

סרטון

MEDICINE

כתב עת רפואי בנושא סרטון | יולי-אוגוסט 2008 | גיליון מס' 8

A Publication of The MEDICAL Group

ניתוחים לאחר
טיפול מערכתי
מקדים

גידול של תאי מרקל

אנמיה בחולי סרטן

חידושים בתחום דימות השד

נויטרופניה וזיהומים
בחולי סרטן





דבר העורך

קוראים יקרים,

"בשנים האחרונות אנו עדים לפיתוח תרופות חדשות, טיפולים ביולוגיים וטיפולי מטרות.

עד כה, לא הניבו הטיפולים הללו תוצאות מרחיקות לכת ולא החליפו את הטיפול הכימי הסטנדרטי. עדיין קיים צורך להמשיך לחקור כדי למצוא את קבוצות תתי האוכלוסיה, אשר תוכלנה ליהנות יותר מטיפולים אלו" כותבת ד"ר מיה גוטפריד בכתבה על טיפולים ביולוגיים חדשים בסרטן הריאה. כתבות נוספות בגליון זה המסקרות חידושים, עוסקות בהרחבת החיסון לסרטן צוואר הרחם עד גיל 45, בטיפול במלנומה על ידי מולקולת Anti - CTLA-4 ובתחום דימות השד, כאשר הפיתוחים האחרונים בתחום זה מהווים מהפיכה, בהיותם משפרים מאד את האפשרות לגילוי מוקדם של המחלה. כתבה נוספת על סרטן השד עוסקת בתפקידו של הכידורג בצוות המטפל בסרטן השד וביתרונות הניתוחים לאחר טיפול מערכתי מקדים.

התייחסנו בגליון זה גם לתחלואה משנית בחולים אונקולוגיים: אנמיה, המהווה סימפטום שכיח בחולי סרטן וניטרופניה וזיהומים המתפתחים כתוצאה מקבלת טיפול כימותרפי.

סקירות נוספות עוסקות באבחון וטיפול בגידולים נירואנדוקריניים וכן באבחון וטיפול בגידול של תאי מרקל.

נסיים, כהרגלנו, בזרקור המופנה אל אחד המרכזים האונקולוגיים בארץ והפעם: המכון האונקולוגי במרכז הרפואי לגליל המערבי - נהריה.

נשמח לקבל את הערותיכם והארותיכם לגליון זה, לכתובת

rinat@themedical.co.il

בברכה,

פרופ' אברהם קוטן,

מנהל המערך האונקולוגי בקריה הרפואית רמב"ם

מו"ל: פורום מדיה בע"מ

מנכ"ל: שלמה בראנו

עורכת: רינת אלוני

עורך מדעי: פרופ' אברהם קוטן

עיצוב גרפי: מאיה בן דוד

משתתפים: ד"ר יעקב שכטר, רונית עובדיה, נורית שניידר, ד"ר גל יום-טוב, פרופ' אייל פניג, פרופ' יעקב בורנשטיין, שירה נהיר אייזן, ד"ר מיכאל קורץ, ד"ר ורד כץ-שניר, ד"ר זהבה גלימדי, ד"ר מיה גוטפריד, ד"ר אשר שלמון

סמנכ"ל: רונית בראנו

מנהלת הפקה: מגי ליצי

מנהלת שיווק ומכירות: דנית אור

מחלקת כנסים: יעל קורח, תמר בקר

פורום מדיה בע"מ

רחוב הברזל 34 תל אביב

טל. 03-7650500 פקס. 03-6493667

כתובת למשלוח דואר:

ת.ד. 53378 תל אביב 61534

אין המערכת מתחייבת להחזיר כתבי יד

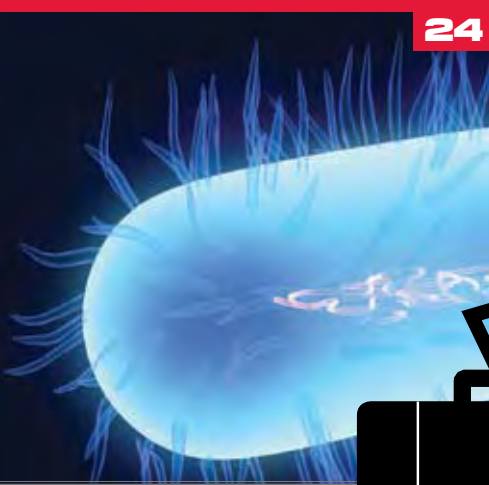
כל הזכויות שמורות לפורום מדיה בע"מ

אין להעתיק, לשכפל, לצלם, לתרגם ולאחסן במאגר מידע או להפיץ מגוון זה או קטעים ממנו בשום צורה ובשום אמצעי, אלקטרוני, אופטי או מכני ללא אישור בכתב מהמוציא לאור. כל המידע, הנתונים והדעות הכלולים במגוון הנג לאינפורמציה בלבד ואין לראות בהם המלצה או יעוץ לקורא, בין באופן כללי ובין באופן אישי לצורך מתן טיפול רפואי. הכתבות המוגשות מטעם הרופאים מייצגות את דעתם בלבד והנם באחריותם המלאה. בכל מקרה יש להוועץ לפני מתן הטיפול. הפרסום במגוון הנג באחריות המפרסמים בלבד ואין המערכת אחראית על תוכן המודעות ועיצובן.

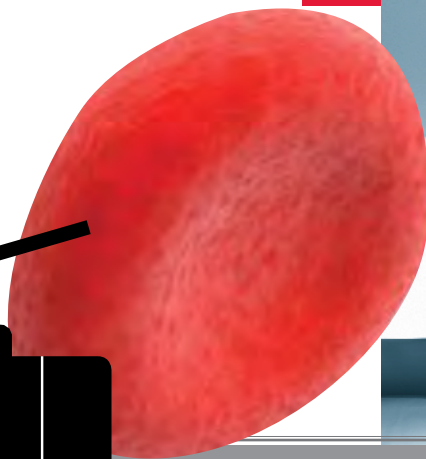
אם ברצונך להסיר את שמך ממאגר ההפצה אנא שלח את פרשך, כלל כתובת, לפקס: 03-6493667

ט.ל.ח.

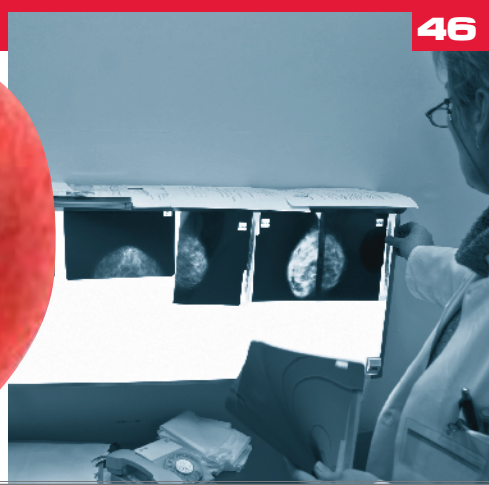
6	אנמיה בחולי-סרטן הגורמים לאנמיה, סוגי האנמיות השונים ואפשרויות הטיפול ד"ר גל יום-טוב
12	ניתוחים לאחר טיפול מערכתי מקדים היתרונות החשובים של טיפול מערכתי מקדים בסרטן השד ד"ר מיכאל קורץ, ד"ר ורד כץ-שניר
15	צעיר ועצמאי על המכון האונקולוגי בביה"ח לגליל המערבי-נהריה שירה נהיר איזן
18	נדיר ואלים האבחנה והטיפול בגידול של תאי מרקל פרופ' אייל פניג
20	הטיפול במלנומה על ידי Anti-CTLA-4 שימוש באימונותרפיה לטיפול בחולים עם שאת ממאירה ד"ר יעקב שכטר
22	חיסון חדש לסרטן צוואר הרחם על מערכת האדג'ובנט של החיסון Cervarix פרופ' יעקב בורנשטיין
26	גידולים נירואנדוקריניים חידושים באיבחון ובטיפול ד"ר אשר שלמון
30	שיפור מסויים אך לא מספק טיפולים ביולוגים חדשים בסרטן הריאה ד"ר מיה גוטפריד
35	חידושים וכיוונים עתידיים בדימות השד החידושים האחרונים והעתידיים בתחום דימות השד מסייעים באבחון המוקדם של המחלה ד"ר זהבה גלימידי
40	נויטרופניה חיהומים בחולי סרטן התערבות המבוססת על עובדות רונית עובדיה, נורית שניידר
46	מחקרים וידעות



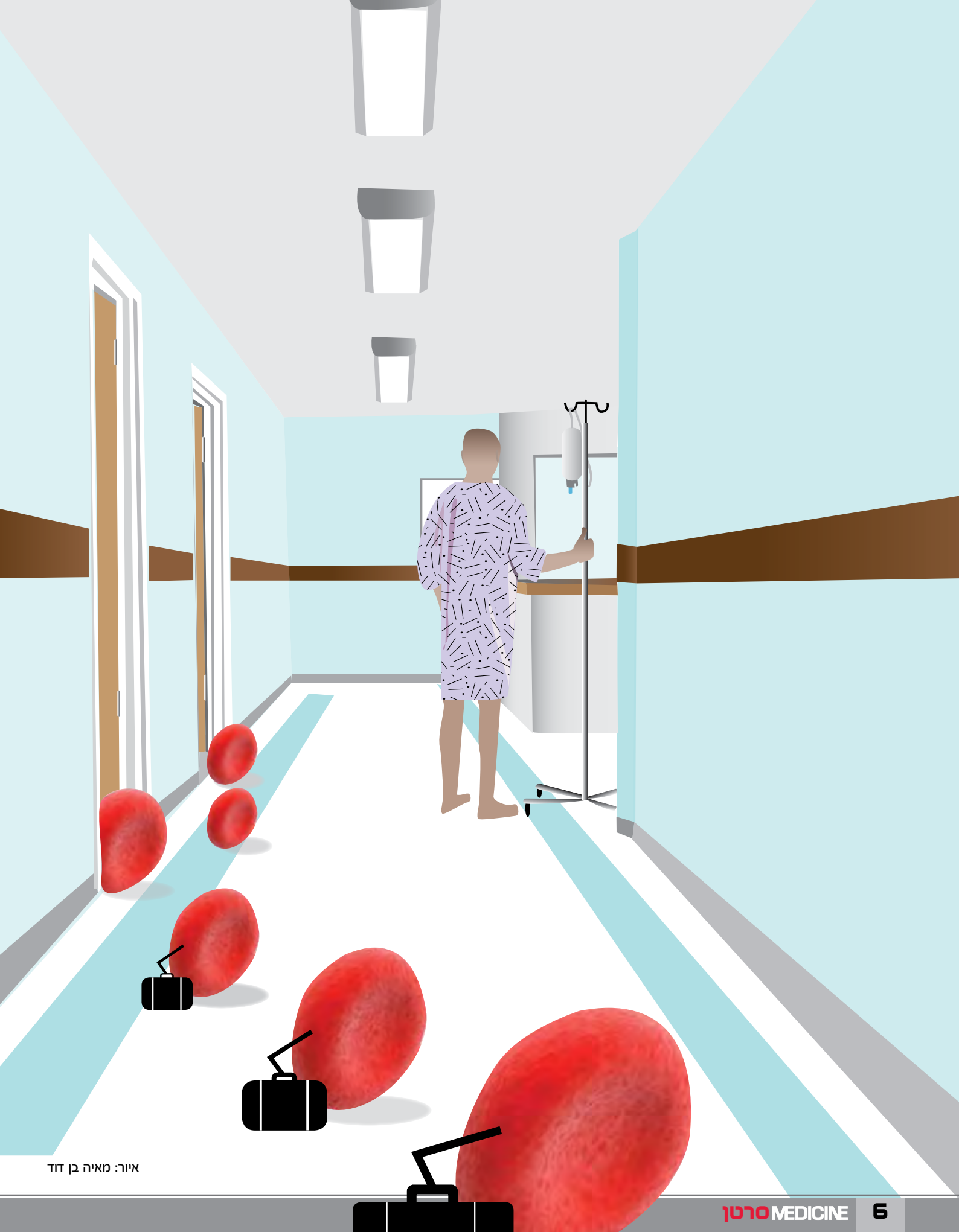
24



6



46



איור: מאיה בן דוד

אנמיה בחולי סרטן

הגורמים לאנמיה, סוגי האנמיות השונים ואפשרויות הטיפול

ד"ר גל יום-טוב

אנמיה מוגדרת כידידה בריכוז המוגלובין, המטוקריט או מספר כדוריות-דם-אדומות (תד"א) בדם, ביחס לערכי נורמה. לפי הגדרה זו כ-40 אחוז מהלוקים בסרטן יהיו אנמיים כבר בגילוי מחלתם¹ ורובם יהיו אנמיה במהלך הטיפול במחלתם. תשישות היא אחד הסימפטומים השכיחים בחולים הסובלים מאנמיה, באנמיה; בהתאמה, תשישות היא גם הסימפטום השכיח ביותר בחולי סרטן² ומדווחת בכשלושה רבעים מכלל הלוקים במחלה. סימפטום זה שכיח בהרבה מהסימפטומים האחרים הקשורים במחלה ומזוהים בציבור הרחב כמאפיינים סרטן, כגון כאב (שכיחות של כ-20 אחוז), או בחילה (שדווחה בכמחצית מהחולים). מתוך נתונים אלה, עולה שטיפול באנמיה המלווה סרטן יכול לשפר באופן מהותי את איכות החיים של הלוקים במחלה זו. בניגוד לסברה הרווחת, אנמיה אינה רק נחלתם של הסובלים מסרטן המטולוגי; למרות תוצאות שהתפרסמו לא מכבר³ ולפיהן אנמיה שכיחה מאוד בחולי מיאלומה נפוצה (85 אחוז) ובלימפומה שאינה ממין הודג'קין (78 אחוז), הרי שגם בגידולים סולידיים אנמיה היא ממצא שכיח ושכיחותה מגיעה עד כ-80 אחוז (!) בחולות הסובלות מסרטן גינקולוגי ועד כ-60 אחוז בחולות הסובלות מסרטן השד⁴. כמו כן, ניתן לזהות אנמיה בכ-37 אחוז מחולי סרטן הריאות כבר בזיהוי המחלה ושכיחותה עולה עד 50 אחוז בחולים אלה במהלך הטיפול במחלתם⁵. אנמיה אף שכיחה בלמעלה מ-50 אחוז מהילדים המאובחנים כלוקים בליקמיה חריפה⁶.

הסיבות לאנמיה בחולי סרטן

לפי ה-NCCN (National Comprehensive Cancer Network) יש לחלק את האטיולוגיה לאנמיה בחולי סרטן לשלוש קבוצות מרכזיות:⁷

- אנמיה הנובעת ישירות מהסרטן (Cancer Related Anemia).
- אנמיה הנובעת מטיפול כימותרפי מאלוסופרסיבי (Myelosuppressive).
- אנמיה שאינה נובעת ישירות מהסרטן או

הכימותרפיה (דימום, המוליזה, חסרים-תזונתיים, מורשת, איס"ק כליות, חסר-ברזל, קרינה בלבד). למרות החלוקה החדה, ישנם מקרים רבים בהם הסרטן עצמו הוא שגורם לאנמיה מהסוג השלישי, כפי שיפורט בהמשך.

אנמיה הנובעת ישירות מהמחלה הכמארת

"תפיסת מוח-העצם" - myelophthisis. הכוונה היא לתפיסת חלל מוח-העצם על-ידי תאים שאינם המטופואטיים, לייפת (פיברוזיס) או תאים פתולוגיים⁸ ובכך נגרמת הפרעה בייצור תאי-הדם התקינים. מצב זה שכיח במיוחד במחלות מיאלופרוליפרטיביות כגון Essential Thrombocythosis, Myeloid metaplasia with myelophibrosis. מצב זה מהווה את אחת הפרונטציות השכיחות במיאלומה נפוצה⁹ ובליקמיה חדה. בנוסף, מצב זה אינו נדיר כלל בסוגי סרטן סולידי, בעיקר אלה הנוטים לשלוח גרורות לעצמות כגון סרטן השד והערמונית⁸, אך תואר גם בסוגים רבים אחרים כגון סרטן הלבכל ומלנומה¹⁰ ואפילו במקרים נדירים בסרטן המעי הגס¹¹. למצב זה תמונה מאפיינת במשטח דם היקפי - שינויים ליק-אריטרובלאסטיים. הטיפול במקרים אלה מבוסס בדרך כלל על טיפול במחלה הממארת עצמה⁸ ועירוי-דם לפי הצורך⁷ - יפורט בהמשך.

"ייצור דם בלתי יעיל" - Ineffective erythropoiesis הוא מצב המוכר היטב מהמוגלובינופתיות למינן כגון Thalassemia, ובמצב זה תאים אריתרואידים צעירים נהרסים אורם במוח העצם. תהליך זה הוא ככל הנראה אחד המרכזיים בפיתוח האנמיה בתסמונת המיאלודיספלזסטית (MDS-Myelodysplastic syndrome), ויש עדויות לכך שאחד המנגנונים העיקריים במצב זה הוא הרס עצמי (apoptosis) מוגבר¹²⁻¹³.

חוסר ברזל פונקציונאלי - Functional iron deficiency הוא מצב בו מאגרי הברזל במוח העצם והכבד אינם חסרים ברזל, אולם ברזל זה אינו מועבר היטב בורם הדם, ואינו יכול להיות

מנוצל ליצור המוגלובין; במצב זה רמות ferritin גבוהות, בה בשעה שרמת הברזל בסרום, רמת הטרנספרינ וריווי הטרנספרינ נמוכות¹⁴. כיום, אנו יודעים שמצב זה (שהוא הביטוי המנגנוני לאנמיה של מחלה כרונית) מתווך על ידי הורמון הקרוי Hcpidin, המופרש מהכבד בתגובה לגירויים שונים, וגורם לירידה של ספיגת הברזל מהמעיים, יחד עם כלילת הברזל במקרופאגים במוח העצם¹⁵. הנוכחות של סוג זה של אנמיה בחולי סרטן, המתווך ככל הנראה על-ידי הפרשת IL-6 מגידולים סולידיים, או בנוכחותם, נחקר ותועד לאחרונה¹⁶.

אנמיה הנובעת מטיפול כימותרפי המדכא את מוח-העצם (Myelosuppressive)

תרופות כימותרפיות ניתנות לעיתים כתרופה בודדת, אך בחלק גדול מהמקרים כמשלב תרופתי. תרופות מקבוצת ה-Pyrimidine analogs ובעיקר Cytarabine נחשבות למדכאות מוח-עצם באופן פוטנטי במיוחד, וגורמות לאנמיה בשימוש בכמעט 100 אחוז מהמקרים, תרופות מקבוצת ה-Alkylating Agents גם הן גורמות לדיכוי מהותי במוח-העצם, אולם Cyclophosphamide, לדוגמא, גורמת בדרך כלל ליותר Neutropenia מאשר לאנמיה, בעוד ששימוש ב-Busulphan גורם לאנמיה בכ-100 אחוז מהמקרים. גם התרופות מקבוצת ה-Antracyclins כדוגמת ה-Adriamycin גורמות לאנמיה בלמעלה מ-50 אחוז מהמקרים וכך גם התרופות מקבוצת הפלטינים (דוגמת Cisplatin ו-Oxaloplatin) וכן ה-TeXans כדוגמת ה-Paclitaxel (taxol), אם כי בדרך כלל באורח תלוי מינן. אפילו תרופות הניתנות פומית דוגמת ה-Purine analogs Mercaptopurine ה-6 יכולות לגרום לדיכוי מוח-העצם ולעיתים לאנמיה¹⁷. תרופות ממשפחת האנטיביוטיקה כגון Vinca Alkaloids, או Bleomycin אינן גורמות לאנמיה ברוב המקרים. הרוב הגדול של חולי הסרטן המטופלים בכימותרפיה, מטופלים בתרופה אחת לפחות היכולה לגרום לאנמיה, במנגנון של דיכוי מוח-העצם.

אנמיה שאינה נובעת ישירות מהסרטן או מהכימותרפיה

דימום - דימום רקטלי הוא תלונה שכיחה במיוחד באוכלוסייה עד כדי כך שכ-25 אחוז מהחולים זוכרים אירוע של דימום כזה בשנה החולפת¹⁸. סרטן הקולון מתגלה בכ-11 אחוז מהחולים בני למעלה מ-40 שנים, המדווחים על שינוי בתבנית דימום רקטלי¹⁹. באחת מכל 2,400 נשים הפונות לנכח דימום ואינאלי לאחר קיום יחסי-מין יתגלה סרטן של צוואר הרחם²⁰. במחקר חתך שבדק נשים עם סרטן הרחם או צוואר הרחם, התגלה ש-37 אחוז מהנשים הללו סובלות מדימום ואינאלי ולכ-22 אחוז מאוכלוסיית המחקר יש אנמיה²¹. בסוגי הסרטן שהוזכרו לעיל הדימום נובע ישירות מהרקמה בה מעורב הסרטן; אולם יש הדימום משני להפרעת-קרישה המתלווה לסרטן כגון DIC בחולים של סרטן-הערימונית²².

המוליזה - תמס דם; המוליזה אימונית (Coomb's positive hemolytic anemia) שכיחה למדי במחלות לימפופרוליפרטיביות כגון Chronic Lymphocytic Leukemia²³, אולם תוארה במקרים נדירים יותר גם בסרטנים סולידיים²⁴. המוליזה מיקרואנגיופתית כגון Hemolytic Uremic Syndrome תוארה בעיקר בחולים עם סוגים מסוימים של סרטנים סולידיים כגון סרטן הקיבה, או סרטנים גניקולוגיים, במקרים של גרורות ממושטות, או בקשר לטיפולים כימותרפיים מסוימים כגון Gemcytabine²⁵⁻²⁷.

מצבי חסר - מצבים אלה אינם נדירים כלל בחולי-סרטן: חוסר בחומצה פולית נמצא כקשור בסיכון-יתר לפתח סרטן-השד בנשים הצורכות אלכוהול²⁸ וחוסר בוויטמין B12 נמצא כמעלה סיכון לפיתוח סרטן-השד בנשים אחרי חדלון-אורח (פוסט מנפאוזה)²⁹. מחקר קוהורט גדול מצא קשר מובהק בין אנמיה ממארת (חוסר ויטמין B12) לפיתוח סרטן של הקיבה וקשר חלש יותר לסרטנים אחרים של מערכת העיכול³⁰. חוסר של ויטמין B12 נמצא בכ-13 אחוז מחולי ממאירויות של תאי פלסמה (כגון מיאלומה) במחקר רטרוספקטיבי³¹ וחוסר סמוי של חומצה-פולית נרמז ב-28 אחוז מהחולים הפאליאטיביים, שרובם חולי סרטן³². חוסר ברזל הוא מצב שכיח במיוחד בחולי סרטן הקולון (עד 60 אחוז מהם) לפי מחקר שפורסם לאחרונה³³.

הטיפול באנמיה בחולי סרטן

בהתאם לאינפורמציה שניתנה להלן, השכיחות הגבוהה של אנמיה בסרטן והעובדה שאנמיה פוגעת באיכות החיים של חולי-סרטן, אין זה מפתיע כלל שמספר ארגונים חשובים בעולם הוציאו קווים מנחים לטיפול באנמיה בחולי סרטן. עד שנות התשעים של המאה העשרים,

הטיפול באנמיה בחולי-סרטן היה בעיקר עירוי מוצרי-דם. בתקופה זו, החל השימוש ב Erythropoiesis stimulating agents - שאז נקראו Epoetins או פשוט Erythropoietins, תחילה בקרב חולי דיאליזה ואיס"ק כליות ובהמשך בחולי סרטן. כיום, משווקים בישראל שלושה תכשירים מסוג ESAs (erythropoiesis stimulating agents): Erythropoetin-α או Eprex®; משווק על-ידי Janssen-Cilag; Erythropoetin-β או Recormon®, משווק על-ידי Roche; Darbopoetin-α או Aranesp®/sureclix משווק על-ידי Megapharm. מאמר סיכום³⁴, המתווה גם קווים מנחים בשימוש ב-ESAs, מפרט גם את היתרונות של שימוש ב-ESAs על פני מוצרי-דם:

- נוחות השימוש, ניתן לטפל אמבולטורית מחוץ לכותלי בי"ח.
- מתקבלת עלייה יציבה וממושכת ברמת ההמוגלובין.
- אין סיכון של זיהום, המוליזה או תגובת אלרגיות קשות בדרך-כלל.
- לא ייווצרו נוגדנים כנגד מוצרי-דם בעתיד.

מאידך, ראוי לזכור שמנת Packed cells תגרום בדרך כלל לעלייה מיידית ברמת ההמוגלובין, בעוד ב-ESAs גורמים לעלייה כזו בטווח של מספר שבועות. כמו כן, הופיעו דיווחים על סיכונים בשימוש ב-ESAs בחולי סרטן: מאמר שבדק אחזקה של חולי סרטן מעל רמת המוגלובין של 12gr/dL הופסק טרם זמנו, לנוכח תמותה עודפת בקבוצה שטופלה ב-ESAs³⁵. מאמר חדש יותר אף הוא מצא נטייה להישרדות פחותה בחולי סרטן-ריאות שטופלו באריתרופואטין³⁶. מאידך, במטה אנאליזה שערכנה זה לא מכבר, שבה נסקרו מאמרים עם סך כולל של 9,353 חולים, לא נמצא הבדל הישרדותי בין מי שקיבלו ESAs לבין השאר³⁷. אותו מאמר גם מוכיח באופן נחרץ את העובדה שטיפול ב-ESAs בחולי סרטן עם אנמיה, מוריד באופן מובהק את צריכת מנות-הדם ומשפר את התגובה ההמטולוגית. אולם המחיר הוא עלייה בשכיחות מאורעות טרמוביאובוליים במי שטופלו ב-ESAs³⁷.

כלל הנתונים שהצטברו ממחקרים אלה ואחרים מביאים את מנהל התרופות האמריקאי (FDA) להוציא הנחיות לגבי השימוש ב-ESAs³⁸ והן נחצות למדי:

- ESAs מקצרים את ההישרדות, או את הזמן להתקדמות הגידול בסוגי סרטן שונים.
- סיכון זה לא נשלל גם אם מטפלים ב-ESAs מתוך כוונה לרמת המוגלובין קטנה מ-12gr/dL.
- יש להשתמש במנות נמוכות של ESAs ולא לעבור את הגבול של רמת המוגלובין 12gr/dL.

- יש לדרת במינון ESAs ב-25 אחוז כאשר מגיעים לרמת המוגלובין הדרושה למנוע עירויי
- יש לעצור מתן ESAs כאשר רמת המוגלובין עולה על 12gr/dL.
- יש להתחיל מחדש ESAs במינון נמוך ב-25 אחוז, כאשר רמת המוגלובין מתקרבת לצורך בעירוי-דם.
- השימוש ב-ESAs הוא לאנמיה הנגרמת מהטיפול הכימותרפי בלבד.
- יש להפסיק שימוש ב-ESAs עם סיום הטיפול הכימותרפי.
- לא הודגם יתרון במחקרים מבוקרים לשימוש ב-ESAs בחולי סרטן מבחינת תסמיני האנמיה, חולשה, איכות חיים, והרגשה טובה.
- ניתן לתקוף לפחות את הסעיף האחרון בטענה שאכן היו מחקרים שבדקו איכות חיים בחולי סרטן שקיבלו ESAs³⁹⁻⁴⁰ ומצאו שישנו יתרון מובהק במדידת איכות החיים בסולם סודר, אולם המדובר, באופן ברור, ביוזמתה ובמימונה של חברת-תרופות.
- לנוכח הסיכונים והיתרונות שנמנו להלן, פרסמו לאחרונה שלושה ארגונים גדולים קווים מנחים לטיפול באנמיה. בארה"ב, פרסם ה-ASCO (American Society of Clinical Oncology) מסמך משותף עם ה-ASH (American Society of Hematology)⁴¹; הארגון האירופאי לטיפול בסרטן EORTC פרסם קווים מנחים משלו⁴²; ולאחרונה פרסם הארגון הלאומי לסרטן בארה"ב, ה-NCCN, את המלצותיו לטיפול באנמיה בחולי סרטן⁷.

המלצות NCCN לטיפול באנמיה בחולי סרטן

ההמלצות הן בצורה של אלגוריתם, עם צמתי שאלות, והמשך ניהול המקרה בהתאם לתשובה: כאשר מזוהה שחולה סרטן סובל מאנמיה (Hb<11gr/dL) יש לזהות האם זו:

- א. אנמיה הנובעת ישירות מהסרטן
- ב. אנמיה הנובעת מהטיפול הכימותרפי
- ג. אנמיה הנובעת מגורם אחר

אנמיה הנובעת ישירות מהסרטן

יש להבדיל בין סוגי הגידולים: אם מדובר בגידול סולידי, הטיפול הוא בעירוי-דם בהתאם לנהלים המקובלים במוסד הרפואי; אין אינדיקציה לשימוש ב-ESA. מאידך, אם מדובר בסרטן המטולוגי (לימפומה, ליקמיה, מיאלומה, וכו'), יש לטפל במחלה הבסיסית, תוך שימוש בעירויים לפי הצורך ואין המלצה חד משמעית כיצד יש לנהוג לגבי ESA, פרט לסינדרום מיאלודיספלסטי (MDS) שם ההמלצה לטפל ב-ESA במידה ורמת אריתרופואטין היא פחות מ-500mU/ml והאנמיה הינה סימפטומטית⁴³.

התשישות הקשורה בחלק גדול מהמקרים לאנמיה הזו, היא הסימפטום השכיח בחולי-סרטן. אנמיה בחולי סרטן יכולה לנבוע מסיבות הקשורות בגידול עצמו, בטיפול הכימותרפי, או מתחלואה נלווית. הטיפול באנמיה בחולי-סרטן תלוי באטיולוגיה. הטיפול ב- Erythropoiesis stimulating agents מומלץ רק במקרים בהם האנמיה משנית לטיפול הכימותרפי (פרט ל-MDS), שכן יש סיכון בטיפול זה במקרים אחרים.

הערכת הסיכון היא גבוהה - יש לשקול טיפול ב-ESA, אחרי הסבר לחולה. במקביל לטיפול ב-ESA, יש לטפל בתכשירי ברזל בחולים שלהם רמת Ferritin קטנה מ-100, או ריווי טרנספריין קטן מ-20 אחוז.

אנמיה שאינה מהסרטן או מהטיפול הכימי
יש למצוא את הסיבה - לבצע הערכה לחסרי-ויטמינים (B12, חומצה פולית), חסר ברזל, המוליזה, איס"ק כליות - ולטפל בהתאם.

לסיכום: אנמיה היא מצב שכיח בחולים הלוקים בסרטן, בין אם הינו סרטן המטולוגי או סולידי.

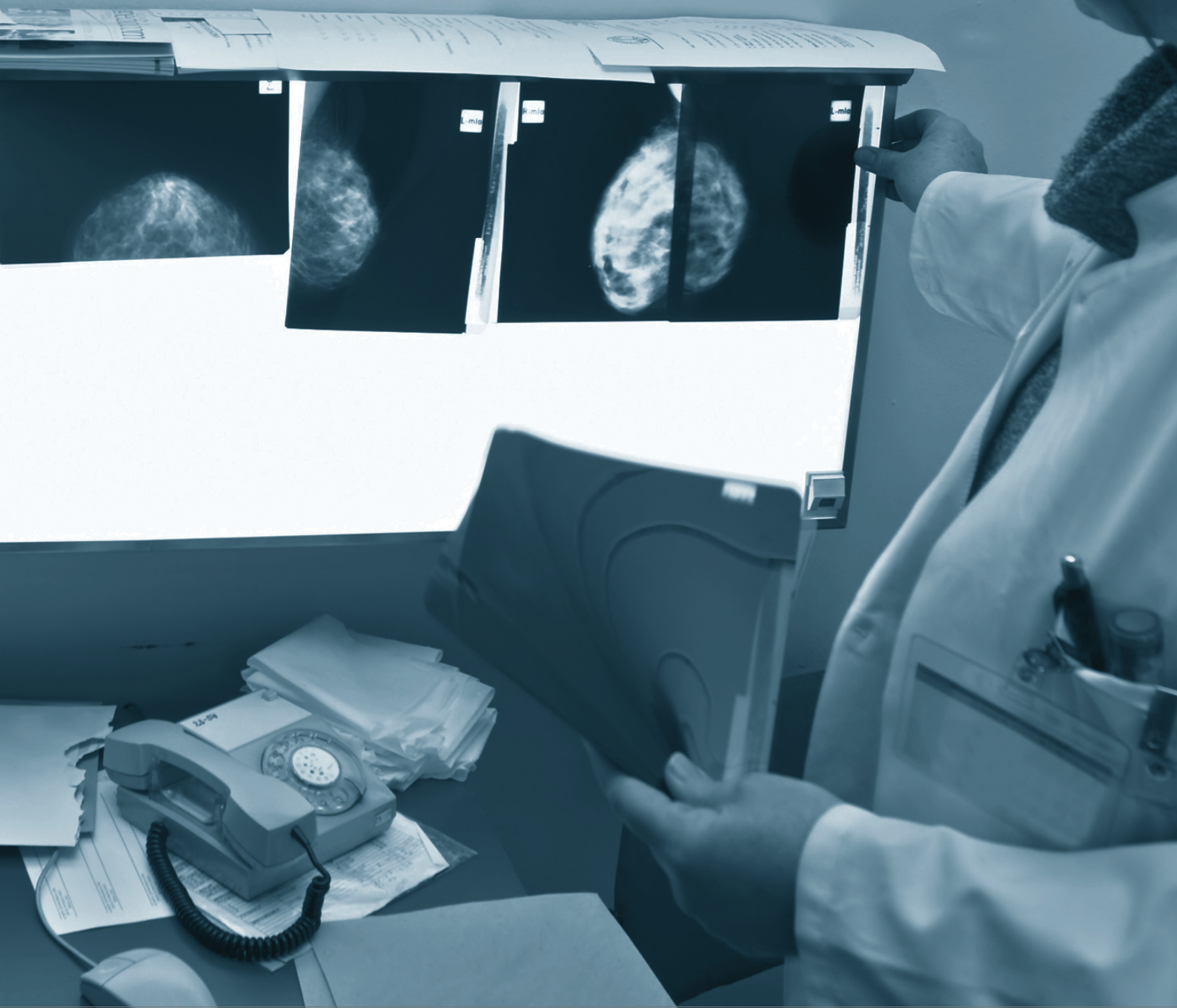
אנמיה הנובעת מהטיפול הכימותרפי יש להעריך את מידת הסיכון - האם האנמיה היא קלה (Hb 10-11mg/dl), מתונה (8-10mg/dl) או קשה (<8mg/dl), האם האנמיה סימפטומטית והאם ישנה מחלת-רקע לבבית, נשימתית או מוחית. במידה ויש צורך בתיקון מיידי לאנמיה, יש לטפל בעירוי-דם. באנמיה סימפטומטית (עם תסמינים) יש לשקול מתן ESA, אחרי הסבר לחולה. אם האנמיה אינה סימפטומטית יש לשקול מה הסיכוי שתהפוך לסימפטומטית לפי מדדי סיכון - עירוי-דם בחצי שנה אחרונה, טיפול כימותרפי או קרינת קודם, המשך והאינטנסיביות של הטיפול הכימי הנוכחי והאם לחולה יש מחלת-רקע כפי שפורט קודם. אם

ד"ר גל יום-טוב, המטולוג, מרכז רפואי נגב, מכבי שירותי בריאות, באר שבע

רשימת מקורות

- Ludwig H, Van Belle S et al The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. Eur J Cancer. 2004 Oct;40(15):2293-306.
- Gregory A, Curt, William Breitbart et al Impact of Cancer-Related Fatigue on the Lives of Patients: New Findings from the Fatigue Coalition. The Oncologist, Vol. 5, No. 5, 353-360, October 2000
- Gunnar Birgegård, Pere Gascón, and Heinz Ludwig Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European CANCER ANAEMIA SURVEY Eur J Haematol. 2006 November; 77(5): 378-386
- Peter Barrett-Lee, Carsten Bokemeyer et al Management of Cancer-Related Anemia in Patients with Breast or Gynecologic Cancer: New Insights Based on Results from the European Cancer Anaemia Survey The Oncologist, Vol. 10, No. 9, 743-757, October 2005
- Kosmidis P, Krzakowski M et al Anemia profiles in patients with lung cancer: what have we learned from the European Cancer Anaemia Survey (ECAS)? : Lung Cancer. 2005 Dec;50(3):401-12
- Hellebostad M, Marstrand J et al Serum immunoreactive erythropoietin in children with acute leukaemia at various stages of disease--and the effects of treatment Eur J Haematol. 1990 Mar;44(3):159-64
- George M. Rodgers et al cancer and treatment related anemia; NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. V.1.2008
- The Merck Manual for healthcare professionals, section - hematology and Oncology, subject - Anemia caused by deficient erythropoiesis, topic - Myelophthitic Anemia.
- Bladé J, Rosiñol L. Complications of multiple myeloma. Hematol Oncol Clin North Am. 2007 Dec;21(6):1231-46.
- Makoni SN, Laber DA. Clinical spectrum of myelophthisis in cancer patients. Am J Hematol. 2004 May;76(1):92-3
- Mathew P, Fleming D, Adegboyega PA. Myelophthisis as a solitary manifestation of failure from rectal carcinoma. A Batson phenomenon? Arch Pathol Lab Med. 2000 Aug;124(8):1228-30.
- AA van de Loosdrecht, E Vellenga. Myelodysplasia and apoptosis: new insights into ineffective erythropoiesis. Medical Oncology. Feb 2000; 17(1): 16-21
- Rajapaksa R, Ginzton N et al Altered oncoprotein expression and apoptosis in myelodysplastic syndrome marrow cells. Blood. Jan 1996; 88(11): 4275-4287
- Cook JD, Skikne BS, Baynes RD. Iron deficiency: the global perspective. Adv Exp Med Biol. 1994;356:219-28
- Ganz T. Hepcidine, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. Blood. Aug 2003; 102(3): 783-788
- Jacober ML, Mamoni RL. Anaemia in patients with cancer: role of inflammatory activity on iron metabolism and severity of anaemia. Med Oncol. 2007;24(3):323-9
- The Merck Manual for healthcare professionals. Drugs information Provided by Lexi-Comp
- Crosland A, Jones R. Rectal bleeding: prevalence and consultation behavior. BMJ Aug 1995; 311(7003): 486-488
- Nørrelund N, Nørrelund H. Colorectal cancer and polyps in patients aged 40 years and over who consult a GP with rectal bleeding. Family Practice 1996; 13, (2), 160-165
- Shapley M. et al. A systematic review of postcoital bleeding and risk of cervical cancer. Br J Gen Pract. 2006 June 1; 56(527): 453-460.
- Vas AF, Pinto-Neto AM et al. Quality of life of women with gynecologic cancer: associated factors. Archives of Gynecology and Obstetrics Dec 2007; 276(6): 586-589
- de la Fouchardière C, Flechon A, Droz JP. Coagulopathy in prostate cancer. Neth J Med. 2003 Nov;61(11):347-54.
- Pangalis GA, Angelopoulou MK et al. B-chronic lymphocytic leukemia, small lymphocytic lymphoma, and lymphoplasmacytic lymphoma, including Waldenström's macroglobulinemia: a clinical, morphologic, and biologic spectrum of similar disorders. Semin Hematol. 1999 Apr;36(2):104-14.
- Minura AB, Shibata A et al. Autoimmune hemolytic anemia associated with colon cancer. Cancer. Jun 2006; 33(1): 111-114
- Ogunleye DA, Lewin SN et al. Hemolytic Uremic Syndrome Presenting After Treatment of Endodermal Sinus Tumor. Obstetrics & Gynecology 2004;104:1184-1187
- Lewin SN, Mutch DG et al. Three cases of hemolytic uremic syndrome in ovarian cancer patients treated with combination gemcitabine and pegylated liposomal doxorubicin. Gynecol Oncol. 2005 Apr;97(1):228-33.
- Kitagawa T, Iriyama K, Wada H. Microangiopathic hemolytic anemia associated with advanced gastric cancer. International Journal of Clinical Oncology. Sep 1997; 2(3): 174-176
- Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Folate and risk of breast cancer: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2007 Jan 3;99(1):64-76.
- Zhang SM, Willett WC et al. Plasma folate, vitamin B6, vitamin B12, homocysteine, and risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2003 Mar 5;95(5):373-80.
- Hsing AW, Hansson LE et al. Pernicious anemia and subsequent cancer. A population-based cohort study. Cancer. 1993 Feb 1;71(3):745-50.
- Baz R, Alemany C et al. Prevalence of vitamin B12 deficiency in patients with plasma cell dyscrasias - A retrospective review. Cancer 2004 Jul 7;101(4):790-95.
- Dunn A, Carter J, Carter H. Anemia at the end of life: prevalence, significance, and causes in patients receiving palliative care. J Pain Symptom Manage. 2003 Dec;26(6):1132-9.
- Ho CH, Yu YB, Wu PH. The prevalence of iron deficiency anemia and its clinical implications in patients with colorectal carcinoma. J Chin Med Assoc. 2008 Mar;71(3):119-22.
- Rizzo JD, Lichtin AE et al. Use of Epoetin in Patients With Cancer: Evidence-Based Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. Journal of Clinical Oncology, Oct 2002; 20(19): 4083-4107
- Jones BL, Semiglazov V et al. Maintaining Normal Hemoglobin Levels With Epoetin Alfa in Mainly Nonanemic Patients With Metastatic Breast Cancer Receiving First-Line Chemotherapy: A Survival Study. Journal of Clinical Oncology, Sept 2005; 23, (25): 5960-5972
- Wright JR, Ung YC et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Erythropoietin in Non-Small-Cell Lung Cancer With Disease-Related Anemia. Journal of Clinical Oncology, Mar 2007; 25, (9) : 1027-1032
- Bohlius J, Wilson J et al. Recombinant Human Erythropoietins and Cancer Patients: Updated Meta-Analysis of 57 Studies Including 9353 Patients. J Natl Cancer Inst. 2006; 98(10):708-714.
- US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Information for Healthcare Professionals - Erythropoiesis Stimulating Agents (ESA). At <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/RHE200711HCP.htm>
- Cella D, Zagari MJ et al. Epoetin Alfa Treatment Results in Clinically Significant Improvements in Quality of Life in Anemic Cancer Patients When Referenced to the General Population. Journal of Clinical Oncology, Jan 2003; 21(2): 366-373
- Savonije JH, van Groenigen CJ et al. Early Intervention with Epoetin Alfa During Platinum-Based Chemotherapy: An Analysis of Quality-of-Life Results of a Multicenter, Randomized, Controlled Trial Compared with Population Normative Data. The Oncologist feb. 2006; 11(2): 197-205
- Alan E. Lichtin, J. Douglas Rizzo et al. American Society of Clinical Oncology and American Society of Hematology 2007 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE UPDATE ON THE USE OF EPOETIN AND DARBEPOETIN
- Bokemeyer C, Aapro MS et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anemic patients with cancer: 2006 update. Eur J Cancer. 2007 Jan; 43(2):258-70
- Greenberg PL et al. Myelodysplastic Syndromes. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. V.2.2008

היתרונות החשובים של טיפול מערכתי מקדים בסרטן השד



ניתוחים לאחר טיפול מערכתי מקדים (Neoadjuvant)

ד"ר מיכאל קורן וד"ר ורד כץ-שניר

טיפול מערכתי מקדים הינו טיפול מקובל היום בנשים שאובחנו בסרטן שד בשלבים 2 ו-3.

למרות שהשיטה לא הוכחה כמפשרת הישרדות בניסויים קליניים, היא צוברת תאוצה בשל יתרונות אחרים שלה, כגון העלאת הסיכויים לניתוח משמר שד והאפשרות לצפות In vivo בתגובה לטיפול. עם זאת, השימוש בשיטה זו מעלה שאלות לגבי הדרך הטובה ביותר למדוד את התגובה (Response) לטיפול ולהחליט על נרחבות הניתוח והקרינה, במטרה להוריד את אחוזי ההישנות ולשפר את ההישרדות.

מזה זמן רב קיימת הסכמה שקיים יתרון ברור לטיפול בנשים שחלו בסרטן שד במסגרת צוות רב מקצועי. הצוות הרפואי צריך לכלול כירורג שד, אונקולוג, רדיולוג, פלסטיקאי ופתולוג.

ההחלטה על טיפול תלוייה בעיקר בשלב המחלה בעת האבחנה ובביולוגיה של המחלה.

לכן, חשוב לקבל מידע מהדיקה הקלינית, מהדימויות (ממוגרפיה, בדיקה על קולית, MRI), מההיסטולוגיה ומהבירור המערכתי. הערכה נכונה לגבי שלב המחלה חיונית ביותר כבר בזמן האבחנה לפני התחלת טיפול.

הממוגרפיה מספקת מידע על היקף המחלה בשד, מאפשרת לגלות מוקדים חשודים נוספים או הסתיידויות חשודות ולשלול מחלה בשד השני. לדוגמא, לא ניתן לשמר שד עם הסתיידויות ממאירות מפורות אפילו לאחר תגובה קלינית טובה לטיפול. לכן, צילומים נוספים מתבקשים לפעמים לבירור מלא.

בדיקה על קולית (אולטראסאונד) מספקת לעיתים קרובות נתונים חשובים נוספים במיוחד על נפח הגידול. מקובל לתאר כל ממצא חשוד כולל גושים, הסתיידויות, עיוותים במבנה השד וקשריות לימפה מוגדלות או חשודות בבית השחי. ניתן לבצע ביופסיה של קשרית למפה חשודה על ידי מחט עדינה (FNA), או לפעמים דרך מחט עבת ליבה (CORE). יש לצפות מכל מרכז שד לספק שירות בתחום הביופסיה של גושים ובלוטות לימפה. אבחון של גידולות בלוטות לימפה לפני טיפול אמור להדריך המשך טיפול מקומי/אזורי כולל כריתה כירורגית וטיפול קרינתי.

MRI של השד היא בדיקה שהולכת ותופסת מקום מרכזי בהערכת היקף המחלה בשד ושלילת מחלה בשד השני. במאמרים רבים דווח על איתור של

מוקדים נוספים בשד ב-10 אחוז מהמקרים. קיים ויכוח ער ותוסס בספרות לגבי החשיבות הקלינית של ממצאים אלו. בדיקת MRI יכולה, אכן, להוסיף נתונים חשובים לגבי צורה אנטומית של הגידול והיקף הפולשניות המקומית.² עד שיוכח במחקרים פרוספקטיביים יתרון באחוז ההישנות המקומית או בהישרדות כתוצאה מתוספת ה-MRI, לא תהיה הכרעה.

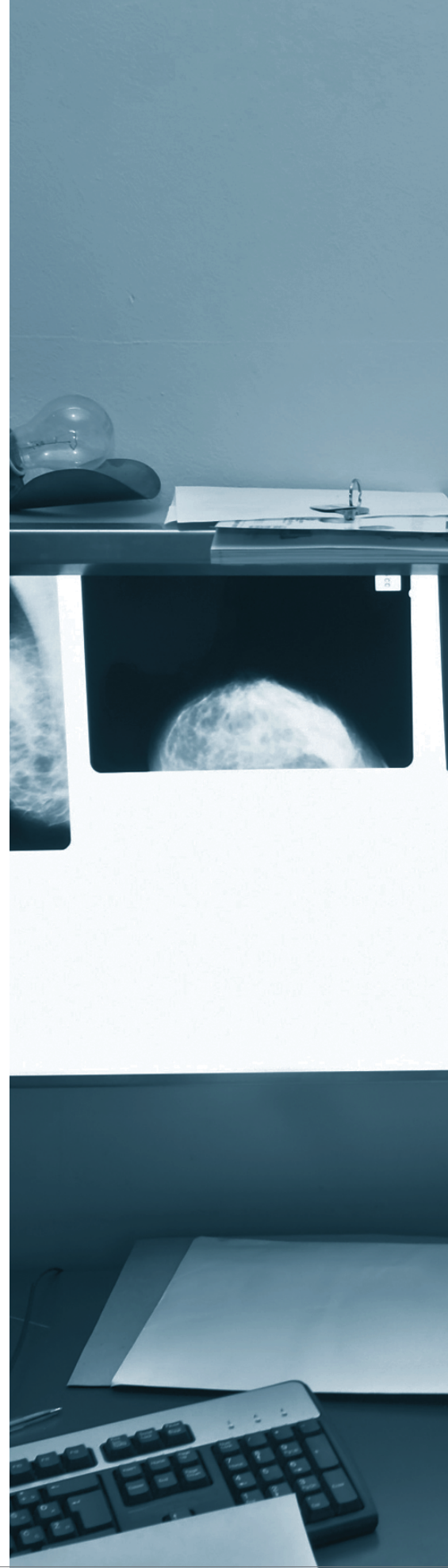
החשיבות הקלינית של הממצאים הנוספים המודגמים ב-MRI בלבד יכולה להיות מרכיב קריטי בהחלטה על שימור השד לעומת כריתה מלאה (מסטקטומיה). כדי לקבוע את שלב והיקף המחלה, יש לקחת ביופסיות מחט עבה (Core) מכל ממצא חשוד בשד בהנחיית הרמיה (בהודמנות זו יש לשקול הכנסת סמן (קליפ) לאזור הגידול). לעתים קרובות, ביופסיות מתבצעות בהדרכת אמצעי דימויות שונים אצל אותה אישה. כחלק אינטגרלי מהצוות, הפתולוג מתבקש לספק מידע חשוב על סוג הגידול, דירוג (Grade), סטטוס הקולטנים לאסטרורגן, פרוגרסטרין ו-HER-2 לפחות. יש לתעד את הממצאים הקליניים וממצאי הדימויות כדי להשוותם מאוחר יותר לממצאים במשך ולאחר הטיפול.

הערכה של תגובה לטיפול

אמצעי הדימויות העומדים לרשותנו הסוליים ממוגרפיה, אולטראסאונד ו-MRI, לא מספקים הערכה מדויקת של התגובה לטיפול.³ קיימים בספרות דיווחים רבים על חוסר התאמה בולט בין הערכה קלינית, דימויות ובדיקה היסטופתולוגית. הסטיות (False Positive Negative) נשאות גבוהות מאד, לפעמים מעל 50 אחוז. קיימת הסכמה רחבה שכלים אבחנתיים משופרים נחוצים כדי למדוד תגובה לטיפול בצורה יותר מדויקת.

הכנסת בדיקת ה-MRI לפרוטוקול העליתה תקווה לשיפור ונבדקה במרכזים רבים בעולם. מאמרים שהופיעו בספרות דיווחו על קורלציה משופרת בין הממצאים ב-MRI ופתולוגיה לעומת אמצעים ישנים יותר, אבל עדיין עם סטייה גבוהה.⁴ יש להדגיש שתגובה שלמה לכאורה של המחלה ב-MRI לא מנבאת בהכרח תגובה פתולוגית דומה ולכן יש מקום עדיין לניתוח ככלי חשוב באמצעים לריפוי סרטן השד.

נכון להיום, מתבצעים מחקרים רבים על אמצעי



פרוספקטיבים. בינתיים התוצאות האופטימאליות מושגות לאחר שימוש נכון בכל האמצעים הקיימים לרשותנו הכוללים כיורוגיה, קרינה, כימותרפיה והורמונתרפיה.

סיכום

בעידן המודרני, הפך הכירורג לחבר חשוב בצוות המטפל בסרטן השד, כולל בשלב מתקדם. כיורג מנוסה במחלות השד מכיר את כל הדיסציפלינות הקשורות בטיפול במחלות אלו וחייב לעבוד לפיהן.

הערכה נכונה של ממצאי ההדמיה וגורמים מנבאים תאפשר בחירה נכונה של נשים שעדיין תזדקקנה לכריתת השד, כמו במקרה של מחלה רב מוקדית, הסתיידויות ממושטות או חוסר תגובה לטיפול. אפשרי להמליץ על ניתוח משמר שד לאחר טיפול מערכתי מקדים, במקרים בהם קיים סיכוי סביר להשיג שוליים ניתוחיים חופשיים מגידול, ללא קיפוח משמעותי של התוצאות הקוסמטיות, אך יש ליידע את המטופלת שקיים סיכוי שתזדקק לניתוח נוסף ואף לכריתת השד. שימוש נכון גם בשיטות אונקו-פלסטיות עשוי להוסיף לאחוזי הצלחה בהשגת שוליים חופשיים וכן תוצאות אסתטיות משביעות רצון.

ניתן לסכם בכך שההצלחה של הטיפול המערכתי המקדים בשנים האחרונות מעלה בעייתיות לא קטנה לאורך כל תהליך קבלת ההחלטות לגבי הניתוח. רוב המידע הקיים בספרות בנושא מגיע מעבודות רטרוספקטיביות ולא מבוקר היטב. לכן, יש להמתין לתוצאות מחקרים פרוספקטיביים וחדשים ופיתוח טכנולוגיות חדשות. המטופלת, ללא ספק, זוכה לטיפול מיטבי כאשר הטיפול בה נעשה בעבודת צוות של כל המומחים המנטים בתחום.

ד"ר מיכאל קורץ, מנהל וד"ר ורד כץ-שניר, כיורוגית בכירה, המרכז לבריאות השד, המרכז הרפואי אוניברסיטאי סורוקה, באר שבע

ניתוח גם יכול להביא תוצאה דומה, עם מוקד פיברטי מרכזי.

לעומת זאת, בשאטות אחרות (כגון שאטות עם רצפטורים חיוביים לאסטרונג או שאטות מסוג לובולרי) קיימת נטייה להשארות מוקדים או איים של גידול, המפוזרים על פני השטח המקורי של הגוש הגדול, עובדה המקשה על ההצלחה להשיג שוליים נקיים ולשמר את השד. במקרים אלו, ניתוח משמר שד עלול להסתיים בסיכון יתר להישנות מקומית. לכן חשוב כל כך להעריך נכון את נפח הגידול לאחר טיפולים באמצעי דימות.

יש להזכיר, שכירורג שד לא צריך להידרע מלהמליץ על ניתוח נוסף להרחבת הכריתה הראשונית או כריתת השד אם ממצאים בהיסטולוגיה מנבאים סיכון גבוה להישנות. אין לסמוך על טיפול קרינתי בכל מקרה "להציל את המצב", אלא לעמוד על הצורך להשיג שוליים נקיים. מאמר אשר נכתב לאחרונה בידי ד"ר מורו (Morrow) ושותפיה, דיווח שהסיכון להישנות מקומית אפילו לאחר מספר ניתוחים חוזרים היה דומה לזה של הצלחה לאחר הניתוח הראשון¹⁰. באחריות הכירורג לציין בתופס הפנייה לפתולוגיה את כל הנתונים הרלוונטיים, כולל שלב לפני הטיפול, איזה טיפול, צורת התגובה ומיקום של המחלה לפני ואחרי.

זיהוי הקולטן ל-HER2 ופיתוח תרופות ביולוגיות ממוקדות מטרה כנגדו כגון הרצפטין, חוללו מהפך בטיפול בשאטות עם ביטוי יתר של קולטנים אלו. במספר עבודות כבר דווח על תוצאות נפלאות של טיפול כימותרפי מקדים הכולל הרצפטין בנשים עם ביטוי יתר של קולטן זה, עד כדי 50 אחוז היעלמות מוחלטת של השאת (Complete) Response¹¹.

יש לכן משמעות רבה על החלטת המנתח לגבי נפח הכריתה ודרישה לספק הערכת דימות מדויקת ככל האפשר, שכאמור אינה מתאפשרת עד כה. יש מקום לקיים התייעצות צוותית לשקול טיפול מערכתי מקדים לכל מקרה של HER-2 חיובי, במחשבה שצפוי אחוז גבוה של הצלחה בהשגת שוליים נקיים לאחר הניתוח.

האם ניתן במקרים מסוימים להימנע מניתוח? כדי לענות על השאלה יש להמתין לתוצאות מחקרים

הדמיה חדישים תפקודיים (Functional) שתוצאותיהם יוצגו בשנים הבאות. בריקות כאלה כוללות מדידה של הספקה חריגתית, יצירת כלי דם ושינויים ביוכימיים בתוך הגידול⁵.

ניתוחים לאחר טיפול אונקולוגי מקדים (Neoadjuvant)

לא נדון במאמר זה על עיתוי ביצוע ביופסיה קשרית הזקיק (Sentinel Node), אלא נסכים שיש המצדדים בביצוע הביופסיה לפני הטיפול ויש שלאחריו. לכל שיטה יש יתרונות וחסרונות ונותר רק להחליט לגבי העיתוי של הערכת (Staging) המחלה בבית החשוי. למרות ספקות בהתחלת הדרך של פיתוח השיטה של ביופסיה בבלוטת הזקיק, מאמרים רבים דיווחו שאחוז ההצלחה והדיוק דומים מאוד לפני כימותרפיה ולאחריה, עם 90~False negative אחוז באתור הבלוטת⁶. יש לציין, שנתונים כאלה לא קיימים בטיפול של קרצינומה דלקתית ולכן אין להמליץ על שיטה זו במקרים אלה. כמו כן, נוכחות של בלוטה נגועה לפני טיפול עדיין מצריכה כריתה של בלוטות הלימפה לאחר הטיפולים.

אחד היתרונות החשובים של טיפול מערכתי מקדים הוא לאפשר ניתוח משמר שד אצל מטופלות נבחרות שהגיבו טוב לטיפול.

במספר מחקרים גדולים, ביניהם- NSABP B 18 ו- EORTC 10902 דווח על אחוז גבוה יותר של שימור שד בנשים שקיבלו טיפול אונקולוגי מקדים⁷. יתר על כן, מתן טיפול כימותרפיה לפני ניתוח מוכר גם כגורם מנבא להשגת שוליים כיורוגיים חופשיים בשד.

הכירורג נתקל במספר בעיות בתהליך קבלת ההחלטות לגבי הקף הניתוח בשד והאם להתאמן כלל לשמר את השד⁸.

שאת בשד בשלב מתקדם מגיבה לכימותרפיה בצורות שונות⁹. לפעמים הגוש מצטמק בצורה קונצנטרית ל"גרעין" בודד (נראה בעיקר בשאטות בהן הרצפטורים לאסטרונג שליילים) שמקל על הכריתה הכירורגית (למפקטומיה), בעיקר אם לאזור הוכנס סמן לפני כן. טיפול הורמוני לפני

רשימת מקורות

1. Alvarez S, Anorbe E, Alcorta P et al: Role of sonography in the diagnosis of axillary node metastases in breast cancer: A systematic review. AJR Am J Roentgenol 186: 1342-1348, 2006
2. Rosen EL, Blackwell KL, Baker JA, et al: Accuracy of MRI in the detection of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. AJR Am J Roentgenol 181: 1275-1282, 2003
3. Chagpar AB, Middleton AB, Sahin AA, et al: Accuracy of physical examination, ultrasonography, and mammography in predicting residual pathologic tumor size in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. Ann Surg 243:257-264, 2006
4. Padhani AR, Hayes C, Assersohn L, et al: Prediction of clinicopathologic response of breast cancer to primary chemotherapy at contrast enhanced MR imaging: initial clinical results. Radiology 239(2): 361-374, 2006
5. Cerussi A, Hsiang D, Shah N, et al: Predicting response to breast cancer neoadjuvant chemotherapy using diffuse optical spectroscopy. Proc Natl Acad Sci USA 6: 104(10): 4014-4019, 2007
6. Mamounas EP, Brown A, Andersen S, et al: Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Results from NSABP Protocol B-27. J Clin Oncol 23: 2694-2702, 2005
7. Rastogi P, Andersen SJ, Bear HD et al: Preoperative chemotherapy: updates of NSABP Protocols B-18 and B-27. J Clin Oncol 26(5): 778-785, 2008
8. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, et al: Breast-conserving therapy after neoadjuvant chemotherapy: The M.D. Anderson Cancer Center experience. J Clin Oncol 22: 2303-2312, 2004
9. Hattangadi J, Park C, Rembert J, et al: Breast stromal enhancement on MRI is associated with response to neoadjuvant chemotherapy. AJR Am J Roentgenol 190(6): 1630-1636, 2008
10. O'Sullivan MJ, Li T, Freedman G et al: The effect of multiple reexcisions on the risk of local recurrence after breast conserving surgery. Ann Surg Oncol 14(11): 3133-3140, 2007
11. Kulkarni S, Hicks DG: HER2-positive early breast cancer and trastuzumab: a surgeon's perspective. Ann Surg Oncol 15(6): 1677-1688, 2008

צעיר ועצמאי

זרקור על המכון האונקולוגי בביה"ח לגליל המערבי - נהריה

שירה נהיר אייזן

בית החולים לגליל המערבי - נהריה, הוא בית חולים אוניברסיטאי המספק שירותים רפואיים כלליים לתושבי הגליל המערבי. עד הקמת המחלקה האונקולוגית בבית החולים, ניתן יעוץ אונקולוגי וקויימה ישיבת גידולים בביה"ח נהריה כימי ששי, תחילה ע"י פרופ' אליעזר רובינזון ובהמשך, במשך כ-15 שנים, ע"י פרופ' אברהם קוטן, מהמחלקה האונקולוגית

במרכז הרפואי רמב"ם, אשר בצעו פעילות זו בהתנדבות. משגדל מספר החולים והתרחב היקף פעילות ביה"ח נהריה, החליט מנהל ביה"ח דאז, פרופ' שאול שאשא, בעצה אחת עם פרופ' קוטן, להקים יחידה אונקולוגית עצמאית בביה"ח נהריה, שתשרת את החולים באזור הגליל המערבי ופרופ' קוטן הציע לד"ר מנחם בן שחר לקבל על עצמו לעמוד בראשה.

"כשהגעתי לכאן בשנת 1993, לא היה עדיין שירות אונקולוגי", מספר ד"ר מנחם בן שחר, מנהל המחלקה האונקולוגית בביה"ח. "בתחילה, ייעד פרופ' שאשא את השירות כמתן ייעוץ בלבד, ולא דווקא התכוון להקמתו של שירות טיפולי. לקח לו כשנתיים להגיע אליי ובחודש מרץ 1993, פתחנו מרפאת ייעוץ לחולים מאושפזים. מהר מאוד התחלנו לתת טיפולים כימותרפיים פשוטים



צילום: רני אלברט



צילום: רוני אלברט

במבנה החדש ביותר בביה"ח, אשר נבנה לפני כ-5 שנים. במחלקה 14 חדרים, מתוכם 6 חדרים לחולה בודד, והיתר חדרים של שניים. בכל חדר שירותים צמודים וכן כל המערכות הנדרשות לטיפול ולרווחת החולה.

בתוך המחלקה, ישנה פינת המתנה מיוחדת לחולים ולבני המשפחות, אשר שופצה ורוהטה בתמיכת חברת "Roche". המחלקה שוכנת באגף הצפוני של ביה"ח וברגעי שגרה, צופים החולים לנף המדהים של גבול הצפון ולחוף נהריה. חלקה הפנימי של המחלקה ממוגן, כך שבהתרעה קצרה של שניות אפשר להעביר את החולים והצוות לחלק זה.

התפלגות האוכלוסיה הפוקדת את המכון והמחלקה היא כדלהלן: שליש בני מיעוטים (ערבים, דרוזים); שליש עולים חדשים והיתר - תושבים ותיקים. בולט גם השוני בצורת ההתיישבות בין מבקרי המכון - מחד, ישנה אוכלוסיה עירונית נכבדת, אך מאידך - מגיעה גם אוכלוסיה כפרית גדולה, מישובים כפריים, קיבוצים ומושבים.

ביה"ח ומרפאות משותפות עם מחלקות אחרות בביה"ח, דוגמת מרפאת סרטן השד, מרפאת נשים, מרפאת יעוץ גנטי וכד'.

בהתאם למספר המטופלים שהלך וגדל, התרחב גם הצוות, הכולל כיום 3 רופאים אונקולוגים מומחים, רופאה מומחית ברפואה פנימית ועוד רופאה מתמחה. הצוות הסיעודי ביחידת טיפול יום מונה כ-3 אחיות ובמחלקת האשפוז 17 אחיות.

אוכלוסיה מגוונת במחלקה מצויידת

מחלקת האשפוז בביה"ח נהריה הוקמה כדי לספק מענה לחולי הסרטן באזור הגליל המערבי והצפון בכלל - מאזור כרמיאל ומיישובי קו הצפון ועד הישובים מדרום לעכו, שנאלצו עד כה לנסוע לחיפה כדי לקבל טיפולים כימותרפיים ואחרים. המכון האונקולוגי שינה את מיקומו מספר פעמים מאז הקמתו והוא ממוקם כעת בבניין חדש יחסית, אשר נחנך בשנת 2000, אך עקב הגידול במספר המטופלים ובכמות הטיפולים "מרגיש מעט צפוף כיום". המחלקה האונקולוגית האשפוזית שוכנת

ולאט לאט השירות הלך והתרחב - אם בהתחלה קיבלנו כ-200 חולים אונקולוגיים בשנה, כיום אנחנו מגיעים ליותר מ-600 חולים חדשים", הוא אומר.

במהלך השנים, הורחבו הטיפולים הכימותרפיים שניתנו בביה"ח לטיפולים מסובכים יותר, כאשר כל הטיפולים ניתנו על בסיס אמבולטורי ורק לעיתים נדירות, היו מתקבלים חולים למסגרת אשפוזית.

לפני כ-5 שנים, בשנת 2003, נפתחה המחלקה לאשפוז אונקולוגי, אשר בימיה הראשונים כללה 8 מיטות אשפוז והיום כוללת 24 מיטות. "המחלקה הוקמה לצורך טיפולים מסובכים, או כדי לטפל בחולים מסובכים; לטפל בתופעות הלוואי של הטיפול; לבצע אשפוזים לצורך איוון סימפטומים של המחלה; לטפל בסיבוכי מחלה בכלל; לקיים בידורים רפואיים; ולטפל בחולים סופניים, כך שבשנים האחרונות נמנע הצורך בהפניית מטופלים למרכזים רפואיים אחרים, למעט לטיפול קרינה", לדברי ד"ר בן שחר. בנוסף, מקיימת המחלקה ייעוצים לכל מחלקות



משני המאפיינים שצוינו לעיל, נגזר המצב הסוציו-אקונומי של אוכלוסית המטופלים ומשפחותיהם: הן בקרב העולים והן בקרב בני המיעוטים, פעמים רבות המצב הכלכלי הוא קשה יחסית. "באותו הקשר, לדעתי, אנחנו רואים, יחסית, יותר חולים הנמצאים בשלבים המתקדמים של המחלה - ממושטת וגוררתית, מאשר במקומות אחרים בארץ", אומר ד"ר בן שחר, ומוסיף כי ישנו דו-שיח מאוד יפה בין המטופלים, ללא הבדלי גזע, דת ומין. "כשהם יושבים בכורסאות הטיפול, נפתחות כל המחיצות. זה הופך את כולם להיות בני אדם, וכולם שווים. הדו-שיח מאוד עוזר למטופלים ומחזק אותם. ברגע שיש את הסולידריות הזו, היא תמיד מחזקת".

שיתופי פעולה ופריקטים

"בתחום הרפואי, אנו מספקים היום שירות אונקולוגי לכל חולי הסרטן באזור הגליל המערבי. טיפול קרינתי מופנה לחיפה, בשיתוף ובתיאום מלאים עם ביה"ח האיטלקי ועם הקריה הרפואית רמב"ם. הרופאים נמצאים בקשר תכוף עם יחידת הקרינה ברמב"ם ואם יש צורך אזי מציגים שם את המקרים, לדיון משותף. כמו כן, אנחנו מקיימים שיתוף פעולה מלא עם מרפאות הקהילה בכל האזור - המרפאות פונות אלינו בעצמן ומיוזמתן לצורך בירורים, ייעוצים וטיפולים. במסגרת שיתוף פעולה זה, אנו מקיימים לעיתים מפגשים במרפאות הקהילה ובכללם הרצאות, דיונים וכד'", מספר ד"ר בן שחר.

בכדי לספק פתרונות גם לחולים המטולוגיים עם מחלות ממאירות, יותר ויותר חולים נשארים בטיפול במסגרת ביה"ח נהריה, הודות לשיתוף פעולה ייחודי המתקיים בין מחלקות האונקולוגיה וההמטולוגיה: מרפאה המטולוגית-אונקולוגית משותפת, המטפלת בחולי לימפומה. "מאז פתיחת השירות, ב-1993, אנו מטפלים בחולי לימפומה במסגרת השירות האונקולוגי. בשנה האחרונה נוספה רופאה המטולוגית המחזקת את המערך ההמטולוגי בביה"ח וכמובן את השירות לחולי לימפומה. החולים רשומים ומטופלים במכון האונקולוגי, ובשנה האחרונה אף הרחבנו את הטיפול לחולים המטולוגים אחרים, דוגמת חולי ליקמיה, מיאלומה ואחרים", אומר ד"ר בן שחר.

מחקר וטכנולוגיה

ביה"ח נהריה מעורב במגוון מחקרים קליניים ארציים ובינלאומיים, ובימים אלה שותף בכ-5 מחקרים בינלאומיים - רובם עוסקים בסרטן השד ובסרטן המעי הגס. בספטמבר האחרון הצטרפה למכון ד"ר הדסה גולדברג, המובילה פרויקטים רבים בתחום סרטן השד בישראל ושותפה למחקרים בינלאומיים

סיעוד ותמיכה

בתחום הסיעודי, פועלת אחות מתאמת האמונה על כל הקשור למתן טיפול פליאטיבי, עם התמקדות בכאב. "האחות מטפלת בכל החולים הזקוקים לטיפולים נגד כאבים - בין אם במסגרת אשפוז או במסגרת אמבולטורית. היא נמצאת בקשר עם הקהילה ואף מגיעה לטפל בחולים סופניים".

בתחום הסוציאלי, פועלות במכון האונקולוגי 3 עובדות סוציאליות, האחראיות על מתן השירות הן במחלקה והן במכון, אך מלבד זאת הן אחראיות גם על הפעלת מתנדבים, הן בקהילה והן בביה"ח. "המתנדבים מגיעים אל החולים הביתה, בעיקר לאנשים בודדים, ומבלים איתם מספר פעמים בשבוע לפי הצורך. מדובר בעיקר בישובים העירוניים - נהריה, עכו, כרמיאל ובעשרות מתנדבים בתוך הקהילה, שאנו עושים להם סדנאות הכנה וגם עוקבים אחרי הפרויקט - שנמשך כבר שנים", מספר ד"ר בן שחר. עוד בתחום זה, מתקיימות קבוצות תמיכה - לחולים ולבני משפחותיהם, וכן פעם בשנה-שנתיים מתקיימות סדנאות לצוות עצמו, באחריות העובדות הסוציאליות.

פרויקטים נוספים לרווחת המטופל, כוללים סדנאות ציור ואומנות, ליצנים רפואיים, מספרה, קוסמטיקאית, ועוד. ד"ר בן שחר מציין את התמיכה היפה של כל תושבי האזור, במיוחד הקיבוצים, במחלקה האונקולוגית, המתבטאת בין היתר בתרומת טלוויזיות ומתקני שתיה; איסוף ותרומת כסף על-ידי ילדי הקיבוצים, ועוד.

העוסקים בהכנסת טיפולים חדשניים.

עוד נעשים בביה"ח מחקרים מקומיים - רטרופקטיביים או פרוספקטיביים - בין אם במסגרת עבודות מדעי יסוד של רופאים, או במסגרת שיתופי פעולה עם מחלקות אחרות. "מחקר מעניין המתקיים כיום, מתבצע בשיתוף פעולה עם מחלקת כירורגית לב חזה בבית החולים שלנו, ועוסק בהדבקת קרום הריאה (פלורידזיס). אנו חוקרים את העיתוי האופטימלי לביצוע פעולה זו, שנועדה למנוע הצטברות חזרת של נוזל ממאיר בבית החזה אצל חולי סרטן", מספר ד"ר בן שחר.

מבחינת טכנולוגית, בולט השימוש במערכת פנאומטית, המיועדת הן למשלוח בדיקות והן להעברת תרופות מבית מרקחת. באופן זה, אין מצב בו יד אדם מעבירה את התרופה הכימותרפית ממקום אחד לשני ואין חשש שהתרופות תגענה למקום הלא נכון.

בתחום המחשוב, נעשה שימוש במכון במערכת הממוחשבת שנבנתה בעבר על-ידי האגודה למלחמה בסרטן. "מתוך כמה מערכות שבדקתי, גיליתי שמדובר במערכת מאוד אמינה, ללא באגים, על אף שהיא ישנה יותר. היא נוחה וידידותית למשתמש ואפילו אפשר לעבד בה נתונים סטטיסטיים", מזהיר ד"ר בן שחר, אך מוסיף כי למרות זאת, כעת בוחנים במכון את האפשרות של רכישת מערכת מחשוב חדשה. "באופן כללי, בכל הקשור לציוד הטכנולוגי שבמכון האונקולוגי, אנו עושים מאמץ להשתכלל ולהשתמש במיכשור העדכני ביותר", הוא מסכם.

גידול עורי נדיר ואלים

האבחנה והטיפול בגידול של תאי מרקל

פרופ' אייל פניג

או לצורך הערכת התגובה לטיפול. דגימת בלוטות הזקיף הינה חלק בלתי נפרד מקביעת שלב המחלה כאשר היא חיונית ב-32 אחוז מהחולים ללא ממצא פלפטורי¹⁶.

הטיפול

הטיפול ב-MCC בשלב 1 הינו בעיקרו כירורגי. כריתה רחבה בשוליים חופשיים בליווי דגימת בלוטות הזקיף הינה הפרודורה המומלצת, אך ניתן להשיג תוצאות דומות בטכניקה של מוס¹⁷. במקרים של שוליים מעורבים או קרובים יש להוסיף טיפול קרינתי למיטת הגידול למנה של כ-50 גריי.

MCC הינו גידול בעל רגישות גבוהה הן לכימותרפיה והן לרדיותרפיה בדומה לגידולי ריאה של תאים קטנים. לכן בשלב 2 (מעורבות בלוטות לימפה אזוריות) מומלץ על טיפול משולב הכולל כריתה רחבה של הגידול ובלוטות הלימפה האזוריות עם טיפול קרינתי מסייע עם או בלי כימותרפיה^{1,3,18-20}. קיים קונסנזוס לגבי הטיפול הקרינתי המסייע²¹, אך התפקיד של הכימותרפיה אינו ברור די צרכו. בהיעדר מחקרים מבוקרים פרוספקטיביים, בסיס הנתונים נשען על מחקרים רטרוספקטיביים כדוגמת המחקר האוסטרלי TROG שלא הראה יתרון במתן כימותרפיה מסייעת לחולי MCC בשלבים 1 ו-2²⁰.

בדומה לכך, מחקר מהמרכז הרפואי MSKCC הראה השפעה דטרמיננטלית למתן כימותרפיה מסייעת בשלב 2, אף כי לא הושגה מובהקות סטטיסטית⁴. בגלל הדמיון ההיסטוגני לסרטן

אבחנה

האבחנה של MCC אינה פשוטה. ההתבטאות הקלינית השכיחה הינה של גוש תת עורי בצבע סגלגל הגדל במהירות באזורים החשופים לקרינת השמש, כאשר כמחצית מן המקרים מתפתחים באזור הראש-צוואר, כשליש בגפיים והשאר באזורי הגוף האחרים. האבחנה ההיסטופתולוגית קשה, כיוון ש-MCC דומה למגוון של אבחנות היסטולוגיות של תאים קטנים ועגולים. האבחנה המבדלת קשה במיוחד בין MCC לבין גרורה עורית של סרטן ריאה מסוג תאים קטנים. לצורך זה יש להשתמש בצביעות אימונוהיסטוכימיות לציטוקרטין 20 אשר חיובי ב-89-100 אחוז מהמקרים של MCC ו-TTF-1 אשר מתבטא ב-83-100 אחוז מהמקרים של סרטן ריאה של תאים קטנים, ואינו מבוטא ב-MCC¹¹⁻¹³. צביעות אחרות לכדוגמנין, סינפופיסי, NSE, 45CD, 100-S ופאן ציטוקרטין שוללות אבחנות אחרות. בנוסף לאלו, מצאנו כי מרבית גידולי MCC ראשוניים וגורתיים מבטאים רצפטור ל-KIT¹³.

לפי ה-AJCC (American Joint Committee on Cancer) שלבי המחלה מודרגים כדלקמן:

- שלב 1 - מחלה מקומית
 - שלב 2 - פיזור לבלוטות אזוריות
 - שלב 3 - מחלה גורתית
- לצורך קביעת שלב המחלה ניתן להשתמש באמצעי דימות מקובלים לצד PET CT¹⁴ או מיפוי באמצעות אנלוג מסומן של סומטוסטטין-אוקטריטיד¹⁵, המאפשרים דיוק רב יותר בקביעת שלב המחלה

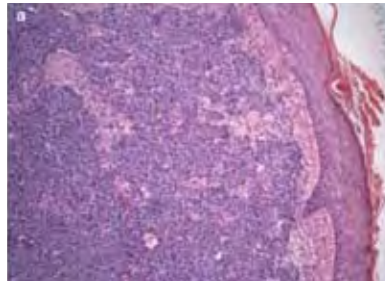
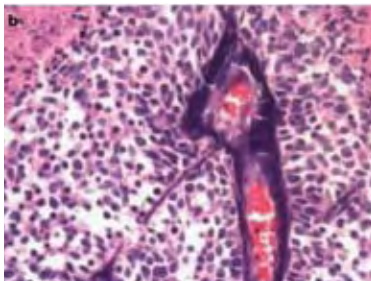
גידול של תאי מרקל (Merkel Cell Carcinoma) הינו גידול עורי נדיר ואלים בהתנהגותו. מאמרי סקירה^{1,2} הראו שיעור של חזרה מקומית של 25-33 אחוז ופיזור גורתי בשליש מהמקרים. שיעור ההוותרות בחיים לחמש שנים הינו 30-64 אחוז³. ההיסטוגנה של MCC לא ברורה כאשר מקור התא הסרטני שרוי במחלוקת.

מקור אפשרי להתפתחות הגידול הינם תאי מרקל שהם מכנורצפטורים של העור, או תאים של המערכת הנוירואנדוקרינית או תאי אב של שכבת האפידרמיס. גם האטיולוגיה של גידול נדיר זה לא ידועה אך נראה ש-MCC מתפתח באזורי הגוף החשופים לשמש וקשור למצבים של דיכוי חיסוני^{5,6}. לאחרונה, הראתה קבוצת חוקרים מאוניברסיטת פיטסבורג אינטגרציה של הגנום של וידוס לא ידוע מקבוצת הפוליאומוה לתוך הגנום של תאי MCC.

הווירוס החדש נקרא MCV (Merkel Cell Polyomavirus) וכנראה שהוא מהווה שחקן מפתח בפתוגנזה של ההתמרה הסרטנית של תאי MCC⁷. מחקר שנערך ביחידתנו הראה שכחות יתר של מחלות סרטן נוספות בחולי MCC, הן של המערכת ההמטופוטית והן של סרטנים מוצקים⁸. MCC הינו גידול נדיר המהווה פחות מאחוז אחד מגידולי העור. לפי ה-SEER (Surveillance Epidemiology End Results) שיעור ההאירעות עומד על 0.2 מקרים ל-100,000 לשנה, אך הוא שילש עצמו בשני העשורים האחרונים⁹.

תמונה 2: חתך היסטולוגיה אופייני של MCC

תמונה 1: גידול MCC שול הגבה



כנסים מסביב לעולם

14 באוגוסט, מכסיקו
Multidisciplinary Perspectives in
Brain Tumor Management
cmenet@jhmi.edu

29-22 באוגוסט, וושינגטון,
וושינגטון, ארה"ב
Hematology and Medical Oncology
Board Review
cehder@gwumc.edu

23 באוגוסט, ניו אורליאנס,
אריזונה, ארה"ב
New Orleans 2008 Best of ASCO
cme@tulane.edu

31-27 באוגוסט, ג'נבה, שווייץ
UICC World Cancer Congress 2008
congress08@uicc.org

4 בספטמבר, נורפולק, וירג'יניה,
ארה"ב
Multidisciplinary Head and Neck
Tumor Conference
cme@evms.edu

6-5 בספטמבר, שיקגו, אילינוי,
ארה"ב
Perspectives in Urologic Oncology
k.woodward@imedex.com

6 בספטמבר, סקרמנטו,
קליפורניה, ארה"ב
9th Annual Advances in Oncology
cmereg@ucdavis.edu

14-6 בספטמבר, פורטו, פורטוגל
6th International Congress on
Autoimmunity
autoimmunity@kenes.com

16-12 בספטמבר, שטוקהולם,
שבדיה
33rd European Society for Medical
Oncology (ESMO) Congress
congress@esmo.org

במתן פומי של אטופוסיד במקרים של חולים זקנים שאינם מסוגלים לעמוד בכימותרפיה אינטנסיבית. מתן פומי של אטופוסיד היה יעיל גם בחולים שנחשפו אליו במתן דרך הווידר²³.

לסיכום: MCC הינה מחלה בעלת פוטנציאל ממאירות גבוה, בה רב הנסתר על הנגלה. בגלל נדירותו של הגידול טרם נעשו מחקרים פרוספקטיביים מבוקרים, כך שהגישה הטיפולית נסמכת בעיקרה על אינפורמציה רטרופספקטיבית והשיקול הקליני. כיום, הגיע הטיפול בשיטות אונקולוגיות קונבנציונליות לידי מיצוי ולכן יש לחפש שיטות חדשניות, כגון שימוש באנלוגים רדיואקטיביים של סומטוסטטין²⁴ או שימוש בתרופות חדישות שהראו פוטנציאל במעבדה²⁵.

פרופסור אייל פניג, מנהל היחידה
לרדיותרפיה, מכון אונקולוגי, מרכז דוידוף,
מרכז רפואי רבין, פתח תקווה

ריאה של תאים קטנים, הרגישות הגבוהה לקרינה ולטיפול כימותרפי וההתנהגות האלימה של גידול זה אנו מטפלים, בדומה לקבוצות אחרות, בגישה מסייעת משולבת הכוללת קרינה וכימותרפיה, כפי שמקובל בסרטן ריאה של תאים קטנים. על פי הניסיון שצברנו, גישה זו אף הראתה יעילות במקרים של הישנות מקומית או מחלה בלתי ניתוח.

הטיפול בשלב 3 (מחלה גוררתית) הוא בדרך כלל טיפול פליאטיבי המתבסס בעיקר על מתן כימותרפיה על בסיס של פלטינול ואטופוסיד אך במקרים מסוימים של מחלה גוררתית ברקמה הרכה ניתן להגיע לריפוי בטיפול משולב של כימותרפיה וקרינה. בסקירה שפורסמה בשנת 2000, היה השילוב של כימותרפיה על בסיס של דוקסורוביצין וציקלופוסמיד השכיח ביותר עם אחוז תגובה של כ-75 אחוז, בעוד שהשילוב של פלטינול או קרופלטיין עם אטופוסיד היה השני בשכיחותו עם 60 אחוז תגובה²². ניתן להשתמש

רשימת מקורות

1. Medina-Franco H, Urist MM, Fiveash J et al, Multimodality treatment of Merkel cell Carcinoma: case series and literature review of 1024 cases. Ann Surg Oncol 2001; 8:204-208
2. Akhtar S, Oza KK, Wright J. Merkel cell Carcinoma: report of 10 cases and review of literature. J Am Acad Dermatol 2000; 43:755-767
3. Bichakjian CK, Lao CD, et al Merkel cell Carcinoma: a critical review with guidelines for multidisciplinary management. Cancer. 2007;127:149-154.
4. Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP et al. Merkel cell Carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. J Clin Oncol 2005;23:2300-2309
5. Gruber S, Wilson L. Merkel cell Carcinoma. In: Miller SJ, Maloney ME, eds. Cutaneous Oncology: pathophysiology, diagnosis, and management. Malden, MA: Blackwell Science, 1988:710-721
6. Agelli M, Clegg LX. Epidemiology of primary Merkel cell Carcinoma in the United States. J. Am Acad Dermatol 2003;49:832-841
7. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of polyomavirus in human Merkel cell Carcinoma. Science. 2008;319:1049-1050
8. Brenner B, Sulkes A, Rakowsky E, Feinmesser M, Yukelson A, Bar Haim E, Katz A, Idelevich E, Neuman A, Barhana M, Fenig E. Second neoplasms in patients with Merkel cell Carcinoma. Cancer 2001;91(7):1358-1362
9. Hodgson NC. Merkel cell Carcinoma: Changing incidence trends. J. of Sur 2005;89(1):1-4
10. Hanly AJ, Elgart GW, Jorda M et al. Analysis of thyroid transcription factor -1 and cytokeratin 20 separates Merkel cell Carcinoma from small cell carcinoma of the lung. J. Cutan Pathol 2000;27:118-120
11. Nicholson SA, McDermott MB, Wick MR. CD99 and cytokeratin -20 in small cell and basaloid tumor of skin. Applied Immunohistochem Mol Morphol 2000;8:37-41
12. Scott MP, Helm KF. Cytokeratin 20: a marker for diagnosing a Merkel cell Carcinoma. Am J Dermatopathol 1999;21:16-20
13. Feinmesser M, Halpern M, Kaganovsky E, Brenner B, Fenig E, Hodak E. C-Kit expression in primary and metastatic Merkel cell Carcinoma. Am. J Dermatopathol 2004;26(6):458-462
14. Belhocine T, Pierard GE, Fruhling J, Letesson G, Bolle S, Hustinx R, Dargent JL, Flamen P, Rigo P.

- Clinical added-value of 18FDG in neuroendocrine-Merkel cell Carcinoma. Oncol Rep 2006;16:347-352
15. Durani BK, Klein A, Henze M, Haberkorn U, Hartschuh W. Somatostatin analoge scintigraphy in Merkel cell tumors. Br J Dermatol 2003;148:1135-1140
16. Gupta SG WL, Penas PF, Gellenthin M, Lee SJ, Nghiem P. Sentinel Lymph node biopsy for evaluation and treatment of patients with Merkel cell Carcinoma: The Dana-Farber experience and meta-analysis of the literature. Arch Dermatol. 2006;142(6):685-690
17. O'Connor WJ, Roenigk RK, Brodland DG. Merkel cell Carcinoma Comparison of Mohs micrographic surgery and wide excision in eighty-six patients. Dermatol Surg 1997;23:929-933
18. Fenig E, Bernner B, Katz A, Rakowsky E, Hana MB, Sulkes A. The role of radiation therapy and chemotherapy in the treatment of Merkel cell Carcinoma. Cancer 1997;80(5):881-885
19. Fenig E, Lurie H, Klein B, Sulkes A. The treatment of advanced Merkel cell Carcinoma. A multimodality chemotherapy and radiation therapy treatment approach. J. Dermatol Surg Oncol. 1993;19(9):860-864
20. Poulsen MG, Rischin D, Porter I, Walpole E, Harvey J, Hamilton C, Keller J, Tripcony L. Does chemotherapy improve survival in high risk stage I and II Merkel cell Carcinoma of the skin? Int. J Rad Oncol Biol Phys 2006;64(1):114-119
21. Veness MJ, et al. Merkel cell Carcinoma: Improved outcome with adjuvant radiotherapy. ANZ J Surg 2005;75:275-281
22. Tai PT, Yu E, Winquist E, et al. Chemotherapy in neuroendocrine/ Merkel cell Carcinoma of the skin: case series and review of 204 cases. J Clin Oncol 2000;18:2493-2499
23. Fenig E. Oral etoposide for Merkel cell Carcinoma in patients previously treated with intravenous etoposide. Am J Clin Oncol 2000;23:65-67
24. Meier G, Waldherr C, Herrmann R, Maecke H, Mueller-Brand J, Pless M. Successful targeted radiotherapy with 90Y- DOTATOC in a patient with Merkel cell Carcinoma. A Case Report. Oncology 2004;66:160-163
25. Fenig E. Combined effect of aloe - emodin and chemotherapeutic agents on the proliferation of an adherent variant cell line of Merkel cell Carcinoma. Oncol Rep 2004;11:213-217

הטיפול במלנומה על ידי Anti-CTLA-4

שימוש באימונותרפיה לטיפול בחולים עם שאת ממאירה

ד"ר יעקב שכטר

באימונותרפיה מודרנית קיימות 3 גישות בסיסיות לטיפול בחולים עם שאת ממאירה: 1. הפעלה בלתי ספציפית של מערכת החיסון הכוללת:

א. הפעלת התאים במערכת החיסון שתפקידם לתקוף את התא הגידולי (Effector Cells), ע"י לימפוקינים כמו IL-2 (Interleukin-2). ב. דיכוי החלק במערכת החיסון שתפקידו לעכב את התגובה החיסונית ע"י השפעה על: • T-Regulatory Cells (T-Regs). תאים אלה מהווים חלק אורגני ממערכת החיסון, כאשר תפקידם העיקרי לשלוט בהפעלת המערכת מבחינה כמותית ואיכותית, ולמנוע, לדוגמא, מחלות אוטואימוניות.

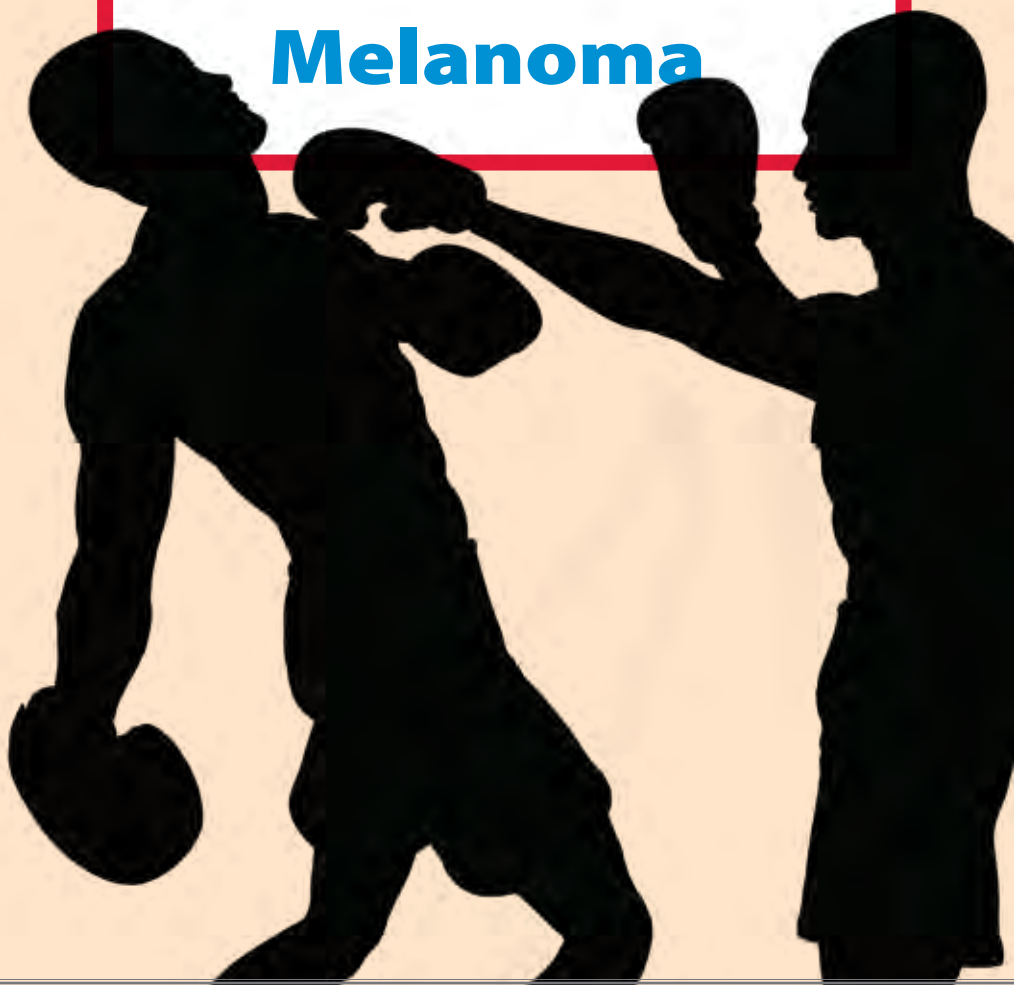
• דיכוי מנגנונים מולקולריים שונים כגון CTLA-4, PD-1 ואחרים, הגורמים לעיכוב התגובה החיסונית.

2. חיסון ספציפי פעיל על מנת להגביר את התגובה האימונולוגית כנגד הגידול (Cancer Vaccine).

3. העברה פסיבית של תאי מערכת החיסון, שהם בעלי יכולת להכיר ולתקוף את התא הסרטני, לגופו של החולה (Adoptive Immunotherapy).

מערכת החיסון התאית, על מרכיביה השונים, היא המערכת העיקרית הפעילה כנגד התא הסרטני. הפעלת תאי ה-T מתבצעת באמצעות קישור של ה-TCR (T-Cell Receptor), לאנטיגן הגידולי TAA (Tumor Associated Ag) המקושר למולקולת MHC (Major Histocompatibility Complex).

Immune System
VS
Melanoma



אשר מוצג ע"י ה-APC (Antigen Presenting Cell). קישור זה, מהווה את "אות" ההפעלה הראשוני של תא ה-T. האות המשני מתקשר למולקולת B7 על פני ה-APC והוא יכול להיות אות משני "מדכא" דרך מולקולת ה-CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4), או אות משני "מזרז" דרך CD-28.

טכנולוגיות חדשות

הגילוי, בשנים האחרונות, של המולקולה CTLA-4 (CD-152) על פני תאי ה-T-Lymphocytes, יחד עם גילוי חשיבותה של המולקולה כמעכב הפעילות החיסונית, הביאו למאמצים לפיתוח טכנולוגיות אשר יעכבו חסם קריטי זה, ויאפשרו למערכת החיסון תגובה הולמת ויעילה כנגד תאי הסרטן.

מולקולת ה-CTLA-4 היא חלבון טרנסממברנלי הנמצא על פני תאי ה-T-Lymphocytes ומתפקד, כאמור לעיל, כמעכב הפעלת תאי T. עיכוב זה קורה עם קישורו למולקולות T (CD 80, CD 86) הנמצאות על פני ה-APC (Antigen Presenting Cell) שתפקידו להפעיל את תאי ה-T דרך ה-TCR (T-Cell Receptor). ה-CTLA-4 משמש, אם כן, כבקר, השולט על משך ועוצמת התגובה החיסונית.

כבר ב-1996 הראו חוקרים שמתן נוגדנים כנגד מולקולת ה-CTLA-4 מעלה את התגובה החיסונית וגורמת לנסיגה בגידולים סרטניים במודלים ניסויים בעכברים. הטיפול בנוגדנים

כאלה היה יעיל יותר (בעיקר בגידולים לא אימונוגניים), כאשר בנוסף לנוגדנים טופלו חיות המעבדה קודם לכן ב-Tumor Vaccine, או שנעשה גם סילוק של התאים המדכאים (T-Regs).

ממחקרים אלה היה ברור, שכדי להגביר את אפקטיביות האימונותרפיה, יש צורך בהפעלה של מערכת החיסון, אך גם בעיכוב החסמים המפריעים לה לפעול כנגד הגידול - למשל: עיכוב מולקולת ה-CTLA-4, ו/או עיכוב תאי ה-T-Regs.

הממצאים הנ"ל הביאו לפיתוח טכנולוגיות שתפקידן לשלוט ב"בקר" זה ובכך להגביר את התגובה החיסונית כנגד התא הסרטני. שתי חברות מסחריות "הרימו את הכפפה" ופיתחו נוגדן חד-שבטי (מונוקלונאלי) אנושי, כנגד ה-CTLA-4: האחת היא חברת Medarex שפיתחה עם חברת BMS את ה-Ipilimumab, והשנייה היא חברת Pfizer שפיתחה את ה-Tremelimumab.

הניסויים הקליניים במלנומה גרורתית ב-2 התרופות דלעיל החלו בתחילת שנת 2000. התרופות הראו פרופיל פעילות/רעילות דומה שהיה, בין היתר, תלוי במינון.

שיעור התגובה הכולל לתרופה בחולי מלנומה גרורתית נע בין 15-20 אחוז. בהקשר לכך, יש לציין מספר עובדות חשובות וייחודיות לטיפול בתרופה זו:

- בחלק מהחולים שבהם הושגה הפוגה מהמחלה, היא הייתה ארוכה ונמשכה חודשים רבים. ייתכן גם שבחלק מהחולים שבהם הושגה הפוגה שלמה הושג, למעשה, ריפוי.

- קינטיקת התגובה לתרופה הינה ייחודית ומתאפיינת בתגובה מאוחרת - כ-3 חודשים ויותר לאחר תחילת הטיפול.

- לעיתים, התגובה המאוחרת מופיעה לאחר סימנים ראשוניים של התקדמות המחלה. המשמעות היא שסימנים ראשוניים של התקדמות המחלה לאחר טיפול ב-Anti-CTLA-4 לא מחייבים הפסקת הטיפול, ובחלק מהחולים נצפית במשך הזמן תגובה חיובית אובייקטיבית לטיפול האימונולוגי.

- יש מיתאם (קורלציה) גבוה בין שכיחות תופעות הלוואי האוטואימוניות של הטיפול, לתגובה נגד-גידולית קלינית. תגובה קלינית לטיפול שכיחה יותר בקרב המטופלים המפתחים תופעות לוואי בעלות אופי אוטו-אימוני.

תופעות לוואי

כאמור, פרופיל הרעילות של התרופה בנוי בעיקר ממגוון תופעות שהן פועל יוצא של הפעלת יתר של מערכת החיסון וכתוצאה מכך תופעות אוטואימוניות.

התופעות השכיחות ביותר הן:

- שילשול על רקע קוליטיס, המופיע בכ-40-50 אחוז מהמטופלים, ובכ-10 אחוז מחייב גם אשפוז עקב סיבוכים מהפרעות במאזן הנוזלים, עד ניקוב או דמם מהמעי הגס. הטיפול הוא, כמובן, סימפטומטי ותומך. במקרים קשים טיפול הבחירה הינו מתן סטרואידים.

- גרד ופריחה בעור המופיעים גם הם בכ-50 אחוז מהמטופלים. ניתן לשלוט על התופעה עם תרופות אנטיהיסטמיניות בדרך כלל.

- דלקת כבד אוטואימונית עם עלייה באנזימי הכבד. גם כאן הטיפול הוא תסמיני בלבד ואין צורך באשפוז.

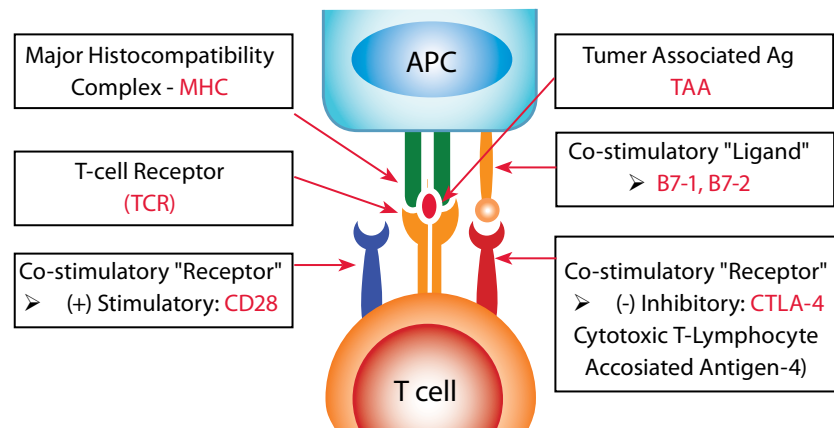
- תופעות אוטואימוניות אחרות פחות שכיחות הן: Thyroiditis, Hypophysitis, Vitiligo, Pancreatitis, Uveitis, Rheumatoid Arthritis, Autoimmune Thrombopenia.

לסיכום: ניתן לומר, שה-Anti-CTLA-4 הינה תרופה יעילה למדי במלנומה גרורתית ויש לבחון אותה בשילובים עם תרופות אחרות בניסויים קליניים שלב III. מגוון תופעות הלוואי, האופייני וייחודי לתרופה, מחייב פיתוח גישה חדשנית ונועזת על מנת לנצל את היתרונות הגלומים בה.

ד"ר יעקב שכטר, סגן מנהל המערך האונקולוגי ומנהל מכון אלה לטיפול ומחקר במלנומה, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר

אותות ההפעלה המשניים של T cell (זירוז/עיכוב)

Additional signal(s) via co-stimulatory molecules



חיסון חדש לסרטן צוואר הרחם

החיסון Cervarix כולל, פרט ל"חלקיק דמוי נגיף", את מערכת האדג'ובנט המכונה ASO4. מערכת ייחודית זו מורכבת מחונופוספוליפיד A (MPL-A) המיוצר מדופן החיידק סלמונלה מינסוטה. חומר ביולוגי זה נספח לאלומיניום הידרוקסיד. החיסון הארבע-ערכי מכיל כדג'ובנט אלומיניום-הידרוקסיפוספאט סולפאט

פרופ' יעקב בורנשטיין

(Tumor suppressor genes) Rb-1 P53 שנמצאים בכל תא אדם, ותפקידם לאחות את הדנ"א התאי ולמנוע בכך השתנות ממאירה. לאחר נטרול הגנים מונעי ממאירות על ידי הנגיף, עלולה להיווצר ההתמרה הממאירה.² יותר ממאה זנים של נגיף הפפילומה האנושי ידועים כגורמים להדבקה בבני אדם. הזנים שונים אחד ממשנהו בלפחות 10 אחוז מרצף הבסיסים של החומר הגנטי - הדנ"א. מתוכם, כ-35 זנים נטים להדביק את מערכת המין. הזנים הללו מחולקים לשתי קבוצות על בסיס יכולתם לגרום לממאירות: נגיפי הפפילומה האנושי ברי סיכון גבוה ונגיפי הפפילומה האנושי ברי סיכון נמוך. דוגמה לזנים ברי סיכון גבוה: 16, 18, 31, 45, 52.

מדי שנה ממחלה זו¹. לפני מספר שנים, התברר שהגורם לסרטן צוואר הרחם הוא נגיף הפפילומה האנושי (Human Papillomavirus) HPV.² בדנ"א של נגיף הפפילומה האנושי - הדנ"א - מספר גנים האחראים על חלוקת הנגיף ושכפולו ומסומנים באות E וגנים אחרים המסומנים L - העיקרי שבהם הוא L1 - האחראים ליצירת חלבון קופסית הנגיף (תמונה 1). כאשר הדנ"א הטבעי של נגיף הפפילומה האנושי, הכולל את הגנים מהקבוצה E, נפתח וחדר לתוך אחד הכרומוזומים של תאי צוואר הרחם ומשתלב בו (אינטגרציה), מתחילים להיווצר על ידי הגנים E6 ו-E7 חלבונים המפסיקים באמצעות קשירה את הביטוי של גנים הקרויים "גנים מונעי ממאירות

ל

אחרונה נכנס לשימוש בישראל חיסון דו-ערכי כנגד נגיפי הפפילומה האנושי מזנים 16 ו-18, הנקרא "Cervarix", המצטרף לחיסון הארבע-ערכי כנגד נגיפי הפפילומה האנושי מזנים 6, 11, 16 ו-18, הנקרא "Gardasil". השוני בין שני החיסונים מלמד רבות על מנגנוני פעילותם.

כיצד מתפתח סרטן צוואר הרחם?

זיהום בנגיפי הפפילומה שכיח מאד. 300 מיליון נשים חדשות נדבקות מדי שנה בזני נגיף הפפילומה האנושי. כ-490 אלף נשים חולות בסרטן צוואר הרחם כל שנה בעולם ו-230,000 נשים נפטרות

70 אחוז מסרטן תאי קשקש של צוואר הרחם ו-80 אחוז מאדנוקרצינומה של צוואר הרחם נגרמים על ידי זני נגיף הפפילומה 16 ו-18 (תמונה 2). דוגמה לזנים ברי סיכון נמוך: 6, 11. הזנים מסיכון נמוך קשורים להתפתחות יבלות חרוטות במערכת הרבייה. רוב ההרבות בנגיף הפפילומה האנושי הן זמניות וחולפות תוך שנה-שנתיים.

זני נגיף הפפילומה האנושי מסוגים 16 ו-18 גורמים מספר מחלות

למרות שהמחלה המשמעותית הקשורה לנגיף הפפילומה האנושי היא סרטן צוואר הרחם, זני נגיף הפפילומה האנושי מסוגים 16 ו-18 גורמים גם ממאירות תוך אפיתלית (מת"א) בצוואר הרחם, עריה, לזן וסביב פי הטבעת. סרטן עריה וסרטן הלדן, פי הטבעת והאגוס.

כאשר מתגלה סרטן צוואר הרחם, הטיפול המקובל בו הוא כריתה רדיקלית של הרחם עם צוואר הרחם ובלוטות לימפה מהאגן. ניתוח זה מביא לאבדן הפוריות. כשהגידול פורץ מעבר לצוואר הרחם אין כבר אפשרות לנתח ויש לטפל בקרינה משולבת בכימוטורפיה.

קיימת מערכת לגילוי מוקדם של סרטן צוואר הרחם, המכונה לאיתור מצבים טרום ממאירים (מניעה משנית). היא מורכבת מלקיחת משטחים תקופתיים מצוואר הרחם לבדיקה ציטולוגית ("פאפסמיר"), בה ניתן לאתר תאים טרום ממאירים. במקרה זה, מופנית האישה לבדיקת צוואר הרחם במכשיר אופטי ("קולפוסקופ"), נלקחות ביופסיות מהנגעים והאישה עוברת טיפול הכולל כריתה של חלק מצוואר הרחם באמצעות לולאה חשמלית. למרות שתכנון סקר צוואר הרחם מופעלות במספר רב של מדינות, הן לא הצליחו לגרום להיעלמות סרטן צוואר הרחם. חסרונם גם בכך שהן יקרות, כרוכות בסבל גופני ויצירת מתח נפשי לנבדקות, ומצריכות המשך מעקב צמוד לאיתור הישנות. בישראל לא קיימת מערכת לאומית המזמנת נשים באופן מסודר לסקר צוואר הרחם והבדיקות נעשות באופן "אופורטוניסטי", כלומר באמצעות הגעה לרופא נשים המודע לצורך בבדיקה.

השימוש ב"חלקיק דמוי נגיף" לצורך ייצור החיסון

פריצת הדרך שהביאה לפיתוח החיסון התרחשה לפני כעשור. אז, פותחה היכולת לייצר את חלבון המעטפת L1 של נגיף הפפילומה האנושי וגבושו לקופסית נגיף ללא דנ"א - "חלקיק-דמוי-נגיף" (תמונה 3). חלקיק-דמוי-נגיף זה דומה בחיצוניותו לנגיף הפפילומה האנושי המקורי. גוף האדם אליו מחזק החיסון, הכולל חלקיק-דמוי-נגיף וכן אדג'ובנט לתגבור התגובה החיסונית, מזוהה את החלקיק כאילו הוא נגיף הפפילומה האנושי בעצמו ומייצר תגובה תגנית. החלקיק-דמוי-נגיף אינו גורם לממאירות.

החיסון האנושי שפותח, כנגד נגיף הפפילומה האנושי מזה 16, נוסה במאות נשים. עקרונית גיוס המטופלות המעקב אחריהן דומים בין המחקרים השונים: המשתתפות, ברובן נשים בגילאי 9-26, קיבלו שלוש מנות של החיסון או אינבו (פלצבו), ונשארו במעקב ממוצע, עד כה של חמש שנים, שכלל בדיקות תקופתיות לאיתור נגיף הפפילומה האנושי והתפתחות ממאירות תוך אפיתלית באיברי המין. במחקרים אלו לא התפתחו, בין מקבלות החיסון, מקרים של ממאירות תוך אפיתלית (מת"א) - המצב הטרם ממאיר בצוואר הרחם^{3,4}. לעומת זאת, נשים אשר קיבלו את תכשיר האינבו ועמדו בכל דרישות הפרוטוקול פיתחו מת"א דרגה 2 ו-3-4 המיוחסות לנגיף הפפילומה האנושי 16. ההבדלים היו משמעותיים. תוצאות אלו מעידות כי חיסון באמצעות חלקיק-דמוי-נגיף של נגיף הפפילומה האנושי מזה 16 יעיל באופן מוחלט הן במניעת הוותרות (פרסיסטנטיות) של נגיף הפפילומה האנושי מזה 16 והן במניעת הופעת ממאירות תוך אפיתלית מתקדמת (CIN 2-3), שהיא הסמן לסרטן צוואר הרחם.

פיתוח חיסונים כנגד מספר זני נגיף הפפילומה האנושי (חיסונים רב-ערכיים)

שתי יצרניות חיסונים גדולות: Merck ו-GSK (GlaxoSmithKline) פיתחו חיסונים כנגד מספר זני נגיף הפפילומה: חברת Merck הרכיבה חיסון ארבע-ערכי (Gardasil), לעומתה, חברת GSK הפיקה חיסון דו-ערכי (Cervarix).

(HPV 16/18).

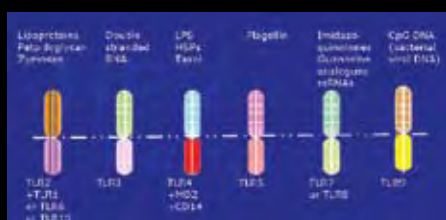
תוצאות המחקר האקראי, כפול סמויות המבוקר באינבו מפאה שניה, בו השתמשו בתכשיר הכפול המכיל חלקיקים דמויי נגיף הפפילומה האנושי 16/18 של GSK באלי נשים, היו מוצלחות. החיסון היה יעיל בכ-100 אחוז במניעת הוותרות נגיפי הפפילומה האנושי 16, 18 או שניהם ובמניעת נגעים טרום סרטניים בצוואר הרחם הנגרמים עקב זנים אלו. תופעת לוואי הייתה כאב באזור ההזרקה, ללא תופעות לוואי רציניות⁵⁻¹¹.

במה שונה החיסון הדו-ערכי מהחיסון הארבע-ערכי?

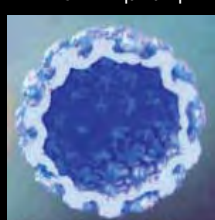
החיסון הדו-ערכי, פרט לכך שהוא מכון כנגד הנגיפים HPV16 ו-HPV18 בלבד, מבוסס על קונצפט אימונולוגי שונה מזה של החיסון הארבע-ערכי. המניע לכך היה התפיסה כי החיסון אמור למנוע הדבקה בנגיפי הפפילומה באמצעות תגודים מסוג IgG1, הנודדים ממחזור הדם לתאי הבסיס של אפיתל צוואר הרחם. מכאן, שכל שגורם לעלייה רבה יותר ברמת התגודים בעקבות החיסון, תגבר יעילותו של החיסון. בנוסף, יש צורך לשמור על רמת התגודים הגבוהה לזמן ארוך ככל האפשר, שכן ירידה ברמת התגודים עלולה לפגוע בתגודת המיידית לזיהום ולמנוע יכולת חיסון לטווח ארוך. כדי להשיג מטרת אלו, פעלו המדענים להגביר את האימונוגניות של החיסון על ידי שימוש באדג'ובנט חזק. אדג'ובנט הוא תרכובת כימית שעליה נספח ה"חלקיק דמוי נגיף", ותפקידו להגביר את התגובה החיסונית. ואמנם, החיסון Cervarix כולל, פרט ל"חלקיק דמוי נגיף", את מערכת האדג'ובנט המכונה ASO4¹³. מערכת ייחודית זו מורכבת ממנופוספוליפיד A (MPL-A) שמוצא מדרון החיידק *סלמונלה מינוטה*. חומר ביולוגי זה נספח לאלומיניום הידרוקסיד. זאת, לעומת החיסון הארבע-ערכי המכיל כאדג'ובנט אלומיניום-הידרוקסיפוספט סולפאט.

הזרקת החיסון לגוף גורמת לכך ש"תאים מציגי אנטיגן" יגרדו מיד לאזור ההזרקה. "תאים מציגי אנטיגן" אלו, שבעבר כונו "המערכת הרטיקולר-אנדותרלית", הם שומרי הסף של מערכת החיסון, הם קולטים את החלקיק דמוי הנגיף, מפרקים אותו

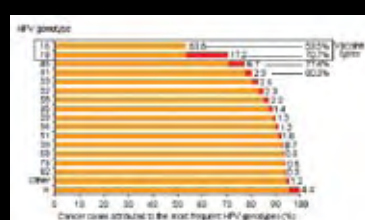
תמונה מס' 4. שרטוט סכימטי של הרצפטורים מסוג "Toll like" לרצפטור מספר 4 מתקשר המונוספליפיד המהווה חלק ממערכת האדג'ובנט ASO4 של החיסון הדו-ערכי



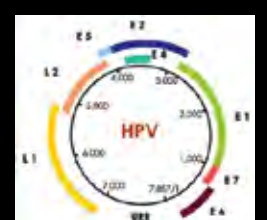
תמונה מס' 3. סכימה של VLP - חלקיק דמוי נגיף הכולל את קופסית הנגיף, ללא הדנ"א. חלקיק זה מיוצר בעזרת המסה גנטית. הוא מהווה את החיסון כנגד נגיף הפפילומה האנושי



תמונה מס' 2. נגיפי הפפילומה הגורמים לסרטן צוואר הרחם, על פי שכיחות



תמונה מס' 1. סכימה של נגיף הפפילומה האנושי וכתוב דנ"א טבעתי. הנגים E6 ו-E7 הם אלו שגורמים להתמרה הממאירה



למעשה, בחיסון אחר הבטי באופן דומה החיסון כנגד Hepatitis B, נשמרת אפקטיביות גבוהה למרות שרמת הטוגנים יורדת עם הזמן, עד כדי כך שאינה ניתנת למדידה.

יעילות מעבר לגיל 26

המחקרים הראשונים שבדקו את יעילות החיסון הארבע-ערכי נערכו בין הגילאים תשע ו-26 שנים ועל כן נרשם החיסון הארבע-ערכי לשימוש בטוח גילאים זה, בעוד החיסון הדו-ערכי נרשם לטוח הגילאים 26 ועד 45. עם זאת, במחקר נמצא כי שני החיסונים יעילים גם מעבר לגיל 26^{8,17}. בטוח הגילאים שבין 27 עד 45 שנים, אין עדיין תוצאות יעילות לזמן ארוך. ידוע, שכל שעולה גיל המחוסנת התגובה החיסונית חלשה יותר. מחקרים עתידיים יקבעו והמחקר איזה חיסון הוא בעל יכולת אימונוגנית רבה יותר בגיל המבוגר.

מסקנות

שני החיסונים המוגנים כנגד זני נגיף הפפילומה האנושי הראו יכולת למניעת התפתחות נגעים טרום ממאריים בצוואר הרחם ומחלות נספות הנגרמות עקב נגיף הפפילומה האנושי. מחקרים מעידים על כך שהחיסונים נסבלים היטב, מביאים לרמת טוגנים גבוהה ומונעים רכישת זיהום מתמשך בנגיף הפפילומה האנושי והמחלות הקשורות לו בצוואר הרחם, העריה, הלדן ועוד. קיים הברל בין החיסונים מבחינת היקף המניעה שהם מעניקים כנגד זנים שונים ובסוג התגובה האימונית שהם גורמים. ההשלכות הקליניות של ההבדלים טרם התבררו.

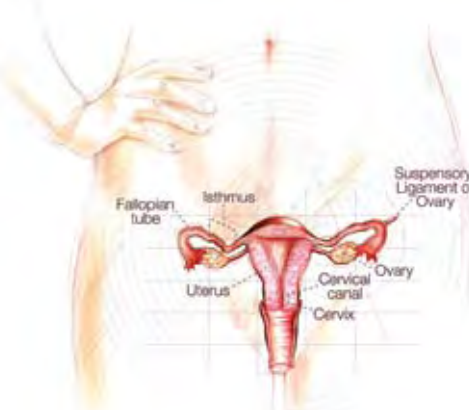
פרופ' יעקב בורנשטיין, מנהל האגף לבריאות

האישה בבית-חולים לגליל המערבי, נהריה, חבר הנהלת האיגוד הבינלאומי למחלות צוואר הרחם

B לזהות את האנטיגן ולעבור דיפרנציאציה לתאי פלסמה או לתאי זיכרון, המסוגלים לייצר טוגנים כנגד L1. תאי הפלסמה נכנסים לדם ומתחילים לייצר את הטוגנים שניטרלו את האנטיגן. עם הזמן פוחת מספר תאי הזיכרון, אך הם לא נעלמים ודמתם הנמוכה מאפשרת ייצור קבוע של טוגנים. החיסון הדו-ערכי, עקב מערכת האדג'ובנט ASO4, גורם לכך שרמת הטוגנים תישאר גבוהה למשך זמן ארוך בניגוד לחיסון שבו האדג'ובנט לא מכיל MPL-A^{14,15}.

תגונות צולבת - Cross protection

האם יש לשוני בין שני החיסונים משמעות קלינית? יתכן. שתי יצרניות החיסונים מצאו כי החיסון שכל אחת מהן פתחה גורם לייצור טוגנים לא רק כנגד הזנים HPV 16 ו-HPV 18, אלא גם כנגד הזנים HPV 31, HPV 45, HPV 52 ו-HPV 58^{8,16}. ההגנה הצולבת (Cross protection) כנגד זנים אלו יורדת עם הזמן. התנגדות ל-HPV 45 הגורם 5-כ אחוז מהגידולים הממאריים בצוואר הרחם, משמעותית יותר בעקבות החיסון הדי-ולנטי, יתכן שעקב האימונוגניות המוגברת המושגת באמצעות מערכת האדג'ובנט ASO4, או מאחר שהמחלבון L1 המרכיב את החלקיק דמוי נגיף שבחיסון Cervarix, הורדו בעת הכנתו 35 חומצות אמינו מקצה ה-C שלו, כך שהאפיונות לנגיף מסרים פחות ספציפית. תגונות צולבת זו מסבירה מדוע החיסון הדי-ולנטי משג יעילות של כ-72 אחוז לזמן ארוך כנגד Cervical Neoplasia 3-2, שהוא המצב הטרם ממאיר הנגרם על ידי כל זני הנגיף, למרות שרק חצי מנגעים אלו נרמנים על ידי HPV 16 ו-HPV 18¹⁶. עם זאת, עדיין לא הסתיים המחקר המשווה ישירות בין שני החיסונים. עד כה, במעקב של למעלה משש שנים, הוכיחו שני החיסונים שיעילותם לא יורדת.



לאנטיגנים ומציגים את האנטיגן L1 ללימפוציטים בבלוטות הלימפה. לימפוציטים אלו מסוג B ייצור בתגובה תאי זיכרון שבעתיד יזהו את האנטיגן ויתחילו לייצר מחדש טוגנים עם חזירתו. פרט לרצפטורים הקולטים את הנגיף כמות שהוא, קיימים על ה"תאים מציגי אנטיגן" גם רצפטורים מיוחדים הנקראים Toll-like receptors (תמונה 4). רצפטורים אלו מאפשרים זיהוי מודיק ומודי של אנטיגנים - הם מעין ברקוד. תפקידם העיקרי הוא לזרז את התהליך החיסוני אם חודרים זיהומים ואנטיגנים מסכני חיים. למשל, כאשר חיידקים גרם-שליליים חודרים לגוף, מזהה הרצפטור Toll like4 את הליפופוליסכריד (LPS) של הדופן של החיידק באופן מודיק וכך מביא להגברת והחשת ייצור הטוגנים כנגדו.

מערכת האדג'ובנט ASO4 מכילה, כאמור, ליפופוליסכריד MPL-A הנקשר גם הוא ל-Toll like-4 שעל ה"תאים מציגי אנטיגן". תאים אלו נודדים לבלוטת הלימפה הקרובה ושם מציגים את אנטיגן L1 לתאי T. שפעול ה-Toll like receptor מגביר את פעילות המערכת התאית ולימפוציטים מסוג T Helper T cell. בכך מתגברת הפעילות הרגילה של ה"תאים מציגי אנטיגן", הגורמת לתאי

רשימת מקורות

1. Bosch F.X.(ed). HPV vaccines and screening in the prevention of cervical cancer. Vaccine 2006;24:s1-s262.
2. Bornstein J, Rahat M, Abramovici H. The etiology of cervical cancer: Current concepts. Obstet Gynecol Surv 1995; 50:146-154.
3. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. N Engl J Med 2002;347:1645-51.
4. Mao C, Koutsky L, Ault KA et al. Efficacy of Human Papillomavirus-16 Vaccine to Prevent Cervical Intraepithelial Neoplasia, A Randomized Controlled Trial. Obstet Gynecol 2006;107:18-27
5. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. Lancet Oncol 2005; 6: 271-78.
6. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomized controlled trial. Lancet 2004;364:1757-1765.
7. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4-5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised controlled trial. The Lancet 2006;367:1247-1255
8. Pavooneen J et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus like particle vaccine against infection with HPV 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double blind, randomized controlled trial. Lancet 2007;369: 2161-70
9. the FUTURE 2 Study group - Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ : a combined analysis of four randomized clinical trials Lancet 2007;369:1861-1868
10. Joura E.A et al -Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 like particle vaccine against high -grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomized clinical trials - Lancet 2007; 369:1693-1702
11. Garland SM et al for the FUTURE I investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital disease. N Engl J Med 2007;356:1928-1943.
12. The FUTURE II study group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N Eng J Med 2007;356:1915-1927
13. Baldrige IR, McGowan P, Evans JT et al. Taking a toll on human disease: toll-like receptor 4 agonists as vaccine adjuvants and monotherapeutic agents. Expert Opin. Biol. Ther. 2004;4:1129-1138.
14. Giannini et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV 16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (ASO4) compared to aluminium salt only. Vaccine 2006;24:5937-5949.
15. Brown D. for the FUTURE study group HPV type 6/11/16/18 vaccine: first analysis of cross protection against persistent infection, CIN and AIS caused by oncogenic HPV types in addition to 16/18. Interscience Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Sep 2007.
16. Harper D et al. Sustained immunogenicity and high efficacy against HPV 16/18 related 6.4 years in women vaccinated with cervarix. Gynecol Oncol 2008;109:158-159.
17. Luna J and Future III study group. Safety, efficacy, immunogenicity of quadrivalent HPV Vaccine (Gardasil) in women 24-45 :24Th International Papillomavirus congress. Nov 3-9, 2007 Beijing , China

גידולים נירואנדוקריניים

חידושים באבחון ובטיפול

ד"ר אשר שלמון

התוספו לדירוג מדדים של החלוקה התאית (Ki-67, MIB-1). מדדים אלה הם חלק בלתי נפרד מדירוג המחלה ולהם תפקיד חשוב בהחלטה על סוג הטיפול שניתן.

התמונה הקלינית

ההסתמנות הראשונה תלויה לרוב במיקום הגידול. לא פעם הגידול מתגלה באקראי כתוצאה של הרמיה אשר בוצעה מסיבות שאינן קשורות במחלה. תסמונת הקרצינואיד היא ההסתמנות האופיינית בעיקר לג'א של המעי הדק עם גידול בכבד. משבר קרצינואיד הוא תופעה נדירה היכולה להופיע באופן עצמוני, תחת הרדמה או במהלך טיפול כימותרפי. המשבר כולל סומק עז, עלייה ניכרת בחום הגוף, שלשול חריף ודופק מהיר. ללא טיפול מיידי, המשבר יכול להסתיים במוות. תסמין אחר לג'א ממקור זה הינו חסימת מעי דק או כאבי בטן ממושכים, הנגרמים הן ע"י הגידול עצמו והן ע"י לייפת המלווה תכופות את המחלה. ג'א של המעי הגס והחלחולת יתבטא לרוב בדמם רקטלי או בחסימת המעי הגס. ג'א של התוספתן יכול לחקות דלקת תוספתן חריפה. שורה של תסמינים אחרים התלויים בהורמון המופרש יכולים לבשר על המחלה, כגון תסמונת ע"ש קושינג כאשר הגידול מפריש ACTH.

מאחר והתלונות לרוב לא סגוליות למחלה זו, החולים מאובחנים לעיתים לאחר זמן רב ומסכת בידורים מתישה.

על פי סדרות בספרות, אי-ספיקת לב ימנית על רקע לייפת של האנדוקרדיום, הגורמת לדלף ולהיצרות מסתמים, תופיע בכ-40 אחוז מהחולים. בשנים האחרונות חלה ירידה ניכרת בסיכור זה, כנראה על רקע אבחון מוקדם וטיפולם ביולוגיים המפחיתים את הפרשת ההורמונים המעורבים בתהליך הלייפת.

אבחנה ביוכימית

הג'א עשויים להפריש הורמונים, אמינים, פפטידים ואנזימים רבים. מרבית מולקולות אלה לא ניתנות למדידה שגרתית.

מקובל לבצע איסוף שתן ל-5-HIAA במשך 24 שעות, אך יש לזכור כי מרבית הג'א שמקורם

במרבית החולים המבטאים תסמונת קרצינואיד יימצאו בשתן רמות גבוהות של חומצה אצטית 5- הידרוקסיאידולית (5-HIAA). חומצה זו, היא תוצר פירוק של סרוטונין. סרוטונין מיוצר בתאי ג'א מהחומצה האמינית טריפטופאן. הסתבר, כי תסמיני השלשול ולייפת הלב קשורים בסרוטונין, אך התסמינים האחרים תלויים בהפרשת מולקולות רבות אחרות.

תסמונת הקרצינואיד אופיינית לגידולי המעי הדק והמעי הגס העולה, ופחות לג'א של הסמפונות. ככלל, התסמונת איננה מופיעה בג'א של המעי הגס היורד והחלחולת. התסמונת האופיינית לחולים הסובלים מתהליכים גידוליים עם גידול מורכבת בכבד, אך הדבר אינו תנאי; גידולי הסימפונות, לדוגמא, יגרמו תדיר לתסמונת הקרצינואיד גם ללא גידול בכבד.

הג'א של הלב לב יכולים להפריש הורמונים שונים ולגרם לתסמונות קליניות ייחודיות, ובהן הפרשת אינסולין, גסטריין, גלוקאגון, סומטוסטטין, VIP ועוד. פעמים רבות, התסמונת ההורמונלית הינה התסמין הראשון או היחיד של המחלה (טבלה 2).

סיווג דירוג הגידולים הניויר-אנדוקריניים

בעבר חולקו הג'א לפי התאוריה האמבריולוגית ל: (1) ג'א של צינור העיכול: קרצינואיד של קדמת המעי (Foregut) - הסימפונות, הקיבה והתריסרון. קרצינואיד של המעי האמצעי (Midgut) - המעי הגס, התוספתן והמעי הגס העולה. קרצינואיד של המעי האחורי (Hindgut) - מעי גס יורד וחלחולת. (2) גידולים נירו-אנדוקריניים של הלב (Islet cell tumors) - אינסולינומות, גסטרינומות וכו'. הגידולים דורגו לאופייניים (typical) - גידולים מפרשיים בעלי היסטולוגיה שפירה או בעלי דרגת התמיינות גבוהה, ולא-אופייניים (atypical) - גידולים בעלי דרגת התמיינות נמוכה יותר, אשר לרוב אינם מפרשיים. סיווג דירוג זה נטועם בבעיות רבות ושמישותם הקלינית לקתה בחסר. בשנת 2000 נקבע דירוג של WHO (טבלה 1) שניתן לכל גידולי הג'א. הדירוג נקבע לפי המאפיינים ההיסטולוגיים של הגידול, והוא נוח יותר להגדרת הפרוגנוזה והטיפול המתאים. בשנים האחרונות

הגידולים הניורואנדוקריניים (ג'א) כוללים תקשת רחבה של תהליכים גידוליים המתפתחים באיברים שונים ובעלי טווח ממאירות רחב מאוד. שמם נגזר מהעובדה שהם מייצרים טירורנסמטורים, טירופפטידים והורמונים. התא הניורואנדוקריני מכיל בעיות (גרנולות) המפרישות הורמונים שונים תחת גירוי. תאים אלה חסרי אקסונים או סינאפסות. בעבר, סברו כי כל גידולי קבוצה זו מתפתחים מותאים ממקור הרכס העצבי הפרימיטיבי (Primitive neural crest) אשר נודדים במהלך ההתפתחות העוברית לאזורים שונים בגוף (תיאורית תא ה-APUD). במהלך שני העשורים האחרונים הצטברו עדויות רבות לכך שמקור התאים הניורואנדוקריניים של מערכת העיכול הוא בתא גזע רב פוטנציאלי של מערכת העיכול, אשר עובר התמיינות לכיוון נירואנדוקריני.

מרבית הג'א מתפתחים במערכת העיכול, מן הקיבה עד החלחולת, וכן בלב לב אך גידולים אלה יכולים להופיע באיברים רבים כגון במערכת הנשימה, בלוטת התריס, בלוטת התימוס, מערכת המין הגברית והנשית ועוד.

ההיארעות של הג'א היא כ-2.5 מקרים לכל 100 אלף לשנה, וניכרת עלייה של כ-4 אחוז בשנה במהלך 30 השנים האחרונות. זאת, בעיקר על רקע עלייה ניכרת באבחון ובביצוע אבחנה פתולוגית מדויקת. בסדרות של נתיחות שלאחר המוות הסתבר כי גידולים אלה נפוצים פי 4 ויותר מהגידולים המאובחנים בחיים, כך שמרבית גידולים אלה לא באים, כנראה, לידי ביטוי קליני.

בעבר נקראו ג'א של מערכת העיכול ושל דרכי הנשימה "קרצינואיד". מקור השם בעבודתו של הפתולוג היהודי-הגרמני זיגפרד אובנורפר, אשר טבע את המונח לפני כמאה שנה. הוא תיאר גידולים בעלי מראה שפיר במעי הדק, הגדלים באטיות אך יכולים להתנהג גם כקרצינומה.

כ-20 אחוז מהג'א בלב דמתבטאים בתסמונת הקרצינואיד, הכוללת הסמקה (flushing), שלשול, אי-ספיקת לב ימנית על רקע לייפת, ולעיתים אף התכווצות סמפונות. במקרים רבים יופיעו אחד או חלק מהתסמינים, וכן יכולים להופיע תסמינים נוספים, כגון ירידה במשקל ונגעים עוריים דמויי פלאגרה.

כרומופורנג'ין - A (CGA) הוא גליקופורטאין מסיס במים, המשת"ך למשפחת חלבונים הנאצרים בבעיות כרומופיניות בכל התאים האנדוקריניים בטוף. התפקיד הביולוגי של חלבונים אלה לא ברור, אך הם מופרשים מהתא ביחד עם המולקולות השונות המופרשות מהבעיות מהתאים הנירודאנדוקריניים. ההנחה היא שיש להם תפקיד באגירת המולקולות השונות בבעיות. CGA נמצא ברוב תאי הג"א ללא קשר למקורם. CGA הינו סמן חשוב, הן ברקמת הגידול לצורך האבחנה והן כסמן בנסיוב החולים. מדידתו בנסיוב מסייעת להערכת שארית מחלה, תגובה לטיפול וחזרת המחלה. נוכחותו בנסיוב תלויה בסוג המחלה ובהיקפה. רמות גבוהות ימצאו לרוב בנכחות מחלה גרורתית.

האבחנה ההיסטופתולוגית תתבצע בצביעות אימונוהיסטוכימיות של שורת סמנים תאים, בהם: CGA, סינפופיזין, NSE ועוד. כמו כן תתבצע צביעה ל-Ki-67.

הטיפול במחלות מורכבות אלו דורש עבודה בצוות רב-תחומי המתמחה במחלה ובהשלכותיה. מקובל כי בצוות זה יכללו אונקולוג, אנדוקרינולוג, מתמחה במחלה בכירורגיה אונקולוגית, רופא הדמיה, מומחה ברפואה גרעינית, מצנער, פתולוג ועוד. על הצוות לעבוד יחדיו משלב הבירור והאבחנה, דרך מסלול הטיפול השונים והמעקב.

ככלל, כאשר ניתן, יש לנסות לכרות את המחלה באופן מלא. המקום של דיסקציית קשריות לימפה

ישנן מספר סדרות חולים שעברו השתלת כבד כאשר המחלה הגרורותית הייתה מוגבלת לכבד. לא הוכח שיפור בהישרדות החולים שעברו השתלה, על כן גישה זו אינה מקובלת עוד ברוב המרכזים המתמחים בג"א.

ההפסיד פועל דרך קישור לקולטני סומטוסטיין. מוכרים חמישה תת סוגים עיקריים של הקולטן, אשר לכל אחד מהם זיקה שונה לאנאלוגים שונים ותפקיד שונה ברא. תת הסוגים יוצרים מבנים מורכבים בינם לבין עצמם וכן מבנים עם קולטנים אחרים כגון קולטני דופמין.

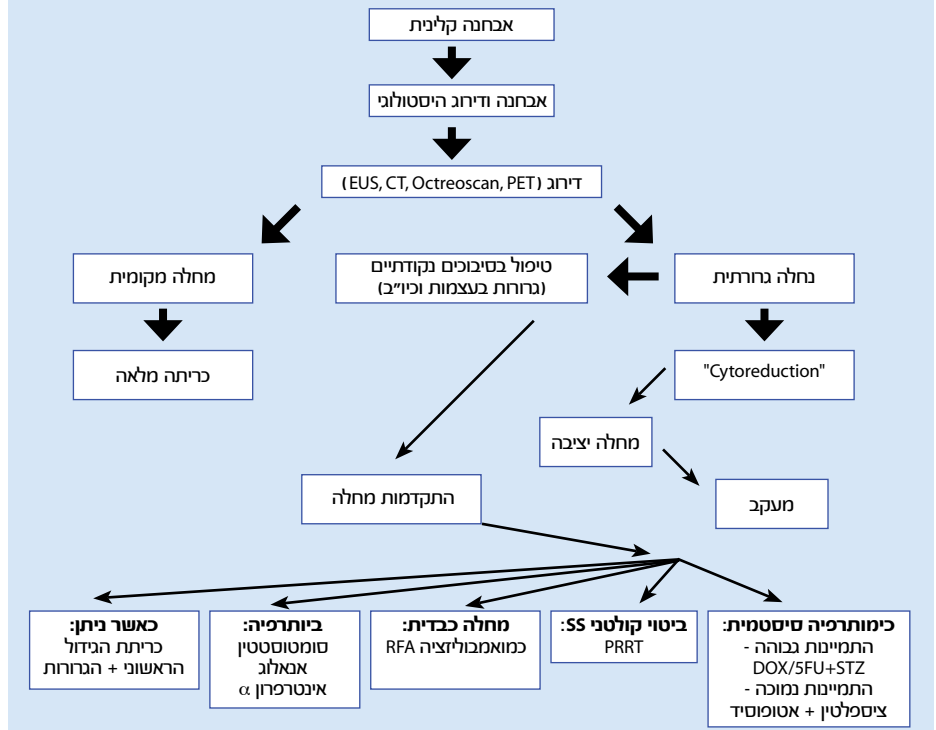
בעשרים השנים האחרונות פותחו אנאלוגים שונים לסומטוסטיין. האוקטראטיד (סנדוסטאטין) והלנראטיד (סומטולין) נמצאים בשימוש קליני. האוקטראטיד זמין הן כתכשיר לטווח קצר (3-12

WHO	נרחות	פולשנות	דרגת התמיינות חיסטולוגית	גודל, ס"מ	פריצה לכלי דם	%Ki67
1	-	-	well-differentiated	≤ 2	-	< 2
1	-	-	well-differentiated	> 2	±	~2
2	+	+	well-differentiated	> 3	+	> 2
3	+	+	poorly differentiated	כל גודל	+	> 20

סוג הגידול	% הממאירות	מיקום	% מניחולי הלבלב	הסיכודם הקליני
אינסולינומה	< 10	לבלב < 99%	75-70	היפוגליקמיה ועלייה במשקל
גסטרינומה	> 50	חריסריון 25% לבלב 25%	25-20	כאבי בטן, שילשולים, ירידה במשקל, כיבים מרחבים
VPoma	> 50	לבלב 90%	5-3	תסמונת כדור הלבלבית "WDHA"
גלוקומה	> 70	לבלב 100%	2-1	פריחה, איבוד משקל קיצוני וסוכרת
PPoma	> 60	לבלב 100%	< 1	כאבי בטן, שלשול וירידה במשקל
סומטוטסיטינמה	> 50	לבלב 55% מעי דק 44%	< 1	צואה שומנית, אכזי מרה, שילשול וירידה במשקל
CRFoma	> 99	לבלב 14-4%	< 1	תסמונת הפרשת ACTH
PTHrpoma	> 99	לבלב > 99%	< 1	היפרקלצמיה
GRFoma	50	לבלב 30%, ריאה 7% מעי דק 54%	< 1	אקדמגליה
גידול לא מפריש	> 80	Pancreas, Gl tract	5-4	כאבי בטן וירידה במשקל

הטיפול נסבל לרוב היטב. תופעות הלוואי הנפוצות כוללות כאב באזור ההזרקה, שלשולים וכאבי בטן. לטווח ארוך יכולים להופיע אבנים בדרכי המרה, אי-סבילות לגלוקוז והיפוקלצמיה.

הטיפול באינטרפרון אלפא (3-5 מ"ל מ"ן יחידות, שלוש עד חמש פעמים בשבוע) נמצא יעיל הן כנגד תסמונת הקרצטיאיד והן בהשראת הגובה ביוכימית במחצית מן החולים. מאידך, הקטנה משמעותית של הגידול תופיע ב-10 אחוז מן החולים בלבד. אינטרפרון פועל כנראה דרך עיכול החלוקה התאית ובנוסף, פוגע באנגיונזה. לטיפול זה תופעות לוואי



הטיפול באיוטופים מוצמדי אנאלוגים של סומטוטטין (PRRT)

בטיפול זה, הצובר תאוצה בשנים האחרונות, מחדקים אנאלוגים שונים של סומטוטטין המוצמדים למולקולת Y^{90} או Lu^{177} . האנאלוג נקשר לקולטן על ממברנת הגידול והאיוטופ פולט קרינת β (וכן מעט קרינת γ ע"י Lu^{177}) ומשרה מוות תאי בסביבתו הקרובה של התא שאליו נקשר החומר. טיפול זה הראה תגובה אויביקטיבית ב-30 אחוז מהחולים, והתייצבות מחלה בכ-30 אחוז נוספים. אחוזי התגובה אף גבוהים יותר בג"א בעל דרגת חלוקה תאית גבוהה. חציין זמן התגובה לטיפול מגיע לשלוש שנים, תוצאה טובה מכל שיטות הטיפול האחרות. הסבילות לטיפול טובה מאוד, אם כי תוארו מקרי רעילות כלייתית ובמח העצם.

סיכום ומבט לעתיד

הגידולים הנורודוקריניים מציבים אתגר משמעותי בפני הקלינאי המטפל בהם. מחד, רובם מאובחנים בשלב גורתי ואינם ניתנים לריפוי מלא. מאידך, תחת טיפול מתאים החולים שורדים שנים רבות (חציין ההשרדות של חולים אלו עולה היום על חמש שנים).

לאבחנת מקור המחלה, דירוגה המדויק והערכת קצב החלוקה התאית תפקיד מרכזי בבחירת הגישה הטיפולית (ראה תרשים 1). חולים הסובלים מג"א בעלי דרגת התמימות גבוהה או ביונית יעברו מיפוי להערכת ביטוי קולטני הסומטוטטין, במידה וישנו ביטוי מוגבר, ישקל טיפול באנאלוגים לסומטוטטין ובהמשך טיפול ב-PRRT. השימוש באינפרון וכימותרפיה יישקל על פי הצורך הקליני בחולים תסמיניים וכך גם טיפול מקומי לכבד. בחולים ללא ביטוי קולטנים אלה, יישקל טיפול מקומי לכבד וכן השתתפות בפרוטוקולים ניסיוניים. לחולים הסובלים מג"א בעל דרגת התמימות נמוכה יציע טיפול כימותרפי על בסיס מלחי פלטינס וכן טיפול ב-PRRT במידה והגידול מבטא קולטנים אלה. אופי המחלה מחייב מעורבות של בעלי מקצוע מתחומים רבים. שילוב עובדה זו עם נדירותם היחסית של גידולים אלו מצדיק כי החולים יטופלו במרכזים מתמחים, שבהם קיים צוות רב תחומי בעל ניסיון בטיפול במחלה ובסיבוכיה. שילוב טיפולי PRRT וכניסתן של תרופות חדשות לידה ישפר, קרוב לוודאי, את שיעור ההשרדות של החולים בג"א בעשור הקרוב באופן משמעותי.

טיפול ביוטופים מוכוונים מטר

בשנים האחרונות נבדקות בניסויים קליניים מספר תרופות חדשות, בהן בבסוזומאב, מעכבי טירוזין קינאזות שונים ומעכבי m-TOR. עדיין אין תוצאות המצדיקות שימוש שלא במסגרת מחקר בתרופות אלו. במחקר שבוצע בארץ לא נמצאה תגובה לטיפול באימטיניב.

טיפול מקומי לכבד

מאחר ועיקר התחלואה והתמותה בחולי הג"א קשורות לגורחות בכבד, מקובל לטפל בגורחות אלו גם בנוכחות אתרי מחלה נוספים. הטיפול באמבוליזציה או בכמו-אמבוליזציה של עורקי הכבד יעיל בכמחצית מן החולים ומציע שיפור תסמיני ניכר, ניתן לחזור על הטיפול והתגובה נמשכת חודשים רבים. לטיפול סכנות לא מבוטלות ועל כן יש לשקול אותו באופן פרטני לכל חולה. הרס גורחות על ידי שימוש בעל-קול (radiofrequency) הינה אפשרות נוספת לטיפול בגורחות הקטנות מ-5 ס"מ בכבד ובאתרים אחרים.

במספר מרכזים בעולם נוסה טיפול בהקרנה חיצונית לכבד (Gy24-30) במנות מקובלות עם תוצאות מעודדות, זאת אפשרות טיפולית לא נפוצה אך ניתן לשקולה עבור חולים מסוימים.

קשות הכוללות חולשה כרונית משמעותית, ירידה בספירות דם ותגובה אוטואימונית. תופעות אלו מחייבות הורדת מינון בריבים מהחולים. שילוב של אינפרון ואנאלוג סומטוטטין נוסה גם הוא עם תוצאות חיוביות בחלק מן העבודות, אך עקב רעילותו הגבוהה, טיפול זה אינו מקובל במרבית המרכזים.

כימותרפיה

הטיפול בכימותרפיה לג"א נבדק במהלך השנים בעבודות שונות. המשלבים המקובלים כוללים סטרפטוזוטצין עם 5-פלאוראורציל ו/או דוקסורוביצין.

התגובה משמעותית תופיע במיעוט החולים (10-30 אחוז) והיא טובה יותר בג"א של הלבכל, יחסית לג"א של המעי. התגובה תמשך לרוב זמן קצר ולכן יש הנמנעים מלתת כימותרפיה במחלות אלו.

לעומת זאת, בגידולים בדרגת התמימות נמוכה, נמצאה תגובה משמעותית בכמחצית מן החולים, כאשר ניתן משלב של ציספלטין עם אטופוסיד. תגובה זו גם היא קצרת טווח ומרבית החולים יחוו התקדמות המחלה תוך חודשים בודדים. משלבים חדשים יותר, שכללו טקסאנים ואיריניטקן, לא הראו תגובה טובה יותר. לאחרונה הוצגו נתונים מעודדים למשלב של תמוולומיד, קפסיטבין ובסוזומאב.

ד"ר אשר שלמון, מכון שרת לאונקולוגיה, המרכז הרפואי הדסה, עין כרם ומנהל המחלקה לבקרה רפואית, האגף לרפואה כללית, מנהל הרפואה, משרד הבריאות

שיפור מסוים אך לא מספק

טיפולים ביולוגים חדשים בסרטן הריאה

ד"ר מיה גוטפריד

החיים עם יתרון סטטיסטי בהישרדות, יתרון ושיפור באיכות החיים, עם שיפור ברור במרדים קליניים אצל חולים שסבלו ממחלה ממושטת במצב כללי משביע רצון ובמצב תפקודי סביר ביותר.

רק כ-15 אחוז מכלל חולי סרטן הריאות נרפאים. אצל רוב החולים מאובחנת המחלה בשלב ממושט שאינו ניתן לכריתה. הטיפול השגרתי בחולים בשלב מחלה ממושטת הינו פליאטיבי בלבד ולכן אנו עדים בשנים האחרונות למחקרים קליניים רבים, אשר מטרתם לשפר את התוצאות הללו. שילוב תרופתי שכולל ציספלטין או קרבופלטין עם טקסוטור (Docetaxel) גמציטאבין, נבלבין או טקסול (Paclitaxel) הוא כיום טיפול הבחירה בחולים עם מחלה ממושטת¹ (תמונה מס' 1). שילוב של יותר משתי תרופות לא נמצא יעיל יותר במחקרים קליניים רבים.

ראשית, יש לפעול להפסקת עישון ומניעתו. כיוון שעובר זמן רב מהחשיפה לעישון ועד להתפתחות סרטן הריאה, תוכנית זו תקצור פירות רק בעתיד. כמו כן, יש צורך בהשקעת משאבים לגילוי מוקדם, הואיל וביותר משני שליש מהחולים מתגלה המחלה בשלב ממושט ואין טיפול מרפא.

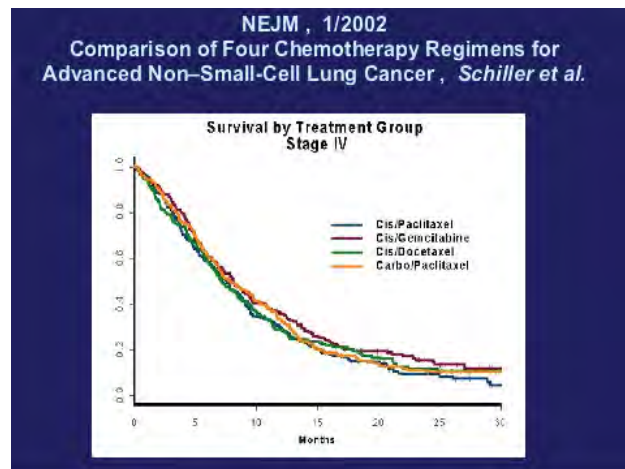
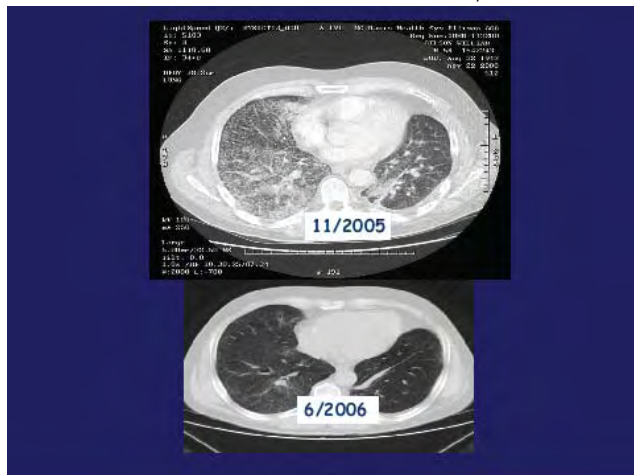
הטיפול במחלה הממושטת

בשנות ה-80-70 הראה טיפול כימי בשלב המחלה הממושטת שיעור תגובה של 20 אחוז, ללא שיפור באורך החיים. ממוצע החיים היה כ-6 חודשים.

בשנות ה-90, לאחר פיתוח תרופות חדשות מדור שלישי ולפחות 12 מחקרים רנדומלים שכללו מעל 2,000 חולים ובדקו טיפול כימי מול B.S.C (Best supportive care), המסקנות שהתקבלו הראו השפעה של הטיפול הכימי על תוחלת

סרטן הריאה הינו גורם התמותה מספר אחד בעולם המערבי. הוא גובה חיים יותר משלושת הסרטנים השכיחים: מעי, שד וערמונית.

בעידן של טיפולי מטרה, אנו צריכים להיערך ולשלב כוחות כדי לאבחן את סרטן הריאה וטיפול בו. התקדמות המחקר הרפואי, מאפשרת נקיטת רפואה מונעת, הבנת התהליך הממאיר וגילוי מוקדם.



ויכולים למנוע את התמרתם לתאים סרטניים.

Cox-2

מעכבי Cox-2 עשויים לשמש בטיפול בסרטן הריאה. האנזימים הללו אחראים ליצירת פרוסטגלנדינים בתגובה לציטוקינים ולגורמי גדילה. לגידולים שונים יש ביטוי יתר של Cox-2 ביטוי יתר בסרטן הריאות מנבא פרוגנוזה רעה וממוצע חיים קצר.

ביטוי יתר של Cox-2 מוביל לביטוי יתר של פרוסטגלנדינים E2, אשר בתגובה מפריש אינטרלוקין 10 ו-IL-12. במבטא פעילות אנטי-גידולית בעוד ש-IL-12 מאפשר פעילות זו. מעכבי Cox-2 שנבדקו במחקרים קליניים לכדו או בשילוב עם כימותרפיה, הינו ה-celecoxib.

קו טיפול שני

אחרי כשלון טיפול כימי קו ראשון, כאשר מצב החולה עדיין סביר, קיים יתרון לטיפול כימי נוסף בתרופה אחת: הטקסוטור, אשר נוסתה במחקרים קליניים מול טיפול תומך והראתה יתרון בהשרדות².

Pemetrexed (אלימטה) הינו Multitarget antifolate אשר נמצא יעיל בגידול מסוג מזוטליומה וקבל את אישור ה-F.D.A ואישור משרד הבריאות בארץ. הוא נוסה במספר מחקרים כקו טיפול שני מול טקסוטור בחולים עם שאת ריאתית שלא מסוג תאים קטנים, בהם נמצאה אמנם אותה יעילות אך סבילות טובה יותר, במיוחד של מח העצם, עם שיפור באיכות החיים של החולים אשר טופלו באלימטה.

שיעור התגובה למשלב אלימטה-ציספלטין הוא כ-40 אחוז וממוצע החיים הוא של כ-12 חודשים, כאשר שילוב זה ניתן כקו טיפול ראשון לחולים עם שאת ריאתית מסוג Adenocarcinoma³. כיום, נערכים בעולם מחקרים קליניים המשלבים אלימטה ותרופות ביולוגיות כדי לנסות להאריך

עם NSCLC. מעכבי של קיט-קינאז הינו הגליבקי (STI-571) אשר מעכב שגשוג תאים וגורם למותם. במחקר פאזה שנייה בחולים עם שאת ריאתית מסוג תאים קטנים, לא נצפתה כל תגובה לטיפול בגליבקי.

מוטציות ב-KRAS שנמצאו בחולים עם שאת ריאתית שלא מסוג תאים קטנים מצביעות אף הן על פרוגנוזה גרועה, אורך חיים קצר והיעדר תגובה לטיפול מטרות שונים.

פיתוח טיפולי של-farnesyltransferase אשר אמור לעכב גדילה של תאים ממאירים על ידי עיכוב פעילות ה-RAS, לא צלח בניסיונות הקליניים.

שינויים ב-P53 קורים בכל הצורות ההיסטולוגיות של NSCLC. השינויים הללו נמצאים בדרך כלל במעשנים. יתכן שהקרינוגן (Benzo-pyrene) יוצר adducts ב-P53.

ניסיונות קליניים בטיפול גנטי באמצעות וקטור אדנו וירוס לא העלו עדיין תוצאות משמעותיות.

בזמן חלוקת תאים נורמלים, הטלומרו מתקצר. ביטוי לא תקין של הטלומרו מונע מתאים למות, וגורם להתהוות שאתות.

קרוב ל-80 אחוז מחולי NSCLC ו-100 אחוז מחולי SCLC מבטאים פעילות מוגברת של טלומרו, כלומר, עלייה בשגשוג התאים וקיצור תוחלת החיים של החולים, גם בשלב הראשוני של המחלה.

Chemoprevention

לפחות 7 עבודות אקראיות (רנדומליות) בדקו את השפעת מתן רטינואידים (כגון בטא קרוטאן) בקבוצות בסיכון גבוה ללקות בסרטן הריאה, ברם כל העבודות הללו נכשלו בכך שלא הוכיחו ירידה בתחלואת סרטן הריאות.

רטינואידים הם וסותים של ביטוי הגן ובעלי תפקיד חשוב בשגשוג התאים, חלוקתם ומותם

מספר רב של גורמי צמיחה/קולטנים מתבטאים בביטוי יתר בגידולי ריאה. הם משמשים מטרות לטיפולים חדשים.

ביטוי יתר של EGFR (Epidermal growth factor) נצפה בכ-70 אחוז מהשאתות שאינן מסוג תאים קטנים (NSCLC).

מעכבי EGFR-TK פועלים על ידי חסימה תוך תאית בקשר לקולטן ועל ידי כך בולמים את פעילות ה-EGFR.

Gefitinib (אירסה ZD1839) הינו מעכב ספציפי של EGFR-tyrosine kinase בעל פעילות אנטי גידולית שהוכחה במודלים של סרטן ריאה ובמחקרים קליניים בחולים עם NSCLC.

Erlotinib (טרסיבה) פועל באותו אופן. נוגדנים חור-שבטיים נגד המרכיב החוץ תאי של ה-EGFR כגון C225 מהווים טיפול מטרות שונה.

בשנת 2004 התקבלו שני דיווחים על תגובה לטיפול באירסה אשר נצפתה בחולים עם מוטציה נרכשת ב-EGFR. המוטציות הללו (חסר ו-Point mutation) מתרחשות באזור הקינאז וגורמות לקולטן להיות רגיש לטיפול באירסה. שינויים אלה קורים בדרך כלל בגידולים מסוג אדנוקריניומה בחולים שלא עישנו, על פי רוב נשים ובחולים ממוצא אסייתי. הדבר מסביר את שיעורי התגובה הגבוהים באופן יחסי לאירסה בקרב אוכלוסיה זו.

ERBB2 (/HER/ NEU) - נמצא בביטוי יתר אצל יותר משליש מהחולים עם NSCLC, בעיקר מסוג אדנוקריניומה (Adenocarcinoma). ביטוי יתר מנבא פרוגנוזה גרועה ותוחלת חיים קצרה.

הרספטין (trastuzumab) הוא נוגדן חור-שבטי אנזי אשר מכיר ב-HER-2 ומעכב את פעילותו. במחקרים קליניים לא נצפתה תגובה מספקת להרספטין בחולים עם שאת ריאתית שלא מסוג תאים קטנים.

KIT והליגנדים שלו נמצאים בביטוי יתר בחולים

את חייהם של החולים.

מטרת הטיפול הכימי היא להאריך חיים ולהקל על הסימפטומים של המחלה. נשאלת השאלה, כמה זמן להמשיך בטיפול הכימי? ברור שיש להפסיק את הטיפול כאשר מופיעה רעילות בלתי רצויה או כאשר חלה התקדמות במחלה למרות הטיפול הכימי, אולם באם לא מתקיים אחד מהתנאים האלה, שאלה זו רלבנטית.

רוב המחקרים מראים שאין יתרון להמשיך בטיפול מעל ל-6 מחזורים. מעל מספר זה, אין כל יתרון בחיות ויש באופן ברור עלייה ניכרת בכל תופעות הלוואי של הטיפול הכימי (פגיעה במח העצם, רעילות נוירולוגית, רעילות ופגיעה ברירית מערכת העיכול, חולשה קיצונית וכו'). אצל החולים בסרטן הריאה, אנו עדים לשינויים מולקולריים ושינויים ציטוגנטיים רבים אבל עדיין אנו רחוקים מהבנת התהליך הכרונולוגי של התמרתו של תא תקין לממאיר ויישום טיפול או עצירת התהליך הממאיר.

השינוי הגנטי הראשוני הינו אובדן החומר הגנטי ברצוע הקצרה של כרומוזום 3 (p3). הגן המדכא 16p הופך ללא פעיל בסרטן הריאה.

טיפולים ביולוגיים

כינוי של גורם גדילה (EGFR) נמצא ב-40-80 אחוז מכלל חולי סרטן הריאות ויכול לשמש כטיפול מטר. EGFR שייך לקבוצת ה-ErbB שהם משפחת קולטנים טירוזין קינאז הכוללים HER-1-4.

מספר מעכבי גורם גדילה פותחו בשנים האחרונות. הם מתחלקים לשתי קבוצות עיקריות: נוגדן חד-שבטי חוץ תאי ומולקולות קטנות המעכבות טירוזין קינאז (TKI) תוך תאי.

אירסה: עבודות מופע ראשון (פאזה ראשונה) הראו רעילות סבילה לחלוטין, המתבטאת בעיקר בשלשולים ובתופעות עוריות. במופע שני, שיעור התגובה היה כ-18 אחוז כטיפול קו שני אחרי כשלון טיפול כימי. שיפור ניכר בסימפטומים נצפה ב-43 אחוז מהחולים.

במחקר אירופאי שכלל טיפול כימי - שילוב של ציספלטין וגמזר (גמציסטאבין) מול אותו שילוב תרופתי ואירסה-לא נצפתה כל יעילות נוספת.

במחקר בין-לאומי נרחב בו ניתנה התרופה אירסה כקו טיפולי ראשון, נצפו תגובה ושיפור באיכות החיים גם אצל חולים במצב כללי ירוד. לאור היעילות כתרופה בודדת נרשמה תרופה זו על ידי ה-FDA ומשרד הבריאות בארץ.

Tarceva (טרסיבה), גם היא מעכב טירוזין קינאז, השיגה בקו שני שיעור תגובה של כ-13 אחוז. גם במחקר זה, לכימותרפיה בשילוב עם טרסיבה לא היה יתרון על-פני כימותרפיה

בלבד בטיפול בחולים עם סרטן ריאות ממושט בקו ראשון אולם נמצא, כי תוחלת החיים בקרב חולים שלא עישנו הייתה 22 חודשים, לעומת 10 חודשים במעשנים.

מחקר קליני נוסף שכלל מעל 700 חולים הראה יתרון סטטיסטי משמעותי בחיות בטיפול קו שני עם תרופה זו, מול טיפול תומך. תופעות הלוואי הינן קלות, בעיקר תופעות עוריות ושלשולים⁴. מעניין, שמחקר זה העלה מתאם בין התופעות העוריות ואורך החיים (יותר תופעות עוריות, אף בדרגה קשה יותר, בתגובה לטיפול בטרסיבה). מאידך, לא נצפה קשר לשיעור כניו ה-EGFR. כ-20 אחוז מהחולים הגיבו לטרסיבה ולא נצפתה אצלם מוטציה ב-EGFR כפי שנצפה בעבודה עם האירסה. השינויים בפקטור הגדילה נמצאו בביטוי יתר בגידולים מסוג אדנוקרצינומה, בנשים ובלא מעשנים.

דיווחים ראשוניים מאוד ממחקר שנערך כיום, בו ניתנת הטרסיבה כקו טיפולי ראשון, מעלה שיעורי תגובה של כ-50 אחוז וזמן היותרות בחיים אחרי שנה של כ-85 אחוז. נתונים אלה תומכים במתן הטיפול בטרסיבה לפני הטיפול הכימי או אפילו כטיפול משלים אחרי ניתוח לחולים המתאימים ועל ידי כך להעלות את שיעורי ההיותרות בחיים. כיום נערכים מחקרים קליניים שאמורים לענות על השאלות הללו. ארכיטוקס (Cetuximab) - הינו נוגדן חד-שבטי הנקשר לגורם גדילה (EGFR) אנושי. פורסם מחקר קליני שכלל מעל 1000 חולים, בו היה יתרון סטטיסטי משמעותי באורך החיים של החולים שטופלו עם שילוב של כימותרפיה וארכיטוקס (11.3 מול 10.1 חודשים) לעומת קבוצת החולים שטופלה על ידי טיפול כימי בלבד⁵.

Anti vascular endothelial growth factors

אנגיוגנסיס (יצירת כלי דם חדשים) מאפשרת שגשוג הגידול הממאיר ופיזור גרורות.

עיסוב תהליך זה מהווה גישת מפתח ודרך טיפול נוספת בסרטן הריאה.

אווסטין (Bevacizumab) הינו נוגדן חד-שבטי אשר נקשר ומנטרל את כל ה-VEGF, תכשיר אנטי-אנגיוגנטי שהוכח כבר במחקרים קליניים בסרטן הריאה והמעי הגס.

במחקר אמריקאי שכלל מעל 800 חולים נבדקה יעילות האווסטין בשילוב עם טיפול כימי מול טיפול כימי: נמצאה הארכת חיים משמעותית סטטיסטית בקבוצה שקיבלה טיפול כימי בשילוב עם אוסטין: 12.3 חודשים מול 10.2 חודשים בקבוצת הביקורת (טיפול כימי בלבד)⁶. גם במחקר קליני מאירופה שכלל כמה מאות

חולים, היה יתרון לקבוצת החולים שטופלו על-ידי טיפול כימי בשילוב עם אוסטין מול קבוצת החולים שקבלו טיפול כימי בלבד. יש לציין, שהיתרון הינו בקבוצת החולים עם סוג היסטולוגי שאינו Squamous cell. כיום, זהו טיפול הבחירה בקו ראשון במחלה ממושטת: שילוב של אוסטין וטיפול כימי אצל חולים עם שאת ריאתית שלא מסוג קשקשי.

תרופות נוספות נמצאות כיום במחקרים קליניים מופע שני ושלישי:

Valdetanib, מעכב סלקטיבי של EGFR, VEGFR RET.

Sorafenib מעכב אנגיוגנזה ו-Raf Kinase. גם תרופה זו, בדומה לאווסטין, ניתנת לקבוצת החולים עם סרטן הריאה שלא מסוג תאים קשקשים (Squamous).

BIBW2992 מעכב EGFR+HER

פיתוח תרופות חדשות אשר עובדות במנגנון אחר מסוג - Anti Sense

כיום, מפתחים חיסונים אשר פועלים במנגנון משולב כגון: Recombinant Modified Virus Ankara. אין עדיין תוצאות של עבודות מופע שלישי⁷. כמו כן, ישנה רשימה לא מבוטלת של תרופות ביולוגיות חדשות אשר נכשלו במחקרים קליניים ויעילותן לא הוכחה.

לסיכום: בשנים האחרונות אנו עדים לפיתוח תרופות חדשות, טיפולים ביולוגיים וטיפולי מטרה.

עד כה, לא הניבו הטיפולים הללו תוצאות מרחיקות לכת ולא החליפו את הטיפול הכימי הסטנדרטי. עדיין קיים צורך להמשיך לחקור כדי למצוא את תתי האוכלוסיה, אשר יוכלו ליהנות יותר מטיפולים אלו.

לנו נותר להמשיך במשימה של גילוי מוקדם של המחלה ובמקביל לפתח טיפולים חדשים, אשר יניבו תוצאות טובות יותר בהתמודדות מול סרטן הריאה האלים.

ד"ר מיה גוטפריד, מנהלת היחידה לאונקולוגיה של הריאה, מרכז רפואי "מאיר", כפר-סבא

רשימת מקורות

1. Shiller et al NEJM 2002+ PICTURE NO 1
2. Shepherd et al J.Clin.Oncol 2000
3. Sciallotti Lung Cancer Conference 9.2007
4. Shepherd NEJM 2005 picture no.2 :
5. Pirker ASCO 2008
6. Sandler NEJM 2006
7. Asco conference oral presentation 2008

חידושים וכיוונים עתידיים בדימות השד

**החידושים האחרונים והעתידיים בתחום
דימות השד מסייעים באבחון המוקדם
של המחלה**

ד"ר זהבה גלימדי

סרטן השד הינו המחלה הממארת השכיחה ביותר בישראל. כ-4,000 נשים חולות במחלה זו בכל שנה. 1 מתוך כ-8 נשים עלולה לחלות במהלך חייה בסרטן השד. גילוי מוקדם של המחלה מעלה באופן משמעותי את שיעורי הריפוי. הגילוי המוקדם של המחלה מבוצע בעיקר באמצעות שיטות הדימות השונות. ממוגרפיה היא השיטה המוכחת לסריקה של כלל אוכלוסיית הנשים לצורך גילוי מוקדם של סרטן השד ואליה מתווספות בדיקות עזר. מחקרים מראים כי תכנית הסריקה בממוגרפיה מביאות לירידה בתמותה מסרטן השד בשיעור של עד 25 אחוז.

בשנים האחרונות, במסגרת ההתקדמות בתחום הטכנולוגיה והמחשוב, פותחו טכניקות חדשות המשפרות את יכולת הגילוי המוקדם של סרטן השד בעזרת אמצעי דימות. מאמר זה סוקר את החידושים בתחום אמצעי הדימות, המחקרים שמוכיחים את יעילותם וכן כיוונים עתידיים של טכנולוגיות חדשות הנמצאות בפיתוח.

בטרם יתוארו החידושים הטכנולוגים, חשוב להדגיש את נושא הרפואה האישית בתחום דימות השד: בתחום זה, פענוח הממוגרפיה, ביצוע בדיקת העל-שמע (האולטרסאונד) או בדיקה בתהודה מגנטית ואח"כ, בהתאם לצורך, ביופסיה מילעורית בהכוונת אמצעי דימות ומעקב לאורך שנים - מבוצעים לעיתים קרובות ע"י אותו צוות. דבר זה תורם להיכרות אישית בין הנבדקות לצוות וליחסי האמון הנרקמים ביניהם.

מאפשר כיוונים חדשים ומלהיבים נוספים, אשר יפורטו להלן:

Computer Aided Detection - CAD

כשיש תמונות דיגיטליות, יכול הרדיולוג להיעזר במערכת CAD. מערכת CAD היא תוכנה מחשבתית המבוססת על אינטליגנציה מלאכותית, אשר מזהה אזורים חשודים בשד ומסמנת אותם. קיימות מספר תוכנות כאלה שניתן לצרפן בעלות נוספת לכל ממוגרף דיגיטלי. אחת מהן, שפותחה ע"י חברה אירופאית כבר מופעלת במכון לדימות השד בקריה הרפואית רמב"ם.

תוכנות מחשבויות נוספות פותחו לאחר שהוכח במחקרים שונים שקריאה כפולה של הממוגרפיה מגדילה את שיעור גילוי הסרטן ב-5-15 אחוז. עם זאת, הבעיות בבצוע קריאה כפולה הן: מחסור בכוח אדם מיומן, עיכוב בפענוח ועלויות גבוהות יותר.

עבודות שונות הראו, שמערכות CAD המדמות קריאה כפולה יכולות להגדיל את שיעור הגילוי של סרטן השד ב-20 אחוז. יש להדגיש שתוכנות אלו הן רק כלי עזר לרדיולוג והוא היחיד שיכול להחליט אם יש צורך בבירור נוסף על סמך סימוני התוכנה, או שאלו סימונים כוזבים.

בעבודה השוואתית בין קורא בודד של ממוגרפיה, קריאה כפולה וקריאה ע"י רופא+CAD שפורסמה לאחרונה ב-230,000 ממוגרפיות², נמצא שהרגישות של הקורא הבודד הייתה 81 אחוז, קריאה כפולה 88 אחוז וקריאה +CAD 90 אחוז. לא היה שוני בין הקבוצות באחוז הבירורים הנוספים. מסקנת המחקר היא ש-CAD או קריאה כפולה משפרים את הרגישות ובאותו מרכז רפואי בו נעשתה העבודה שינו את המדיניות ועברו מקריאה כפולה לקריאה +CAD.

החיסרון בתוכנות CAD הוא סימוני הסרק (בין 1-2 לתמונה), היכולים להביא לעיתים לירידה בדיוק פענוח הממוגרפיות (ירידה בסגוליות של הפענוח ללא עלייה משמעותית ברגישות) ועלות גבוהה של המערכת.

טכנולוגיות עתידיות בממוגרפיה

מטרת הטכנולוגיות הנמצאות בפיתוח היא להתגבר על הבעיה הבסיסית בממוגרפיה- צילום דו-מימדי של איבר תלת מימדי. חפיפה של רקמות השד אחת על גבי השנייה, יכולה לגרום למיסוך גידולים מחד וליצירת ממצאים מדומים מאידך.

חפיפה של רקמות השד בממוגרפיה אחת על

חידושים בתחום הממוגרפיה

ממוגרפיה דיגיטלית (Full Field Digital Mammography-FFDM)

התפתחויות בתחום הגלאים (Flat panel detectors) (Xray) והמחשוב אפשרו את פתוח הממוגרפיה הדיגיטלית. בטכניקה זו, הממוגרפיה מתבצעת ומאופסנת באופן אלקטרוני. פענוח הממוגרפיה מתבצע על גבי מסכים עם רזולוציה גבוהה במיוחד (5 megapixel).

קיימים שני סוגים של ממוגרפיה דיגיטלית: המרה ישירה (DR) - השיטה היקרה יותר, שבה נעשה שימוש בגלאים דיגיטליים הממירים את אנרגיית הרנטגן לאות אלקטרוני בשלב אחד. זהו מכשיר יעודי בו אין צורך בקסטות של סרטי צילום. חסרונו: המחיר גבוה פי 1.5-4 מממוגרף המבוסס על סרטי צילום.

המרה בלתי ישירה (CR) - במכשיר ממוגרף קיים ניתן להשתמש בקסטות הממירות את קרני הרנטגן לאור הנקלט עי פוטודטקטורים והופכות אותו לאות אלקטרוני. יתרונו: ניתן לשדרג ממוגרף קיים המבוסס על סרטי צילום. חסרונו: תיתכן ירידה ברזולוציה עקב ההמרה הבלתי ישירה של האות.

יתרונות הממוגרפיה הדיגיטלית:

- אין איבוד אנרגיה כמו בסרט רגיל.
- Contrast resolution גבוה במיוחד בשד סמיך.
- התמונה מתקבלת במהירות.
- פחות "רעש" בתמונה.
- פחות חשיפה לקרינה.
- עיבוד התמונה לאחר קבלתה (פחות צילומים נוספים לנבדקת).
- ארכיון דיגיטלי (PACS) - אין צילומים שהולכים לאיבוד.
- טלממוגרפיה - קיימת אפשרות להעביר צילומים דרך הרשת לפענוח בכל אתר.

מחקר DMIST (Digital Mammographic Imaging Screening Trial):

במחקר השוואתי ב-49,528 נבדקות¹ שעברו ממוגרפיה רגילה וגם ממוגרפיה דיגיטלית (DR או CR), נמצא שלממוגרפיה הדיגיטלית יתרון בגילוי סרטן השד אצל:

- (1) נשים מתחת לגיל 50.
- (2) נשים עם שד סמיך.
- (3) נשים סביב גיל הבלות.

לאור זאת, הממוגרפיה הדיגיטלית היא השיטה המועדפת לסקירה למרות העלות הגבוהה של המכשור על אף התמחור הנמוך של בדיקת הממוגרפיה.

פיתוח הממוגרפיה הדיגיטלית והמחשוב

גבי השנייה היא אחת הסיבות לכך שבנשים עם מבנה שד סמיך, רגישות בדיקת הממוגרפיה נמוכה במידה ניכרת.

המכשור הנמצא בפיתוח לפתרון בעיות אלו הן: טומוסינתזיס.

- ממוגרפיה דיגיטלית עם הזרקת חומר ניגוד.
- ממוגרפיה דיגיטלית סטיריאוסקופית (צילומים סטיריאוסקופיים של השד עם תחנת עבודה כאשר הרדיולוג מרכיב משקפיים מיוחדים, המאפשרים ראייה תלת מימדית, כמו בפענוח צילומי אוויר).

- טומוגרפיה מחשבתית של השד (CT). מבין כל השיטות שלעיל, נראה שהטכנולוגיה שתגיע ראשונה לידי שימוש מעשי היא הטומוסינתזיס.

טומוסינתזיס

מספר חברות עוסקות בפיתוח מכשיר זה אך עדיין אין מכשיר מסחרי אשר קיבל את אישור ה-FDA.

הטומוסינתזיס הוא ממוגרף דיגיטלי המבצע תמונה של השד ב-11 זוויות בצורת מניפה. ניתן לייצר תמונה של השד בצורה תלת-מימדית. עבודות מוכיחות שניתן לגלות, ככל הנראה, בטומוסינתזיס יותר גושים מאשר בממוגרף רגיל וסימכות רקמת השד נראית פחותה ביחס לממוגרפיה דיגיטלית רגילה.

על-שטח - אולטרסאונד

בדיקת אולטרסאונד שד משמשת כבדיקת עזר לממוגרפיה ולא כבדיקת סקירה.

ההוריות לבצוע אולטרסאונד שד הן:

1. אפיין גוש המודגם בממוגרפיה: נוזלי, מוצק.
2. בירור גוש נמוש שלא מודגם בממוגרפיה.
3. בדיקה ראשונית באשה צעירה/הרה/מיניקה.
4. חיפוש גושים נוספים כנבדקת עם סרטן שד (ראה תמונה מס 1,2).
5. בדיקה נוספת בנשים עם שד סמיך בממוגרפיה.
6. איתור בלוטות ננועות בבית השחי.
7. בירור דליפה משתלים.

אחת הבעיות בממוגרפיה היא, כאמור, מבנה שד סמיך שמוריד את רגישות הבדיקה. בעבודות שונות נמצא, שהוספת בדיקת אולטרסאונד לנשים עם מבנה שד סמיך וממוגרפיה תקינה תגלה 3-4 מקרים נוספים של סרטן שד על כל 1,000 נשים.

טכנולוגיות חדשות באולטרסאונד שד הטכנולוגיות הנ"ל הן טריות יחסית ועדיין לא נמצאות בשימוש נרחב:

אלסטוגרפיה - בדיקה המספקת מידע לגבי הנוקשות של הגוש. בדיקה זו משמשת כבדיקת

עזר לאולטרסאונד הרגיל המספק מידע לגבי צורת הגוש, סמיכותו (נוזל או מוצק) ודרגת הווסקולריזציה שלו.

הבדיקה מבוצעת ע"י מכשיר אולטרסאונד בו הותקנה תוכנה נוספת מיוחדת, המאפשרת לבדוק את מידת האלסטיות של הגוש. גוש ממאיר נלחץ פחות מאשר גוש שפיר.

לאחר הפעלת לחץ קל באמצעות המתמר מתקבלת תמונה צבעונית המראה את האזורים הלחיצים (בצבע אדום), הלחיצים פחות (ירוק) והנוקשים (בצבע כחול) שבתוכו. ככל שיש יותר אזורים נוקשים, הממצא חשוד יותר לממאירות (תמונה מס' 3).

לפי מחקרים יכולה האלסטוגרפיה לשפר את הספציפיות של אולטרסאונד רגיל באבחון נגעים הקטנים מ-2 ס"מ³.

מכשיר אולטרסאונד אוטומטי

מכשיר המבצע סריקה אוטומטית של השד כבר נמצא בשימוש. יתרונותיו: חסכון בכוח אדם מיומן, סריקה אוטומטית ושיטתית של השד. חסרונותיו: עלות גבוהה, הדגמה טובה פחות של אזור זנב השד. מספר חברות מפתחות מכשירים אוטומטים והנושא נמצא רק בתחילת דרכו.

חתמר 4D/3D

מתמר זה אינו סורק רק מישור אלא נפח של רקמה בזמן אמיתי ומאפשר הדמייה תלת מימדית של הגוש. דבר זה מאפשר הדגמת הממצא באין-ספור מישורים וחישוב מדויק יותר של נפח הגוש.

בדיקת MRI של השדיים

השימוש בבדיקת תהודה מגנטית של השדיים הולך וגובר כבדיקת עזר נוספת לממוגרפיה ואולטרסאונד, לאור רגישותה הגבוהה לסרטן שד פולשני והעובדה שאינה מוגבלת בשל מבנה שד סמיך.

בבדיקה זו, הנבדקת שוכבת על בטנה כאשר כל אחד משדיה נמצא בתוך סליל מתאים. סריקת השדים מתבצעת ללא חומר ניגוד ולאחר מכן, לאחר הזרקת דינמית של חומר הניגוד (תמונה מס 5) מבוצעת סריקה של כל השד מספר פעמים כדי לראות את עקומת הצביעה של הגוש לאורך זמן.

פענוח הבדיקה מתבסס על קריטריונים מורפולוגיים (צורת הגוש) וקריטריונים קינטיים (עקומות צביעה). עקומות האדרה מבוססות על כך שבגידול ממאיר נוצרים כלי דם חדשים (ניא-אנגיוגנזיס) בעלי

דפנות הנוטות לדלוף. כפועל יוצא, ישנן שלוש עקומות צביעה (תמונה מס 4):

steady - האדרה ממושכת לאורך זמן (ממצא שפיר).

Plateau - העקומה עולה ולאחר מכן מתייצבת (ממצא לא חד משמעי).

washout - העקומה עולה במהירות ואחר כך צונחת במהירות. הדבר מבטא האדרה ושטיפה מהירה - חשד לממאירות.

ההנחיות לבצוע הבדיקה⁴:

- הערכה טרום ניתוחית של היקף המחלה (staging).

- ניטור תגובה לטיפול כימותרפי נאודאג'ובנטי.

- הערכת שארית גדול לאחר ניתוח.

- הישנות באיזור למפקטומיה (כאשר בממוגרפיה לא ברור אם זו צלקת או הישנות).

- חיפוש גדול בשד בנשים עם גרורות בבית השחי וממוגרפיה שלילית.

- כבדיקת סריקה בנשים בסיכון גבוה.

- בירור ממצא לא חד משמעי בממוגרפיה ובאולטרסאונד.

- בירור דליפה משתל סיליקון.

על-פי מספר עבודות, בדיקת תהודה מגנטית של השד יעילה יותר בגילוי מוקדם של סרטן השד לעומת ממוגרפיה

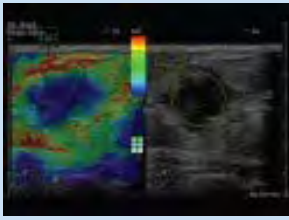
ואולטרסאונד בנשים צעירות בסיכון גבוה: נשאות של הגן BRCA1-2 למחלה או נשים עם סיפור משפחתי של סרטן השד. רגישות הממוגרפיה, האולטרסאונד והבדיקה קלינית היא כ-49-67 אחוז ורגישות ה-MRI היא (100-100 אחוז)⁵.

מגבלות בדיקת MRI

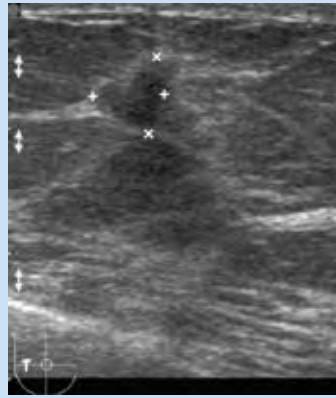
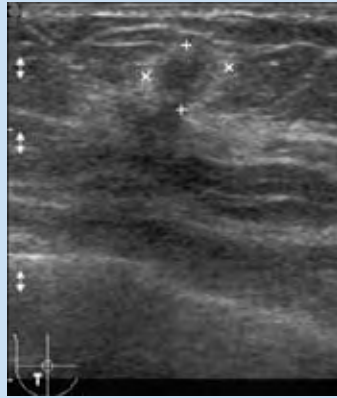
המגבלה העיקרית היא סגוליות בינונית של הבדיקה, שנעה בין 30-85 אחוז. כמו כן הרגישות לסרטן לא פולשני (DCIS) נעה בין 50-90 אחוז בהתאם לדרגת הדיפרנציאציה.

Breast MRI CAD

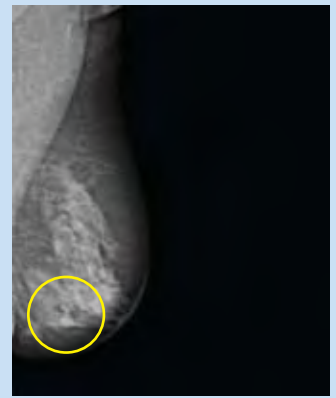
קיימות כבר תוכנות מסחריות לפענוח מחשבי של בדיקות MRI של השדיים. תוכנות אלו מבוססות על אינפורמציה קינטית בלבד (מידת האדרה ושטיפה של חומר הניגוד) ואינן לוקחות בחשבון את צורת הממצא (תמונה מס' 6). לפני שימוש בתוכנה על הרדיולוג לקבוע מעבר לאיזה סף צביעה התוכנה תראה את הממצאים (50,80,100 אחוז) ובהתאם לכך נקבעות הרגישות והסגוליות.



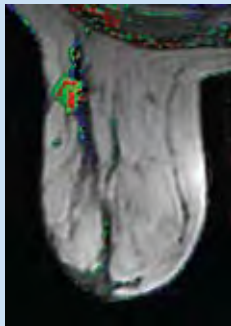
תמונה מס' 3. דוגמה לאלסטוגרפיה. הגוש הנקשה (ממיר) מוצג בצבע כחול לעומת רקמת השומן שסביבו שהיא לחיצה ומודגמת בצבע ירוק ואדום



תמונה מס' 2. באולטרסאונד של השד הביל נמצא, פרט לגוש שהודגם בממוגרפיה, גוש קטן (כ-4 מ"מ) נוסף החשווד למאיתחת. מקרה זה מדגיש את חשיבות האולטרסאונד כבדיקה משלימה לממוגרפיה



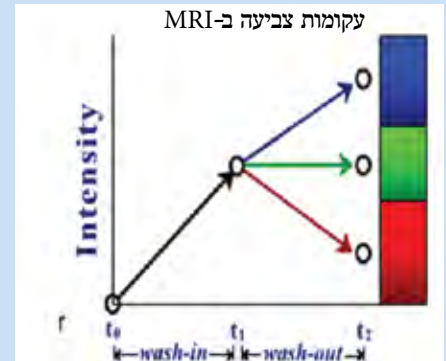
תמונה מס' 1. ממוגרפיה דיגיטלית עם CAD. על רקע מבנה פיברולנחלרי הקשה לפענח סומן ע"י CAD גוש חשווד כ-5 מ"מ



תמונה מס' 6. בדיקת MRI+CAD. בגוש ששוליו לא סדירים קיימים אזורי שטייה מהירה (בצבע אדום) החשודים למאיתחת



תמונה מס' 5. בת 46, נשאית של BRCA. בדיקת MRI בלי ועם חומר ניגוד. לאחר הזרקת חומר ניגוד מודגם גוש כוכבי מאחורי הפטמה, מתאים לשאת



תמונה מס' 4. סוג 1- האדרה ממושכת-שפיר (כחול), סוג 2- מלאטו לא חד משמעי (ירוק), סוג 3- שטייה מהירה, חשווד למאיתחת (אדום)

האולטרסאונד, MRI והביופסיות בהכוונת אמצעי דימות, המשרות את יכולת הגילוי המוקדם של סרטן השד. החידושים האחרונים והעתידיים בתחום מתבססים על דיגיטליזציה, פיתוח תוכנות מחשבוניות לפענוח ופיתוח טכניקות להדמיה של התכונות הפיזיולוגיות והביוכימיות של הגידולים.

ד"ר זהבה גלימדי, מנהלת היחידה לדימות השד, המחלקה לדימות רפואית, הקריה הרפואית לבריאות האדם רמב"ם, חיפה

שד ממאירים לעומת שפירים, אם כי יתכן שימצאו עוד מטבוליטים נוספים⁶. תוצאת הבדיקה מתקבלת בצורת גרף המבטא את פיזור המטבוליטים.

בדיקה זו צריכה להיעשות במכשיר עם מגנט חזק יותר (3T) ולא במכשיר רגיל עם מגנט של 1.5T, עקב היכולת לשיפור ביצוע הבדיקה (סורך בשדה מגנטי חזק יותר מאפשר הקטנת ה"רעש", דגימת אזורים קטנים יותר והומוגניות טובה יותר של השדה).

לסיכום: תחום דימות השד עבר מהפכה בעשור האחרון, כאשר לממוגרפיה התווספו בדיקת

ספקטרוסקופיה בתהודה מגנטית של השד (MRS)

בדיקה נוספת בתהודה מגנטית הנמצאת בפיתוח ומספקת מידע לגבי ההרכב המטבולי של הגוש. בתרחיש האופטימלי לנעעים ממאירים יהיו "טביעות אצבע" מטבוליות ייחודיות לעומת נעעים שפירים. המידע המטבולי יהווה כלי עזר נוסף למידע המתקבל מבדיקה רגילה של השד בתהודה מגנטית, המספקת מידע מורפולוגי ופיסיולוגי (עקומות צביעה) לגבי הנגע.

בדיקת ספקטרוסקופיה של השד מבוססת על התצפית שרמת הכולין ותוצרי גבוהה בגידולי

1. Etta D et al., Diagnostic Performance of Digital versus Film Mammography for Breast-Cancer Screening. N Engl J Med, 353:17:1773-1783, 2005 on behalf of the Digital Mammographic Imaging Screening Trial (DMIST).
2. Gromet m. Comparison of computer-aided detection to double reading of screening mammograms: review of 231,221 mammograms. AJR Am J Roentgenol.190:854-9, 2008
3. Zhi H et al. Comparison of ultrasound elastography, mammography, and sonography in the diagnosis of solid breast lesions. J Ultrasound Med. 26:807-15, 2007.
4. Kuhl CK et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance

- imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. J Clin Oncol.;23:8469-7, 2005.
5. Christiane K. Kuhl. Current Status of Breast MR Imaging Part 2. Clinical Applications. Radiology. 244:672-691, 2007
6. R. Lenkinski & Katz-Brull 266-271. Breast MRI: Diagnosis & intervention. in: Morris and Liberman, 266-271. Springer Verlag INC 2005
7. Kuhl CK et al. Whole-Body High-Field-Strength (3.0-T) MR Imaging in Clinical Practice Part II. Technical Considerations and Clinical Applications. Radiology, 247:16-35, 2008

נויטרופניה וזיהומים בחולי סרטן

התערבות המבוססת על עובדות

רנית עובדיה, נורית שניידר

היארעות ושכיחות

ניתן לסווג את המשלבים הכימותרפיים על פי הסיכוי להיארעות CIN - סיכוי נמוך (0-10 אחוז), בינוני (10-20 אחוז) וגבוה (20-40 אחוז). לסיווג זה על פי סטנדרט בינלאומי אחיד, חשיבות רבה לטיפול מונע במשלבים עם פוטנציאל גבוה (20-40 אחוז) ל-CIN, אז מומלץ לתת גורמי צמיחה למח-העצם כטיפול מונע (Klastersky, Paesmans, Rubenstein, Boyer, Elting Feld & et.al., 2000; NCCN, 2006; Wilson & Gardner, 2007).

גורמי סיכון

הערכת הסיכון לזיהום בחולים נויטרופיים (FN) על מנת להעריך את רמת הסיכון לזיהום בחולים נויטרופיים, לא מספיק להתייחס רק לדרגת הנויטרופניה. המוסד הלאומי לסרטן בארה"ב (National Cancer Institute) NCI סולמות שונים להערכת הסיכון לתמותה בחולים נויטרופיים ומתייחס בסולמות אלו לנוכחות חום, לדרגתו, למשכו ולנוכחות זיהום מוכח (NCI, 2006). אחרים מתייחסים לגורמי הסיכון הקשורים לחולה, למחלה ולטיפול (טבלה 3) (Dubois et al., 2004).

גורמי סיכון לאלח דם (Sepsis) הדרוג המקובל בספרות הרפואית מזהה דרגות סיכון שונות לפתח זיהומים בהתאמה לדרגת ה-CIN (טבלה 1), כמו גם משך ה-Nadir. תמותה כתוצאה מ-FN המלווה בשוק ספטי תתרחש ב-82 אחוז מהמיקרים, לכן יש לשקול גורמי סיכון הקשורים לחולה, למחלה ולטיפול (טבלה 3) (Hsieh, et al., 2007).

במשלב הכימותרפי. ככל שמתארכת תקופת ה-Nadir, עולה הסיכון לזיהום וחום (FN) (טבלה 1).

FN (Febrile Neutropenia) - חום המתפתח בחולה עם CIN. FN מוגדר לפי ה-NCCN כעלייה חד פעמית של חום מעל 38°C מעלות צלזיוס, או חום של 38 מעלות במשך שעה. FN נחשב כמצב דחוף באונקולוגיה, שעשוי להתפתח לאלח דם (West, 2004).

אלח דם (Sepsis) - SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome). ספסיס מוגדר כהפרעה רב מערכתית בגוף כתוצאה מתהליך דלקתי קשה העלול לגרום לירידה בלחץ הדם, לפגיעה במערכת הקרישה, לסגירת כלי דם קטנים, לכשל של איברים חיוניים ולמוות. (Benjamim, Lundy, Lukacs, Hogaboam & Kunkel, 2005; Crawford, Chacko, Pruitt, Piknova, Hogg, & Patel, 2004; Liaw, Esmon, Kahn moui, Schmidt, & Ferrell, 2004).

אטיולוגיה

כימותרפיה - הסיבה השכיחה לנויטרופניה בחולי סרטן (CIN). דרגת הנויטרופניה תלויה במספר גורמים כמו סוג התרופה, מינון, משלב הטיפול, משך וצורת המתן, תרופות וטיפולים נלווים, גיל ומחלה (טבלה 2, 3).

רדיותרפיה - גם היא סיבה לנויטרופניה במקרים בהם הקרינה מערכת אזור של מח-עצם, תלוי בשטח הקרינה, משכה וכמותה. **טיפולים ביולוגיים** - גם הם בעלי פוטנציאל לפגיעה בנויטרופילים (NCCN, 2006).

נויטרופניה לאחר קבלת טיפול כימותרפי CIN (Chemotherapy Induced Neutropenia), הינה תופעת לוואי שכיחה (DeMille et al., 2006). ניתן אומנם לצמצמה על ידי מתן גורמי צמיחה למח-העצם מסוג G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor), אך עדיין CIN היא הסיבה העיקרית להפחתת מינון כימותרפיה ורדיית טיפול. אי קבלת המינון המקסימלי והאפקטיבי של הטיפול הכימי בחולים ברי ריפוי, עשויה לסכן תוצאות קליניות מצופות של הטיפול כמו הישרדות וחיות לטווח ארוך. סוגיה נוספת הנקשרת ל-CIN היא עלות - תועלת. קיים קשר ישיר בין תחלואה, תמותה ועלות כספית גבוהה ביחס לאשפוז ממושך כתוצאה מנויטרופניה וזיהומים (Wilson & Gardner, 2007). במאמר זה, נסקור את האתילוגיה לזיהומים בחולים נויטרופיים, היארעות והמצאות התופעה, התערבות למניעה וטיפול על פי דרגות ביסוס עובדתי במחקרים.

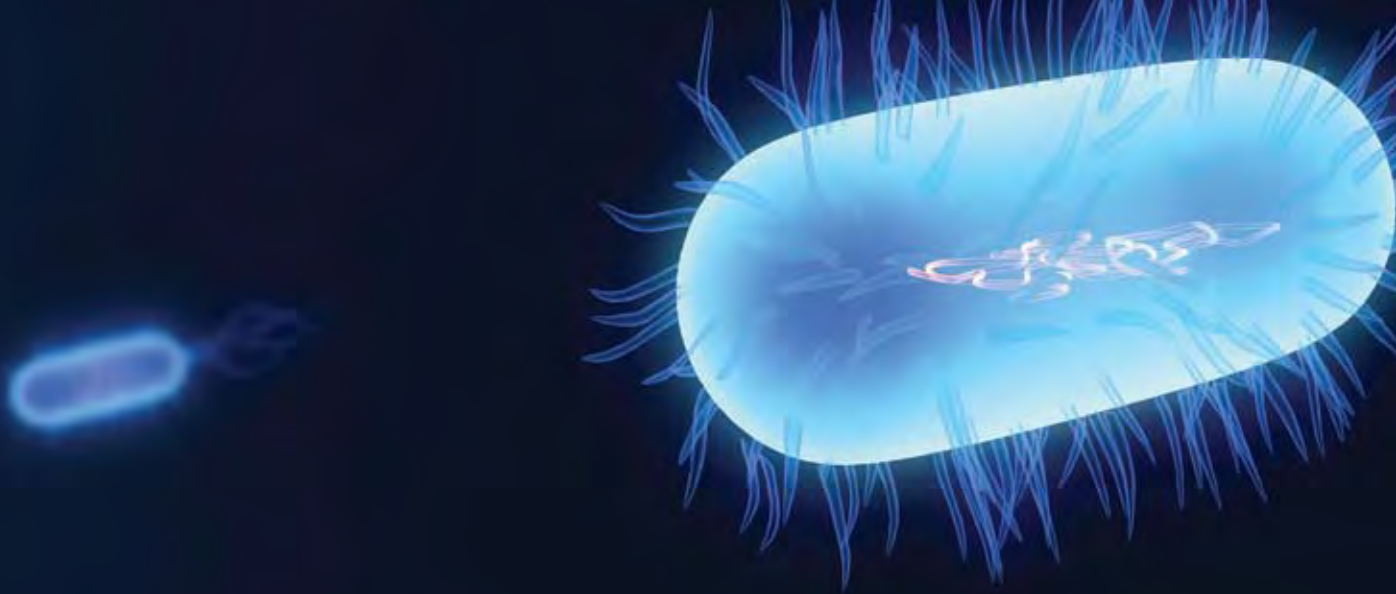
הגדרות

Nadir - שיאה של הנויטרופניה המופיעה לאחר טיפול כימי. זמן הופעתה ומשכה תלויים

טבלה 1. ANC (Absolute Neutrophil Count) - טבלה 1. Grading and Risk For Infection

Grade	Absolute neutrophil count	Risk for infection
1	$> 1500\text{mm}^3$	No risk
2	$1000\text{mm}^3 - 1500\text{mm}^3$	Low risk
3	$500\text{mm}^3 - 1000\text{mm}^3$	Moderate risk
4	$< 500\text{mm}^3$	High risk

(Vogel, Wojtukiewicz, Carroll, Tjulandin, Barajas-) (Figueroa, Wiens & et al., 2005).



זיהומים נפוצים בחולים נוירופנים

הגורמים השכיחים לאלה דם בעשורים האחרונים השתנו מאורגניזמים גרם שלילים לגרם חיוביים וכיום הפאתוגנים השכיחים הם:

גרם חיוביים - *Staphylococci coagulase-negative*, *Staphylococcus aureus*

גרם שליליים - *Escherichia coli*, *Klebsiella aeruginosa*, *Pseudomonas spp.*

הסיכון לזיהום בחיידקים גרם חיוביים עולה בהתמדה עם השנים בשל שימוש יתר באנטיביוטיקה מניעתית מסוג Ciprofloxacin לטיפול בחיידקים גרם שליליים. חשוב לזכור, כי קיימת שונות באפידמיולוגיה של חום נוירופני מלווה בבקטרמיה בין המרכזים השונים ולכן קשר הדוק לסוג האנטיביוטיקות שבשימוש. במחקר רטרוספקטיבי שנערך במרכז רפואי "רבין" בפתח תקוה בשנים 1998-2004 שכלל 462 חולים מבוגרים ו-752 ילדים נוירופנים ($\text{Neutrophils abs} < 500/\text{mm}^3$), הפתוגן הנפוץ שנמצא בורם הדם היה *E. coli*. בקרב שתי הקבוצות נמצא קשר ישיר בין משך האשפוז טרום הבקטרמיה לפתוגן שצמח בתרביות הדם וכן לרגישותו לאנטיביוטיקות. ההמצאות של החיידק *E. coli* ירדה במהלך האשפוז בעוד שהמצאות החיידקים: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Enterococcus spp.* ו-*Candida* עלתה. כאמור, ישנה חשיבות רבה לטיפול על פי שיקול דעת המתחשב בפתוגנים השכיחים במרכז הרפואי בו שוהה המטופל (Puel, et al 2007).

זיהומים נפוצים בחולים מדוכאי מערכת חיסון

הסיכון לזיהום משתנה ביחס לשלב הטיפול.

בחולים מושלתי מוח-עצם, לדוגמא, מחלקים את השלבים לשלושה: Pre-engraftment - השלב שלפני קליטת השתל, הנמשך 1-4 שבועות. Post-engraftment - השלב שאחרי קליטת השתל, הנמשך 4-12 שבועות לאחר ההשתלה והשלב המאוחר - Late period, הנמשך כשנה. הסיכון הגבוה לבקטרמיה הוא בשלב שלפני קליטת השתל (Pre-engraftment) כשהנוירופניה היא בדרגה הגבוהה. המזהמים השכיחים בשלב זה, *staphylococci*, *Enterobacteriaceae*, *E. coli*, *streptococci* ו-*Pseudomonas*. מזהמים שכיחים בשלב המאוחר הם *Haemophilus influenzae* ו-*Streptococcus pneumoniae*. מזהמים אחרים כמו: *Legionella*, *Nocardia* ו-*Mycobacteria* הם נדירים, אך יכולים בהחלט להופיע. לבסוף, חיידקים "עמידים" כמו MRSA (*Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus*), VRE (*Vancomycin-Resistant-Enterococci*) ו-GISA (*Glycopeptide Intermediate S. aureus*) יכולים לגרום לזיהומים עמידים מסכני חיים בחולים מדוכאי חיסון. נמצא קשר ישיר בין זיהום על ידי מזהמים עמידים לבין אשפוז ממושך, חשיפה גבוהה לאנטיביוטיקה כמו דור שלישי של צפלוספורינים וקווינילונים, זיהום קודם בחיידק עמיד, חולים עם COPD, Diabetes Mellitus, חולים עם צנתר בוריד מרכזי או חולים עם קטטר בשלפוחית השתן (Bal et al, 2007).

השלכות חז על איכות החיים

חולים נוירופנים עלולים לחוות פגיעה באיכות חיים מסיבות מגוונות. בשל העובדה שחולים נוירופנים חשופים יותר לזיהומים, הם נדרשים להצימד לכללי זהירות. הם מאושפזים לעיתים תכופות ומופרדים מסביבתם החברתית והביתית

לתקופות ארוכות ופעילותם החברתית, כמו גם שגרת עבודתם, מופרעת כתוצאה מכך (Ropka et al, 2007).

Fortner et al (2005) השוו במחקרם בין 84 חולים בדרגות נוירופניה שונות, ונמצא כי באופן מובהק חולים עם נוירופניה בדרגות 3-4 סבלו יותר מדיכאון, מירידה בתפקוד פיזי וחברתי, מבידוד חברתי ומצוקה, זאת בהשוואה לחולים בדרגות נוירופניה 0-2. במחקר רב מרכזי שבוצע בקרב חולות סרטן השד נמצא שהארעות, משך וחומרת תופעות הלוואי מהכימוטרפיה כמו חוסר תאבון, התייבשות, בחילות והקאות, עוצמתן חזקה יותר כאשר היא נלווה ל-CIN ובהתאמה לכך הפגיעה באיכות חיהן (Nirenberg, Bush, Davis, Frieze, & Rice 2006).

אומדן בחולים נוירופנים

ההנחיות הבינלאומיות של NCCN (National Comprehensive Cancer Network) (2007) מסמנות נקודות התייחסות לאנמנוזה בחולים נוירופנים מלווה בחום (FN) וביצוע בדיקות כמפורט:

- מחלות רקע, מחלות זיהומיות לאחרונה ובעבר (שחפת), נסיעות למקומות אקזוטיים.
- סימנים חיוניים: חום, דופק, לחץ דם, סטורציה, מספר נשימות לדקה, מתן שתן (כמות ותדירות).
- צנתרים שהחולה נושא בגופו, סוג הצנתר ובאם קיימים סמני דלקת כגון אדום, רגישות מקומית או הפרשה הקשורים לצנתר.
- פרק הזמן שעבר מהטיפול הכימי/קרינה האחרון.
- טיפול אנטיביוטי שקיבל לאחרונה.
- האם החום לווה בצמרמורת.
- האם קיימים סימנים וסימפטומים לזיהום ודלקת.
- ביצוע דגימות דם - ספירת דם מלאה ומבדלת,

טבלה 2: משלבים שכיחים על פי מחלות ואחוזי סיכוי (מעל 20 אחוז) לפתח נטיחופניה מלווה בחום (FN)

Chemotherapy	Dose (mg/m ² , unless otherwise stated) and dosing schedule	Risk of FN (%)
Breast cancer		
AC → docetaxel (level U/II/III)	(60/ 600 → 100) Q3W	5-25
Doxorubicin/paclitaxel (level U/III/U)	60/125-200 Q3W	21-32
TAC	75/50/500 Q3W	24
Doxorubicin/docetaxel	50/75 Q3W	33-48
T → AC	(100 → 60/600) Q3W	40
DD FEC	3,000/35 /400 Q3W	71
Cervical cancer		
Paclitaxel/cisplatin (level U/III)	135-170/75 Q3W	28
Non-small-cell lung cancer		
VIG	(25 + 20-25)/3,000/(1,000 + 800-1,000) Q3W	25
Docetaxel/carboplatin (level U/III +)	75/AUC6 Q3W	26
Etoposide/cisplatin	(200/35) Q4W	54
VIG	(25 + 20-25)/3,000/(1,000 + 800-1,000 ^{d4}) Q3W	25
Small-cell lung cancer		
Topotecan/paclitaxel	1/135 Q4W	20<
ICE (level II)	5,000/300/180 Q4W	24
ACE (level U/U/I/II/I/II/II)	45-50/1,000/100-120 Q3W	24-57
Topotecan	1.5 Q3W	28
DD ACE (level II/I)	55/1,250/125 Q2W + G-CSF	34-56
VICE (level II)	1mg /5,000/300/120+240 Q2-6W	70
Ovarian cancer		
Paclitaxel (level U/II)	135-175 Q3W	22
Docetaxel (level U/III)	75-100 Q3W	33
Cervical cancer		
Paclitaxel/cisplatin (level U/III)	135-170/75 Q3W	28
Urothelial cancer		
Paclitaxel/carboplatin (level III)	150-225/AUC6 Q3W	25
MVAC (level II)	30/3/30 /70 Q4W	26
Germ cell tumours		
BOP → VIP-B (level II)	30U/2mg/50 Q10d → 20/1,000/100/30u Q3W	46
VelP (level U/III)	0.11mg/kg/1,200/20 Q3W	67
Head and neck cancer		
TIC (level U/III)	175/1,000/AUC6 Q3-4W	30
Sarcoma		
MAID (level U/II)	(3,000/20/2,500/300) Q3W	58
Lymphoma		
CHOP-21 (level II/U)	750/50/1.4/50-100 mg Q3W	17-50
R-CHOP-21	375/(750/50/1.4) / 100 mg Q3W	19
ESHAP (level U/U/U/III)	40-60/500 mg/ 2,000/25 Q3W-Q4W	30-64
VAPEC-B (level U/II)	1.4/35/0-50 mg/100 /350/10 QW	44
DHAP	100/2 x 2,000/40 mg Q3W-Q4W	48
A(N)CVB (level U/II)	75(12)/1,200/2 /10 mg Q2W	78

כימיה מלאה, תרבויות דם (אאירובי ואנאירובי), מוריד פריפרי ומוריד מרכזי באם קיים (מכל צינורית) פעמיים בהפרשי זמן של 30 דקות, דגימת שתן לכללית ולתרבית. אם החולה מרווח על שלשול יש לקחת דגימה לתרבות לכללית ולקולוסטרידיום. אם קיימים סימני דלקת יש לקחת תרבויות מהאטר הרלוונטי. ארגון ה-NCCN סיכם בתרשים זרימה את הערכת הסיכון לפתח זיהום בחולים נייטרופנים וההתערבות (ראה נספח 1).

התערבות

טיפול תרופתי

בחולים עם FN יש חשיבות גבוהה למתן מידי של אנטיביוטיקה רחבת טווח, כיוון ששיעור התמותה בחולים שלא טופלו תוך 48 שעות מהופעת החום הוא מעל 70 אחוז. מחולל הזיהום אינו מוזהה ב-50-70 אחוז מהחולים, ולכן נהוג לטפל על פי טווח המחוללים הידועים במוסד המטפל, תוך התחשבות במידע לגבי עמידות, כמו גם בסימנים מחשידים למקור הזיהום.

אין הסכמה חד משמעית לגבי משלב נכון של טיפול אנטיביוטי, אך הטיפול בדרך כלל מסתכם באחד מארבעת הפרוטוקולים:

1. Aminoglycoside plus antipseudomonal beta-lactam.
2. Combination of 2 beta-lactams.
3. Vancomycin plus aminoglycoside an antipseudomonal beta-lactam.
4. Monotherapy.

כאמור, קשה להרכיב מדרג הנחיות אחיד למתן אנטיביוטיקה כיוון שיש לקחת בחשבון גורמים נוספים כגון אזור גיאוגרפי, מוסד מדיניות ועמידות של מיקרואורגניזמים. באופן כללי, הטיפול בשלב הראשון של חום נייטרופני כולל משלב של טיפול אנטיביוטי, אך לאחרונה הרגישו עבודות שונות כי טיפול אנטיביוטי יחידני (Monotherapy) מסוג Beta lactam יכול להיות אפקטיבי במידה שווה (Bald & Gould, 2007). בחולים הזקוקים לטיפול תוך ורידי, השימוש באנטיביוטיקה רחבת טווח מסוג Beta lactam כמו Ceftriaxime, Piperacillin/Tazobactam, Piperacillin/Tazobactam, Imipenem/Meropenem מהווה את הבחירה הנפוצה לטיפול אמפירי ב-FN. משולב Piperacillin/Tazobactam לרוב, משולב עם אמינוגליקוזידים כמו: Gentamycin או Tobramycin ומשיג תגובה טובה גם כן, על אף שישנו ויכוח לגבי תוספת אמינוגליקוזידים בהקשר של עמידויות ושינוי בפלורת המעיים בחולים אלו. חולים הרגישים לפניצילין בר"כ מטופלים בקורנילונים או במשלב של Aztreonam ו-Vancomycin (Bal et al, 2007). כאשר מבודר מחולל ספציפי, יש להתאים את הטיפול

חולה	מחלה
איחוי נייטרופניה קודמים, גיל מעל 65, נשים, סטטוס תזונתי ירוד, <2 Ecog), ספירת דם נמוכה, היפר גליקמיה, מחלות לב, ריאה, כבד ומליות, זיהום פטרייתיים בעבר, זיהום פעיל	לימפומה אגרסיבית NHL, ליקמיה, מעורבות מחלה במח-עצם, ממאירות מתקדמת / מפושטת, רמת המוגלובין מתחת 12 גר%, רמת אלבומין נמוכה מהנורמה, אלקלין מוספטאז גבוה, רמת LDH גבוהה

(Hsieh, Everhart, Byrd-Holt, Tisdale, & Rodgers, 2007; Lyman, & et al., 2004; NCCN 2006; Nirenberg, Bush, Davis, Friese, Wicklin, Gillespie, & Rice, 2006; Smith, Khatcheressian, Lyman, Ozer, Armitage, & Balducci, 2006; Wilson & Gardner, 2007)

טבלה 4. התערבות (מבוססת על עדויות EBP) למניעת זיהומים בחולים נוטרופנים

רמות סיווג לחוק ביסוס העדויות	התערבות
מומלץ לעשייה קלינית Recommended for practice	רחיצת ידיים, מתן גורמי צמיחה למח-העצם חיסון שנתי למניעת מחלת השפעת חיסון למניעת דלקת ריאות מפנאומוקוקוס טיפול פה טיפול תרופתי מונע לזיהום פטרייתי, פנאומוציסטיק קריבי והרפס איסור מבקרים החולים בזיהום של מעי הנשימה
חיתכן יעילות Likely to be Effective	שימוש ב-HEPA filters, המנעות מקריבה לצמחיה, מנגע עם הפרשות של בעלי חיים ומאזורי בנייה
יעילות נזק מאוזנים Benefits balanced with harm	בידוד הגנתי של חולה נוטרופני, דיאטה דלת בקטריות
יעילות טרם הוכחה Effectiveness not established	הגבלת מבקרים

האנטיביוטי על מנת להשיג תגובה עם רעילות מינימלית (NCI, 2006). Vancomycin יתווסף אם יש זיהוי בתרבות של *Staphylococcus* או זיהום נראה לעין שמחשיד לזיהום בחיידק זה (Bal et al, 2007).

קיומו של צנתר מרכזי מעלה את הסיכוי לזיהומים נוזוקומיאליים. ההערכה היא כי מעל ל-20,000 זיהומים כאלה מתרחשים מידי שנה בארה"ב, וגורמים לתמותה של 12-25 אחוז מהחולים. (Nirenberg, Bush, Davis, Friese, Wicklin, Gillespie, & Rice, 2006; Raad, Hanna, Alakech, Chatzinikolaou, Johnson, & Tarrand, 2004). טיפול אנטי פטרייתי יתווסף במידה והחום נמשך מעל 72-96 שעות של טיפול אנטיביוטי רחב טווח, או כשהופיע חום תחת טיפול. אספרגילוסיס הינה פטרייה פולשנית הגורמת לדלקת ריאות בחולים עם נוטרופניה וריכוז מערכת חיסונית. בשני העשורים האחרונים עלתה האירעות בזיהומי אספרגילוסיס בשל מינון גבוה של כימותרפיה ותרופות אימונוסופרסיביות. זיהוי מוקדם של הפטרייה וטיפול חיוניים להישרדות. (Ali, Ozkalemkas, Ozcelik, Ozkaleman, Ozkan, Bavram, et al., 2006; NCCN, 2006).

התערבות למניעת זיהומים בחולים נוטרופנים לאחר טיפול כימי

ארגון הסייעור האונקולוגי האמריקאי ONS (The Oncology Nursing Society) הצהיר, כי מניעת זיהומים בחולי סרטן נוטרופנים CIN הינה התערבות סיעודית חשובה. כיוון שההדרכה למניעת

לרחיצת הידיים או לחיטוי במשך 15 שניות לפחות.

• **מתן גורמי צמיחה למח-העצם מסוג (GCSF)** - מניעת זיהומים בחולים עם CIN היא נושא חשוב באונקולוגיה. ארגון ה-ASCO (2006) ביקר 4 מדדים על פיהם פרסם את הנחיותיו למתן גורמי צמיחה למח-העצם מסוג GCSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor):

1. שיפור ב-Overall or Disease free survival
2. שיפור באיכות חיים
3. הפחתת רעילות הטיפול
4. עלות תועלת

ההמלצה לשימוש בגורמי צמיחה כוללת קבוצת החולים שלהם סיכוי של מעל ל-20 אחוז לפתח CIN, חולים עם גורמי סיכון וחולים המטופלים במשלב המבוסס על מינון מוגבר (Dose dense), בעיקר חולות סרטן שר, לימפומה וריאה (טבלאות 2,3). לחולים אלה השימוש בגורמי הצמיחה בטיפול הכימי הראשון ובכל טיפול נוסף, קיצרו את משך ועומק הנוטרופניה, הפחיתו סיבוכים ושמרו על סיכויי הישרדות והארכת חיים, גם בזכות העמידה במתן הטיפולים בזמן ובמינון על פי המישלב הכימי המתוכנן (Klastersky, Paesmans, Rubenstein, Boyer, Elting, & et al., 2000; Lyman et al. 2004; NCCN, 2006; Nirenberg, Bush, Davis, Friese, Wicklin Gillespie, & Rice, 2006).

בקבוצת החולים בסיכון מתחת ל-20 אחוז לפתח CIN, מומלץ לשקול מתן גורמי צמיחה על פי משקלם של גורמי הסיכון, כמו גיל מעל 65, אפיזודה קודמת של נוטרופניה, מעורבות מח-עצם או מחלה מתקדמת. מחקרים מראים שההתייחסות לגיל מבוגר מעל 65 הינה הגורם העקבי ביותר הקשור לחולה, שהופיע במחקרים מסוגים שונים, כגורם הקשור לעליה בסיכון לפתח זיהומים (Aapro et al, 2006).

בקבוצת החולים בסיכון מתחת ל-10 אחוז לפתח CIN אין צורך במתן מניעתי של גורמי צמיחה (Wilson, Gardner, 2007).

• **חיסון שנתי למניעת מחלת השפעת וחיסון למניעת דלקת ריאות מפנאומוקוקוס** - בשל הרווח המשני הגבוה יחסית לסיכון הנמוך מהחיסון.

• **טיפול תרופתי מונע של זיהום בפנאומוציסטיק קריני** - מתן רספרים למניעת זיהום על ידי פנאומוציסטיק קריני לחולים מדוכאי חיסון (ליקמיה, השתלת מח-עצם).

• **טיפול תרופתי מונע של זיהום פטרייתי מקומי במערכת העיכול** של קנדידה לחולים המטופלים בכימותרפיה. הטיפול המונע זיהום פטרייתי מכוון לחולים בסיכון גבוה לפתח נוטרופניה בדרגה 4, כגון חולי ליקמיה או

זיהומים מבוססת בחלקה על הרגלים, קיימים פערים ואינה אחידה, על כן פיתח הארגון מדריך הנחיות באמצעות צוות מומחים למניעת זיהומים בחולים נוטרופנים CIN. ההנחיות מבוססות על קבוצת עבודה שהינה חלק מהפרויקט נקרא: PEP (Putting Evidence into Practice). מאמרה של (Nirenberg et al, 2006) מסכם את ההנחיות של קבוצת עבודה זו כחלק מ-State of the Knowledge on Neutropenia Symposium. (Nirenberg, Bush, Davis, Friese, Wicklin, Gillespie, & Rice, 2006) ההנחיות מדורגות על פי סולם המסוגל את דרגת הביסוס מעדויות במחקרים.

מומלץ לעשייה קלינית - Recommended for practice

התערבויות שיעילות הוכחה ברמה גבוהה של עדויות המבוססות על מחקרים בעיצוב מוקדם:

• **רחיצת ידיים** - פעולה שנמצאה כחשובה ביותר במניעת העברת זיהומים. ההמלצה חלה על הצוות ועל המבקרים בכניסה וביציאה מחדרו של החולה, כמו גם על החולה עצמו לאחר שימוש בשירותים ולפני ולאחר האכילה. הטכניקה כוללת קרצוף ידיים בסבון ומים חמים כאשר הידיים נושאות לכלוך או רחצת בידיים בחומר אנטיספטי אלכוהולי ויבוש טוב של הידיים למניעת קולוניזציה של חיידקים. ההמלצה של Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings



הנושאים שנמצאו מבוססים כמותניים זיהומים בחולי CIN הם: רחצת ידיים, הגנה על ריריות, שמירה והגנה על שלמות העור, שימוש ב-HEPA filters, הרחקת אבק, הנושאים שלא נמצאו מבוססים דיים במניעת זיהומים הם דיאטה דלת בקטריות, שהיית החולה בבידוד הגנתי, הגבלת מבקרים, לבישת חלוקים, כפפות ומסכות בכניסה לחדר החולה

הינם נושאים המבוססים דיים במחקרים. הנושאים שנמצאו מבוססים כמותניים זיהומים בחולי CIN הם: רחצת ידיים, הגנה על ריריות (טיפול פה), שמירה והגנה על שלמות העור, שימוש ב-HEPA filters, הרחקת אבק. הנושאים שלא נמצאו מבוססים דיים במניעת זיהומים הם דיאטה דלת בקטריות, שהיית החולה בבידוד הגנתי, הגבלת מבקרים, לבישת חלוקים, כפפות ומסכות בכניסה לחדר החולה. חשוב לציין כי בשל מיעוט המחקרים, יש להתאים את ההדרכה לחולה ולשקול נזק מול תועלת, את מצבו הנפשי של החולה בבידוד, זמן ועומק הניטרופניה הצפויה, הזיהומים במחלקה, מדיניות המחלקה והמוסד - כל זאת תוך שמירה על בטיחות החולה ואיכות חייו.

רונת עובדיה, אחות אחראית, R.N., M.A., אשפוז יום המטאונקולוגי, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר
נורית שניידר, אחות אחראית, R.N., MHA, מחלקה המטאונקולוגית, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר

לגבי הצורך בכללים אדוקים של בידוד הגנתי הכוללים אשפוז בחדר בידוד, כפפות, לבישת חלוק ומסיכה בכניסה לחדר הבידוד והגבלת מבקרים. המחקרים בנושא נערכו בקרב אוכלוסייה קטנה ולא נמצא הבדל משמעותי בשיעור הזיהומים, אפיונות של חום, או הבדלים במחוללי הזיהום בחולים בבידוד הגנתי ובלעדיו. גורמי הזיהום העיקריים בחולי CIN הם חיידקי גרם חיוביים (70 אחוז) שמקורם אנדוגני ולא ניתן למנוע זיהום מסוג זה על ידי בידוד הגנתי. בשל הטיפול האנטיביוטי המתקדם בחולים אלו, קיצור משך הניטרופניה, תמיכת גורמי גדילה למח-העצם ומחיר הבידוד החברתי של החולה, אין כיום ערך לבידוד ההגנתי כפי שהיה נהוג בעבר. עוד נטען שתועלתו של הבידוד ההגנתי על פי כל הכללים האמורים לעיל אינה מבוססת במחקרים (Mank et al, 2005).

• דיאטה דלת בקטריות - ממצאי המחקרים אינם חד משמעיים ולא נמצא קשר בין דיאטה דלת בקטריות לבין הפחתת סיכון בשיעור הזיהומים בחולים נויטרופנים CIN. אך עדיין מומלץ לשמור על הנחיות בסיסיות כמו להימנע מאכילת בשר נא, פירות ים וביצים טריות, ורצוי לרחוץ פירות וירקות.

יעילות טרם הוכחה - Effectiveness not established

התערבויות בהן המידע הקיים אינו מספק או אינו בעל איכות מתאימה:

• הגבלת מבקרים - מומלץ להגביל ביקורים של אנשים החולים במחלה זיהומית של דרכי הנשימה. בהקשר של הגבלת מבקרים כלל, מרבית המחקרים דנים בחולים העוברים השתלת מח-עצם אך לא קיימים מחקרים הדנים בחולי CIN. לשאלה האם להנחות חולים לא לשהות במקומות הומי אדם ואם כן, מה התועלת מול הנזק של בידוד חברתי ורגשי, עדיין אין תשובה מבוססת לכך במחקרים.

<http://www.ons.org/outcomes>
Nirenberg, Bush, Davis, Friese, Wicklin)
(Gillespie, & Rice, 2006).

סיכום

ניטרופניה המלווה בחום וזיהום ושאניה מטופלת כראוי, עלולה לגרום לתוצאות רציניות (Marrs, 2006), בסקירת הספרות במאמר מיקרנו את קבוצת הסיכון שתפתח נויטרופניה מטיפול כימי וזיהום מניטרופניה וספסים, כמו גם הטיפול התרופתי המומלץ שכולל טיפול מונע בגורמי צמיחה. כל אלה

חולים העוברים השתלת מח-עצם.

• טיפול תרופתי מונע של זיהום בהרפס זוסטר - מומלץ לחולים מדוכאי חיסון כגון חולים המטופלים בפלודורבין, חולים העוברים השתלת מח-עצם וחולי ליקמיה שבסיכון לניטרופניה דרגה 4.

• הנחיות מיוחדות למבקרים או חולים עם זיהום במערכת הנשימה - איסור מבקרים עם זיהום במערכת הנשימה. חולים עם זיהום במערכת הנשימה (שחפת, ווריצלה) יש לבודד בחדר עם מערכת HEPA Filters או בחדר מעבר.

• טיפול פה - מוקוויטיס הינה תופעת לוואי שכיחה לכימותרפיה המערכת את רירית הפה האורפרינקס ודרכי עיכול. רירית מערכת העיכול משמשת מחסום הגנתי מפלישת מחוללים לזרם הדם. בגלל פגיעה ברירית יש חשיבות לשטיפות פה.

Likely to be Effective

התערבויות בהן העדויות מבוססות פחות מאלה המוגדרות "מומלצות לטיפול":

• HEPA filter - שימוש בפילטרים מסוג זה נמצאה מבוססת במחקרים בחולים עם נויטרופניה ממושכת, ובחולים העוברים השתלת מח-עצם.

• צמחים - מומלץ להימנע מהכנסת פרחים טריים או יבשים לחדר הבידוד או למחלקה, בשל הסיכון לעלייה בזיהומי פטריית האספרגילוס.

• חיות מחמד - מומלץ לחולה עם CIN להימנע ממגע ישיר עם הפרשות של בעלי החיים. מומלץ לרחוץ ידיים לאחר המגע ולחטא מיד על פציעה הפוגמת בשלמות העור. יש להימנע ממגע עם בעלי חיים אקזוטיים ללא חיסונים. חשוב לציין, כי לא נמצאו מחקרים שבדקו קשר סטטיסטי בין הסיכון לזיהומים בחולי CIN לבין, חיסון ורמת הטיפול בחיות מחמד.

• אתרי בנייה - יש לתכנן מראש עם הצוות לטיפול בזיהומים, בניה ושיפוצים על מנת לבצע אומדן ותכנון מעברים כנדרש, במטרה למנוע אבק וזיהום ריאתי מפטריית האספרגילוס.

יעילות ונוק מאוזנים - Benefits balanced with harm

המטפלים והמטופלים צריכים לשקול ולבחון את האזיון בין השפעת התועלת לנזק בהתאם למצבו ולהעדפותיו של הפרט:
• בידוד הגנתי - קיימת מחלוקת בספרות

האם הסיכון לזיהום גבוה או נמוך?

סיכון גבוה (מנחות אחד או יותר מהרשומים מטה)	סיכון נמוך (כל הרשומים מטה)
● החולה מאושפז בזמן הופעת החום ● ממאירות שאינה מבינה או מחמירה ● דלקת ריאות (פנאמוניה) ● החולה עבר השתלת תאי אב לאחרונה ● דהידרציה או לחץ דם נמוך ● אמפיזמה או מחלת ריאות כרונית ● תפקוד כלייתי או כבדי לקוי ● צפי נויטרופילים מתחת ל-$100/\mu\text{L}$ למשך שבועה ימים לפחות	● היעדר הסימנים הרשומים ב"סיכון גבוה" ● נויטרופניה צפויה קצרה משבוע ● מצב תפקודי המאפשר ביצוע כל הפעילויות עצמאית

היכן יינתן הטיפול

בבית החולים	במרפאה	בבית
-------------	--------	------

חלפת הטיפול

טיפול תוך ורידי ולאחריו טיפול פומי או פומי בלבד

טיפול תוך ורידי או

טיפול תוך ורידי

בנכחות חום, ספירת נויטרופילים נמוכה והחולה נמצא בסיכון נמוך לזיהום:

האם מתקיימים כל הבאים:
 ● היעדר בחילה או הקאה ● יכולת ליטול כדורים פומית ● מעוניין להיות מטופל בבית ● בעל גנישות מהירה לשיחתים רפואיים (בתוך שעה אחת) ● נוכחות מטפל גניש 24 שעות בבית

לא

כן

טיפול תוך ורידי הכולל אשפוז בבית חולים	● טיפול אנטיביוטי תוך ורידי בבית או במרפאה או ● טיפול אנטיביוטי פומי ● טיפול ראשוני יש לתת תחת השגחה רפואית ב"ח, מרפאה או מיון. ● השגחה טלפונית אחרי יממה ומעקב אחרי שלושה ימים אלא אם כן יש החמרה ● בסימפטומים, אין תגובה לטיפול, הופיעו סימנים חדשים או בדיקות מעבדה חריגות.
--	--

רשימת מקורות

1. Aapro, M.S., Cameron, D.A., Pettengell, R., Bohlius, J., Crawford, J., Ellis, M., Kearney, N., Lyman, G.H., Tjan-Heijnen, V.C., Walewski, J., Weber, D.C., Zielinski, C., & and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Guidelines Working Party (2006). EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumors, European Journal of Cancer, 42 (15), 2433-2453.
2. Ali, R., Ozkalemkas, F., Ozelik, T., Ozkocaman, V., Ozkan, A., Bayram, S., Ener, B., Ursavas, A., Ozal, G., & Tunali, A. (2006). Invasive pulmonary aspergillosis: role of early diagnosis and surgical treatment in patients with acute leukemia. Ann Clin Microbiol Antimicrob., 27,5-17.
3. Bald, A.M. & Gould, I.M. (2007). Empirical antimicrobial treatment for chemotherapy-induced febrile neutropenia. International Journal of Antimicrob Agents, 29(5):501-9
4. Balducci, L., Repetto, L. (2001). The impact of age on delivered dose intensity and hospitalizations for febrile neutropenia in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving initial CHOP chemotherapy: a risk factor analysis. Cancer, 100(1), 6-11.
5. Benjamim, C.F., Lundy, S.K., Lukacs, N.W., Hogaboam, C.M., & Kunkel, S.L. (2005). Reversal of long-term sepsis-induced immunosuppression by dendritic cells, Blood, 105(9), 3588-3595.
6. Crawford, J.H., Chacko, B.K., Pruitt, H.M., Pisknova, B., Hogg, N., & Patel, R.P. (2004). Transduction of NO-bioactivity by the red blood cell in sepsis: novel mechanisms of vasodilation during acute inflammatory disease. Blood, 104(5), 1375-1382.
7. DeMille, D., Deming, P., Lupinacci, P., & Jacobs, L.A. (2006). The effect of the neutropenic diet in the outpatient setting: a pilot study. Oncology Nursing Forum, 33(2), 337-343.
8. Fortner, B.V., Tauer, K.W., Okon, T.A., Houts, A.C., & Schwartzberg, L.S. (2005). Experiencing neutropenia: Quality of life interviews with adult cancer patients. BMC Nursing, 4(4).
9. Hsieh, M.M., Everhart, J.E., Byrd-Holt, D.D., Tisdale, J.F., & Rodgers, G.P. (2007). Prevalence of neutropenia in the U.S. population: age, sex, smoking status, and ethnic differences, Ann Intern Med., 146(7), 486-492
10. Klastersky, J., Paesmans, M., Rubenstein, E.B., Boyer, M., Elting, L., Feld, R., Gallagher, J., Herrstedt, J., Rapoport, B., Rolston, K., & Talcott, J. (2000). The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. Journal of Clinical Oncology, 18(16), 3038-3151.
11. Liaw, P.C., Esmon, C.T., Kahnamoui, K., Schmidt, S., Kahnamoui, S., Ferrell, G., Beaudin, S., Julian, J.A., Weitz, J.I., Crowther, M., Loeb, M., & Cook, D. (2004). Patients with severe sepsis vary markedly in their ability to generate activated protein C. Blood, 104(13), 3958-3964.
12. Lyman, G.H., Dale, D.C., Friedberg, J., Crawford, J., & Fisher, R.I. (2004). Incidence and predictors of low chemotherapy dose-intensity in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: A nationwide study. Journal of Clinical Oncology, 22, 4302-4311.
13. Mank, A., & Lelie, A. (2005). Is there still an indication for nursing patients with prolonged neutropenia in protective isolation? European Journal of Oncology Nursing, 7, 17-23.
14. Marrs, J.A. (2006). Care of patients with neutropenia. Clinical Journal of Oncology Nursing, 10(2), 164-166.
15. Morrison, V.A., Picozzi, V., Scott, S., Pohlman, B., Dickman, E., Lee, M., Lawless, G., Kerr, R., Caggiano, V., Delgado, D., Fridman, M., Ford, J., Carter, W.B.; Oncology Practice Pattern Study Working Group. (2001). The impact of age on delivered dose intensity and hospitalizations for febrile neutropenia in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving initial CHOP chemotherapy: a risk factor analysis. Clinical Lymphoma, 2(1), 47-56.
16. Paul, M., Gaftel-Gvili, A., Leibovici, L., Levi, I., Yaniv, I., Shalit, I., Samra, Z., Pitlik, S., Konisberger, S., Weinberger, M. (2007). The epidemiology of bacteremia with febrile neutropenia: experience from a single center, 1988-2004. Israeli medicine association journal, 9(6):424-9.
17. National Comprehensive Cancer Network. (2007). Fever and neutropenia: practice guidelines. Retrieved: March 2006 (version II) from: <http://www.nccn.org>.
18. National Cancer Institute. (2006). Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v3.0 Retrieved June 1, 2006. www.step.cancer.gov.
19. Nirenberg, A., Bush, A.P., Davis, A., Friese, C.R., Wicklin, Gillespie, T., & Rice, R.D. (2006). Neutropenia: state of the knowledge part I, Oncology Nursing Forum, 33(6), 1193-1201.
20. Nirenberg, A., Bush, A.P., Davis, A., Friese, C.R., Wicklin, Gillespie, T., & Rice, R.D. (2006). Neutropenia: state of the knowledge part II, Oncol Nurs Forum, 33(6), 1202-8.
21. Oestreicher, P. (2007). Put evidence into practice to prevent infection in patients with cancer. ONS Connect, 26-27.
22. Padilla, G., & Ropka, M.E. (2005). Quality of life and chemotherapy-induced neutropenia. Cancer Nursing, 28(3), 167-71.
23. Raad, I., Hanna, H.A., Alakech, B., Chatzinikolaou, I., Johnson, M.M., & Tarrand, J. (2004). Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. Ann Intern Med., 140(1), 18-25.
24. Ropka, M.E., & Padilla, G. (2007). Assessment of neutropenia-related quality of life in a clinical setting. Oncol Nurs Forum, 34(2), 403-409.
25. Smith, T.J., Khatcheressian, J., Lyman, G.H., Ozer, H., Armitage, J.O., Balducci, L., Bennett, C.L., Cantor, S.B., Crawford, J., Cross, S.J., Demetri, G., Desch, C.E., Pizzo, P.A., Schiffer, C.A., Schwartzberg, L., Somerfield, M.R., Somlo, G., Wade, J.C., Wade, J.L., Winn, R.J., Wozniak, A.J., & Wolff, A.C. (2006). 2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline. Journal of Clinical Oncology, 24(19), 3187-3205.
26. Vogel, C.L., Wojtukiewicz, M.Z., Carroll, R.R., Tjuland, S.A., Barajas-Figueroa, L.J., Wiens, B.L., Neumann, T.A., & Schwartzberg, L.S. (2005). First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. Journal of Clinical Oncology, 23(6), 1178-1184.
27. West, F., & Mitchell, S.A. (2004). Management of Neutropenia Following outpatient Stem Cell Transplantation. Clinical Journal of Oncology Nursing, 8, 601-614.
28. Wilson, B.J., & Gardner, A.E. (2007). Nurses' guide to understanding and implementing the National Comprehensive Cancer Network guidelines for myeloid growth factors. Oncology Nursing Forum, 34(2), 347-353.
29. <http://www.ons.org/outcomes/volume1/>
30. www.cancer.org

מעניק ארומה לימונית והורג תאים סרטניים

החומר המעניק את הארומה של טעם הלימון בעשבי תבלין כגון עשב לימון, לואיזה ומליסה, הקרוי ציטראל (Citral), הורג תאים סרטניים במבחנה ולא פוגע בתאים נורמליים. כך עולה ממחקר חדש של קבוצת חוקרים בפקולטה למדעי הבריאות באוניברסיטת בן גוריון, בראשותם של ד"ר רבקה אופיר ופרופסור יעקב וינשטין וד"ר נתיב דודאי מהמחלקה לצמחים ארומטיים במרכז נווה-יער. ממצאי המחקר, בו השתתפו גם הטכנאים מרגלית קרופ וטטיאנה רבינסקי מהאוניברסיטה פורסמו בעיתון המדעי *Planta medica*, העוסק בחקר צמחי מרפא וחומרים טבעיים המופקים מצמחים. החוקרים מצאו שהציטראל גורם לתאי הסרטן ל"התאבד" במנגנון של מוות תאי מתוכנן (אפופטוסיס, programmed cell death). ריכוז הציטראל הדרוש להרג התאים הסרטניים הוא נמוך ונמצא במשקה שהוסף לו גרם אחד של עשב לימון. מחקר זה עשוי להסביר חלק מהסגולות הרפואיות המיוחסות לצמחי תבלין אלו.

הרפואה הקונבנציונאלית מכירה תרופות רבות שמקורן בצמחים. הרפואה העממית מייחסת לצמחים רבים, בעיקר לצמחי תבלין, סגולות מרפא. לצמחי תבלין רבים בעלי ריח לימוני כמו עשב הלימון, לואיזה ומליסה מיוחסות סגולות רפואיות.

החוקרים שבדקו את השפעת הציטראל על תאים סרטניים הוסיפו אותו לתאים סרטניים ותאים נורמליים שגדלו בתרבית בתוך מבחנות. החומר הוסף בריכוז הדומה לזה הנמצא בכוס תה. נמצא, שהציטראל הורג תאים סרטניים במבחנה ולא פוגע בתאים נורמליים.

ממצאי המחקר מלמדים כי הציטראל מפעיל בתוך התא הסרטני מנגנון של הרס תאי עצמי שגורם לתא לפרק את הכרומוזומים הנמצאים בגרעין התא ולמוות של התאים הסרטניים.

הרספטיין כקו טיפול שני

בחולות עם סרטן שד גרורתי מסוג HER2 חיובי, קו הטיפול הראשון המקובל הוא הרספטיין בשילוב עם כימותרפיה. עד כה לא היה ידוע האם המשך טיפול בהרספטיין לאחר התקדמות המחלה, גם בקו הטיפול השני, מעניק יתרון כלשהו, למרות שטיפול זה מקובל בארה"ב ובאירופה. במחקר שנערך בגרמניה ופורסם בכנס השנתי של האגודה האמריקאית לאונקולוגיה קלינית (ASCO), נכללו חולות שקיבלו הרספטיין בשילוב עם כימותרפיה כקו טיפול ראשון ומחלתן התקדמה. המחקר ניסה לענות על השאלה החשובה – האם חולות הסובלות ממחלה גרורתית יכולות להשיג תועלת מהרספטיין כשהוא ניתן בשנית?

המחקר השווה את יעילות הטיפול בקו שני הרספטיין בשילוב עם כימותרפיה לבין טיפול בכימותרפיה בלבד. נמצא, שבכמעט פי שתיים מהחולות שקיבלו הרספטיין עם כימותרפיה הושגה הצטמקות משמעותית של הגידול או אף היעלמות מוחלטת שלו, לעומת קבוצת הביקורת (48 אחוז עם הרספטיין לעומת 27 אחוז ללא הרספטיין). חולות נוספות רבות נהנו מהתייצבות המחלה למשך

למעלה מ-6 חודשים ובסך הכל, בכ-85 אחוז מהחולות שטופלו בהרספטיין בשילוב עם כימותרפיה היה יתרון לטיפול. המשך הטיפול בהרספטיין גם בקו הטיפול השני בנוסף לכימותרפיה האריך את משך החיים ללא התקדמות המחלה בכמעט 3 חודשים בהשוואה למתן כימותרפיה לבד (8.2 חודשים עם הרספטיין לעומת 5.6 חודשים ללא הרספטיין, הבדל משמעותי סטטיסטית).

בעקבות פרסום תוצאות המחקר, הודיעה חברת רוש, יצרנית הרספטיין, כי תאפשר לחולות סרטן שד שמחלתן התקדמה בקו טיפולי ראשון, לקבל הרספטיין בקו טיפולי שני במסגרת מחקר הפנדורה. מחקר הפנדורה פתוח לגיוס ב-12 מרכזים בארץ, הוא תוכנן לבדוק שאלה מחקרית זהה למחקר GBG-26: מהו היתרון של הוספת הרספטיין לכימותרפיה לאחר התקדמות המחלה בקו טיפולי ראשון הכולל הרספטיין. מבנה המחקר המקורי כלל שתי זרועות: כימותרפיה בלבד מול כימותרפיה עם הרספטיין. לאור הנתונים החיוביים של מחקר ה-GBG-26, תיסגר לגיוס הזרוע שאינה כוללת הרספטיין וכל החולות החדשות תוכלנה לקבל קו שני הרספטיין עם כימותרפיה החל מהחודש.

המחלה המטרידה ביותר

מחלת הסרטן היא המחלה המבוקשת ביותר לצורך קבלת חוות דעת שנייה. כך עולה מבדיקה שערכה חברת Medical-Opinion (www.m-opinion.com), המתמחה במתן חוות דעת רפואיות באופן מקוון. לאחר מחלות הסרטן, המחלות "המבוקשות" ביותר הן מחלות ילדים ולאחריהן מחלות אורטופדיות, מחלות פנימיות, מחלות עיניים ושאלות הקשורות בחיסונים השונים.

מבדיקת Medical-Opinion עולה כי כ-45 אחוז מהבקשות לחוות דעת רפואית נוספת הן של חולי סרטן ובני משפחותיהם. מבין סוגי הסרטן השונים, סרטן השד תופס את הנתח הגדול ביותר של בקשות לחוות דעת נוספת, ולאחריה סרטן ריאות וסרטן המעי הגס. ד"ר צבי זהבי, המנהל הרפואי של חברת Medical-Opinion מסביר כי הדרישה לחוות דעת רפואית נוספת בכל הקשור למחלות סרטן נובעת מהשילוב של מחלה סופנית במקרים רבים יחד עם התקדמות רבה בתחום הטיפול במחלה.

מידע לציבור

www.cancerhelp.org.il הוא פורטל חדש, ללא מטרת רווח אשר הוקם כדי לספק מידע עדכני ורלוונטי על מחלת הסרטן, לרווחת החולים ובני משפחותיהם. תוכן האתר כולל חומרים המתורגמים מה-NIH (National Cancer Institute) NCI-I (National Institutes of Health) וכן כתבות ומאמרים שונים, שנכתבו על ידי רופאים מומחים מבתי חולים בארץ ובעולם.

פרט למידע רפואי על המחלות השונות, טיפולים אינטגרטיביים ורפואה משלימה, דרכי מניעה, "טיפים" לחולים ומידע על זכויותיו של החולה, יכולים החולים להיעזר גם במערכת הפורומים.