



הקשר בין חשיפה לשואה לבין התפתחות סרטן

דו"ח מסכם של הוועדה לבדיקת הקשר הסיבתי שבין מחלות מסוימות, בהתאם להנחיית הלשכה לשיקום נכים, לנרדפותם של ניצולי השואה בזמן מלחמת העולם השנייה. הוועדה מונתה ע"י מר רפי פינטו, מנהל הלשכה לשיקום נכים, בתאריך 13/11/2008.

חברי הוועדה שעסקו בהמלצות לגבי בדיקת הקשר בין חשיפה לשואה להתפתחות סרטן, כללו את פרופ' מרדכי שני (יו"ר הוועדה), ד"ר סיגל סדצקי, פרופ' לורנס פרידמן, פרופ' רפי קטן וד"ר אלי שטרן. דו"ח זה וההמלצות שגובשו התבססו על מחקר עדכני שנערך בנושא וסקירה נרחבת של הספרות הרלוונטית. המחקר וסקירת הספרות בוצעו ע"י צוות שכלל את ד"ר סיגל סדצקי, פרופ' לורנס פרידמן, גב' אנג'לה שטרית, גב' נינה חקק וד"ר מיכה ברחנא. נתונים לביצוע המחקר ומידע בנושא התקבלו מד"ר מיכאל מאיר (רופא ראשי), עו"ד ירח שפיר (יועץ משפטי) וגב' דבורה קמינסקי (מתכנתת, מיכון מחשוב ירושלים) מהלשכה לשיקום נכים; מר חן יוריסטה (מנהל המשרד הישראלי של וועידת התביעות) וד"ר מיכה ברחנא (מנהל רישום הסרטן הלאומי בישראל, משרד הבריאות).

תקציר

רקע

בתאריך 13.11.2008 מונתה וועדה לבדיקת הקשר הסיבתי שבין מחלות מסוימות, בהתאם להנחיית הלשכה לשיקום נכים, לנרדפותם של ניצולי השואה בזמן מלחמת העולם השנייה. למענה על שאלת הקשר האפשרי בין היות האדם ניצול שואה לבין התפתחות סרטן, בוצע מחקר ייחודי ומקיף בנושא וסקירת ספרות מדעית רלוונטית. מבחינה ביולוגית, נמצאו 5 גורמי סיכון שניתן לקשרם להתהוות והתפתחות סרטן, ושלהם הייתה חשופה אוכלוסייה זו: רעב (קיצוני וממושך, 800-220 קילו קלוריות ליום), דחק נפשי, תנאים סביבתיים (כגון חשיפה לקור, תנאי צפיפות, כימיקלים וגורמים פיסיקליים מזיקים) דחק גופני (פגיעות גופניות, תשישות ופגיעות תעסוקתיות) ומחלות זיהומיות.

שיטות

בוצעו שני מחקרים במבנה פרוספקטיבי-היסטורי. בשני המחקרים הוגדרה קבוצת החשופים על בסיס פרטני (אנשים שזוהו כניצולי שואה) אך בעוד שבמחקר הראשון (השוואה פנימית) הוגדרה גם קבוצת ההשוואה (לא חשופים) על בסיס אישי, במחקר השני (השוואה חיצונית), קבוצת ההשוואה כללה נתונים אגרגטיביים של האוכלוסייה הכללית בישראל (מותאמת מין, גיל ומוצא).



אוכלוסיית המחקר התקבלה מנתוני הלשכה לשיקום נכים וועידת התביעות (נתונים אישיים), נתוני קבוצת השוואה החיצונית התקבלו ממשרד הפנים (נתונים אגרגטיביים). נתונים על פיתוח סרטן התקבלו מרישום סרטן לאומי בישראל (מעודכנים לדצמבר 2006). מאחר ולא קיים מידע לגבי מידת הסבל שעברו הניצולים בתקופת המלחמה, החוק על פיו מתקבל הפיצוי (נכי רדיפות, נכי מלחמה, חוק הטבות 2008 וכדומה) ו/או ארץ הלידה של הניצול (מדינה שנכבשה ע"י הנאצים לעומת מדינה שלא נכבשה), היוו סמן למידת החשיפה לשואה ולחלוקה לקבוצות המחקר. בהתאם לחוקים שצוינו, חולקו קבוצות המחקר למעגל I (ניצולי מחנות השמדה, מחנות ריכוז וגטאות), מעגל II (כלל ברובו נכי רדיפות), נכי מלחמה וקבוצת השוואה של אנשים שתביעותיהם לקבלת פיצויים נדחו.

השוואה פנימית התבססה על 152,697 איש, מתוכם 142,644 חשופים (מעגל I, 81,929 מעגל II ו-14,188 נכי מלחמה) שהושוו ל-10,033 לא חשופים. בנוסף לניתוח הנתונים העיקרי בו הושוו שיעורי הסרטן של קבוצות החשופים לקבוצת הלא חשופים, בוצעה כאמור השוואה בין שיעורי הסרטן של אנשים שחיו במדינות שהיו תחת הכיבוש הנאצי (כדוגמת גרמניה עצמה או פולין) לשיעורי הסרטן בקרב אנשים שחיו במדינות שלא היו תחת הכיבוש הנאצי (כדוגמת איטליה).

השוואה החיצונית בוצעה בין קבוצות החשופים (שהיו ילידי 1920-1945, שהגישו תביעה ללשכה לשיקום נכים ו/או ועידת התביעות, שהיו בחיים ב-1983 ועלו עד 1989) לבין נתונים אגרגטיביים של 2 קבוצות השוואה: 1. יהודים תושבי ישראל שהיו בחיים ב-1983, עלו מארצות אירופה עד 1989, נולדו בין 1920-1945, עלו לישראל אחרי 1945 ולא הגישו תביעה. ו-2. יהודים תושבי ישראל שהיו בחיים ב-1983, עלו מארצות אירופה עד 1989, נולדו בין 1920-1945 ועלו לישראל עד 1945 (כולל).

ניתוח הנתונים להשוואה הפנימית התבסס על מבחן ניתוח הישרדות באמצעות מודל הסיכונים היחסיים (Cox-Proportional Hazard model). משתנה התוצאה בניתוח זה, היה הזמן מהחשיפה (אמצע תקופת המלחמה, 1942) לזמן פיתוח סרטן או מועד הפטירה או זמן סיום המעקב (31/12/2006) הקודם מבניהם. למודל הוכנסו המשתנים הבלתי תלויים הבאים: מין, קבוצות גיל עפ"י שנות לידה, מוצא ותקופות עלייה. בניתוח הסטטיסטי עבור השוואה החיצונית חושבו שיעורי הארעות מתוקננים, SIR (Standardized Incidence Ratios) שהם היחסים בין שיעורי מחלה מסוימת באוכלוסייה הנחקרת לבין השיעורים הצפויים לאותה מחלה, המחושבים על סמך אוכלוסיית השוואה ו-95% רווח בר-סמך, עבור כלל המחלות הממאירות ולפי אתרים ספציפיים (סרטן שד, ערמונית ומעי גס).



תוצאות

א. השוואה פנימית- המחקר התבסס על 9,253,986 שנות אדם בתקופה שבין תחילת החשיפה (1942) ועד סוף תקופת המעקב (2006). שיעור הסרטן בסה"כ קבוצת המחקר היה 22% והיה נמוך בקבוצת הלא חשופים (נדחים) לעומת כל 3 הקבוצות שהוגדרו כחשופות (16.2% בקרב הנדחים לעומת 20.8% בקרב המעגל ה-I, 22.5% מעגל ה-II ו- 27.6% בנכי המלחמה). בשימוש במודל הסטטיסטי המתוקנן לעוקבת לידה, מין, ארץ לידה ותקופת עלייה (המביא בחשבון את תקופת המעקב), עולה כי הסיכונים היחסיים לסרטן בקרב מעגל ה-II ונכי מלחמה היו גבוהים בהשוואה לקבוצת הנדחים (HR 1.11 ו-1.47, בהתאמה). לא נמצאו הבדלים בין קבוצת המעגל ה-I לנדחים. בהתייחס לאתרי סרטן ספציפיים, בניתוח נתונים שכלל השוואה של כלל החשופים יחד לעומת קבוצת הנדחים ובהשוואה נוספת בה סמן החשיפה היה ארצות מוצא (תחת שלטון נאצי לעומת ארצות שלא נכבשו) נמצא עודף סיכון מובהק לפיתוח סרטן מעי גס וחלחולת וסרטן ריאות. לא נמצאו הבדלים בסיכון לפיתוח סרטן שד. בחלק מההשוואות נמצא עודף סרטן באתרים נוספים.

ב. בהשוואה החיצונית נמצאו שיעורי סרטן נמוכים מהמצופה בהשוואת ניצולי השואה לאוכלוסייה הכללית שעלתה אחרי 1945 ושיעורי סרטן גבוהים מהמצופה בהשוואת ניצולי השואה לאוכלוסייה הכללית שעלתה לפני המלחמה. תוצאות סותרות אלה הקשורות בבחירת קבוצת ההשוואה, מעלות את החשד כי קיימים הבדלים מהותיים בין קבוצת האנשים שעלו לפני ואחרי המלחמה. לפיכך, קיימת סבירות גבוהה כי התוצאות שתוארו לעיל נובעות מהטיית בחירה של אוכלוסיית ההשוואה וכי לא מדובר בממצאים אמיתיים.

סיכום ספרות

נסקרו מאמרים שדנו באופן ישיר בקשר שבין החשיפה לשואה לתולדות בריאותיות, ומאמרים שדנו בקשר האפשרי שבין כל אחד מגורמי הסיכון שהועלו לעיל לבין התפתחות סרטן. נמצא רק מחקר אחד שדן ישירות בקשר בין חשיפה לשואה וסרטן באופן ישיר, קיימים דיווחים לגבי קשר בין רעב ודחק נפשי לבין סרטן שד בעיקר ומעט נתונים על סרטנים אחרים כגון מעי גס וערמונית. סה"כ הידע הקיים בספרות מדגים תוצאות סותרות ולרוב לא מובהקות.

סיכום דיון

בהתחשב בכלל הממצאים (לרבות מובהקות סטטיסטית ועקביות התוצאות כפי שעלו מההשוואות השונות), נראה כי בקרב הניצולים קיים עודף סיכון לפיתוח סרטן מעי גס וחלחולת וסרטן ריאות.



חשיפה לשואה והתפתחות סרטן – מנגנונים אפשריים

על מנת לענות לכתב המינוי של הוועדה, דהיינו, לבדוק את הקשר הסיבתי שבין מחלות מסוימות, בהתאם להנחיית הלשכה לשיקום נכים, לנרדפותם של ניצולי השואה בזמן מלה"ע השנייה, יש להגדיר את החשיפה/ות שהיו יכולות לגרום לעודף סרטן בקרב הניצולים. עפ"י ההגדרה בדו"ח מבקר המדינה משנת 2007 (1), ניצול שואה הוא: "אדם שחי במדינה אשר הייתה תחת המשטר הנאצי או תחת השפעתו הישירה, או שהצליח לברוח ממדינה שנכבשה על-ידי הנאצים מעט לפני או אחרי הכיבוש". בבחינת התנאים שאפיינו את העונים להגדרה זו, נמצאו 5 גורמי סיכון שניתן לקשרם בעזרת הסבר ביולוגי להתהוות והתפתחות סרטן, ושלהם הייתה חשופה אוכלוסייה זו:

- 1) רעב – אוכלוסיית ניצולי השואה הייתה חשופה לרעב קיצוני וממושך (אומדן של בין 220 עד 800 קילו קלוריות ליום) (2, 3). הקשר בין גורמים מטבוליים לבין התפתחות סרטן ידוע ומתועד בספרות הרפואית (4, 5). כך לדוגמא, נמצא קשר ישיר בין BMI (Body Mass Index) והתפתחות סרטן מעי גס וערמונית ובין השמנה פוסט-מנפאוזלית וסרטן שד. באופן כללי, ידוע גם על קשר הפוך בין פעילות גופנית לבין התפתחות סרטן (4, 6-8). קיימים ממצאים על כך שעלייה חדה במשקל ותנודות במשקל גורמים להאצת תהליכים סרטניים. במחקרים רבים שבוצעו בע"ח נצפה כי הגבלה קלורית מאריכה חיים ומורידה שיעור מחלות כרוניות, לרבות סרטן. ממצאים אלו נמצאו בעקבות חשיפת בע"ח בגילאים שונים, במשכי חשיפה שונים ובמאפייני רעב שונים (בהתייחס להגבלת חלבונים, שומנים, פחמימות וכו') (9).

יש להביא בחשבון, כי מידת הרלוונטיות של האמור לעיל למקרה של ניצולי השואה שלפנינו אינה ברורה, כיוון שיש להבחין בין השפעת תזונה והגבלה קלורית לבין רעב קיצוני וממושך המערב תת-תזונה וחסר כל אבות המזון.

מנגנונים ביולוגיים שונים הוצעו לאפשרות שרעב יכול להשפיע על התפתחות סרטן. לרעב השפעות הורמונאליות רבות עקב השפעה על הציר היפותלמוס-היפופיזה, ירידה ברמות אסטרוגן ו-IGFI, המעודדים פרוליפרציה תאית ומדכאים אפופטוזיס (10-12). לפיכך, לרעב השפעה על גיל תחילת הווסת וגיל הבלות (מנארכיה ומנפאוזה), רמת הורמונים פרה ופוסט מנפאוזלים. ידוע כי רעב ממושך יוצר אמנוריא (הפסקת הווסת) ומשפיע על הפוריות, לפחות בזמן החשיפה לרעב עצמו (13). לגורמים שהוזכרו השפעה ישירה ומוכחת על התפתחות גידולים (בייחוד תלויי הורמונים כגון, סרטן שד ושחלה). רוב ההשפעות שהוזכרו, ובייחוד עלייה בגיל מנארכיה, נחשבות כמגנות בפני סרטן שד. לרעב קיימת גם השפעה ישירה על התמיינות תאי אפיתל השד.



מנגנון נוסף שהוצע, הינו כי הגבלה קלורית ממושכת משפיעה על ביטוי אונקוגנים וגנים מדכאי סרטן (Tumor Suppressor Genes) (כגון ירידה ב- Cyclin D1, ERBB2 ועלייה בביטוי p53, p57 (14-15)). מצד שני, הוצע כי כמנגנון הגנה בפני רעב קיימת עלייה בפעילות גנים המעורבים בתיקון DNA ובעקבות זאת, ירידה בפרוליפרציה תאית ובסטרס אוקסידטיבי (16,9). מאידך, תת תזונה עלולה לפגום במנגנוני תיקון נזקים. עפ"י תיאוריות ה- /Nutritional programming developmental plasticity, קיימת השפעה מכרעת של מרכיבי תזונה מסוימים בגיל עוברי וצעיר, למשל על התפתחות המערכת הנוירולוגית, התמיינות תאים וכ"ו ולכן, קיימת חשיבות לגיל החשיפה לרעב (17,18).

(2) **דחק נפשי** – מספר מנגנונים הועלו לגבי הסבר ביולוגי לקיום קשר אפשרי בין דחק נפשי והתפתחות סרטן, וביניהם השפעות הורמונאליות כפי שצוינו לעיל, ו/או השפעות אימונולוגיות כגון Cytotoxic T-cell ו- Natural killer-cell (19,20). כמו כן, הוצע כי **המנגנון יכול להיות משני** ומתווך עקב עלייה בהרגלי חיים מזיקים, כגון עישון, צריכת אלכוהול, שימוש בתרופות הרגעה וסמים. מספר מחקרים מדגימים כי PTSD (Post Traumatic Stress Disorder) קשור בעלייה בשתיית אלכוהול, עישון וצריכת תרופות. כמו כן, הודגם כי, בייחוד בגברים הסובלים מ- PTSD קיימת עלייה בחומרת העישון וההתמכרות לחומרים אלו (21,22).

(3) **תנאים סביבתיים** – ניצולי השואה היו חשופים לתנאים סביבתיים ירודים, כגון קור עז ותנאי צפיפות. בנוסף חלקם נחשפו לכימיקלים וגורמים פסיקליים שונים הידועים כמסרטנים (3).

(4) **דחק גופני** - ניצולי השואה חוו פגיעות גופניות, לרבות טראומה, תשישות ופגיעות תעסוקתיות קיצוניות, שהשלכותיהן הבריאותיות אינן ידועות (3).

(5) **מחלות זיהומיות** – התנאים שצוינו לעיל, בנוסף לתנאי סניטציה ירודים, יצרו מצב של חשיפה למחלות זיהומיות שונות. קשר בין חשיפה לוורוס ההפטיטיס (B ו- C) קשורה להתפתחות סרטן כבד; חשיפה לוורוס ה- HPV קשורה להתפתחות סרטן צוואר הרחם; וחשיפה לחיידק ההליקובקטרילורי ידועה כגורמת להתפתחות סרטן קיבה.



מעבר לקשר האפשרי בין כל אחד מגורמי הסיכון שצוינו לבין התפתחות סרטן, יש לציין כי ייתכן וקיימת אינטראקציה בין גורמים אלו, שהשפעתה על סך הסיכון לפיתוח סרטן אינו ידוע. לפיכך, על מנת לענות לשאלה שלשמה מונתה הוועדה, **בוצע מחקר עדכני ומקיף לבחינת קיום עודף סרטן בקרב אוכלוסיית ניצולי השואה (על חשיפותיהם הרבות והמגוונות) וכן סקירה ספרותית של מאמרים הדנים בקשר האפשרי שבין החשיפות שצוינו לסרטן, הכוללים אוכלוסיות מגוונות.**

מחקר גרטנר – קשר אפשרי בין חשיפה "לשואה" לבין התפתחות סרטן

מבנה המחקר

בוצעו שני מחקרים במבנה פרוספקטיבי-היסטורי. בשני המחקרים הוגדרה קבוצת החשופים על בסיס פרטני (אנשים שזוהו כניצולי שואה) אך בעוד שבמחקר הראשון (השוואה פנימית) הוגדרה גם קבוצת ההשוואה (לא חשופים) על בסיס אישי, במחקר השני (השוואה חיצונית), קבוצת ההשוואה כללה נתונים אגרגטיביים של האוכלוסייה הכללית בישראל (מותאמת מין, גיל ומוצא).

אוכלוסיית המחקר

א) השוואה פנימית

נתוני אוכלוסיית המחקר התקבלו משני מקורות: הלשכה לשיקום נכים וועידת התביעות. מקורות אלו מכילים רישומים על ניצולי שואה המקבלים פיצוי בהתאם לחוקים שונים כפי שנקבעו במהלך השנים. הנתונים שהתקבלו עבור כל אדם כללו: נתונים דמוגרפיים (מספר ת.ז, שם משפחה ושם פרטי, מין, תאריך לידה, ארץ לידה ושנת עליה) ותאריך פטירה. נתונים נוספים שהתקבלו היו החוק שעל בסיסו משולם לתובע פיצוי (נכה רדיפות, נכה מלחמה, חוק ההסדרים 01/01/47, חוק ההטבות 2007, חוק ההטבות 2008 ומקבלי קרן סעיף 2) ומצב התיק (מאושר, נדחה, נפטר, הסתיים). עבור חלק מהאנשים הרשומים בקבצים התקבל נתון על אחוז הנכות.

בקבצים אלו, לא קיים מידע לגבי מידת הסבל שעברו הניצולים בתקופת המלחמה. לפיכך, החוק על פיו מתקבל הפיצוי (נכי רדיפות, נכי מלחמה, חוק הטבות 2008 וכדומה) ו/או ארץ הלידה של הניצול (מדינה שנכבשה ע"י הנאצים לעומת מדינה שלא נכבשה), היוו סמן למידת החשיפה לשואה ולחלוקה לקבוצות המחקר.

מספרם הכולל של נפגעי השואה שחיו בעבר או חיים כיום במדינת ישראל ובעולם כולו אינו

ידוע. במהלך השנים, בוצעו מספר הערכות בנושא זה. בשנת 2005, פרסמו Brodsky

ו- Della Pergola (23) כי עפ"י סקר הלשכה המרכזית לסטטיסטיקה, שבוצע בין השנים

1997-8, הוערך מספר הניצולים שחיים בישראל בכ- 362,900. בשנת 2005 הוערך מספרם

ב- 429,600 (עפ"י עדכונים מדצמבר 2003), העלייה במספר הוסברה ע"י הוספת האוכלוסיות



הבאות: 1) כמות גדולה של יוצאי ברה"מ לשעבר שעלו לישראל בין שתי התקופות שצוינו (2 מבוגרים שהיו פחות מגיל 60 בשנת 1997 (ולא נכללו בדו"ח הקודם); 3) מבוגרים שהתגוררו במוסדות לטיפול ממושך או ישובים עם פחות מ-2,000 תושבים (וגם הם לא נכללו בדו"ח).

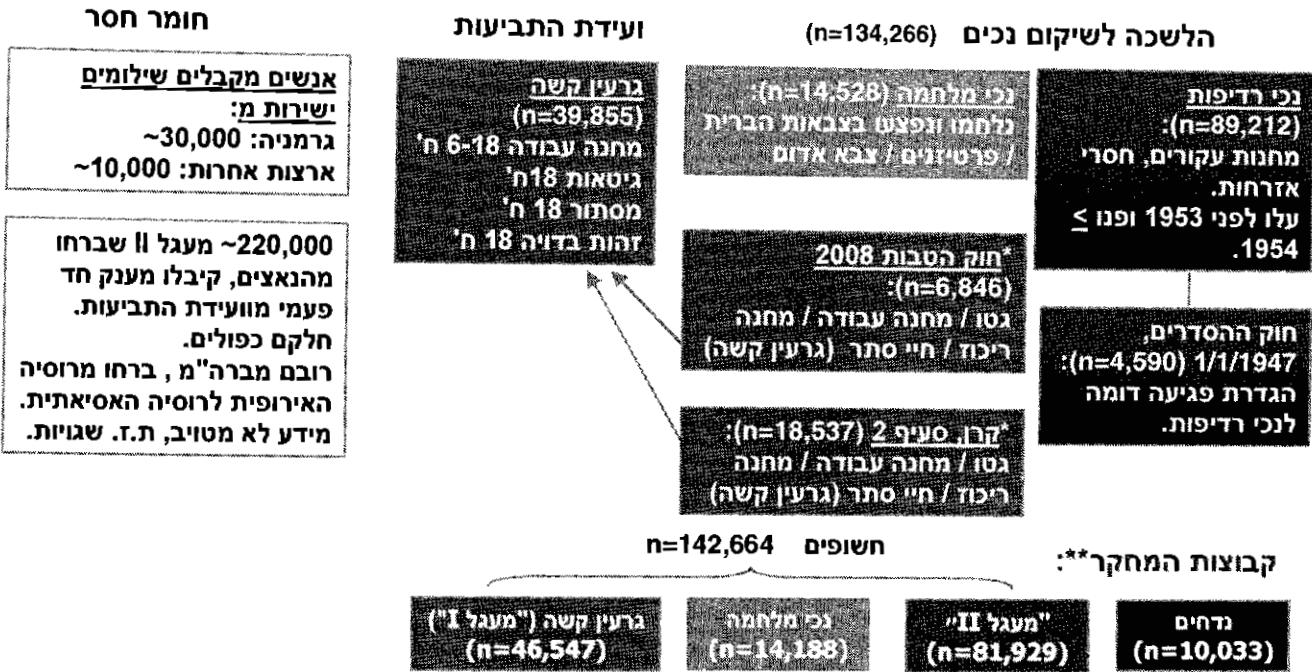
עפ"י הערכת Ukeles (24), בשנת 2003 חיו בישראל 265,000 ניצולי שואה, ולפי הערכת DellaPergola באותה שנה, מדובר על 511,000 איש (25). עיקר הפער בין שתי ההערכות נובע מכך ש-DellaPergola כלל בהערכתו את יוצאי ברה"מ לשעבר וכן ניצולים שהגיעו ממדינות דרום ומזרח אגן הים התיכון ולא רק מאירופה. דו"ח מבקר המדינה משנת 2007 (1) מצטט מחקר של הגיוינט-מכון ברוקדייל, שלפיו בשנת 2005 חיו בישראל בין 238,600 ל-300,800 ניצולי שואה.

מעניין לציין כי, עפ"י ההערכות השונות פלח הניצולים החיים בישראל נע בין 38.5% (24) ועד 46.8% מסך הניצולים החיים ברחבי העולם (בייחוד ברה"מ לשעבר, מערב אירופה וארה"ב) (25).

תרשים מספר 1 מציין את הקבצים שהתקבלו ממקורות המידע השונים ואת חלוקתם לקבוצות המחקר. יש לציין, כי ישנם ניצולים שהופיעו ביותר מקובץ אחד ולפיכך, היו דיווחים כפולים בין המקורות ובין הקבצים.



תרשים 1: מחקר גרטנר: אוכלוסיית המחקר לפי מקור הנתונים



* כולל אנשים שתבעו לחוק הטבות 2007
** היו מטיפות בין מקורות המידע השונים. הסינוג הסופי, עפ"י הקבוצה ה"חמורה ביותר"

כפי שמודגם בתרשים מסי' 1, חולקו קבוצות המחקר למעגל I (ניצולי מחנות השמדה, מחנות ריכוז וגטאות), מעגל II (כלל ברובו נכי רדיפות), נכי מלחמה וקבוצת השוואה של אנשים שתביעותיהם לקבלת פיצויים נדחו. האוכלוסייה ל"מחקר גרטנר - השוואה פנימית" התבססה על 152,697 איש, מתוכם 142,664 חשופים (מעגל I, 46,547; מעגל II, 81,929; נכי מלחמה) ו-10,033 לא חשופים (שתביעותיהם לקבלת פיצויים נדחו). הקבוצה ששווה כמעגל II נגזרה כולה מקבוצת נכי רדיפות שעבורם לא ניתן היה להפריד בין מעגל ראשון למעגל שני בעוד שהקבוצה ששווה כמעגל ראשון כללה אנשים שקיבלו פיצויים ע"פ חוק הטבות 2007-8 ואו קרן סעיף 2 או שתביעתם הוכרה ע"י וועידת התביעות. לפיכך ייתכן ומעגל II כולל אנשים המתאימים למעגל ה-I.



(ב) השוואה חיצונית

1) השוואת שיעורי הסרטן בקרב החשופים (מעגל I ומעגל II) ובקרב קבוצת ביניים (נדחים) לשיעורי הסרטן בקרב קבוצת ההשוואה של אוכלוסייה כללית שעלתה עד סוף 1945, כפי שהוגדרה לעיל.

2) השוואת שיעורי הסרטן בקרב החשופים (מעגל I ומעגל II) ובקרב קבוצת ביניים (נדחים) לשיעורי הסרטן בקרב קבוצת ההשוואה של אוכלוסייה כללית שעלתה אחרי 1945 ולא הגישה תביעה, כפי שהוגדרה לעיל.

שיטות

קובץ ניצולי השואה הוצלב עם מרשם תושבים הארצי על מנת לאמת את הפרטים הדמוגרפים הקיימים ולהשלים את הפרטים החסרים כולל נתוני חיות ותאריך פטירה. נתונים אלה מאפשרים ביצוע חקירה אפידמיולוגית הלוקחת בחשבון מין, גיל ומוצא הידועים כבעלי השפעה רבה על שיעורי סרטן. שיטת ביצוע מחקר מסוג זה מבוססת על חישוב שנות אדם שכל משתתף תורם מזמן החשיפה (אמצע המלחמה) ועד סיום המעקב. יש לציין כי תאריך פטירה הכרחי לקביעת משך המעקב. בנוסף פרטים דמוגרפים מאומתים ושלמים הכרחיים לשילוב אוכלוסיית המחקר עם מאגר רישום סרטן מרכזי על מנת לזהות את האנשים שפתחו מחלה ממארת ולקבל עבורם סוג המחלה ותאריך אבחנה. רישום סרטן מרכזי הוקם ב-1960 והינו אחראי לרישום מקרים חדשים של מחלות ממאירות שאובחנו בישראל. לפיכך, יש לציין כי מחלות סרטן שאובחנו לפני תאריך זה עלולות להיות חסרות בניתוח נתונים זה.

שיטות סטטיסטיות

(א) השוואה פנימית

ניתוח הנתונים התבסס על מבחן ניתוח הישרדות באמצעות מודל הסיכונים היחסיים של Cox (Cox-Proportional Hazard model), הבוחן את הסיכון היחסי לפיתוח סרטן (כלל האתרים, אתרים ספציפיים) של ניצולי שואה מחולקים ל-3 קבוצות: מעגל I, מעגל II ונכי מלחמה, בהשוואה לקבוצת הייחוס: נדחים מכל הסיבות. משתנה התוצאה בניתוח זה, הוא הזמן מהחשיפה (אמצע תקופת המלחמה, 1942) לזמן פיתוח סרטן או מועד הפטירה או זמן סיום המעקב (31/12/2006) הקודם מבניהם. למודל הוכנסו המשתנים הבלתי תלויים הבאים: מין, קבוצות גיל עפ"י שנות לידה, מוצא ותקופות עלייה. משתנה זה הוכנס למודל לאתר שהתברר כי קיימים הבדלים בולטים בין הקבוצות באחוז האנשים שעלו לישראל מוקדם (>1960) ומאוחר (<1990) (ראה טבלה 1) ולפיכך עלה החשש כי קיימת הטיה הקשורה בשנת העלייה. הוצגו סיכונים יחסיים



מתוקננים עבור כל קבוצת ניצולי שואה בנפרד ועבור כולם יחד, בהשוואה לקבוצת הייחוס (נדחים). הסיכונים מיוצגים ע"י Hazard Ratio (HR) ומלווים במדד סטטיסטי של רווח בר סמך של 95%. רווח זה מצביע על מובהקות כאשר אינו כולל בתוכו את הערך 1. בנוסף, לניתוח הנתונים העיקרי בו הושו שיעורי הסרטן של קבוצות החשופים לקבוצת הלא חשופים, בוצע ניתוח דומה כאשר ניצולי השואה חולקו לפי ארצות לידה לשתי קטגוריות: מדינות שהיו תחת כיבוש הנאצים לעומת מדינות שלא נכבשו.

ב. השוואה חיצונית

- 1) מהלשכה המרכזית לסטטיסטיקה (עפ"י בקשת המרכז לרישום סרטן) התקבלו נתונים אגרטיביים של יהודים תושבי ישראל שהיו בחיים ב-1983 (שנת המפקד), עלו מארצות אירופה עד 1989 (כולל) ונולדו בין השנים 1920-1945. לנתונים שהתקבלו מהלשכה המרכזית לסטטיסטיקה היו שתי בעיות עבורן אימצנו את הפתרונות שנתנו ע"י צוות רישום הסרטן המרכזי:
 - הנתונים התייחסו לילידי אירופה-אמריקה עבור השנים 1983-1995 בעוד שהמחקר היה עבור ילידי אירופה בלבד. על מנת להפריד בין ילידי אירופה לאמריקה הורדו 10% בצורה אחידה מסה"כ האוכלוסייה שעלתה אחרי 1945 בכל גיל ומין.
 - הנתונים התקבלו עבור תקופת עלייה לפני ואחרי קום המדינה, בעוד שהגדרת החשיפה הייתה לפני ואחרי המלחמה. הפתרון לבעיה זו היה העברת העולים בשנים 1946-1947 מקבוצת העולים "לפני" לעולים "אחרי". התיקון בוצע עבור גילאים 15-25 בלבד, בהסתמך על מקור שטען ש-67,000 איש עלו בשנים אלו בגילאים 15-45. היות ואוכלוסיית המחקר כללה ילידי 1920-1945, גילם בזמן המלחמה היו 0-25, הוחלט להעביר 1/3 מגילאי 15-25 מקבוצת הלפני לקבוצת אחרי בכל מין.

לאחר פתרון בעיות אלו, הוגדרו שתי קבוצות של אנשים "לא חשופים":

- א) אלה שעלו מאירופה לפני 1945 (כולל);
- ב) אלה שעלו אחרי 1945, אך לא הגישו תביעה ללשכה לשיקום נכים / וועידת התביעות.



- (2) על מנת להתאים את אוכלוסיית החשופים מתוך קובץ ניצולי השואה לקבוצות הלא חשופים, נכללו אנשים שנולדו ב-1920-1945, שהיו בחיים ב-1983 ועלו עד 1989, כולל קבוצה זו מנתה 92,186 תובעים, דהיינו 60.4% מכלל הקובץ. מכיוון שרוב נכי המלחמה נולדו לפני 1920, לא נכללה קבוצה זו בהשוואה החיצונית.
- (3) נתונים על התפתחות מחלות ממאירות לפי אותם קריטריונים התקבלו מהמרכז הלאומי לרישום סרטן, עבור סה"כ האתרים ועבור 19 אתרים ספציפיים נוספים.
- (4) עבור קבוצת החשופים ועבור כל אחת משתי קבוצות הלא חשופים, חושבו שנות אדם לפי מגדר ו-5 קבוצות גיל עפ"י שנות לידה: 1920-1924, 1925-1929, 1930-1934, 1935-1939, 1940-1945.
- (5) חושבו שיעורי התחלואה ממחלות ממאירות בעוקבות הלא חשופים, לפי 5 קבוצות גיל לכל מגדר בנפרד. על בסיס שיעורים אלה, חושבו מספר המקרים הצפויים לעוקבת החשופים (מחולק לפי רמות החשיפה: מעגל I, מעגל II ונדחים).
- (6) חושבו שיעורי היארעות מתוקננים, SIR (Standardized Incidence Ratios) שהם היחסים בין שיעורי מחלה מסוימת באוכלוסייה הנחקרת לשיעורי אותה מחלה באוכלוסיית ההשוואה ו-95% רווח בר-סמך, עבור כלל המחלות הממאירות ולפי אתרים ספציפיים (סרטן שד, פרוסטטה ומעי גס).



תוצאות

(א) השוואה פנימית

Table 1: Description of the study population by study group

	Total	1st line	2 nd line	Soldiers	Rejected
Total (n)	152,697	46,547	81,929	14,188	10,033
Person years (1942-2006)	9,253,986	2,853,511	4,955,581	818,668	626,226
Gender, males (%)	51.1	44.0	48.9	94.7	40.8
Age at end of FU (Mean ± SD)	76.1±8.9	76.4±8.8	75.5±9.0	80.6±7.2	72.8±8.2
Age at 1945 (Mean ± SD)	18.5±8.6	18.1±8.3	18.0±8.6	25.9±5.7	13.4±7.3
Period of immigration (%)					
<1960	71.6	36.6	99.7	8.4	94.8
1960-69	6.4	19.2	0.14	3.0	2.5
1970-79	5.9	14.1	0.05	16.6	0.7
1980-89	1.8	4.3	0.02	4.4	0.2
1990+	14.3	25.8	0.05	67.5	1.8
Age at immigration (%)					
<40	74.2	49.1	97.4	7.4	96.7
40-59	11.8	29.1	2.6	15.4	1.5
60+	14.0	21.8	0.1	77.2	1.8
Occupied countries (%)	61.7	68.5	57.0	94.6	22.1
Latency	58.3±8.6	54.5±8.2	53.2±9.1	58.0±6.9	55.1±8.7
Deceased (at end of FU) (%)	37.9	33.1	36.6	73.2	21.4



טבלה מס' 1 מתארת מאפיינים דמוגרפים בקרב אוכלוסיית המחקר, עפ"י קבוצת המחקר. המחקר התבסס על 152,697 אנשים שתרמו 9,253,986 שנות אדם בתקופה שבין תחילת החשיפה (1942) ועד סוף תקופת המעקב (2006).

שיעור הגברים ברוב קבוצות המחקר נע בין 41% ל-51%; פרט לקבוצת נכי המלחמה המאופיינת בדומיננטיות גברית מובהקת (95%). הגיל הממוצע בתום המעקב נע בין 73 ל-81 (בקבוצת הנדחים ונכי המלחמה, בהתאמה).

בעוד ש-95% ומעלה מקבוצת המעגל ה-II והנדחים עלו לישראל לפני 1960, בקבוצת המעגל ה-I 56% עלו לפני 1970 ו-26% אחרי 1990, ובקבוצת נכי המלחמה 68% עלו אחרי 1990. שיעור גבוה של עלייה אחרי 1990 קשור בעלייה מברה"מ לשעבר ומעורר את האפשרות של הטיית בחירה לגבי מאפייני העולים והטיית הישרדות בנוגע לתיעוד שיעורי הסרטן בקרבם. תקופת החביון הממוצעת בין החשיפה למלחמה לבין התפתחות הסרטן נעה. בין 53 ל-55 שנים. בעוד ששיעור התמותה בקרב קבוצת הנדחים עמד על 21.4% ושיעור התמותה בקרב מעגל I ומעגל II עמד על 33%-37%, שיעור התמותה בקרב נכי המלחמה הגיע ל-73.2%.



Table 2: Distribution of malignancies by site & study group

Total (N)	Total 152,697 N (%)	1st line 46,547 N (%)	2nd line 81,929 N (%)	Soldiers 14,188 N (%)	Rejected 10,033 N (%)
All sites	33,627 (22.0)	9,695 (20.8)	18,401 (22.5)	3,911 (27.6)	1,620 (16.2)
Breast females	4,819 (6.5)	1,609 (6.2)	2,824 (6.7)	45 (5.9)	341 (5.7)
Colon-Rectum	6,878 (4.5)	2,156 (4.6)	3,585 (4.4)	848 (6.0)	289 (2.9)
Prostate	4,283 (5.5)	1,077 (5.3)	2,388 (6.0)	629 (4.7)	189 (4.6)
Bladder	3,383 (2.2)	913 (2.0)	1,917 (2.3)	422 (3.0)	131 (1.3)
Pancreas	866 (0.57)	215 (0.46)	483 (0.59)	130 (0.92)	38 (0.38)
Liver	261 (0.17)	92 (0.20)	100 (0.12)	63 (0.44)	6 (0.06)
Larynx	440 (0.29)	103 (0.22)	234 (0.29)	80 (0.56)	23 (0.23)
Cervix	175 (0.23)	65 (0.25)	92 (0.22)	4 (0.53)	14 (0.24)
Corpus uteri	1,030 (1.38)	335 (1.28)	612 (1.46)	10 (1.32)	73 (1.23)
Ovary	496 (0.66)	170 (0.65)	296 (0.71)	5 (0.66)	25 (0.42)
Thyroid	573 (0.38)	185 (0.40)	311 (0.38)	29 (0.20)	28 (0.48)
Stomach	1,477 (0.97)	358 (0.77)	767 (0.94)	300 (2.11)	52 (0.52)
Kidney – Renal	1,370 (0.90)	393 (0.84)	690 (0.84)	226 (1.59)	61 (0.61)
Lung	2,434 (1.59)	635 (1.36)	1,285 (1.57)	432 (3.04)	82 (0.82)
Melanoma	1,261 (0.83)	346 (0.74)	781 (0.95)	77 (0.54)	57 (0.57)
Acute leukemia	228 (0.15)	46 (0.10)	131 (0.16)	42 (0.30)	9 (0.09)
Chronic leukemia	908 (0.59)	245 (0.53)	476 (0.58)	151 (1.06)	36 (0.36)
Non Hodgkin's Lymphoma	1,653 (1.08)	480 (1.03)	940 (1.15)	144 (1.01)	89 (0.89)
Hodgkin's lymphoma	96 (0.06)	30 (0.06)	58 (0.07)	2 (0.01)	6 (0.06)

טבלה מס' 2 מציגה את התפלגות הגידולים לפי אתר הסרטן וקבוצות המחקר. ניתוח הנתונים התבסס על 33,627 מקרי סרטן שאובחנו בין השנים 1960-2006. שיעור הסרטן הגולמי בשה"כ קבוצת המחקר היה 22% והיה נמוך בקבוצת הלא חשופים לעומת כל קבוצות החשופים (16.2% בקרב הנדחים לעומת 20.8% בקרב המעגל ה-I, 22.5% מעגל II ו-27.6% בנכי המלחמה). גם עבור רוב האתרים, נראה כי שיעורי הסרטן הגולמיים בקרב קבוצת התובעים שבקשתם נדחתה היו נמוכים יותר משאר הקבוצות. סרטני שד, מעי הגס, ובלוטת הערמונית היו השכיחים ביותר והוו קרוב למחצית מכלל הסרטנים.



**Table 3: Risk to develop cancer (all sites) - Cox proportional hazard model
(multivariate analysis)**

		HR*	95% CI
Gender			
Males		1.0	
Females		0.83	0.81-0.85
Birth cohort	Age at end of FU (2006)		
<1910	>96	1.0	
1910-14	92-96	0.88	0.82-0.95
1915-19	87-91	0.78	0.73-0.84
1920-24	82-86	0.71	0.66-0.75
1925-29	77-81	0.62	0.58-0.66
1930-34	72-76	0.48	0.45-0.51
1935-39	67-71	0.37	0.34-0.39
1940-45	61-66	0.28	0.25-0.30
>1945	≤60	0.19	0.08-0.45
Country of origin			
Europe		1.0	
Asia-Africa		0.60	0.57-0.63
America, Oceania, Israel		0.81	0.49-1.34
Study group			
Rejected		1.0	
1 st line		1.02	0.97-1.09
2 nd line		1.11	1.05-1.17
Soldiers		1.47	1.37-1.59

* Adjusted for period of immigration

טבלה מס' 3 מציגה את הסיכון היחסי לפתח סרטן בקרב אוכלוסיית המחקר, תוך שימוש במודל Cox proportional hazard model המביא בחשבון את ציר הזמן (השנים שתורם כל נבדק לניתוח הנתונים). המודל הינו רב משתני ולכן התוצאות של כל משתנה מתוקננות למשתנים האחרים המופיעים במודל. עפ"י מודל זה, הסיכון לפתח סרטן בקרב נשים נמוך ב-20% מהסיכון בקרב גברים, קיים קשר חיובי בין גיל לבין הסיכון לפתח סרטן והסיכון בקרב יוצאי אסיה-אפריקה נמוך ב-40% לעומת יוצאי אירופה. ממצאים אלה תואמים את הסיכון הידוע לפיתוח סרטן (לפי מין, גיל ומוצא) ולכן מחזקים את ההנחה שקבוצת המחקר אינה כוללת הטיית בחירה חמורה. לעומת קבוצת הלא-חשופים (נדחים) נצפתה עלייה מובהקת בסיכון לפתוח סרטן בקרב קבוצת המעגל ה-II ובקרב נכי המלחמה (עלייה של 11% ו-47%, בהתאמה). לא נצפתה עלייה בסיכון לפתח סרטן בקרב קבוצת המעגל ה-I.



Table 4: Risk to develop cancer by site & study group (Cox proportional hazard model)*

	<u>1st line</u>		<u>2nd line</u>		<u>Soldiers</u>	
	HR**	95% CI	HR**	95% CI	HR**	95% CI
Breast	0.89	0.78-1.02	1.02	0.90-1.14	1.11	0.80-1.55
Colon- Rectum	1.16	1.01-1.33	1.13	0.99-1.28	1.42	1.21-1.58
Males	1.31	1.07-1.61	1.26	1.04-1.52	1.65	1.31-2.07
Females	1.03	0.86-1.24	1.03	0.87-1.21	1.08	0.71-1.64
Prostate	0.98	0.82-1.16	1.05	0.90-1.23	1.12	0.91-1.38
Lung	1.25	0.97-1.62	1.46	1.15-1.84	2.64	1.97-3.53
Males	1.22	0.88-1.70	1.42	1.05-1.93	2.35	1.63-3.38
Females	1.34	0.90-1.99	1.51	1.05-2.17	3.52	1.73-7.15
Bladder	1.19	0.98-1.46	1.19	0.99-1.43	1.35	1.07-1.72
Pancreas	0.86	0.59-1.26	1.08	0.76-1.52	2.06	1.31-3.25
Males	0.61	0.37-1.02	0.74	0.47-1.18	1.42	0.80-2.53
Females	1.18	0.66-2.12	1.54	0.91-2.63	5.00	2.08-12.1
Kidney – Renal	1.00	0.74-1.36	1.10	0.83-1.45	1.52	1.06-2.18
Acute leukemia	0.62	0.27-1.37	1.15	0.57-2.31	1.53	0.61-3.83
Chronic Leukemia	1.09	0.74-1.61	1.29	0.90-1.85	1.86	1.18-2.94
Liver	1.71	0.70-4.20	1.61	0.69-3.78	2.96	1.12-7.84
cervix	1.25	0.64-2.44	0.92	0.51-1.67	3.68	1.08-12.50
Stomach	0.99	0.72-1.36	1.17	0.87-1.57	2.08	1.45-2.98
Males	0.81	0.54-1.22	0.99	0.68-1.45	1.74	1.12-2.72
Females	1.26	0.76-2.09	1.41	0.89-2.24	3.56	1.63-7.78

* Adjusted for birth cohort, gender, country of origin & period of immigration

** HR vs. Rejected

Blue – inconsistent results **Orange** – consistent & positive

Larynx, Corpus Uteri, Ovary, Melanoma, thyroid, NHL & HL – null results



טבלה מס' 4 מציגה את הסיכון לפתח סרטן עפ"י קבוצת המחקר ואתרי סרטן ספציפיים, תוך שימוש במודל Cox proportional hazard model. עודף סיכון מובהק נצפה באופן עקבי עבור 3 קבוצות החשיפה ב-3 אתרים: מעי גס-חלחולת, ריאות ושלפוחית השתן. עודף הסיכון היה גבוה ביותר בהשוואה שבין נכי המלחמה לבין קבוצת הנדחים (עלייה ב-40%, 160% ו-35% עבור גידולים אלו, בהתאמה). עבור לבלב (בנשים), כליות, לויקמיה כרונית, סרטן כבד וקיבה – נמצא עודף סיכון רק בהשוואת נכי המלחמה לעומת הנדחים. לא נמצא קשר בין חשיפה לשואה לבין התפתחות סרטן שד באף אחת מקבוצות ההשוואה. לא נמצא קשר בין חשיפה לשואה לבין התפתחות סרטן ערמונית, לויקמיה חריפה, צוואר הרחם, קנה, גוף הרחם, שחלות, מלנומה, בלוטת התריס ולימפומה.



Table 5: Risk to develop cancer by site for exposed vs. rejected & occupied countries vs. non-occupied (Cox proportional hazard model)*

	<u>EXPOSED VS. REJECTED</u>			<u>OCCUPIED COUNTRIES VS. NON</u>		
	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value
Total	1.09	1.03-1.15	0.002	1.09	1.06-1.11	<0.001
Breast	0.99	0.88-1.11	0.8	1.02	0.95-1.08	0.6
Colon- Rectum	1.13	1.0-1.29	0.048	1.10	1.04-1.16	0.0006
Males	1.27	1.05-1.54	0.01	1.10	1.02-1.18	0.01
Females	1.03	0.87-1.21	0.7	1.11	1.02-1.21	0.02
Prostate	1.03	0.88-1.21	0.7	1.08	1.00-1.16	0.03
Lung	1.40	1.11-1.77	0.004	1.13	1.03-1.23	0.01
Males	1.38	1.02-1.87	0.04	1.15	1.02-1.29	0.02
Females	1.47	1.03-2.11	0.03	1.08	0.92-1.26	0.4
Bladder	1.19	0.99-1.43	0.07	0.99	0.92-1.06	0.7
Pancreas	1.02	0.73-1.44	0.9	1.09	0.93-1.27	0.3
Males	0.72	0.46-1.14	0.2	1.23	1.0-1.52	0.06
Females	1.46	0.86-2.48	0.16	0.95	0.76-1.18	0.6
Thyroid	0.76	0.55-1.03	0.08	1.26	1.04-1.52	0.02
Kidney – Renal	1.07	0.82-1.41	0.6	1.17	1.04-1.33	0.01
Acute leukemia	1.01	0.50-2.02	0.9	1.27	0.93-1.73	0.13
Chronic Leukemia	1.24	0.87-1.77	0.2	1.34	1.15-1.57	0.0002
Liver	1.64	0.71-3.81	0.3	0.68	0.52-0.90	0.007
cervix	0.98	0.55-1.78	0.9	0.71	0.51-0.99	0.04
Stomach	1.13	0.84-1.51	0.4	1.17	1.03-1.32	0.01
Males	0.97	0.66-1.41	0.8	1.20	1.03-1.39	0.02
Females	1.38	0.88-2.18	0.16	1.12	0.91-1.38	0.3

* Adjusted for birth cohort, gender, country of origin & period of immigration.

Blue – inconsistent results

Orange – consistent & positive



טבלה מס' 5 מציגה את הסיכון לפתח סרטן עפ"י אתרי סרטן ספציפיים, תוך שימוש במודל Cox proportional hazard model בשתי קבוצות השוואה:

1. חשופים (באיחוד מעגל I, מעגל II ונכי מלחמה) מול נדחים.
 2. בקרב הניצולים שחיו במדינות שהיו כבושות ע"י המשטר הנאצי מול מדינות שלא נכבשו.
- בשתי ההשוואות נצפה עודף סיכון מובהק ודומה לפיתוח סרטן מכל סוג בקרב החשופים ($HR=1.09$). בהערכת הסיכון לפי אתרים ספציפיים נצפו תוצאות דומות לאלו שעלו בניתוח הנתונים הקודם (טבלה 4) לגבי עודף מובהק לפתח סרטן מעי גס וחלחולת וסרטן ריאות בקרב קבוצות החשופים לעומת שתי קבוצות הלא-חשופים. עבור סרטן הערמונית, בלוטת המגן, כליות, לויקמיה כרונית וקיבה נצפה עודף סיכון רק בהשוואה על פי מדינות. עבור סרטן הלב הלב המצא עודף במובהקות גבולית רק בהשוואה של סה"כ החשופים לנדחים.



Table 6: Risk to develop cancer (all sites) by gender & age at exposure for exposed vs. rejected & occupied countries vs. non-occupied

	Age at start of war	<u>Exposed vs. rejected</u>		<u>Occupied countries vs. non-occupied</u>	
		HR	95% CI	HR	95% CI
Total*		1.09	1.03-1.15	1.09	1.06-1.11
Gender**					
Males		1.14	1.05-1.24	1.11	1.08-1.15
Females		1.04	0.97-1.12	1.06	1.02-1.10
Birth cohort***					
<1910	30+	1.25	0.62-2.54	1.08	0.94-1.24
1910-14	25-29	1.34	0.97-1.85	1.11	1.01-1.22
1915-19	20-24	1.20	0.96-1.49	1.06	0.98-1.14
1920-24	15-19	1.28	1.11-1.47	1.08	1.03-1.14
1925-29	10-14	1.10	0.99-1.23	1.09	1.03-1.15
1930-34	5-9	1.02	0.92-1.13	1.13	1.07-1.21
1935-39	<5	0.95	0.83-1.08	1.07	0.99-1.16
1940-45	During the war	1.00	0.83-1.20	0.98	0.86-1.13

* Adjusted for gender, birth cohort, country of origin & period of immigration

** Adjusted for birth cohort, country of origin & period of immigration

*** Adjusted for gender, country of origin & period of immigration

מנתוני טבלה מס' 6 עולה כי בשתי ההשוואות, נמצא עודף סיכון בשני המינים שהיה בולט יותר עבור גברים. לא נצפתה מגמה ברורה של השפעת גיל החשיפה על הסיכון לפיתוח סרטן ממאיר כלשהו.



Table 7: Risk* to develop cancer by site & age at exposure for exposed vs. non-exposed & occupied countries vs. non-occupied

	<u>Age at start of war</u>	<u>Exposed vs. rejected</u>		<u>Occupied countries vs. non-occupied</u>	
		HR	95% CI	HR	95% CI
All sites	<10	1.00	0.93-1.08	1.10	1.05-1.15
	10-19	1.18	1.08-1.29	1.09	1.05-1.13
	20+	1.25	1.05-1.49	1.07	1.01-1.13
Breast (females)	<10	0.93	0.79-1.09	1.02	0.92-1.13
	10-14	1.17	0.89-1.53	1.06	0.93-1.21
	15-19	1.18	0.86-1.62	0.95	0.83-1.09
	20+	0.78	0.56-1.08	1.01	0.86-1.19
Colon- Rectum	<10	1.01	0.84-1.21	1.11	0.99-1.24
	10-19	1.24	1.02-1.51	1.05	0.98-1.13
	20+	1.43	0.96-2.13	1.20	1.07-1.34
Prostate (males)	<10	1.10	0.88-1.37	1.09	0.95-1.24
	10-19	0.92	0.73-1.17	1.10	1.00-1.21
	20+	1.37	0.70-2.68	1.01	0.88-1.17
Lung (males)	<10	1.04	0.71-1.54	1.07	0.85-1.36
	10-19	1.76	1.04-2.97	1.14	0.98-1.33
	20+	4.54	0.63-32.79	1.23	0.95-1.60
Lung (females)	<10	2.07	1.11-3.86	1.06	0.80-1.39
	10-19	1.21	0.75-1.96	1.17	0.95-1.45
	20+	1.22	0.44-3.35	0.85	0.57-1.28
Stomach	<10	1.12	0.72-1.75	1.25	0.95-1.64
	10-19	1.08	0.71-1.64	1.08	0.92-1.28
	20+	1.89	0.70-5.13	1.19	0.94-1.49
Stomach (females)	<10	1.96	0.89-4.33	1.16	0.78-1.71
	10-19	1.16	0.61-2.22	1.15	0.86-1.54
	20+	1.12	0.39-3.17	1.05	0.65-1.68

* Adjusted for birth cohort, gender, country of origin & period of immigration.

Blue – inconsistent results

Orange – consistent & positive

מנתוני טבלה מס' 7 נראה כי לא קיימת השפעה לגיל בעת החשיפה, גם בבחינת אתרי הסרטן הספציפיים.



השוואה פנימית: סיכום תוצאות דיון

בהתבסס על 9,253,986 שנות אדם תוצאות המחקר מראות:

- שיעור הסרטן בשה"כ קבוצת המחקר היה 22% והיה נמוך בקבוצת הלא חשופים לעומת כל קבוצות החשופים (16.2% בקרב הנדחים לעומת 20.8% בקרב המעגל ה-I, 22.5% מעגל II ו-27.6% בנכי המלחמה).
- בשימוש במודל Cox, נצפו שיעורי סרטן גבוהים בקרב גברים לעומת נשים, בקרב ילידי אירופה בהשוואה לילידי אסיה-אפריקה ויחס ישיר בין גיל לבין סיכון לסרטן.
- הסיכונים היחסיים לסרטן (מתוקננים) בקרב מעגל II ונכי מלחמה היו גבוהים בהשוואה לקבוצת הנדחים (HR 1.11 ו-1.47, בהתאמה). לא נמצאו הבדלים בין קבוצת המעגל ה-I לנדחים.
- בהתייחס לאתרי סרטן ספציפיים, בהשוואה לקבוצת הנדחים, בכל קבוצות ההשוואה נמצא עודף סיכון מובהק לפיתוח סרטן מעי גס וחלחולת סרטן ריאות ושלפוחית השתן. לא נמצאו הבדלים בסיכון לפיתוח סרטן שד. בחלק מההשוואות נמצא עודף סרטן באתרים נוספים.
- עודף מובהק לפיתוח סרטן מעי גס וחלחולת וסרטן ריאות נתמך גם בניתוח נתונים שכלל השוואה של כלל החשופים יחד לעומת קבוצת הנדחים וגם כשסמן החשיפה היה ארצות מוצא (תחת שלטון נאצי לעומת ארצות שלא נכבשו).
- לא נמצאה השפעה של גיל החשיפה על הסיכון לפתח סרטן.

בין יתרונות מחקר זה, ניתן לציין כי מדובר בניתוח נתונים על בסיס אישי, בהתבסס על גודל מדגם גדול. יחד עם זאת, יש לציין כי המחקר לוקה במספר מגבלות שעלולות לפגוע בתוקף הממצאים. מאחר שהחשיפה הוגדרה על בסיס קבצים שנועדו למתן פיצויים בהתאם לחוק, הגדרת מידת החשיפה ומעגלי הפגיעה עלולה להביא לסיווג מוטעה. למותר לציין, כי פרטים נוספים על מידת הפגיעה, היו מאפשרים התעמקות בטיב הקשר שנמצא. מאחר ולחוקים היו מגבלות תקופה (בה ניתן להגיש את התביעה), לא ברור מהי מידת ייצוגיות הקבוצות והאם אינן לוקות בהטיית בחירה (בעיקר של חשופים נוספים שלא נמצאים בקבצים אלו).

לסיכום: בהתחשב בכלל הממצאים (לרבות מובהקות סטטיסטית ועקביות התוצאות כפי שעלו מההשוואות השונות), נראה כי בקרב הניצולים קיים עודף סיכון לפיתוח סרטן מעי גס וחלחולת וסרטן ריאות.



(ב) השוואה חיצונית

טבלאות 8-10 מציגות שיעורי תחלואה מתוקננים בהשוואה בין קבוצות ניצולי השואה (החשופים) לבין אוכלוסייה לא-חשופה הדומה מבחינת מאפייני עוקבת לידה, מין ומוצא שעלו לישראל לפני המלחמה; וקבוצה דומה שעלתה אחרי המלחמה לפי 5 קבוצות גיל לכל מין בנפרד.

Table 8: SIRs* of cancer (all sites) by gender & birth cohort for exposed vs. immigrants after the war & before the war

Ca/total	Vs. after 1945						Vs. before 1945					
	1 st line		2 nd line		Rejected		1 st line		2 nd line		Rejected	
	SIR	95% CI	SIR	95% CI	SIR	95% CI	SIR	95% CI	SIR	95% CI	SIR	95% CI
Males												
1920-24	0.48	0.45-0.51	0.55	0.53-0.57	0.37	0.24-0.54	0.60	0.57-0.64	0.70	0.67-0.73	0.47	0.31-0.68
1925-29	0.59	0.55-0.63	0.60	0.58-0.63	0.44	0.35-0.55	0.92	0.86-0.98	0.93	0.89-0.98	0.68	0.54-0.85
1930-34	0.54	0.49-0.60	0.58	0.55-0.61	0.60	0.50-0.71	1.20	1.09-1.32	1.28	1.22-1.36	1.32	1.10-1.58
1935-39	0.70	0.61-0.79	0.72	0.67-0.78	0.68	0.50-0.90	1.34	1.17-1.52	1.39	1.29-1.49	1.30	0.96-1.73
1940-45	0.94	0.74-1.19	0.83	0.71-0.97	1.15	0.78-1.65	3.36	2.63-4.24	2.96	2.52-3.46	4.11	2.77-5.87
Females												
1920-24	0.64	0.60-0.68	0.62	0.59-0.65	0.53	0.42-0.64	0.73	0.69-0.78	0.71	0.68-0.75	0.60	0.48-0.73
1925-29	0.61	0.57-0.65	0.64	0.62-0.68	0.60	0.50-0.71	0.83	0.78-0.89	0.89	0.85-0.93	0.83	0.69-0.98
1930-34	0.57	0.52-0.63	0.60	0.57-0.63	0.49	0.40-0.59	1.06	0.96-1.17	1.12	1.06-1.18	0.92	0.75-1.10
1935-39	0.68	0.60-0.76	0.72	0.67-0.77	0.89	0.71-1.10	1.37	1.22-1.53	1.45	1.35-1.56	1.80	1.43-2.23
1940-45	0.92	0.77-1.10	0.97	0.86-1.09	0.84	0.61-1.12	3.45	2.88-4.10	3.64	3.23-4.08	3.14	2.29-4.21

* Standardized Incidence Ratios

בהשוואת סה"כ אתרי הסרטן (טבלה 8), ניתן לראות כי עבור כל אחת מעוקבות הלידה שיעורי הסרטן של כל אחת מקבוצות החשיפה (מעגל I, מעגל II ונדחים) נמוכים (לרוב, באופן מובהק), בהשוואה לקבוצת הלא-חשופים שעלתה לישראל אחרי 1945 ולא הגישו תביעה ללשכה לשיקום נכים ו/או לוועידת התביעות.

לעומת זאת, בהשוואה לקבוצת הלא-חשופים שעלתה לפני 1945, הקבוצות שנולדו אחרי 1930 מראות עודף סיכון לפתח סרטן. עודף הסיכון גבוה ביותר, הן בקרב גברים והן בקרב נשים שנולדו בזמן המלחמה עצמה (1940-45) ונעים בין פי 3 לפי 4.



Table 9: SIRs of prostate & breast cancer by birth cohort for exposed vs. immigrants after the war & before the war

	<u>Vs. after 1945</u>						<u>Vs. before 1945</u>					
	<u>1st line</u>		<u>2nd line</u>		<u>Rejected</u>		<u>1st line</u>		<u>2nd line</u>		<u>Rejected</u>	
	SIR	95% CI	SIR	95% CI	SIR	95% CI	SIR	95% CI	SIR	95% CI	SIR	95% CI
Prostate												
Males												
1920-24	0.80	0.71-0.91	0.96	0.89-1.04	0.97	0.46-1.78	0.56	0.50-0.63	0.67	0.62-0.73	0.67	0.32-1.24
1925-29	1.06	0.92-1.20	1.04	0.96-1.14	1.05	0.70-1.52	0.93	0.81-1.06	0.92	0.84-1.0	0.93	0.62-1.34
1930-34	0.86	0.70-1.04	0.96	0.86-1.06	0.87	0.58-1.25	1.13	0.93-1.37	1.26	1.14-1.40	1.15	0.77-1.65
1935-39	1.24	0.96-1.58	1.25	1.08-1.44	1.16	0.62-1.99	1.51	1.17-1.92	1.52	1.32-1.75	1.41	0.75-2.42
1940-45	1.45	0.79-2.43	1.62	1.15-2.22	1.52	0.49-3.55	4.09	2.23-6.86	4.57	3.25-6.25	---	
Breast												
Females												
1920-24	0.69	0.61-0.77	0.70	0.64-0.77	0.58	0.38-0.85	0.72	0.64-0.81	0.73	0.66-0.80	0.61	0.40-0.89
1925-29	0.69	0.61-0.78	0.76	0.70-0.83	0.72	0.52-0.98	0.79	0.70-0.89	0.88	0.81-0.96	0.83	0.60-1.13
1930-34	0.57	0.48-0.67	0.60	0.55-0.66	0.54	0.38-0.73	1.06	0.89-1.24	1.11	1.01-1.22	0.99	0.71-1.35
1935-39	0.71	0.59-0.85	0.70	0.62-0.78	0.95	0.66-1.31	1.45	1.20-1.73	1.42	1.26-1.59	1.93	1.35-2.67
1940-45	0.84	0.62-1.11	0.94	0.78-1.13	0.78	0.46-1.23	3.58	2.65-4.72	4.01	3.33-4.79	3.31	1.96-5.24



Table 10: SIRs of colon-rectum cancer by gender & birth cohort for exposed vs. immigrants after the war & before the war

	<u>Vs. after 1945</u>						<u>Vs. before 1945</u>					
	<u>1st line</u>		<u>2nd line</u>		<u>Rejected</u>		<u>1st line</u>		<u>2nd line</u>		<u>Rejected</u>	
	SIR	95% CI	SIR	95% CI	SIR	95% CI	SIR	95% CI	SIR	95% CI	SIR	95% CI
Males												
1920-24	0.58	0.51-0.65	0.55	0.50-0.60	0.39	0.14-0.86	0.77	0.68-0.87	0.73	0.66-0.79	0.52	0.19-1.14
1925-29	0.68	0.58-0.78	0.64	0.58-0.71	0.32	0.16-0.57	1.11	0.96-1.28	1.05	0.95-1.16	0.53	0.26-0.94
1930-34	0.64	0.52-0.79	0.51	0.45-0.58	0.63	0.41-0.93	1.63	1.32-1.99	1.30	1.13-1.48	1.60	1.04-2.36
1935-39	0.99	0.74-1.28	0.75	0.63-0.90	0.60	0.24-1.23	2.21	1.67-2.88	1.69	1.41-2.02	1.34	0.54-2.76
1940-45	1.06	0.48-2.01	1.27	0.84-1.85	(1.04	0.21-3.02)	(3.50	1.60-6.65)	(4.22	2.78-6.14)	(3.43	0.69-10.0)
Females												
1920-24	0.79	0.69-0.89	0.66	0.60-0.74	0.72	0.46-1.06	0.88	0.78-1.0	0.74	0.67-0.83	0.80	0.52-1.18
1925-29	0.66	0.57-0.77	0.58	0.52-0.65	0.64	0.42-0.94	1.09	0.94-1.25	0.95	0.85-1.06	1.05	0.69-1.54
1930-34	0.61	0.48-0.76	0.64	0.56-0.72	0.61	0.39-0.92	1.29	1.02-1.61	1.36	1.19-1.54	1.30	0.82-1.95
1935-39	0.76	0.56-1.01	0.79	0.66-0.94	1.02	0.56-1.71	2.13	1.57-2.82	2.22	1.85-2.64	2.85	1.56-4.78
1940-45	1.01	0.57-1.67	0.91	0.61-1.30	1.21	0.49-2.50	(3.94	2.20-6.50)	(3.53	2.36-5.06)	(4.73	1.89-9.74)

תמונה דומה לזו שנצפתה עבור כלל אתרי הסרטן נצפית גם עבור סרטן הערמונית, שד בנשים ומעי גס-חלחולת (טבלאות 9-10).

השוואה חיצונית: סיכום תוצאות ודיון

בהשוואה החיצונית נמצאו שיעורי סרטן נמוכים מהמצופה בהשוואת ניצולי השואה לאוכלוסייה הכללית שעלתה אחרי 1945 ושיעורי סרטן גבוהים מהמצופה נמצאו בהשוואת ניצולי השואה לאוכלוסייה הכללית שעלתה לפני המלחמה. תוצאות סותרות אלה הקשורות בבחירת קבוצת ההשוואה, מעלות את החשד כי קיימים הבדלים מהותיים בין קבוצת האנשים שעלו לפני ואחרי המלחמה. לפיכך, סביר להניח כי לא מדובר בממצאים אמיתיים אלא נבעיה בבחירת קבוצת ההשוואה.



סקירת ספרות וזיון – קשר בין חשיפות כגון אלו שהיו בשואה לבין התפתחות סרטן

מספר המחקרים שדנו באופן ישיר בקשר שבין החשיפה לשואה לתולדות בריאותיות, קטן יחסית ופרט למחקר אחד (26), אף אחד מהם לא בחן באופן ישיר את הסיכון להתפתחות סרטן. אוכלוסיית המחקר המוזכר כללה אנשים שנולדו באירופה בין השנים 1920-1945 וחיו בישראל בין השנים 1983-2004 ($n=315,544$). מדד החשיפה היה הגירה לישראל אחרי 1945 (ועד 1989, $n=258,048$) וסמן לכך שאנשים אינם ניצולי שואה היה הגירה לישראל עד שנת 1945 ($n=57,496$).

תוצאות מחקר זה מראות עלייה מובהקת בסיכון לפתח סרטן (כלל האתרים) בקרב ניצולי השואה, כשהסיכון היה גבוה במיוחד בעוקבת האנשים שנולדו בזמן המלחמה (1940-45). נמצאה עלייה בסיכון לפיתוח סרטן מעי גס וחלחולת, ריאה ושד בנשים וירידה בסיכון לפיתוח סרטן ערמונית בקרב גברים שאובחנו בין השנים 1983-1990.

מחקר זה דומה במידה מסוימת להשוואה החיצונית שערכנו במחקר גרטנר. יתרה מכך, בניסיון לתקף את התוצאות שהוזכרו, השתמשנו בשיטות ובהנחות דומות (ראה שיטות). מספר הבדלים קיימים בין המחקר שפורסם ע"י בוקר וחבריה לבין מחקר גרטנר. קבוצת החשופים חופפת בחלקה אך לא זהה (התובעים, שהוגדרו כחשופים, לעומת כל העולים מאירופה אחרי 1945, בהתאמה). מחקר גרטנר כולל שתי שנות מעקב נוספות (2005-2006) ויותר מקרי סרטן (כ-7,000 נוספים עבור אותה תקופת מחקר, שהושלמו ברישום הסרטן לאחר סיום ניתוח הנתונים למאמר בוקר וחבריה). במחקר גרטנר נכללו רק גידולים ממאירים בעוד שבמחקר של בוקר וחבריה נכללו גם גידולי *in situ* וגידולי מח שפירים. בנוסף, ההנחות שזוינו השפיעו במחקר גרטנר רק על קבוצת ההשוואה, בעוד שבמחקר של בוקר וחבריה השפיעו על שתי קבוצות המחקר. אכן, גם עפ"י תוצאות מחקר גרטנר, בשימוש בקבוצת השואה של אנשים שעלו לפני 1945, התקבלה אינדיקציה לעודף סרטן בקרב ניצולי השואה (לרבות סרטן שד ומעי גס וחלחולת), אך התוצאות ההפוכות שהתקבלו בשימוש בקבוצת השואה שונה (שיעורי סרטן נמוכים בקרב הניצולים, לרבות באתרים שזוינו), הביאה אותנו למסקנה כי יש סיכוי סביר כי תוצאות אלו קשורות בהבדל מהותי בין קבוצות המחקר ואינן אמיתיות.

האפשרות של השפעת קבוצת ההשוואה על תוצאות מחקרים ידועה בספרות המדעית. במחקר בו בדקו את השפעת שהות חיילים במלחמת המפרץ על תמותה, הושוו שיעורי התמותה של החיילים ששהו במפרץ לשתי קבוצות השואה: (1) חיילים אחרים שלא שירתו במפרץ; (2) אוכלוסייה כללית. בהשוואה הראשונה, התוצאות הראו עודף תמותה בקרב החיילים ששירתו במפרץ שהייתה ממוקדת לסיבות חיצוניות ($RR=1.17$ 95% CI 1.08-1.27) ובייחוד לתאונות דרכים ($RR=1.31$ 95% CI 1.14-1.49), בעוד ששיעורי התמותה עקב מחלות היו נמוכים יותר ($RR=0.88$ 95% CI 0.77-1.02). לעומת זאת, בהשוואה מול האוכלוסייה הכללית שתי קבוצות



החיילים הדגימו ירידה מובהקת בסיכון לתמותה ($SMR=0.44$ 95% CI 0.42-0.47) ו- ($SMR=0.38$ 95% CI 0.36-0.40), עבור החיילים ששהו במפרץ וחיילים שלא שהו במפרץ, בהתאמה). (27).

מספר מחקרים נוספים שבחנו באופן ישיר ניצולי שואה ובוצעו בהונגריה, אוסטרליה וישראל, הראו השפעה פסיכולוגית המאופיינת בעלייה בהפרעות שינה, דחק נפשי, דיכאון, חרדה וסימפטומים נוספים בקרב ניצולי השואה לעומת קבוצות ביקורת; דווח על אמנוריאה בזמן השהות במחנה ריכוז ללא השפעה ארוכת טווח על פריון. מאמרים אלה לא דנו בסיכון לפיתוח סרטן (13,28-32).

הקשר בין הגבלה קלורית ורעב לבין מחלות כרוניות בכלל, סרטן בפרט ותמותה נבדק במספר מחקרים. מחקרים בבע"ח הדגימו השפעה חיובית של הגבלה קלורית על תולדות בריאותיות. בסיכום ספרות כמותי (מטה-אנליזיס) עולה כי קיימת ירידה בכ-50% לפתח סרטן של ה-mammary gland בעכברים שהיו תחת הגבלה קלורית. תמונה דומה נצפתה ביחס לגילאי חשיפה שונים, משכי חשיפה שונים ומאפייני רעב שונים (הגבלת חלבונים, שומנים, פחמימות וכו') (9). מספר מחקרים אפידמיולוגים בחנו את השפעת הרעב על התפתחות סרטן, רובם עוסקים בסרטן שד ותוצאותיהם סותרות. מחקרים שבחנו את השפעת הרעב הכבד ששרר בלנינגרד בזמן המצור הגדול במהלך 1941-42 (הקצבה של כ-300 קילו קלוריות ליום), הראה עודף סיכון קל לפיתוח סרטן (כלל האתרים) בקרב גברים ($F: HR=0.90$, $M: HR=1.14$ 95% CI = 0.97-1.33) בהשוואה בין תושבים ששהו בלנינגרד בזמן הרעב לתושבים ששהו מחוצה לה מעניין לציין כי נצפתה ירידה בשיעורי סרטן (כלל האתרים) בקרב התושבים שנחשפו לרעב (33).

לגבי סרטן שד, בהתבסס על גודל מדגם קטן, נמצאה עלייה בסיכון עבור נשים שהיו בגיל 10-18 בזמן הרעב ($HR=0.99$ 95% CI 1.1-86.5). במחקר בו נבדקה השפעת הרעב ששרר מינואר ועד מאי 1945 בהולנד, נמצא קשר חיובי לפיתוח סרטן שד (רעב בינוני: $HR=1.13$ 95% CI 0.92-1.38, רעב חמור: $HR=1.48$ 95% CI 1.09-2.01, P for trend=0.016). במחקר זה נמצא הסיכון הגבוה ביותר לפתח סרטן שד (לא מובהק) בקרב נשים שהיו בנות 2-9 בזמן הרעב (34). במחקר אחר, שהעריך את השפעת הרעב בהולנד, נמצא סיכון גבוה לפתח סרטן שד בקרב נשים שהיו עוברות, בייחוד בשלבים מוקדמים של ההיריון, בזמן החשיפה ($HR=4.8$ 95% CI 1.2-17.8) (35).

מחקרים שבחנו את השפעת תקופת הרעב שהייתה בזמן המלחמה בנורבגיה (36-38) (1200 קילו קלוריות ליום), והשפעת רעב באי Guemsey על הופעת סרטן שד, מצאו ממצאים סותרים ולא מובהקים (39). מעניין לציין, כי מחקר שבחן את הסיכון לפתח סרטן שד בקרב 7,303 נשים שאושפזו לפני גיל 40 באבחנה של אנורקסיה-נברוזה, מצא ירידה מובהקת בסיכון



(SIR=0.47 95% CI 0.19-0.97) שהייתה בולטת במיוחד בקרב נשים שלא ילדו מעולם
(SIR=0.24 95% CI 0.03-0.87) (40).

ממצאים לגבי השפעת רעב על הסיכון לפתח סרטן מעי-גס וחלחולת נדירים ומדגימים תוצאות
סותרות ולא מובהקות (33, 41, 42) גם לגבי סרטן הערמונית, הדיווח דל ולא מובהק (XX, 43).

מספר לא מבוטל של מחקרים בדקו את הקשר בין **דחק נפשי** והתפתחות סרטן. רוב המחקרים
דנו בסרטן שד ומספר קטן של מחקרים דן בקשר להתפתחות מעי גס וערמונית. מחקרים אלה
התייחסו למשתנים שונים, וביניהם מבחני דיכאון, אושר, אופטימיות, סוג אישיות, חרדה וסגנון
התמודדות / מאורעות טראומטיים (מינוריים ומזוויי) / סטרס פסיכולוגי אישי, בעבודה / מוות
של בן-זוג, קרוב, חבר, ילד / בעיות בריאות, שינוי במצב זוגיות, משבר כספי, שינוי סביבה,
תמיכה חברתית ועוד. בבחינת כלל המחקרים, לא קיימת הוכחה כי דחק נפשי גורם לעודף סרטן,
הקשר מבוסס יותר לגבי אנשים שחוו טראומה משמעותית (major trauma) (44-46).

במחקר שבחן היארעות סרטן באוכלוסיית חיילים בצבא ארה"ב, נמצאה עלייה של 50% בסיכון
בקרב חיילים שנחשפו ל-PTSD (47). במחקר עוקבה שבוצע בדנמרק וכלל הורים שאיבדו ילד,
נמצאה עלייה קלה בפיתוח סרטן (כלל האתרים) בקרב האמהות העלייה הייתה בולטת במיוחד
לגבי גידולים הקשורים בעישון (RR=1.18 95% CI 1.01-1.37 ו- RR=1.65 95% CI 1.05-
2.59, בהתאמה). לא נמצא עודף סרטן עבור גידולים הקשורים בשתיית אלכוהול, חשיפה
לוירוסים או גידולים המושפעים מחשיפה הורמונאלית, לרבות סרטן שד. ממצאים אלה מראים
כי השפעת הדחק הנפשי על התפתחות סרטן יכולה להיות עקיפה ומושפעת מעלייה בחשיפה
להרגלי חיים מזיקים, כגון עישון (48).

מספר סיכומי ספרות איכותניים וכמותיים (מטה-אנליזיס) סקרו את הקשר האפשרי בין דחק
נפשי לסרטן, (בייחוד שד) (45-46, 49-51). תוצאות סיכומים אלה אינן מצביעות על קיום הקשר,
אם כי צוינו מספר חשיפות משמעותיות כגון, Stressful life events: OR=1.77 95% CI 1.31-
2.40, Death of relative/friend: OR=, Death of spouse: OR=1.37 95% CI 1.10-1.71,
1.09-1.68 95% CI 1.37) (49).

כאמור, לגבי הסיכון לפיתוח סרטן שד בעקבות דחק נפשי, קיימים נתונים סותרים. בעוד שמספר
מחקרים לא מצאו קשר בין דחק נפשי להתפתחות סרטן שד (48, 52, 53), קיימים מחקרים
שהדגימו קשר חיובי (54, 55, 56), במחקר מקרה ביקורת ישראלי מצאו פלד וחבריה כי בנייתוח
נתונים רב משתני, חשיפה ליותר מאירוע דחק אחד בחיים, מעלה באופן מובהק את הסיכון
לפיתוח סרטן שד ב- 62% וכי הרגשת אושר ואופטימיות מגנה בפני התפתחות סרטן שד בכ- 25%
(56). במחקר שעקב אחר התפתחות סרטן שד בקרב 10,808 נשים מעוקבת תאומים בפנילנד
נמצאה עליה בסיכון עבור (Divorce / Major life event HR=1.35 95% CI 1.09-1.67),
Death of a husband: HR=2.00 95% CI, Separation: HR= 2.26 95% CI 1.25-4.07



ניסוח אחרון נכון ל- 2.5.2010

ש2207/099

.(55) 95% CI 1.00-1.86 Death of a close relative / friend HR=1.36 ,1.03-1.86 לעומת זאת, במחקר עוקבה (לפיתוח מחלות לב) בדנמרק שכלל 6689 נשים (ובו דווח על רמת המתח הנפשי לפני פיתוח סרטן השד), נמצא כי רמות גבוהות של מתח נפשי (stress), מגינות בפני פיתוח סרטן שד (HR= 0.60 95%CI 0.37-0.97). ממצא זה היה בולט במיוחד בקרב נשים שקיבלו הורמונים חלופיים. החוקרים סיכמו כי הפרעה בסינתזת אסטרוגן שנוצרה עקב מתח נפשי כרוני יכולה להסביר את הירידה בסיכון לפיתוח סרטן שד בנשים עם מתח גבוה (57). כאמור ידע לגבי הקשר בין דחק נפשי לגידולים אחרים דל, קיימים דיווחים מעטים וסותרים הדנים בסרטן המעי הגס (58, 59, 60) וסרטן הערמונית (61). יש לציין כי רוב המחקרים בנושא לא בדקו באופן ישיר את השפעת הדחק הנפשי שנחווה במלה"ע השנייה על סרטן. במחקר מקרה ביקורת שבוצע בגרמניה, נבדק באופן ייחודי גם נושא זה ובו נמצא כי אירוע טראומטי במלה"ע השנייה העלה הסיכון לפיתוח סרטן שד ב- 33% (62).



הערכת אוכלוסיית ניצולי השואה שחלתה בסרטן

Table 11: Percent of alive individuals by site

	Total N	alive N (%)
Total	152,697	94,794 (62.1)
All sites	33,627	13,927 (41.4)
Breast females	4,819	2,779 (57.7)
Colon-Rectum	6,878	2,908 (42.3)
Prostate	4,283	2,192 (51.2)
Bladder	3,383	1,513 (44.7)
Pancreas	866	35 (4.0)
Liver	261	15 (5.8)
Larynx	440	182 (41.4)
Cervix	175	78 (44.6)
Corpus uteri	1030	588 (57.1)
Ovary	496	154 (31.1)
Thyroid	573	364(64.2)
Stomach	1477	314 (21.3)
Kidney – Renal	1370	617 (45.0)
Lung	2343	381 (15.7)
Melanoma	1261	786(62.3)
Acute leukemia	228	14(6.1)
Chronic leukemia	908	214 (23.6)
NHL	1653	673 (40.7)
Hodgkin's lymphoma	96	36 (37.5)

טבלה מס' 11 מציגה את מספר החולים בסרטן עפ"י אתרים, בקרב אוכלוסיית ניצולי השואה הכלולה במחקר גרטנר. מנתונים אלה עולה כי 62% מהניצולים היו בחיים בדצמבר 2006 (94,794 מתוך 152,697 ניצולים). סה"כ פיתחו סרטן 33,627 ומתוכם 13,927 (41.4%) היו עדיין בחיים בסוף 2006. לגבי ארבעת הסרטנים שנמצאו קשורים לחשיפה לשואה במחקר זה, בסוף שנת 2006 היו בחיים 2,908 ניצולים שאובחנו בסרטן המעי הגס והחלחולת, 381 ניצולים שאובחנו עם סרטן ריאות, 314 ניצולים שאובחנו עם סרטן קיבה ו-15 ניצולים שאובחנו עם סרטן כבד.



הגדרות (לסעיף מסקנות)

- בתאום עם הרשות לזכויות ניצולי השואה (להלן "הרשות") הוגדרו כל ניצולי השואה כמשתייכים לשתי קבוצות.
- הקבוצה הראשונה נקראת "הקבוצה הראשונה" ואליה משתייכים בהתאם לסיכום נכי רדיפות הנאצים שבתקופת מלחמת העולם התקיימו בהם אחד מהאלה :
- א. שהה במחנה. לענין זה "מחנה" – מחנה השמדה, מחנה ריכוז, מחנה שעבדו בו בעבודת פרך, מחנה ענישה, מחנה מעבר וכו'.
- ב. שהה בגטו.
- ג. שהה באתר השמדה של האיזנגרופן או משתפי הפעולה עימם.
- ד. חי חיי סתר או הי בזהות בדויה ושהה באזור שנכבש או סופח בידי גרמניה.
- שאר נכי רדיפות הנאצים נקראים "הקבוצה השנייה".

מסקנות

1. לאחר סיכום הספרות והעיבוד של המידע הקיים ברשותנו על ניצולי השואה והארעות סרטן בהם, נמצא קשר בין סרטן המעי הגס והחלחולת וסרטן הריאה ובין ניצולי השואה. אנו ממליצים :
- א. בכל ניצול שואה (הן מהקבוצה הראשונה והן מהקבוצה השנייה), בלי תלות מה היה גילו בעת השואה, להכיר הכרה מלאה בנכות של חולי סרטן של המעי הגס והחלחולת ושל הריאות, בהם הופיעו גרורות.
- ב. בכל ניצולי השואה (הן מהקבוצה הראשונה והן מהקבוצה השנייה) שחלו בסרטן המעי הגס והחלחולת או סרטן הריאה בשנים האחרונות ואשר טרם חלפו 5 שנים מגילוי הממאירות ואשר קיבלו הקרנות /או טיפול כימותרפי משלים, לתת מחצית ההכרה בנכות. זאת עד תום חמש שנים מהאבחון או עד הופעת גרורות (שאז הם זכאים להכרה מלאה בנכות).


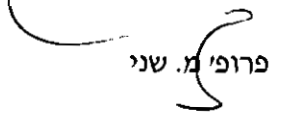


ניסוח אחרון נכון ל- 2.5.2010

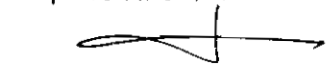
ש2207/09

ג. בכל ניצולי השואה (הן מהמעגל הראשון והן מהמעגל השני) שחלו בסרטן המעי הגס והחלחולת או סרטן הריאה ואשר בהם אין גרורות, אך יש נכות עקב הפעולה הכירורגית, כגון כריתה מסיבית של המעי הגס וסטומה או ירידה משמעותית בתפקודי ריאה – לתת הכרה מלאה בנכות.

2. לאחר עיון בנתונים, הוחלט לא להכיר בקשר בין ניצולי השואה לבין הופעת סרטן השד, (שלגביו לא נמצא קשר במחקר שערכנו והנתונים הקיימים בנושא זה בספרות המדעית סותרים). כמו כן החלטנו לא להמליץ על מתן פיצוי עבור גידולים נוספים אשר בהם לא נמצא במחקר שלנו קשר חיובי עקבי.


פרופ' ר. קטן

פרופ' מ. שני


ד"ר לורנס פרידמן

ד"ר סיגל סדצקי

ד"ר אלי שטרן



מקורות

1. מיכה לינדנשטראוס שופט (בדימ') מבקר המדינה ונציב תלונות הציבור. דוח ביקורת על הסיוע לניצולי שואה (עמ' 10 הגדרת ניצול שואה).
<http://www.mevaker.gov.il/serve/showHtml.asp?bookid=496&id=157&frompage=10&contentid=9148&parentcid=9132&bctype=1&startpage=0&direction=1&sw=1600&hw=1130&cn=%D7%9E%D7%9E%D7%A6%D7%90%D7%99%20%D7%94%D7%93%D7%95%D7%97>.
[Accessed on 11.11.2009].
2. Shasha SM. Morbidity in the concentration camps of the Third Reich. Harefuah 2004; 143 (4): 272 – 276.
3. Shasha SM. Morbidity in the ghettos during the Holocaust. Harefuah 2002; 141(4): 364 – 368.
4. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. Lancet Oncol 2001; 2(3): 133 – 140.
5. Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet 2009; 373(9669): 1083-96..
6. Verloop J, Rookus MA, van der Kooy K, van Leeuwen FE. Physical activity and breast cancer risk in women aged 20-54 years. J Natl Cancer Inst 2000; 92(2): 128-35.
7. Frisch RE, Wyshak G, Albright NL, Albright TE, Schiff I, Witschi J. Former athletes have a lower lifetime occurrence of breast cancer and cancers of the reproductive system. Adv Exp Med Biol 1992; 322: 29-39.
8. Chen CL, White E, Malone KE, Daling JR. Leisure-time physical activity in relation to breast cancer among young women (Washington, United States). Cancer Causes Control 1997; 8(1): 77-84.



9. Dirx MJM, Zeegers MPA, Dagnelie PC, van den Bogaard T, van den Brandt PA. Energy restriction and the risk of spontaneous mammary tumors in mice: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2003; 106: 766–70.
10. Stattin P, Rinaldi S, Biessy C, Stenman UH, Hallmans G. High levels of circulating insulin-like growth factor-I increase prostate cancer risk: a prospective study in a population-based nonscreened cohort . *J Clin Oncol* 2004; 22(15): 3104–3112.
11. Rinaldi S, Peeters PH, Berrino F, et al. IGF-I, IGFBP-3 and breast cancer risk in women: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Endocr Relat Cancer* 2006; 13(2): 593–60.
12. LeRoith D, Roberts CT. The insulin-like growth factor system and cancer. *Cancer Lett* 2003; 195(2): 127–137.
13. Pasternak A, Brooks PG. The long-term effects of the holocaust on the reproductive function of female survivors. *J Minim Invasive Gynecol* 2007; 14(2): 211–217.
14. Hursting SD, Lavigne JA, Berrigan D, Perkins SN, Barrett JC. Calorie Restriction, Aging, and Cancer Prevention: Mechanisms of Action and Applicability to Humans
Annual Review of Medicine 2003; 54: 131-52.
15. Elias SG, Peeters PHM, Grobbee DE, van Noord PAH. Transient caloric restriction and cancer risk (The Netherlands). *Cancer Causes Control* 2007; 18: 1–5.
16. Giovannucci E. Epidemiologic studies of folate and colorectal neoplasia: a review. *J Nutr* 2002; 132(8 Suppl): 2350S-2355S.
17. Lucas A. Programming by early nutrition: an experimental approach. *J Nutr* 1998; 128(2): 401S – 406S.
18. Okasha M, McCarron P, Gunnell D, Smith GD. Exposures in childhood, adolescence and early adulthood and breast cancer risk: a systematic review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 78(2): 223–276.



19. Kruk J, Aboul-Enein HY. Psychological stress and the risk of breast cancer: a case-control study *Cancer Detect Prev* 2004; 28(6): 399-408.
20. Vissoci Reiche EM, Vargas Nunes SO, Kaminami Morimoto H. Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol* 2004; 5: 617-625.
21. Thorndike FP, Wernicke R, Pearlman MY, Haaga DAF. Nicotine dependence, PTSD symptoms, and depression proneness among male and female smokers. *Addict Behav* 2006 ; 31(2): 223-231.
22. Jacobsen LK, Southwick SM, Kosten TR. Substance use disorders in patients with post traumatic stress disorder: a review of the literature. *Am J Psychiatry* 2001; 158(8): 1184-1190.
23. Brodsky J, Dellapergola S. Health Problems & Socioeconomic Neediness Among Jewish Shoah Survivors In Israel Myers-JDC-Brookdale Institute, JERUSALEM, APRIL 20, 2005.
24. Ukeles Associates Inc. An Estimate of the Current Distribution of Jewish Victims of Nazi Persecution. New York: International Commission on Holocaust Era Insurance Claims; 2003.
25. DellaPergola S. Review of Relevant Demographic Information on World Jewry. HESHVAN 5764. Jerusalem, Israel: International Commission on Holocaust Era Insurance Claims; 2003.
26. Keinan-Boker L, Vin-Raviv N, Liphshitz I, Linn S, Barchana M. Cancer Incidence in Israeli Jewish Survivors of World War II. *J Natl Cancer Inst* 2009 ;101 : 1-12.
27. Kang HK, Bullman TA, Macfarlane GJ, Gray GC. Mortality among US and UK veterans of the Persian Gulf War: a review. *Occup Environ Med* 2002; 59(12): 794-9.
28. Joffe C, Brodaty H, Luscombe G, Ehrlich F. The Sydney Holocaust Study: Posttraumatic Stress Disorder and Other Psychosocial Morbidity in an Aged Community Sample. *Journal of Traumatic Stress* 2003; 16(1): 39-47.



29. Sharon A, Levav I, Brodsky J, Shemesh AA, Kohn R. Psychiatric disorders and other health dimensions among Holocaust survivors 6 decades later. *The British Journal of Psychiatry* 2009; 195: 331–335.
30. Stessman J, Cohen A, Hammerman-Rozenberg R, Bursztyn M, Azoulay D, Maaravi Y, Jacobs JM. Holocaust Survivors in Old Age: The Jerusalem Longitudinal Study. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 470–477.
31. Shmotkin D, Blumstein T, Modan B. Tracing Long-Term Effects of Early Trauma: A Broad-Scope View of Holocaust Survivors in Late Life *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2003; 71(2): 223–234.
32. Collins C, Burazeri G, Gofin J, Kark JD. Health status and mortality in Holocaust survivors living in Jerusalem 40 – 50 years later. *J Trauma Stress* 2004; 17(5): 403–411.
33. Koupil I, Plavinskaja S, Parfenova N, Shestov DB, Danziger PD, Vågerö D. Cancer mortality in women and men who survived the siege of Leningrad (1941–1944). *Int J Cancer* 2009; 124: 1416–1421.
34. Elias SG, Peeters PHM, Grobbee DE, van Noord PAH. Breast cancer risk after caloric restriction during the 1944-1945 Dutch Famine. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 539-46.
35. Painter RC, De Rooij SR, Bossuyt PMM, Osmond C, Barker DJP, Bleker OP, Roseboom TJ. A possible link between prenatal exposure to famine and breast cancer: a preliminary study. *Am J Hum Biol* 2006; 18: 853–6.
36. Vatten LJ, Kvinnsland S. Body height and risk of breast cancer. A prospective study of 23,831 Norwegian women. *Br J Cancer* 1990; 61: 881–5.
37. Robsahm TE, Tretli S. Breast cancer incidence in food- vs non-food producing areas in Norway: possible beneficial effects of World War II. *Br J Cancer* 2002; 86: 362–6.



38. Nilsen TI, Vatten LJ. Adult height and risk of breast cancer: a possible effect of early nutrition. *Br J Cancer* 2001; 85: 959-61.
39. Fentiman IS, Allen DS, Ellison GTH. The impact of the occupation of Guernsey 1940-1945 on breast cancer risk factors and incidence. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 937-43.
40. Michels KB, Ekblom A. Caloric restriction and incidence of breast. *JAMA* 2004; 291: 1226-30.
41. Svensson E, Møller B, Tretli S, Barlow L, Engholm G, Pukkala E, Rahu M, Tryggvadóttir L, Langmark F, Grotmol T. Early life events and later risk of colorectal cancer: age-period-cohort modelling in the Nordic countries and Estonia. *Cancer Causes Control* 2005; 16(3): 215-23.
42. Dirx MJ, van den Brandt PA, Goldbohm RA, Lumey LH. Energy restriction early in life and colon carcinoma risk: results of The Netherlands Cohort Study after 7.3 years of follow-up. *Cancer* 2003; 97: 46-55.
43. Dirx MJ, van den Brandt PA, Goldbohm RA, Lumey LH. Energy restriction in childhood and adolescence and risk of prostate cancer: results from the Netherlands Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 530-7.
44. Bergelt C, Prescott E, Grønbaek M, Koch U, Johansen C. Stressful life events and cancer risk. *Br J Cancer* 2006; 95(11): 1579-81.
45. Garssen B. Psychological factors and cancer development: evidence after 30 years of research. *Clinical Psychology Review* 2004; 24: 315-338.
46. Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychological Bulletin* 2004; 130(4):601-630.
47. Boscarino JA. Posttraumatic stress disorder and mortality among U.S. Army veterans 30 years after military service. *Ann Epidemiol* 2006; 16: 248-256.
48. Li J, Johansen C, Hansen D, Olsen J. Cancer incidence in parents who lost a child: a nationwide study in Denmark. *Cancer* 2002; 95(10): 2237-42.



49. Duijts SF, Zeegers MP, Borne BV. The association between stressful life events and breast cancer risk: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2003; 107(6): 1023-9.
50. Chida Y, Hamer M, Wardle J, Steptoe A. Do stress-related psychosocial factors contribute to cancer incidence and survival? *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5(8): 466-75.
51. Dalton SO, Boesen EH, Ross L, Schapiro IR, Johansen C. Mind and cancer do psychological factors cause cancer? *Eur J Cancer* 2002; 38(10): 1313-23.
52. Michael YL, Carlson NE, Chlebowski RT, Aickin M, Weihs KL, Ockene JK, Bowen DJ, Ritenbaugh C. Influence of stressors on breast cancer incidence in the Women's Health Initiative. *Health Psychol* 2009; 28(2): 137-46.
53. Protheroe D, Turvey K, Horgan K, Benson E, Bowers D, House A. Stressful life events and difficulties and onset of breast cancer: case-control study. *BMJ* 1999; 319(7216): 1027-30.
54. Chen CC, David AS, Nunnerley H, Michell M, Dawson JL, Berry H, Dobbs J, Fahy T. Adverse life events and breast cancer: case-control study. *BMJ* 1995; 311(7019): 1527-30.
55. Lillberg K, Verkasalo PK, Kaprio J, Teppo L, Helenius H, Koskenvuo M. Stressful Life Events and Risk of Breast Cancer in 10,808 Women: A Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2003; 157(5): 415-23.
56. Peled R, Carmil D, Siboni-Samocho O, Shoham-Vardi I. Breast cancer, psychological distress and life events among young women. *BMC Cancer* 2008; 8: 245-50.
57. Nielsen NR, Zhang ZF, Kristensen TS, Netterstrøm B, Schnohr P, Grønbaek M. Self reported stress and risk of breast cancer: prospective cohort study. *BMJ* 2005; 331: 548-52.
58. Nielsen NR, Kristensen TS, Strandberg-Larsen K, Zhang ZF, Schnohr P, Grønbaek M.
Perceived stress and risk of colorectal cancer in men and women: a prospective cohort study. *J Intern Med* 2008; 263(2): 192-202.



59. Courtney JG, Longnecker M, Theorell T, Gerhardsson de Verdier M. Stressful life events and the risk of colorectal cancer. *Epidemiology* 1993; 4(5): 407-14.
60. Kojima M, Wakai K, Tokudome S, Tamakoshi K, Toyoshima H, Watanabe Y, Hayakawa N, Suzuki K, Hashimoto S, Kawado M, Suzuki S, Ito Y, Tamakoshi A; JACC Study Group. Perceived psychologic stress and colorectal cancer mortality: findings from the Japan Collaborative Cohort Study. *Psychosom Med* 2005; 67(1): 72-7.
61. Metcalfe C, Davey Smith G, Macleod J, Hart C. The role of self-reported stress in the development of breast cancer and prostate cancer: a prospective cohort study of employed males and females with 30 years of follow-up. *Eur J Cancer* 2007; 43(6): 1060-5.
62. Scherg H, Blohmke M. Associations between selected life events and cancer. *Behav Med* 1988; 14(3): 119-24.