

טיפול אונקולוגי אינטגרטיבי לחולים בסרטן השד והערמונית הסובלים מהשפעות לוואי של טיפול אנדוקריני

תקציר

מטרות: לתאר ולהעריך את הפערים בטיפול התומך במטופלים המקבלים טיפול אנדוקריני לסרטן השד והערמונית, ולהצביע על מענים אינטגרטיביים אפשריים לצרכים שאינם נענים.

שיטות: אנו סוקרים במאמרנו זה שלוש השפעות לוואי מרכזיות לטיפול האנדוקריני בקרב מטופלי סרטן השד והערמונית (תופעות זזומוטוריות, כאב ונוקשות מפרקים, והפרעות ליבידו או קשיים בתפקוד המיני) ומציע אפשרויות טיפול מתחום הרפואה המשלימה והמשלבת לתופעות אלה.

תוצאות: עומס השפעות הלוואי לטיפולים האנדוקריניים במטופלי סרטן השד והערמונית מכחית היענות לטיפול ופוגם משמעותית באיכות חייהם. טיפולים מבוססי מחקר מתחום הרפואה המשלימה והמשלבת, לרבות ייעוץ תזונתי, תוספי תזונה (כגון ויטמינים, מינרלים, צמחי מרפא ואחרים), תרופות הומיאופתיות, טיפולי מגע (כרפלקסולוגיה ושיאצו), טיפולים מתחום הרפואה הסינית המסורתית (כדיקור או פורמולות צמחים סיניות), וטיפולי גוף-נפש, עשויים לשפר את בריאות המטופלים ולהפחית את עומס תופעות הלוואי שהם חווים.

מסקנות: קיים צורך בשיפור המענה להשפעות לוואי ייחודיות לטיפול האנדוקריני. שילוב הטיפול התומך במערך הטיפולים במטופלים אלה כבר משלבי ההערכה הראשונית, עם הרפואה המשלימה והמשלבת בכללו, מאפשר מענה מיטבי יותר לצרכיהם הייחודיים.

עדי דוד^{1*}

שרון איילון^{2*}

שקד לביארי³

משה פרנקל⁴

¹ מרכז טל לרפואה אינטגרטיבית, היחידה לטיפול תומך, מרכז רפואי שיבא תל השומר, רמת גן

² היחידה לרפואה משלימה אינטגרטיבית, מרכז דוידוף, בית החולים בילינסון, מרכז רפואי רבין, פתח תקווה

³ מכון אלה למלבאום לאימונו-אונקולוגיה, מלנומה וסרטן העור, מרכז רפואי שיבא תל השומר, רמת גן

⁴ מרכז טל-בית מאיר, השירות לאונקולוגיה אינטגרטיבית, המערך האונקולוגי, רמב"ם - הקריה הרפואית לבריאות האדם, חיפה

* תרומה שווה למאמר

מילות מפתח: טיפול אנדוקריני; סרטן שד; סרטן ערמונית; רפואה משלבת; רפואה משלימה.

keywords: Endocrine treatment; Prostate cancer; Breast cancer; Integrative medicine; Complementary medicine.

הקדמה

הטיפול האנדוקריני הוא כיום מרכיב משמעותי במנעד אפשרויות הטיפול במחלות ממאירות המנצלות מסלולים הורמונליים לגדילה והישרדות. ניתן לכלול במחלות אלו 75% מסוגי סרטן השד (Hormone positive breast cancer) ואת רוב מחלות סרטן הערמונית (Prostate cancer) - שתי המחלות הממאירות הנפוצות בישראל. בין השנים 2010-2020 אובחנו בישראל 4,700 חולות סרטן השד ו-2,400 חולי סרטן הערמונית - בממוצע שנתי. בעוד שהטיפול משפר את שיעור ההישרדות, הטיפול ארוך השנים בתרופות אנדוקריניות ועומס השפעות הלוואי נחשבים כגורם המשמעותי ביותר להיענות תת-מיטבית, ומשפיעים לרעה על התפקוד היומיומי ועל

איכות חיי המטופלים, ולמעשה גורמים לירידה בליבידו בקרב שני המינים [1-4]. מחקרים מדגימים כי 30% מהמטופלים (בשתי המחלות יחד) מפסיקים את הטיפול האנדוקריני בטרם עת [5,4].

ברקוביץ וחב' [2] בדקו במאמרם משנת 2021 את חוויית הטיפול האנדוקריני, ההיענות לטיפול ועומס השפעות הלוואי במטופלות סרטן השד (n=2,407), ודיווחו כי 91.2% מהמטופלות חוו השפעות לוואי מהטיפול. השפעות לוואי מרכזיות מדווחות כוללות תופעות זזומוטוריות (גלי חום והזעות לילה), הפרעות בתפקוד שריר-שלד (ובעיקר כאבי שרירים ומפרקים ונוקשות שרירים) והפרעות במצב הרוח, שדווחו (כל אחת בנפרד) על ידי 60% מהמטופלות [2]. גלי חום והזעות הם השפעות הלוואי השכיחות ביותר לטיפול אנדוקריני במטופלי סרטן הערמונית, ואלו מדווחים על

שיטות

ערכנו סקירה נרטיבית של הספרות המדעית בנושא טיפול משלב בהשפעות לוואי של טיפולים אנדוקריניים במטופלים אונקולוגיים. החיפוש בוצע במאגרי PubMed, Cochrane Library ו-Google Scholar. מילות המפתח העיקריות היו "breast/prostate", "side effects", "hot flashes", "joint pain", "sexual function". תוך התמקדות בהשפעות לוואי ישירות של טיפול אנדוקריני. בסקירה נכללו מחקרים קליניים מבוקרים, מחקרים פרוספקטיביים, סקירות שיטתיות ומטא-אנליזות שפורסמו באנגלית בעשרים השנים האחרונות.

השפעות הלוואי המרכזיות ומענים אינטגרטיביים מבוססי מחקר אפשריים

גלי חום: גלי חום והזעות נחווים בקרב יותר מ-80% ממטופלי סרטן הערמונית המטופלים אנדוקרינית וב-60% מהנשים המטופלות אנדוקרינית. מקרב האחרונות, ב-80% מהנשים המטופלות בטמוקסיפן וב-93% מהנשים המטופלות בתוספת של דיכוי שחלות מדווח על תופעות וזומוטוריות [2,3,6,10]. מנגנון הפעולה המדויק בבסיס התופעה אינו מובן עד תום, אך משוער כי בקרב נשים, ירידה מהירה וחדה ברמות הורמוני המין ובייחוד ברמות האסטרוגן, משבשת את האזור התרמו-ניטראלי בהיפותלמוס ומפחיתה את השפעותיו הרגולטוריות על מערכת העצבים האוטונומית. בתנאים אלה מופעלת מערכת העצבים הסימפתטית, הגורמת לעלייה בטמפרטורת הליבה של הגוף ולהרחבת כלי הדם ההיקפיים ופעילות מוגברת של בלוטות הזיעה, המתבטאת כגל חום. לעיתים, כתגובת נגד לגל החום, יורדת טמפרטורת הליבה של הגוף אל מתחת לסף התרמו-ניטראלי התחתון ומתרחש רעד [7].

האפשרויות העיקריות ברפואה המשלבת להתמודדות עם תופעות וזומוטוריות כוללות שינויים תזונתיים, צמחי מרפא, אומגה 3, דיקור ואמצעים מתחום רפואת גוף-נפש -

תזונה: מחקרים הדגימו שאכילת 60 מ"ג ליום של איזופלבונים המצויים במזונות כסויה, זרעי פשתן, שעועית מאש, שורש ג'ינסנג ופטריית מאיטקה, מסייעת בהפחתת הסיכון להישנות סרטן שד ב-26% ובהפחתת גלי חום [11]. מטא-אנליזה של 17 מחקרים העלתה כי צריכת 54 מ"ג איזופלבונים מסויה בממוצע ביום הפחיתה באופן משמעותי את התדירות ב-20.6% (95% CI, -28.38 to -12.86; P < 0.00001) בפלסבו [12].

צמחי מרפא: תמצית שורש קוהוש שחור (*Cimicifuga racemosa extract*) יכולה לשמש כמענה לתופעות כגלי חום, הזעת יתר, הפרעות בשינה, נרגנות ודיכאון. מנגנון הפעולה המשוער כולל פעילות נוגדת חמצון, פעילות נוגדת דלקת, מודולציה סלקטיבית של

ידי 80% מהמטופלים [6].

השפעת לוואי נפוצה נוספת כוללת קשיים בתפקוד המיני והפחתת החשק המיני. אלה מדווחים בקרב 55%-80% מהמטופלים אנדוקרינית בסרטן ערמונית וב-55% ממטופלי סרטן שד, וייתכן שאף יותר, שכן המטופלים לא נשאלים מספיק על תסמינים אלה [2,6]. תשישות, גירוי עיניים ותסמונת העין היבשה, הפרעות מטבוליות, כולל פגיעה במשק האינסולין וצפיפות העצם, דווחו אף הם, אם כי בשכיחות נמוכה יותר [2,3].

האטיולוגיות העומדות בבסיס השפעות לוואי מגוונות אלה אינן ברורות עד תום, אך אלה ככל הנראה שזורות בהשפעתם המדוכאת של הורמוני המין על שלל תפקודים פיזיולוגיים אנבוליים, כולל תפקידיהם בוויסות מערכת העצבים האוטונומית. בנוסף, השפעות הלוואי המתוארות לעיל יכולות להיות בעלות השפעה מצרפית, ובכך להעצים את הקושי אותו חווים המטופלים [7]. עקב המצוקות והסבל הכרוכים בטיפול ההורמונלי, והיעדר פתרון מיטבי

■ **רבים ממטופלי סרטן הערמונית וסרטן השד מקבלים טיפול אנדוקריני. טיפולים אלה עשויים להיות מלווים בהשפעות לוואי ייחודיות, גופניות ונפשיות, שלרוב אינן מקבלות מענה תרופתי מספק.**

■ **תשאל מיטבי ויישום תכנית טיפול רב מקצועית ולעיתים מקדימה (קדם שיקום, Prehabilitation) להשפעות לוואי אפשריות, עשויים להפחית מתח נפשי וגופני.**

■ **מודלים מהרפואה המשלימה והמשלבת (אינטגרטיבית), הנתמכים במחקרים, יכולים לסייע בהפחתת עומס תסמיני ובשיפור איכות החיים במטופלים אלה.**

להתמודדות עם השפעות הלוואי, מטופלים רבים פונים לטיפול אינטגרטיבי [8].

במאמרם של **ברקוביץ** וחב' [2], המוזכר לעיל, ציינו מטופלות, כי תזונה בריאה, תנועה וספורט, טיפולים כיוגה, דיקור ומדיטציה, וכן תוספי תזונה וצמחי מרפא, סייעו להן בהתמודדות עם השפעות הלוואי. בנוסף, מטופלות שקיבלו המלצות לניהול תופעות הלוואי שלהן, ציינו שהן נתמכות באופן טוב על ידי הצוותים הרפואיים [2].

הרפואה המשלבת מנגישה טיפולים מתחום הרפואה המשלימה והמסורתית על בסיס מודלים מבוססי מחקר. אלה כוללים המלצות לשינויים באורח החיים, טיפולים המכוונים לגוף ולנפש, טיפולי דיקור ומגע, טיפולים במוסיקה ובאמנות, הומיאופתיה ושימוש בתוספים וצמחי מרפא [9]. הטיפול האינטגרטיבי הפך לנגזרת חשובה ביותר של הטיפול האונקולוגי ומוטמע ברבים מהמוסדות הרפואיים בישראל ובעולם, כחלק ממערכי הטיפול התומך במטופלים אלה [8]. במאמר זה, נסקור את הידע הקיים כיום בנוגע ליעילותן ובטיחותן של התערבויות מתחום הטיפול המשלב לטיפול בתופעות לוואי מרכזיות בטיפול הורמונלי במחלות ממאירות של השד והערמונית.

טבלה 1: השפעת התערביות מתחום הרפואה המשלבת על הפחתת השפעות לוואי של טיפול אנדוקריני, בהתאם לנתוני המחקרים הקליניים שנסקרו במאמר

תסמין	טיפול	הערות	רפרנס
גלי חום	צריכת איזופלבונים בתזונה	54-60 מ"ג איזופלבונים ממקור תזונתי ליום	[11,12]
	קוהוש שחור		[13,14]
	אומגה 3	300-1,850 מ"ג ליום	[15]
	טיפול גוף-נפש	בעיקר שיטות הרפיה ותרגול CBT	[20]
	דיקור		[16,17,19]
כאבי מפרקים	דיקור*		[9]
	יוגה תרפיה*		[9,22]
	הומיאופתיה	Ruta graveolens 5CH Rhus Toxicodendron 9CH	[23]
	תזונה ים תיכונית		[22]
	פעילות גופנית		[9,22]
שיפור באיכות החיים	תזונה ים תיכונית		[10]
	פעילות גופנית		[10]
	קוהוש שחור	שיפור השינה, הפחתת חרדה	[14]
	דיקור		[9]
יובש לדני	גינמנול	גל לדני	[28]
שיפור הפלורה הלדנית	פרוביוטיקה		[29]
	ויטמין D		[30]

* ההתערבות נכללת במסגרת הקווים המנחים שפורסמו מתוך שיתוף פעולה בין ASCO ו-SIO.

דיקור: דיקור מהווה אפשרות שכיחה לטיפול בהשפעות הלוואי של הטיפולים ההורמונליים, בעיקר בגלי החום והתופעות הרגשיות [16-18]. מחקר שבדק יעילות דיקור לעומת מתן SNRI (ונלפאקסין) (n=50) למשך 12 שבועות לנשים המקבלות תרופות אנדוקריניות בעקבות סרטן שד, הדגים יעילות דומה בהשפעה על גלי חום, תסמיני דיכאון ובריאות נפשית באופן דומה בשתי הקבוצות. בחלוף שבועיים מתום הניסוי, קבוצת הבקרה דיווחה על עלייה בתדירות גלי החום, בעוד שבקבוצת הונלפאקסין דווחו 18 אירועי השפעות לוואי (בחילה, יובש בפה, סחרחורת, חרדה) לעומת אפס דיווחים בקבוצת הדיקור, בד בבד עם עלייה בחשק המיני, ברמת האנרגיה, בבהירות המחשבה ובאיכות החיים הכללית בקבוצת הדיקור בלבד [16]. מחקר רב-מרכזי ובין-לאומי הציג השפעה דומה על גלי החום ואיכות חיי המטופלות (n=158, דיקור דר-שבועי במשך 20 שבועות). בשני מחקרים נוספים נמצא כי השפעתו של הדיקור נותרה בעינה גם שמונה עשר שבועות או שישה חודשים לאחר הטיפול, בהתאמה (וחב', n=300, דיקור אוזן, לסי וחב', n=190, דיקור סיני מסורתי) [17,19].

טיפול גוף-נפש: מטא-אנליזה שסקרה 26 מחקרים שבדקו טיפולי גוף-נפש להפחתת תדירות ועוצמת גלי

קולטני אסטרוגן והפעלת מסלולים סרטונוגיים. נמצא, כי לתכשיר אין פעילות אסטרוגנית פרוליפריטיבית, אלא פעילות המשורה אפופטוזיס בתאי סרטן שד וערמונית [13]. במחקר תצפית פרוספקטיבי (n=50, במקביל לטיפול בטמוקסיפון), מתן 20-80 מ"ג תמצית קוהוש שחור למשך חצי שנה הובילה לשיפור בתסמיני גלי חום והזעות ובהפרעות בשינה וחרדה. לאורך כל תקופת המחקר (3.6 שנים), לא נצפתה הישנות של המחלה [13]. במחקר תצפית רטרוספקטיבי אחר, (n=1102), נמצאה הארכה משמעותית ב-Progression free survival (PFS) בקבוצת המחקר לעומת קבוצת הבקרה [14].

אומגה 3: סקירה מערכתית משנת 2023 מעלה, כי לתיסוף בחומצות שומן מסוג אומגה 3 עשוי להיות השפעה על מספר גלי החום ועוצמתם בנשים בגיל חדילת אורח (פוסט מנופאוזה). שבעה מתוך תשעת המחקרים שנבדקו בסקירה זו הדגימו השפעה מיטיבה לתוסף, הן על עצמת גלי החום והן על תדירותם. המינונים שנסקרו נעו בין 300-1,850 מ"ג אומגה 3 ביום. התיסוף באומגה 3 במינונים אלה נמצא בטוח, ללא השפעות לוואי משמעותיות מדווחות [15]. מתוך בחינת היעילות שנמצאה לתוסף בקרב נשים בגיל חדילת אורח, ניתן לשער שתתקבל יעילות דומה להפגת השפעות לוואי וזומוטוריות לטיפול אנדוקריני אוונקולוגי.

עיסוי והיפנוזה לכאב כתוצאה ממחלת הסרטן [9]. שגרת פעילות גופנית מותאמת, תוך הקפדה על הגדלת תנועתיות המפרקים ושילוב בין ספורט אירובי, אימוני כוח ושמירה על BMI תקין, נמצאה כיעילה ביותר לטיפול בכאב מפרקים עקב אוסטאוארטרטיס [22].

הומאופתיה: מחקר פיילוט (n=40) זיהה כי לתרופה הומיאופתית (Ruta graveolens 5CH and Rhus Toxicodendron 9CH) יש השפעה מיטיבה על התפתחות כאב במפרקים במחלימות סרטן השד שקיבלו חוסמי ארומטאזה (p=0.0001) [23].

תזונה: כיום, חסרים עדיין מחקרים נרחבים בנוגע להשפעות תזונתיות על כאב מפרקי ממקור טיפול אנדוקריני. עם זאת, בהצגת פרשת חולה וסקירת ספרות עדכנית, מציעים וילסון וחב' [22], כי תזונה ים תיכונית מועשרת בירקות, פירות והפחתת חלבון מן החי, היא אפשרות יעילה ונטולת סיכון להפחתת כאבים תלויי טיפול אונקואנדוקריני, ככל הנראה דרך השפעתן של דיאטות ים תיכוניות על הפחתת מתווכי דלקת כרונית. בנוסף, מחקרים מדגימים כי מחלימות סרטן שד, שתזונתן עמדה בקנה אחד עם המלצות הארגונים המובילים באשר לכמויות הנחוצות של מקררומיקרו-נוטריינטים, חוו פחות תופעות הקשורות לכאב ממחלימות אשר צרכו תזונה תת-מיטבית [24]. ממצאים אלה עומדים בשורה אחת עם המלצות ארגוני חקר סרטן מובילים כמו ה-World Cancer Research Fund (WCRF)/American Institute for Cancer Research (AICR) - בנוגע לתזונה ולפעילות גופנית בקרב מחלימי סרטן שד וערמונית [25].

קשיים בתפקוד המיני

רוב המטופלים אנדוקרינית מדווחים על ירידה בליבידו ופגיעות שונות ביכולת התפקוד המיני, הפוגעות באיכות חייהם, בשיח הזוגי ובחיי בני זוגם. בנוסף, נשים מדווחות על יובש נרתיקי ועור נרתיקי דק ורגיש, העשויים לגרום לכאב ולהקשות על חדירה, וכן על תכיפות דלקות אורז-גניטליות [5,1]. בקרב גברים נשים כאחד, הירידה בליבידו או הקושי בתפקוד המיני השגור, עלולים להגביר חרדה, דיכאון וחרדת ביצוע ובכך לייצר השפעה שלילית מעגלית על התפקוד המיני עצמו. הקושי מוחמר כשהוא כרוך במבוכה, המקשה על שיח זוגי וטיפול יעיל. מחקרים מדגישים את הצורך בתקשורת משמעותית בין הצוותים המטפלים למטופלים ובני זוגם [6,5,2]. נמצא, כי הכנה טרום טיפולית באשר להשפעות הלוואי הצפויות, ייעוץ מיני ותרגול האופי המשתנה של המיניות, יכולים להועיל ביצירת מערך מיני חדש ומספק בקרב שני המינים כאחד [3].

הטיפול הרפואי לשיפור זקפה בגברים נוטלי אנטי-אנדרוגנים כולל הזרקת פרוסטגלנדינים לגופים המחילתיים של הפין או חוסמי-5-phosphodiesterase, אם כי יעילות האחרונים מופחתת בשל הטיפול האנטי-אנדרוגני [3]. טיפול באסטרוגן מקומי כנגד יובש בלדן (בנרתיק) נמצא בטוח בקרב נשים המקבלות טמוקסיפן. בניגוד לכך, מחקר חדש מטעם ה-European Society

חום והזעות לילה, התייחסה לסוגי התערבויות שכללו יוגה (n=5), היפנוזה (n=3), מיינדפולנס (n=2), שיטות הרפיה (n=7), תרגילי נשימה (n=4), רפלקסולוגיה (n=1) ו-CBT (Cognitive Behavioral Treatment) (n=4). שיטות ההרפיה השונות, כמו גם תרגול CBT, הובילו לשיפורים המשמעותיים ביותר בתסמינים וזומוטוריים [20].

כאבי מפרקים ושרירים

שיעור של 50% מהמטופלות עם שאת ממאירה בשד, הנעזרות בחוסמי ארומטאז כטיפול אנטי-הורמונלי, ורבים ממטופלי סרטן הערמונית המטופלים אנדוקרינית, חווים כאבי מפרקים [21]. הכאב מתבטא לרוב באופן סימטרי ומשפיע בעיקר על שורשי כפות הידיים, הזרועות והבריכיים. תסמונת תעלת כף היד ו-Trigger finger אף הן תלונות נפוצות. בזכות תכונותיהם האנבוליות ותכונותיהם נוגדות הדלקת של האסטרוגן והסטוסטרון, הם בעלי השפעה חיובית על בריאות השריר והעצם ובריאות הכונדרוציטים המפרקיים. כמו כן, אסטרוגן וסטוסטרון ממלאים תפקיד בהפחתת רגישות לכאב (Antinociceptive). השכיחות הגבוהה יותר של ארתרלגיה בקרב נשים זמן קצר לאחר הווסת האחרונה, מעלה השערה כי לתנודות מהירות וחדות ברמת האסטרוגן, ולא לרמת האסטרוגן המוחלטת, תרומה משמעותית לתופעה זו [21].

מקובל לתת טיפול תרופתי דוגמת דולוקסטיין - תרופה המעכבת ספיגה חוזרת של סרוטונין-נוראפינרין (SNRI), שהדגימה הפחתת כאב מפרקי כאשר BMI > 30 kg/m². לאחר 12 שבועות טיפול, השפעות לוואי של עייפות, יובש בפה וכאבי ראש דווחו על ידי מרבית הנחקרות (78% לעומת 50% בקבוצת הבקרה). אפשרות טיפולית נוספת שנמצאה יעילה בכאב עמיד היא טיפול קצר-טווח בנוגדי דלקת שאינם סטרואידים (NSAIDs), כמו גם טיפול קצר-טווח בסטרואידים. אולם מאחר שתרופות אנדוקריניות ניתנות לרוב לשנים ארוכות, טיפול מבוסס סטרואידים איננו בגדר אפשרות מעשית לטווח הארוך, לנוכח הנוק הפוטנציאלי של פגיעה רב מערכתית [22].

טיפולים אינטגרטיביים רלוונטיים כוללים תזונה, יוגה תרפיה, דיקור והומאופתיה -

דיקור: בקווים המנחים להתמודדות עם כאב אונקולוגי, שפורסמו לאחרונה מתוך שיתוף פעולה בין American Society for Integrative Oncology - SIO ו-Society of Clinical Oncology - ASCO, מומלץ על דיקור ועל יוגה תרפיה כמענה לכאב מפרקי תוצאתי למעכבי ארומטאזה בסרטן שד. במחקר הדיקור העיקרי שעליו התבססו הכותבים (n=266), 58% מהמטופלים (לעומת 33% בקבוצת הדיקור המדומה ו-31% בקבוצת הבקרה, שכללה ממתנים לטיפול) חוו שיפור משמעותי בערכי הכאב שלהם [9].

יוגה תרפיה וספורט: ארבעה שבועות של התערבות דו-שבועית ביוגה תרפיה (n=142) גרמו להפחתה בכאב במפרקים ובשרירים. בנוסף, ממליצים הכותבים על

במשקל ולשינויים בהרכב הגוף, העלולים להשפיע באופן שלילי על דימוי הגוף ועל החשק המיני [5,2]. מחקרים מדגימים, כי תרגול גופני מותאם ותזונה המבוססת על הדיאטה הם תיכונות, יכולים לשפר מדדי עייפות, איכות חיים ואף תשוקה בקרב מטופלים אלה [10].

לסיכום

בשנים האחרונות חלה התקדמות משמעותית בטיפול התומך בחולי סרטן ובמחלימים. אולם הטיפול בתסמינים הקשורים למחלה או לטיפול בה עדיין אינו מספק. ההשלכות הפיזיות, הרגשיות והחברתיות של המחלה נמשכות לעיתים שנים לאחר ההחלמה. ארגונים אונקולוגיים מובילים (ASCO/SIO) ממליצים על שילוב רפואה משלבת כטיפול התומך בתסמינים הקשורים לטיפול האונקולוגי. בתסמינים הנובעים מטיפול אונקולוגי אנדוקריני (כאבי מפרקים, גלי חום וקשיים בתפקוד המיני, וכן עייפות וחולשה, הפרעות בשינה וירידה בתפקוד הקוגניטיבי), יכול הטיפול המשלב להוות נדבך נוסף לשיפור איכות חיי המטופלים ובכך לסייע להתמדה בטיפול לאורך זמן ולהעלאת שיעורי ההישרדות של מטופלים אלה.

for Medical Oncology Breast Cancer העלה, כי בנשים המטופלות במעכבי ארומטאזה, הטיפול באסטרואגן לדני כרוך בסיכון מוגבר להישנות המחלה (n=134,192, -3% in OS) [27,26]. בהקשר זה, גינמונל (Gynomunal) - תכשיר בג'ל לדני המוצע מטעם קופות החולים בישראל, המכיל חומצה היאלורונית, ויטמין E ותמצית מצמח הכשות (hops extract) - נמצא יעיל לשיקום ולחלוח רקמת הלדן (נרתיק) [28].

מספר אפשרויות טיפול אינטגרטיביות, הכוללות תוספי פרוביוטיקה וויטמין D, תזונה, פעילות גופנית, הרפיה וטיפול גוף-נפש, נמצאו יעילות כנגד השפעות לוואי אלו -

פרוביוטיקה: הירידה בריכוז הורמוני המין מלווה בעליה ב-pH הלדני, התורמת לדיסביוזיס ומעלה סיכון לזיהומים. טיפול קצר טווח בפרוביוטיקה, ובמיוחד כזו המכילה חיידקים גראם-חיוביים מסוג *Lactobacilli*, נמצא בטוח ויעיל להפחתת זיהומים לדניים. במחקר אקראי וכפול סמיות (n=544), נמצא כי מתן פרוביוטיקה עשירה ב-*Lactobacilli spp.* למשך 6 שבועות שיפר את בריאות הפלורה הלדנית באופן מובהק לעומת קבוצת הבקרה [29]. במחקר נוסף, טיפול קצר טווח אף יותר בפרוביוטיקה (7 ימי נטילה, 7 ימים ללא פרוביוטיקה, ו-7 ימי נטילה נוספים) הפחית את הסיכון לזיהום לדני נשנה גם בבדיקות מעקב - עד 11 חודשים לאחר תום מתן הפרוביוטיקה [29].

ויטמין D: חיוני לבריאות העצם ומשמש גם כרגולטור משמעותי בתהליכים דלקתיים. ריכוזים נמוכים של ויטמין D נקשרו עם זיהומים לדניים, ואילו תיסוף בויטמין D מראה שיפור בבריאות הפלורה הלדנית [30].

תזונה: טיפולים הורמונליים גורמים תכופות לעלייה

מחבר מכותב: משה פרנקל
דוא"ר: frenkelm@netvision.net.il

ביבליוגרפיה

1. Kidwell KM, Harte SE, Hayes DF et al. Patient-reported symptoms and discontinuation of adjuvant aromatase inhibitor therapy. *Cancer*. 2014 Aug 15;120(16):2403-11.
2. Berkowitz MJ, Thompson CK, Zibecchi LT et al. How patients experience endocrine therapy for breast cancer: an online survey of side effects, adherence, and medical team support. *Journal of Cancer Survivorship*. 2021 Feb 17;15(1):29-39.
3. Ziolkowska E, Zarzycka M, Wiśniewski T, Żyromska A. The side effects of hormonal therapy at the patients with carcinoma of prostate cancer. *Współczesna Onkologia*. 2012;6:491-7.
4. Fleshner NE, Alibhai SMH, Connelly KA et al. Adherence to oral hormonal therapy in advanced prostate cancer: a scoping review.

- Ther Adv Med Oncol. 2023 Jan 29;15:175883592311528.
5. *Rosso R, D'Alonzo M, Bounous VE et al.* Adherence to Adjuvant Endocrine Therapy in Breast Cancer Patients. *Current Oncology*. 2023 Jan 21;30(2):1461–72.
 6. *Tombal B.* A Holistic Approach to Androgen Deprivation Therapy: Treating the Cancer without Hurting the Patient. *Urol Int*. 2009;83(4):373–8.
 7. *Freedman RR.* Menopausal hot flashes: Mechanisms, endocrinology, treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Jul;142:115–20.
 8. *Ben-Arye E, Schiff E, Zollman C et al.* Integrating complementary medicine in supportive cancer care models across four continents. *Medical Oncology*. 2013 Jun 23;30(2):511.
 9. *Mao JJ, Ismaila N, Bao T et al.* Integrative Medicine for Pain Management in Oncology: Society for Integrative Oncology–ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2022 Dec 1;40(34):3998–4024.
 10. *Sturgeon KM, Kok DE, Kleckner IR et al.* Updated systematic review of the effects of exercise on understudied health outcomes in cancer survivors. *Cancer Med*. 2023 Dec 29;12(24):22278–92.
 11. *van Die MD, Bone KM, Visvanathan K et al.* Phytonutrients and outcomes following breast cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *JNCI Cancer Spectr*. 2024 Jan 4;8(1).
 12. *Taku K, Melby MK, Kronenberg F et al.* Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity. *Menopause*. 2012 Jul;19(7):776–90.
 13. *Ruhlen RL, Sun GY, Sauter ER.* Black Cohosh: Insights into its Mechanism(s) of Action. *Integr Med Insights*. 2008;3:21–32.
 14. *Zepelin HHH von, Meden H, Koštev K et al.* Isopropanolic black cohosh extract and recurrence-free survival after breast cancer. *Int Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2007 Mar 1;45(03):143–54.
 15. *Iqbal A, Wu SK, Zailani H et al.* Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Intake on Vasomotor Symptoms, Sleep Quality and Depression in Postmenopausal Women: A Systematic Review. *Nutrients*. 2023 Sep 30;15(19):4231.
 16. *Walker EM, Rodriguez AI, Kohn B et al.* Acupuncture Versus Venlafaxine for the Management of Vasomotor Symptoms in Patients With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2010 Feb 1;28(4):634–40.
 17. *Lu W, Giobbie-Hurder A, Tanasijevic A et al.* Acupuncture for hot flashes in hormone receptor-positive breast cancer: A pooled analysis of individual patient data from parallel randomized trials. *Cancer*. 2024 Jun 24;
 18. *Lesi G, Razzini G, Mušti MA et al.* Acupuncture As an Integrative Approach for the Treatment of Hot Flashes in Women With Breast Cancer: A Prospective Multicenter Randomized Controlled Trial (AcCliMaT). *Journal of Clinical Oncology*. 2016 May 20;34(15):1795–802.
 19. *de Valois B, Young T, Thorpe P et al.* Acupuncture in the real world: evaluating a 15-year NADA auricular acupuncture service for breast cancer survivors experiencing hot flushes and night sweats as a consequence of adjuvant hormonal therapies. *Supportive Care in Cancer*. 2022 Jun 26;30(6):5063–74.
 20. *Stefanopoulou E, Grunfeld EA.* Mind–body interventions for vasomotor symptoms in healthy menopausal women and breast cancer survivors. A systematic review. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*. 2017 Jul 3;38(3):210–25.
 21. *Kim S, Chen N, Reid P.* Current and future advances in practice: aromatase inhibitor–induced arthralgia. *Rheumatol Adv Pract*. 2024 Mar 14;8(2).
 22. *Wilson KL, Grewelle RE, Gupta T et al.* Aromatase inhibitor–induced arthralgia ameliorated by Mediterranean diet and active lifestyle guided by continuous glucose monitoring: a case report and review of the literature. *Front Oncol*. 2024 Feb 1;14.
 23. *Karp JC, Sanchez C, Guilbert P et al.* Treatment with Ruta graveolens 5CH and Rhus toxicodendron 9CH may reduce joint pain and stiffness linked to aromatase inhibitors in women with early breast cancer: results of a pilot observational study. *Homeopathy*. 2016 Nov;105(4):299–308.
 24. *Lahousse A, Roose E, Leysen L et al.* Lifestyle and Pain following Cancer: State-of-the-Art and Future Directions. *J Clin Med*. 2021 Dec 30;11(1):195.
 25. *World cancer research fund [Internet]*. 2018 [cited 2022 Aug 6]. Available from: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/resources-and-toolkits/>
 26. *McVicker L, Labeit AM, Coupland CAC et al.* Vaginal Estrogen Therapy Use and Survival in Females With Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 2024 Jan 1;10(1):103.
 27. <https://www.medscape.com/viewarticle/vaginal-estrogen-safe-breast-cancer-survivors-2024a10009qm>.
 28. *Nappi RE, Martella S, Albani F et al.* Hyaluronic Acid: A Valid Therapeutic Option for Early Management of Genitourinary Syndrome of Menopause in Cancer Survivors? *Healthcare*. 2022 Aug 13;10(8):1528.
 29. *Kim JM, Park YJ.* Probiotics in the Prevention and Treatment of Postmenopausal Vaginal Infections: Review Article. *J Menopausal Med*. 2017;23(3):139.
 30. *Modarres M, Taheri M, Baheiraie A et al.* Treatment of vitamin D deficiency is an effective method in the elimination of asymptomatic bacterial vaginosis: A placebo-controlled randomized clinical trial. *Indian Journal of Medical Research*. 2015;141(6):799.