

האם IVF מעלה שכיחות גידולים ואוטיזם בילודים?? או - איך להימנע מהטעויות של עיתונאים....

הולדת ילדת המבחנה הראשונה בשנת 1978 היוותה פריצת הדרך משמעותית בתחום טיפולי הפוריות – הטכנולוגיה של ART (ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY) העניקה הורות לזוגות חשוכי ילדים שעד אז לא הצליחו להרות בטיפולי הפוריות הקונבנציונליים, ובנוסף – סללה את הדרך לשדרוגים נוספים כמו ICSI (INTRA CYTOPLASMIC SPERM INJECTION) , PGD (PRE GESTATIONAL DIAGNOSIS) ועוד. בד בבד עלו ועדיין עולות שאלות כבדות משקל העוסקות בהשפעת ההתערבות החודרנית בתהליכי ההפריה על הילוד. לדוגמא –

1 - החלוקה המיטית ("חלוקת ההפחתה") הראשונה של הביצית מתרחשת באופן נורמלי בזמן הביוץ, והשניה בזמן ההפריה. במהלך טיפולי IVF אנו מבצעים מניפולציות בביצית בדיוק בזמן הזה. האם ההתערבות החיצונית שלנו מעלה את הסיכוי למוטציות גנטיות שמלכתחילה עלולות להתרחש במהלך תהליכי המיוזה?
2 – במהלך תהליך ההפריה מתבצעת סלקציה טבעית הבוררת תא זרע בודד מבין עשרות אלפי התאים המקיפים את הביצית ומאפשרת רק לו לבצע את ההפריה. האם ביצוע ICSI – במהלכו אנו מדלגים על "הברירה הטבעית", בוחרים באופן שרירותי תא זרע שנראה לנו תקין ומזריקים אותו ישירות לתוך הציטופלאסמה, לא עלול להעלות סיכוי להפריה ע"י מטען גנטי פגום?

שאלות אלו ואחרות מהוות בסיס לאלפי עבודות סטטיסטיות שבוצעו ב - 40 השנים האחרונות במהלכן נולדו מליוני ילדים בעקבות טיפולי ART, שהביאו אושר לביתם של מליוני זוגות הורים חדשים, אך מאידך, נוצר הרושם כי יש נטיה לשכיחות מעט גבוהה יותר של בעיות מסוגים שונים באוכלוסיית ילדי ה ART. למרות שפע הנתונים מכל העולם, הניתוח שלהם מורכב מאד ובבסיסו עומדים "ערפלנים" (CONFOUNDING VARIABLES) המקשים על הסקת מסקנות חד משמעיות. לדוגמא –

- 1 – האם בעיית האי פוריות הבסיסית קשורה לסיכוי גבוה להולדת ילד חולה גם ללא טיפולי ART?
- 2 – הגיל הממוצע של הזוגות (גברים ונשים) העוברים טיפולי פוריות מכל סיבה שהיא גבוה בהשוואה לאוכלוסיה הרגילה. ויחד איתו עולה הסיכוי לבעיות כרומוסומליות / גנטיות / אפיגנטיות ללא קשר לטיפול הפוריות
- 3 – האם יש הבדל בתוצאות בין IVF "רגיל" (הפריה של הביצית בעקבות אינקובציה בלבד עם תאי הזרע) לבין ICSI?
- 4 – מעבר לסיבה הבסיסית לאי הפוריות, שכיחות הלידות המוקדמות גבוהה יותר בנשים לאחר טיפולי פוריות אם בגלל הריזקות מרובי עוברים ואם עקב בעיות אחרות. לידה מוקדמת כשלעצמה קשורה בבעיות התפתחותיות לטווח הרחוק ללא קשר ל ART
- 5 - וכו' וכו'.....

כמובן שלא אוכל להתייחס כאן לכל סוגי הבעיות הרפואיות בילדי ה ART. לצורך העניין אתייחס לכתבה שפורסמה ב 2/2017 בהבלטה בעמוד הראשי של "ידיעות אחרונות" וכתרתה:

"יותר ויותר מחקרים קובעים: ילדים שנולדו מהפריית מבחנה מועדים יותר לסרטן ולאטיזם"

אכן כותרת מדאיגה שנכתבה בעקבות ראיון עם חוקרים ישראלים שפירסמו את ממצאיהם ב AMERICAN JOURNAL OF OB&GYN בפברואר 2017.

המחקר המדובר היה מחקר רציני ומעמיק, אך כמו שקורה בידיעות רבות בתקשורת לקהל הרחב, הנתונים שפורסמו אמנם נכונים, אך צורת ההצגה שלהם ע"י העיתונאי הייתה מטעה בלשון המעטה. לדוגמא: הנתונים בכתבה פורסמו באחוזים: "56 אחוז סיכון יתר ללאוקמיה, 88 אחוז סיכון יתר לסרטן במוח" וכו'. מעיון במאמר עצמו נמצא כי הנתונים אכן נכונים אך במספרים מוחלטים מדובר בשכיחות נמוכה מאד: סה"כ הגידולים מכל הסוגים שנצפו בילדי IVF היה 11.14 מקרים ל 1000 ילודים, לעומת 6.09 גידולים ל 1000 ילודים שנהרו ספונטנית (מתוכם 2.68 גידולים ממאירים ל 1000 ילדי IVF לעומת 1.74 גידולים ממאירים ל 1000 ילודים שנהרו ספונטנית (מצ'ב טבלה מהמאמר המקורי שלא פורסמה בכתבה בעיתון)

TABLE 2
Total and categories of neoplasms by mode of conception

Variable	Total (N=242,187; 100%)		In vitro fertilization (n=2603; 1.1%)		Ovulation induction (n=1721; 0.7%)		Spontaneous (n=237,863; 98.3%)		Pvalue
	N	Rate per 10,000	n	Rate per 10,000	n	Rate per 10,000	n	Rate per 10,000	
Total malignancies	429	17.71	7	26.89	7	40.67	415	17.44	.038
Total benign	1074	44.35	22	84.51	12	69.73	1040	43.72	.002
Total neoplasm	1498	61.85	29	111.41	19	110.40	1450 ^a	60.96	<.001
Malignancies									
Head and neck	12	0.50	0	—	1	5.81	11	0.46	.007
Peritoneum/ retroperitoneum	3	0.12	0	0	0	—	3	0.13	.98
Lung	3	0.12	0	—	0	—	3	0.13	.97
Mediastinum	2	0.08	0	—	0	—	2	0.08	.98
Bone	12	0.50	0	—	2	11.62	10	0.42	<.01
Connective tissue	12	0.50	0	—	0	—	12	0.50	.90
Skin	4	0.17	0	—	0	—	4	0.17	.97
Vagina/ vulva / testes	7	0.29	0	—	0	—	7	0.29	.95
Kidney	11	0.45	0	—	0	—	11	0.46	.91
Ophthalmic	4	0.17	0	—	1	5.81	3	0.13	<.01
Brain	38	1.57	1	3.84	1	5.81	36	1.51	.24
Adrenal	7	0.29	0	—	0	—	7	0.29	.94
Secondary	7	0.29	0	—	1	5.81	6	0.25	.006
Lymphoma	55	2.27	2	7.68	0	—	53	2.23	.15
Leukemia	90	3.72	0	—	1	5.81	89	3.74	.56
Hemangioma	139	5.74	3	11.52	1	5.81	135	5.68	.46

בנוסף החוקרים עצמם מציינים מס' בעיות מתודולוגיות במחקר שלהם שיכולות להשפיע על תקפות התוצאות: לדוגמא – כל הנתונים נלקחו ממאגר הנתונים של ביה"ס "סורוקה" בלבד בשנים 2013-1991. אין נתוני הגירה של האוכלוסייה – לדוגמא ילוד שנולד ב"סורוקה" ב 1991 ואובחן כחולה בשנת 2013 בביה"ס אחר, לא נכלל במחקר. כמו כן חסרים נתונים חשובים לגבי סוג הטיפול שהאם עברה (IVF או ICSI) ובנוסף – במקרים של ICSI – אין נתונים לגבי טכניקת הפקת הזרע - האם הזרע הופק באופן כירורגי ע"י ביופסיה של האשך (TESA) או נלקח מגוזל הזרמה.

חשוב לזכור כי זה אינו המאמר היחיד בנושא זה. במהלך השנים האחרונות פורסמו מס' מטה-אנליזות בנושא זה עם מסקנות סותרות. חלקן מצאו אסוציאציה בין IVF לגידולים (רפרנס 1-3) וחלקן שלל אסוציאציה כזאת (רפרנס 4-6).

עבודה נוספת (Davis M. J. et al, רפרנס 7) שבדקה השפעות אחרות על הילוד, כמו מומים מולדים או הפרעות כרומוסומליות, מצאה אסוציאציה עם טיפולי ICSI בלבד ולא עם IVF "רגיל" ללא הזרקה זרע. גם בעבודה זו מצויין כי רקע של אי פוריות עם או ללא ART, נמצא כשלעצמו קשור באופן מובהק למומים מולדים. כלומר – בנשים הסובלות מבעיות פוריות ונכנסות להריון ספונטני בין הטיפולים יש מראש סיכון גבוה יותר להופעת מומים בילוד.

פרט "זניח" נוסף – הכותרת של הכתבה בעיתון התייחסה גם לאוטיזם, אך **מסתבר כי המאמר שפורסם ע"י החוקרים שרואינו לכתבה בדק הופעת גידולים בלבד וכלל לא התייחס לסוגיה של אוטיזם בילדי IVF!!** (נושא האוטיזם הועלה ע"י העיתונאי עצמו, שציטט מקורות אחרים בלי קשר למאמר המקורי...) בעניין זה ראוי להזכיר שתי עבודות גדולות מ- 2013 (רפרנס 8-9) שבוצעו בפינלנד ובשבדיה ומצאו עליה קלה בשכיחות פיגור שכלי ואוטיזם בעקבות טיפולי ICSI בלבד אך רק באחת מהן (8) נמצאה מובהקות סטטיסטית שהתייחסה רק להריונות של עוברים שהופרו ב ICSI ועברו הקפאה והפשרה, ובכל מקרה מדובר היה במקרים בודדים (11.8 מקרים ל 1000 בעוברי ICSI לעומת 5 מקרים ל 1000 בעוברי IVF).

לסיכום – הנתונים שפורסמו אכן מצביעים על מגמה מסויימת ובהחלט וראויים להתייחסות רצינית אך יש לזכור כי מדובר בשכיחות נמוכה מאד ולא משמעותית!!
בכל מקרה רצוי תמיד לקרוא בעיון כל מאמר כולל "האותיות הקטנות", במיוחד כשהדבר נוגע למאמרים המתפרסמים בעיתונות הציבורית כדי לקבל את הרושם הנכון ולא להיתפס לכותרות "צהובות" ומטעות!

References

1. Kallen B, Finnstrom O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Olausson PO. Cancer risk in children and young adults conceived by in vitro fertilization. Pediatrics 2010;126:270-6
2. Hargreave M, Jensen A, Toender A, Andersen KK, Kjaer SK. Fertility treatment and childhood cancer risk: a systematic meta-analysis. Fertil Steril 2013;100:150-61
3. Williams C, Constantine A, Sutcliffe A. Systematic review and meta-analysis of cancer risk in children born after assisted reproduction. Arch Dis Child 2011;96(suppl 1):A6.
4. Williams CL, Bunch KJ, Stiller CA, et al. Cancer risk among children born after assisted conception. N Engl J Med 2013;369:1819-27.
5. Reigstad MM, Larsen IK, Myklebust TÅ, et al. Risk of cancer in children conceived by assisted reproductive technology. Pediatrics 2016;137:e2015206
6. Hargreave M, Jensen A, Nielsen TS, et al. Maternal use of fertility drugs and risk of cancer in children: a nationwide population-based cohort study in Denmark. Int J Cancer 2015;136:1931-9.

7. Reproductive Technologies and the Risk of Birth Defects

Davis M. J. et al.

New England Journal of Medicine 2012; 366:1803-1813 May 10, 2012

8. Autism and Mental Retardation Among Offspring Born After In Vitro Fertilization

Sven Sandin, MSc; Karl-Gösta Nygren, PhD; Anastasia Iliadou, PhD; Christina M. Hultman, PhD; Abraham Reichenberg, PhD

JAMA. 2013;310(1):75-84.

9. Autism spectrum disorders in IVF children: a national case-control study in Finland

V. Lehti¹, A.S. Brown^{2,3}, M. Gissler^{1,4,5}, M. Rihko¹, A. Suominen¹,
and A. Sourander^{1,*}

Human Reproduction, Vol.0, No.0 pp. 1-7, 2013

