות וחרדות מפני השילוב של שני תהליכים עלומים אלה עבור האישה.

ידע נרחב של אחיות בתחום שימור הפוריות, לפני הטיפול הכימי, ישמש אותן במפגשיהן עם המטופלות, ויהפוך את הסיעוד לגורם נוסף אשר יסייע לאישה בהליכי קבלת ההחלטות ובשימור אפשרי טוב יותר של איכות חיים עתידית, בתום הטיפול.

### מקורות

Abir, R., Ben-Haroush, A., Felz, C., Okon, E., Raanani, H., Orvieto, R., . . . Fish, B. (2008). Selection of patients before and after anticancer treatment for ovarian cryopreservation. *Human Reproductive*, 23(4), 869-877.

Azim, A. A. (2009). Pregnancy in breast cancer survivors: a need for proper counseling. *The Breast*, 18, 337-338.

Azim, A. A., Ferrando, M. C. & Oktay, K. (2008). Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with Letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. *Journal of Clinical Oncology*, 26(16), 2630-2635.

Ben-Aharon, I., Gafter-Gvili, A., Leibovici, L., & Stemmer, S. M. (2010). Pharmacological interventions for fertility preservation during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*, 122(3), 803-811. doi 10.1007/s10549-010-0996-7

Bines, J., Oleske, D., & Cobleigh, M. (1996). Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 14, 1718-1729.

הינו תוצר שפעול של גן CYP19, המשמש זרז להפיכת חומרים אנדרוגניים לאסטרוגן ברקמות רבות בגוף, כגון יותרת הכליה ותאי הגרנולוזה של זקיקי השחלות. Letrozole הינה תרופה המעכבת את פעולת האנזים ארומטז, ומדכא את הפרשת האסטרוגן ממקור שאינו שחלתי, ועל-ידי כך גורם לירידה ברמת האסטרוגן בפלזמה. ירידה ברמת האסטרוגן בפלזמה מייצרת גירוי שחלתי המאפשר עלייה ברמות אסטרוגן, מה שמאפשר הליך פוריות (Oktay et al., 2006). כפי שמדגישים Partridge & Winer (2005) וכן Oktay ועמיתיו (2006), רמות האסטרוגן המושגות בשיטה זו, נמוכות בהרבה מאלו המושגות בטיפול הפריה חוץ-גופית רגילים או לחילופין בשימוש ב-Tamoxifen. נתון זה מהווה יתרון כשמדובר בנשים אשר אובחנו בסרטן שד. בשיטה זו, אחוזי ההצלחה של שימור עוברים מוקפאים מתקרבים לאלו של מחזור הפריה חוץ-גופית רגיל ללא הקפאת עוברים, ועומדים על 35%-90%. אחוזי ההצלחה בהחזרת עוברים נעים בין 8%-30%. צורת שימור זו מומלצת לאישה אשר יש לה בן זוג (Schover, 2008; Sonmezer & Oktay, 2006).

#### \* (I) Oocyte Cryopreservation

שימור ביציות מוקפאות: הליך זה לזה של שימור עוברים רק ללא הפריה. זהו הליך המוצע בחו"ל לנשים לא נשואות, אשר אינן מעוניינות בתרומת זרע. חשוב להדגיש שאחוזי ההצלחה בשיטה זו עדיין אינם מבטיחים, כרבע או שלישי אחוזי הצלחה בלבד (Lee et al., 2006; Schover, 2008).

#### \* (I) Ovarian Cryopreservation and transplantation

הקפאת מקטע שחלה: בהליך זה מוקפא מקטע של קורטקס שחלתי, המכיל את הזיקיקים הפרימורדיאליים. הצלחת התהליך מבוססת על המידע אודות מטבוליזם נמוך של הזיקיקים הפרימורדיאליים. אחוזי ההצלחה של הליך זה עדיין אינם גבוהים. הספרות מדווחת על מספר ריונות נמוך מאד אשר הושג בשיטה זו (Abir et al., 2008). החשש הגדול הוא שמקטע השחלה אשר הוקפא, מכיל תאים סרטניים אשר לא נחשפו לטיפול. מאחר שמעורבות שחלתית נדירה בסרטן שד בשלב הלא גרורתי, הליך זה אינו נחשב להוראת נגד אצל נשים המועמדות לשימור פוריות לפני טיפול כימי בגין סרטן שד (Lee et al., 2006; Sonmezer & Oktay, 2006).

ניתן לראות אם כן, שבהתאם להמלצות ASCO 2006 (Lee et al., 2006), מבין כל ארבע האפשרויות המוצעות לנשים אשר לקו בסרטן שד, שימור עוברים מוקפאים נחשב לסטנדרט הטיפול, בעוד ששאר החלופות עדיין צריכות להיבדק.

(I)\* לפי הנחיות ASCO 2006 (Lee et al., 2006) - מדובר בהליך הנמצא עדיין במחקר ובבדיקה.

(S)\*\* לפי הנחיות ASCO 2006 (Lee et al., 2006) - מדובר בהליך מקובל וסטנדרטי.



- Di Cosimo, S., Alimonti, A., Ferretti, G., Sperduti, I., Carlini, P., Papaldo, P., . . . Cognetti, A. (2004). Incidence of chemotherapy induced amenorrhea depending on the timing of treatment by menstrual cycle phase in women with early breast cancer. *Annals of Oncology*, 15, 1065-1071.
- Dow, K. H., & Kuhn, D. (2004). Fertility options in young breast cancer survivors: a review of the literature. *Oncology Nursing Forum*, 31(3), 1-11.
- Dunn, L., & Fox, K. R. (2009). Techniques for fertility preservation in patients with breast cancer. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 21, 68-73.
- Durlinger, A. L. L., Visser, J. A., & Themmen, A. P. N. (2002). Regulation of ovarian function: the role of anti-Müllerian hormone. *Reproduction*, 124, 601-609.
- Hickey, M., Peate, M., Saunders, C. M., & Friedlander, M. (2009). Breast cancer in young women and its impact on reproductive function. *Human Reproductive Update*, 1(1), 1-17.
- Karch, A. M. (2006). *Lippincott's nursing drug guide*. New York: Lippincott Williams & Wilkins.
- Lee, S. J., Schover, R. L., Partridge, A. H., Patricio, P., Wallace, W. H., Hagerty, K., . . . Oktay, K. (2006). American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*, 24(18), 2917-2931.
- Oktay, K., Hourvitz, A., Sahin, G., Oktem, O., Safro, B., Cil, A., & Bang, H. (2006). Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(10), 3885-3890.
- Oktay, K., & Oktem, O. (2006). Measuring the impact of chemotherapy on fertility in women with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 20, 4044-4046.
- Partridge, A. H. (2008). Fertility preservation: a vital survivorship issue for young women with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 26(16), 2612-2613.
- Partridge, A. H., & Winer, E. P. (2005). Fertility after breast cancer: questions abound. *Journal of Clinical Oncology*, 23(19), 4259-4261.
- Peate, M., Meiser, B., Hickey, M., & Friedlander, M. (2009). The fertility-related concerns, needs and preferences of younger women with breast cancer: a systemic review. *Breast Cancer Research and Treatment*, 116, 215-223.
- Petrek, J. A., Naughton, M. J., Case L. D., Paskett, E. D., Naftalis, E. Z., Singletary, S. E., & Sukumvanich, P. (2006). Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study. *Journal of Clinical Oncology*, 24(7), 1045-1051.
- Quinn, G. P., Vadaparampil, S. T., Lee, J. H., Jacobsen, P. B., Bepler, G., Lancaster, J., Keefe, D. L., & Albrecht, T. L. (2009). Physician referral for fertility preservation in oncology patients: a national study of practice behaviors. *Journal of Clinical Oncology*, 27(35), 5952-5957.
- Rippy, E. E., Karat, I. F., & Kissin, M.W. (2009). Pregnancy after breast cancer: the impotence of active counseling and planning. *The Breast*, 18, 345-350.
- Schover, L. R. (2008). Premature ovarian failure and its consequences: vasomotor symptoms, sexuality, and fertility. *Journal of Clinical Oncology*, 26(5), 753-758.
- Sonmezer, M., & Oktay, K. (2006). Fertility preservation in young women undergoing breast cancer therapy. *The Oncologist*, 11, 422-434.
- Walsh, J. M., Denduluri, N., & Swain, S. M. (2006). Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 24(36), 5769-5779.