

טיפול הורמונלי בנשאות של מוטציה בגנים BRCA1 ו BRCA2 לאחר כריתת שחלות וחצוצרות

ד"ר אילן ברוכים

Hormone therapy in BRCA1/2 mutation carriers after prophylactic / risk reducing salpingo-oophorectomy

תסמונת סרטן שד-שחלה תורשתי (Hereditary Breast and Ovarian Cancer) הקשורה במוטציות בגנים BRCA-1 ו-BRCA-2 הינה גורם הסיכון התורשתי המשמעותי ביותר לסרטן השחלה. לכ- 15% מהחולות יש רקע משפחתי של סרטן שחלה. בנשים יהודיות ממוצא אשכנזי שיעור סרטן שחלה תורשתי גבוה יותר ועומד על כ- 30%-40%, כאשר רוב הממאיריות המשפחתיות קשורות לנשאות של מוטציות בגנים BRCA-1 ו-BRCA-2.

מוטציות בגנים BRCA-1 ו-BRCA-2, קשורות לנטייה מורשת לחלות בסרטן השד והשחלות. במצב תקין, גנים אלו אחראים ליצור חלבונים המתקנים נזקים של החומר הגנטי (DNA), בעוד שפגם בפעילותם מעלה את הסיכון לחלות בסרטן שד ושחלה באופן משמעותי. שיעור הנשאות של מוטציה בגנים BRCA-1 ו-BRCA-2 באוכלוסייה הכללית הינו כ- 0.2%, אך באוכלוסייה האשכנזית השיעור גבוה משמעותית ומגיע ל-2.5%. בנשאות של המוטציה קיים סיכון של כ-60%-80% לחלות בסרטן השד (פי 7 מאצל נשים ללא מוטציה) וסיכון של 25%-50% לחלות בסרטן השחלות (פי 25 מאצל נשים ללא מוטציה).

לזיהוי המוטציה בגנים BRCA-1 ו-BRCA-2 יש משמעות הן לגבי החולה והן לגבי בני משפחתה. כאשר מתגלה מוטציה, מומלץ על מעקב שד ומעקב גינקולוגי תדיר לגילוי מוקדם וכן טיפולים להורדת הסיכון לסרטן. המעקב הגינקולוגי כולל בדיקה אצל רופא נשים, אולטרסאונד אגן וכן בדיקת דם לסמן CA-125 כל 6 חודשים. עם זאת, יעילותו של המעקב הגינקולוגי מוגבלת ובמרבית המקרים לא ניתן יהיה לגלות את המחלה בשלב מוקדם. לכן, הדגש העיקרי הוא על טיפול מניעתי וההמלצה המקובלת בנשאות הינה לבצע כריתת שחלות וחצוצרות בגיל 35-40 לאחר סיום תכנון המשפחה.

כריתה של השחלות והחצוצרות (Bilateral Salpingo-Oophorectomy- BSO) לפני גיל ארבעים תקטין משמעותית את הסיכון לחלות בסרטן השחלות (מניעה של כ-95% מהמקרים). חשוב לציין שבנוסף למניעת סרטן שחלה, כריתת השחלות לפני גיל 40, תקטין בכ- 50% את הסיכון לחלות בסרטן השד עקב הירידה בהורמונים המופרשים מהשחלה.

נמצא שכ- 60% מהנשאות של המוטציה בגנים BRCA-1 ו-BRCA-2, בחרו לבצע את הניתוח לכריתת שחלות וחצוצרות לפני גיל חידלון הווסת. לאחר כריתת השחלות, בנשים לפני גיל המעבר ישנה ירידה משמעותית ברמות ההורמונים שמפורשים מהשחלה, מצב שעשוי להשפיע באופן משמעותי על איכות החיים. הנשים עלולות לסבול מאותן תופעות של גיל המעבר כולל: גלי חום, יובש בנרתיק, בעיות בתפקוד מיני, הפרעות בשינה, ושינויים קוגניטיביים. בנוסף, דווח בספרות על עליה בסיכון לאוסטאופורוזיס ומחלות לב, בנשים שעברו כריתת שחלות בגיל צעיר. מכאן עולה הדיון על טיפולים הורמונליים לאחר ביצוע כריתת השחלות/חצוצרות בנשאות.

הגישות המוצעות בספרות לטיפול בתסמיני גיל המעבר לאחר ניתוח כריתת שחלות מניעתית: (1) טיפול לא הורמונלי כקו ראשון ומעבר לט.ה במידה והתסמינים לא חולפים (2) ט.ה למספר שנים וירידה בהדרגה בהתאם לתסמינים (3) ט.ה עד גיל 50 ש'.

נסקור בקצרה את תופעות הלוואי הקשורות בכריתת השחלות וכן את היעילות והסיכון בטיפול ההורמונלי (Hormone therapy).

צפיפות העצם: כאמור, נמצא שכריתת השחלות המוקדמת (לפני גיל 50), קשורה בעלייה בסיכון לאוסטאופורוזיס ושברים בעצם הירך. דווח על ירידה משמעותית בצפיפות העצם ועלייה של 32% בסיכון לשברים בנשים שעברו כריתת שחלות לעומת נשים שלא עברו כריתה. עם זאת, בעבודה גדולה (WHI Trail) דווח שטיפול באסטרוגן בלבד או משולב (אסטרוגן ופרוגסטרון), מוריד משמעותית את שיעור השברים בנשים בגיל הבלות. תוצאות דומות דווחו בעבודות שבדקו את יעילות ה.ט.ה בנשים שעברו כריתת שחלות מוקדמת. Chalberg וקבוצתו דיווחו על קבוצה של 289 נשים שעברו כריתת שחלות לפני גיל 48 בשל סיכון מוגבר לסרטן שחלות. בעבודה זאת, נצפתה ירידה בצפיפות העצם ב- 16% באלה שנטלו ט.ה לעומת 47% באלה שלא נטלו.

מחלות לב: כריתת שחלות מוקדמת, קשורה בעלייה בסיכון למחלות לב, כאשר הסיכון לתמותה ממחלות לב (עד גיל 80), עולה מ 7.5% (סיכון באוכלוסייה רגילה) ל 15.9% באלה שעברו כריתת שחלות מוקדמת. במספר עבודות, נמצא ש.ט.ה באסטרוגן, יכול להוריד את הסיכון למחלות לב והירידה בסיכון תלויה בגיל בו בוצעה כריתת השחלות ובמועד מתן הטיפול ההורמונלי. Rivera וקבוצתו, לא מצאו עלייה בסיכון למחלות לב בנשים שעברו כריתת שחלות לפני גיל חדלון הווסט וטופלו בט.ה ממושך לפחות עד גיל 45. עם זאת, במחקר האחיות (Nurses Health study) לא הודגמה ירידה משמעותית בסיכון למחלות לב בנשים שעברו כריתת שחלות.

תפקוד קוגניטיבי: כריתת שחלות לפני גיל 50, קשורה בסיכון לירידה בתפקוד קוגניטיבי עקב ירידה ברמות האסטרוגן. הסיכון המשמעותי נצפה בנשים שעברו כריתת שחלות לפני גיל 49 ולא נטלו אסטרוגן לפחות עד גיל 50. עם זאת, קיים ויכוח בספרות לגבי יעילות הטיפול ההורמונלי (אסטרוגן) בהגנה על המח. בחלק מהעבודות דווח על ירידה בהפרעות הקוגניטיביות לאחר טיפול מיידי וממושך באסטרוגן עד גיל 50 לערך. בעבודות אחרות לא נצפתה יעילות משמעותית לט.ה בהורדת ההפרעות הקוגניטיביות, אך קיימת ביקורת לגבי תכנון עבודות אלה ובחלקן ה.ט.ה לא ניתן מיד לאחר הניתוח. נראה שלאסטרוגן יש פעילות מגנה על רקמת המח והיעילות תלויה בגיל. בנשים שעברו כריתת שחלות מוקדמת, טיפול באסטרוגן משמעותי להגנה על המח.

גלי חום: נשים שעברו כריתת שחלות מוקדמת יכולות לסבול מגלי חום משמעותיים. מעכבי סרוטונין (paroxetine, venlafaxine) יכולים להיות יעילים לטיפול בגלי החום, אך עם זאת אינם יעילים כמו טיפול ההורמונלי וגורמים לתופעות לוואי שמצריכות הפסקה שלהם בחלק מהמיקרים. היעילות של טיפולים אלטרנטיביים ופיטואסטרוגנים נבדקת במחקרים. עד כה, נמצא שהטיפול ההורמונלי הינו טיפול הבחירה היעיל ביותר בתופעות של גיל הבלות. Madalinska וקבוצתו בדקו את השפעת ה.ט.ה לאחר כריתת שחלות וחוצרות ב- 114 נשאות של מוטציה ב- BRCA-1 ו- BRCA-2. נמצא שנשים שנטלו ט.ה, סבלו מפחות גלי חום, גלי החום היו פחות משמעותיים וכן סבלו פחות מיושב בנרתיק והפרעות בקיום יחסי מין.

תוחלת החיים: Armstrong וקבוצתו בדקו במודל מתמטי את ההשפעה של כריתת שחלות וט.ה. על תוחלת החיים, בנשאות. נמצא שכריתת שחלות מניעתית מעלה את תוחלת החיים בנשאות ללא קשר לטיפול בט.ה. בנוסף דווח ש.ט.ה לאחר כריתת שחלות קשור בעלייה קלה בתוחלת החיים, כאשר הטיפול הופסק בגיל 50. עם זאת, בשימוש ממושך בה.ט מעבר לגיל 50 נמצאה ירידה בתוחלת החיים. לכן, המחברים המליצו לשקול ט.ה. בנשאות שעברו כריתת שחלות מניעתית ולהפסיק את הטיפול בגיל חדלון הווסט הצפוי, בגיל 50 לערך.

הסיכון בטיפול: למרות ש.ט.ה. נמצא כמשפר את איכות החיים ותוחלת החיים בנשים עם תופעות גיל הבלות, קיים ויכוח בספרות לגבי הבטיחות בטיפול זה והסיכון לסרטן שד. בעבודה רנדומלית גדולה (WHI Trail) שבוצעה על נשים מהאוכלוסייה הכללית, נמצאה עליה קלה בסיכון לסרטן שד בנשים שטופלו בט.ה משולב (אסטרוגן+ פרוגסטרון). אולם בנשים שעברו כריתת רחם וטופלו רק באסטרוגן לא נצפתה עליה בסיכון לסרטן שד. בעבודה אחרת (MWS Trial), דווח על עלייה בסיכון לסרטן שד בנשים שטופלו בט.ה., ללא קשר לטיפול בפרוגסטרון. עם זאת, בשני מחקרים אלה רוב הנשים היו בגיל הבלות, גיל ממוצע 63 ו 56 שנה בהתאמה וכן מדובר באוכלוסייה כללית ולא בנשאות. לכן, לא

ניתן היה להסיק מסקנות מעבודות אלה לגבי הסיכון בט.ה לנשים צעירות שעברו כריתת שחלות מניעתית.

בעבודה חשובה של Rebec וקבוצתו, שכללה 462 נשים (גיל ממוצע 42 שנה) נשאלות של מוטציה בגנים BRCA-1 ו-BRCA-2, נבדק הסיכון לסרטן שד לאחר כריתת שחלות מניעתית עם או בלי ט.ה.. נמצא שכריתת שחלות מניעתית הורידה משמעותית (ב- 60%) את הסיכון לסרטן שד ולא נמצאה עליה בסיכון לסרטן שד בנשאות שטופלו בט.ה. בעבודה נוספת של Eisen וקבוצתו, שכללה 472 נשאות של מוטציה ב BRCA1, נמצאה ירידה משמעותית בסרטן שד בנשאות שטופלו בט.ה עם או בלי פרוגסטרון. לציין שבעבודה זאת, רוב מקרי סרטן השד שהתפתחו היו ללא קולטנים לאסטרוגן ופרוגסטרון וככל הנראה גידולים שאינם תלויים משמעותי בהורמונים. בעבודה קטנה יותר של Gabriel וקבוצתו, כללה 73 נשאות של מוטציה בגנים BRCA-1 ו-BRCA-2, דווח על שיעור נמוך יותר של סרטן השד באלה שנטלו ט.ה. (9%) לעומת אלה ללא ט.ה. (31%). חשוב לציין שגם לעבודות אלה יש מגבלות, העבודות אינן אקראיות ומבוקרות וכן משך המעקב קצר.

לסיכום: כריתת שחלות וחצוצרות הינה אמצעי המניעה היעיל ביותר לסרטן בנשאות של מוטציה בגנים BRCA-1 ו-BRCA-2. בנוסף כריתת השחלות לפני גיל 40, מורידה משמעותית את הסיכון לסרטן שד. לכן הבנת המשמעות וההשפעה של טיפול מניעתי זה חשובה. עם זאת, כריתה כירורגית של השחלות בנשים צעירות קשורה בירידה באיכות החיים עקב תסמיני גיל המעבר.

למרות המיגבלות של המחקרים שתוארו לעיל, הראיות הנוכחיות מצביעות על כך שטיפול הורמונלי לטווח קצר או עד גיל 50, אינו קשור בסיכון משמעותי לסרטן השד בנשאות של מוטציה בגנים BRCA-1 ו-BRCA-2, ללא סיפור אישי של סרטן שד. כאמור, מחקרים גדולים יותר אקראיים ומבוקרים, יבדקו את הסיכון בט.ה ממושך בנשים שעברו כריתת שחלות מניעתית.

לבסוף, מומלץ שנשאות שמתכננות ניתוח כריתת שחלות וחצוצרות להורדת סיכון, יעברו יעוץ רב תחומי כולל גנטי, גינקו-אונקולוגי, אונקולוגי ופסיכולוגי, כדי לדון על המשמעות והתסמינים הקשורים בכריתת השחלות והמשך המעקב והטיפול לאחר הניתוח.

ד"ר אילן ברוכים

מנהל שרות גינקולוגיה אונקולוגית

בית חולים מאיר