

סרטן שד בצעירות

מחקרים רבים הראו קשר ברור בין שלב האבחון של סרטן שד לסיכויי הריפוי, המבוטאים ע"י שיעורי ההשרדות לאורך זמן. ככל שהגידול מאובחן בשלב מוקדם יותר כך שיעור ההשרדות גבוה יותר.

בעשורים האחרונים הושקעו מאמצים רבים באבחון מוקדם של סרטן שד ואלה הובילו לשינוי בהתפלגות שלבי האבחנה, כך שכיום מאובחנים רוב הגידולים בשלבים מוקדמים II ו-I לעומת רוב של גידולים בשלבים מתקדמים III-IV בתקופת הטרוממוגרפיה, תהליך הנקרא stage shift.

כרבע מהגידולי השד מאובחנים בקרב נשים צעירות מ-50, רובן בטווח הגילאים 40-50. בקבוצת גיל זו קיימת חוסר אחידות בהערכת היעילות של בדיקת הממוגרפיה בתוצאות המחקרים השונים. כתוצאה מכך אין הנחיות ברורות לגבי הבדיקות הנדרשות לצורך אבחון מוקדם של סרטן שד בקרב אוכלוסיה זו, ובהעדרן מאובחנות חלק מהנשים כאשר הגידול בשלב מתקדם.

חשוב לציין שקיימות הנחיות מעקב לגבי נשים המוכרות כבעלות סיכון גבוה להתפתחות סרטן שד, רובן נשאיות מוטציה בגנים BRCA1&2, אך אלה אינן מיושמות אצל נשים אשר אינן מוכרות כנשאיות. לפי הערכתה של פרופ' לוי-להד קיימות כ-25,000 נשאיות בלתי מאובחנות במדינת ישראל.

במטרה להביא לשיפור שיעור האבחון המוקדם בקרב נשים בגילאים 40-50 אנו ממליצים לפעול בתחומים הבאים:

1. הקדמת גיל תחילת הממוגרפיה ל-40.
2. ציון הערכת צפיפות השד כחלק מדו"ח בדיקת הממוגרפיה.
3. שימוש בבדיקות הדמיה נוספות, בעיקר אצל נשים עם שד צפוף.
4. הערכת הסיכון להתפתחות סרטן שד, לצורך זיהוי נשאיות ונשים בסיכון גבוה והפנייתן למעקב המומלץ.
5. הגברת המודעות וחינוך הצוות הרפואי לבירור ממצאים חשודים בשד בקרב נשים צעירות.

הקדמת גיל תחילת הממוגרפיה

מרבית המחקרים הרנדומלים אשר בחנו את בדיקת הממוגרפיה כבדיקת סקר שמטרתה הקטנת התמותה מסרטן שד, התקיימו בשנות ה-70-80 של המאה הקודמת. רובם מצאו שיש ירידה בתמותה מסרטן שד הן בקרב נשים בגיל 40-49 והן בקרב נשים בגיל 50 ומעלה. שיעור הירידה בקרב אוכלוסיות אלה דומה אך הירידה המוחלטת בתמותה נמוכה יותר בקרב נשים צעירות מ-50 מאחר ששכיחות הגידול אצלן נמוכה יותר. חשוב לציין שקיימת שונות רבה בין המחקרים במספר רב של פרמטרים ובתוצאות. בעיבוד סטטיסטי (מטאאנליזה) נמצא שהירידה הכוללת בתמותה מסרטן שד, כתוצאה מבדיקת הממוגרפיה, עומדת על 15% בקרב שתי קבוצות הגיל. נציין שהאנליזה לפי קבוצת גיל היא רטרוספקטיבית, כלומר לא הופיעה בתכנון המחקרים, דבר הפוגם מראש בתקפות הסטטיסטית שלה.

להערכת מומחים ירידה זו נמוכה מהירידה האמיתית בתמותה מאחר שקיימת שגיאה אינהרנטית בחישוב, אשר עיקריה הם:

1. במחקרים הרנדומלים השוותה זרוע המעקב לזרוע הממוגרפיה ע"פ חלוקת החולות בתחילת המחקר, טכניקה הנקראת intention to treat analysis.
1. נשים אשר הוגרלו לזרוע הממוגרפיה יכלו לסרב ולא להגיע לבדיקות. למרות זאת המשיכו להיכלל, בחישובים הסטטיסטיים, בקבוצת הממוגרפיה. נוכחותן בקבוצה מקטינה אפקט הבדיקה, אשר יעילותה קיימת כמובן רק כאשר היא מבוצעת.
2. נשים אשר הוגרלו לזרוע המעקב יכלו לבצע בדיקות ממוגרפיה מחוץ למסגרת המחקר, ולמרות זאת המשיכו להיכלל בחישובים הסטטיסטיים בקבוצת המעקב. נוכחותן בקבוצה זו מקטינה את הפער בין הקבוצות מאחר שהן נהנות מאפקט הבדיקה.
3. כך שבשני המקרים יש הקטנה של הפער בין הזרועות ובכך נוצרת הערכת חסר של יעילות הממוגרפיה.

מחקר חדש יותר אשר בחן את יעילות הממוגרפיה כבדיקת סקר בקרב נשים בגיל 40-48 הוא ה-Age study אשר כלל כ-160,000 נשים, ומעקב של 10 שנים. תוצאות המחקר הראו ירידה של 17% בתמותה בקרב קבוצת הממוגרפיה אך ירידה זו לא הגיעה למשמעות סטטיסטית.

ב-2009 התפרסם עדכון המלצות ה-U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) שעיקרן המלצה לביצוע ממוגרפיה אחת לשנתיים החל מגיל 50. המלצתם מתבססת על 8 מחקרים רנדומלים, כולל מחקר ה-Age ועל חישוב סטטיסטי של מספר הנשים אשר צריכות לעבור בדיקת ממוגרפיה לצורך מניעת תמותה של אישה אחת מסרטן שד

(number needed to be screened - NNTS). לפי החישוב, ובהתבסס על ירידה של 15% בתמותה כפי שנמצא במטא-אנליזה, ה-NNTS בגילאי 40-49 הוא כ-1900 לעומת 1300 בלבד בגילאים 50-59.

- המלצות ה-USPSTF עוררו ויכוח בקהילת אנשי המקצוע אשר חלקם חולקים על המלצות אלה. מעיקרי טיעוני הביקורת:
1. ב-USPSTF השתתפו פנימאים, רופאי ילדים, רופאי משפחה, גניקולוגים ואחיות אך לא מומחים בסרטן שד (רדיולוגים, כירורגים או אונקולוגים).
 2. הקביעה השרירותית של גיל 50 כגיל בו מומלץ להתחיל ממוגרפיה אינה מבוססת על מצב ביולוגי של עליה במדרגת הסיכון בגיל זה. העליה בסיכון לסרטן שד היא המשכית ורציפה החל מסוף שנות ה-30. בחירת גיל 50 כגיל המייצג כניסה למנואפוז (גיל מעבר) אינה רלוונטית מאחר שמנואפוז אינה משפיעה על יעילות הממוגרפיה.
 3. ההמלצות הקודמות של ה-USPSTF, אשר התפרסמו ב-2002, התבססו על 7 מתוך המחקרים, וכללו המלצה לממוגרפיה החל מגיל 40. מאז התפרסם רק מחקר ה-Age. אמנם מדובר כאמור במחקר שלילי אך מהתעמקות בפרטי המחקר, אשר תוצאותיו תואמות את תוצאות המחקרים הקודמים מבחינת שיעור הירידה בתמותה בקבוצת הממוגרפיה, עולה שבמחקר זה בוצעה בדיקת ממוגרפיה מלאה (2 views) רק עם תחילת המחקר. שאר הממוגרפיות היו בטכניקה חלקית (1 view), אשר ידוע שמחמיצה 20-25% מהגידולים וזו הסיבה לכך שאינה מקובלת כבדיקת סקר סטנדרטית. בהתחשב בכך ובמצא של ירידה של 24% בתמותה מסרטן שד בקרב נשים בקבוצת הממוגרפיה אשר אכן ביצעו את הבדיקות בפועל (70-81% מהנשים בקבוצת הממוגרפיה), אין הצדקה לשנות את ההמלצות ע"כ נתוני מחקר זה.
 4. הפרמטר של NNTS איננו רלוונטי לאישה הנבדקת וחשיבותו, אם קיימת, היא כלכלית בלבד. מאחר שאינו בשימוש קליני לא ברור מהו סף הכדאיות של פרמטר זה, איך הוא נקבע וכיצד עליו להשפיע על ההמלצות הרפואיות.

כתוצאה מכך קיימים איגודים מקצועיים רבים אשר בניגוד להמלצות ה-USPSTF, ובהתחשב בכך שיעילות בדיקות הממוגרפיה השתפרה מאז שנות ה-80 כתוצאה מהתקדמות בטכנולוגיות ההדמיה, ממליצים על ממוגרפיה שנתית החל מגיל 40. החשובים ביניהם הם: The American Cancer Society, American College of Radiology, American Medical Association, the National Cancer Institute, the American College of Obstetricians and Gynecologists, and the National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

הערכת צפיפות השד

צפיפות גבוהה של השד היא בעייתית בשני מישורים:

1. הפחתת יעילות הממוגרפיה – צפיפות הרקמה מקשה על זיהוי גידולים בממוגרפיה.
2. מהווה גורם סיכון עצמאי לסרטן שד.

צפיפות גבוהה שכיחה יותר בנשים צעירות אך תלויה גם בגורמים נוספים כמו היסטוריה מיילדותית, מבנה גוף ועוד. ניתן להתייחס לשד כצפוף כאשר 50% ומעלה מרקמת השד מורכבת מרקמה פיברוגלנדולרית צפופה. ה-American College of Radiology (ACR) פיתח דרוג בן 4 רמות של דרגת צפיפות השד. בחלק ממדינות ארה"ב קיימת הנחיה לציין את דרגת צפיפות השד בדו"ח הממוגרפיה. ציון כזה יכול להפנות את תשומת לב האישה והרופא המטפל לצורך במעקב יותר צמוד ובדיקות נוספות. הבדיקה המקובלת כתוספת לבדיקת הממוגרפיה היא בדיקת האולטרסאונד, אשר אמנם לא הוכחה במחקרים כיעילה אך קיים רושם קליני ברור ליעילותה בנשים עם שד צפוף.

בדיקות הדמיה נוספות

עבור נשים שאינן בסיכון גבוה – לא קיימת בדיקת סקר נוספת לממוגרפיה אשר הוכחה כבעלת יכולת להפחית תמותה מסרטן שד, ולכן אף בדיקה אינה יכולה להחליף את הממוגרפיה. יחד עם זאת קיימות בדיקות הדמיה חדשות אשר מאפשרות זיהוי גידולים קטנים, גם בנשים עם שד צפוף. בדיקות אלה כוללות:

1. טמומסינתזיס – ממוגרפיה תלת מימדית
2. ממוגרפיה עם חומר ניגוד
3. אולטרסאונד
4. אולטרסאונד אוטומטי – תלת מימדי
5. MRI

הערכת הסיכון לסרטן שד

הערכה זו מבוססת על הערכת גורמי הסיכון לסרטן שד וביניהם: צפיפות השד, הסטוריה מיילדותית, טיפול בהורמונים, סיפור משפחתי ועוד. הערכת הסיכון יכולה להתבצע ע"י כל רופא מטפל (רופא משפחה, כירורג, גניקולוג וכדומה) ומטרתה הן:

1. זיהוי חולות בסיכון גבוה לצורך הפנייתן לבדיקה גנטית.
2. התאמת תכנית המעקב ובדיקות הסקר באופן אינדיבידואלי, בהתאם לדרגת הסיכון.

בירור ממצאים חשודים בשד בנשים צעירות

קיום ממצא נמוש בשד מחייב התייחסות מקצועית מלאה בכל גיל. הגישה המקובלת לגבי גוש נמוש בשד כוללת שילוב של 3 בדיקות:

1. בדיקה גופנית
2. בדיקות הדמיה (אולטרסאונד, ממוגרפיה, MRI)
3. ביופסיה

CRICO היא חברה העוסקת בניהול סיכונים רפואיים ופועלת בשיתוף עם Harvard medical school. האלגוריתם הטיפולי המומלץ ע"י CRICO לבירור גוש בשד אצל אישה שגילה 30 ומעלה, כולל את השלבים הבאים:

1. ממוגרפיה ואולטרסאונד שד.
2. אם הבדיקות אינן מצביעות על ממצא כלשהו יש לחזור ולבדוק את האישה לאחר שני מחזורים (כלומר לאחר כחודשיים).
3. אם בבדיקה החוזרת הגוש עדיין נמוש – יש להפנותה לכירורג לצורך ביופסיה.

גם בהמלצות ה-NCCN המתייחסות למציאות גוש נמוש בשד בנוכחות ממוגרפיה ואולטרסאונד אשר אינן מדגימות ממצא, ההנחיות הן לבצע ביופסיה או לעקוב אחר הממצא במרווחים של 3-6 חודשים. במקרה שמאובחנת באולטרסאונד ציסטה פשוטה מומלץ לשקול ניקור הציסטה במידה והגוש הנמוש מתמיד.

קיימים קוים מנחים נוספים אשר פורסמו ע"י ארגונים כירורגיים הקובעים גם הם את הצורך בביצוע ביופסיה או מעקב צמוד כאשר מדובר בגוש נמוש. הדמיה שלילית אינה שוללת גידול ממאיר. ידוע שקיים אחוז מסויים של גידולים אשר אינם נראים בממוגרפיה ו-US. אחוז זה גבוה במיוחד בקרב נשים צעירות (מתחת לגיל 40) ועומד על כ-15%. החשד הקליני הנובע ממישוש גוש בבדיקה הגופנית מהווה סיבה מספקת להעמקת הבירור, גם בנוכחות הדמיה שלילית.

קיימת חשיבות מכרעת לכך שצוות הרפואה הראשונית יהיה מודע לצורך בבירור מעמיק של כל ממצא בשד אצל נשים צעירות ולזמינות בדיקות ההדמיה והביופסיות גם בגיל זה. לשם כך יש לפתח תכנית הסברה והדרכה לרופאי המשפחה והכירורגים ע"י רופאים מכל התחומים המתמחים בסרטן שד.

ד"ר מיה גיפס
27.10.14