

MEDICINE

כתב עת רפואי בנושא אונקולוגיה | נובמבר-דצמבר 2008 | גיליון מס' 9

A Publication of The MEDICAL Group

הגישה הטיפולית בחולים
עם הופעה בו-זמנית של שאת
המעי הגס וגחוזת בכבד

12

הטיפול בסרטן הכליה:

עדכונים

10

פיאוכרמוציטומה
ממאירה ופראנגליומה
ממאירה

24

טיפול הורמוני חליפי
וסרטן

42



דבר העורך



מו"ל: פורום מדיה בע"מ

מנכ"ל: שלמה בראנ

עורכת: רינת אלוני

עורך מדעי: פרופ' אברהם קוטנ

יצוב גרפי: מאיה בן דוד

קוראים יקרים,

ארגון AROME, הארגון לרדיותרפיה ואונקולוגיה של אזור הים התיכון שהוקם ביולי 2006 מייצג יחמה של ארצות אגן הים התיכון להתארגנות לפעילות משותפת, ברמת המחקר והטיפול בחולים אונקולוגיים. נציגים מישראל ובהם כותב שורות אלה, חוברים לנציגים מארצות אגן הים התיכון, בהן גם ארצות שאינן מקיימות קשרים עם ישראל כדי לקדם, לשפר ולנסח פרוטוקול טיפולי אחיד. קראו בגליון זה על הארגון ופעילותו.

הקלה על סבל החולים ושיפור איכות חייהם מהווים מטרת-על בטיפול בחולה האונקולוגי, גם, ובעיקר, לאחר שכבר מוצו כל קווי הטיפול האפשריים. טיפול קרינתי תומך הוא טיפול פשוט וזמין וללא תופעות לוואי, אשר משיג אחוזי תגובה גבוהים יחסית. שיטות טיפול נוספות שנסקרו הפעם הן טיפול בהפרתרמיה, הניתן כטיפול מסייע לקרינה ואו כימותרפיה וטיפול באמצעות I-131-MIBG, המהווה את טיפול הבחירה בפיאכרומוציטומה ממאירה ובפראגנגליומה ממאירה, שני סוגי גידולים נדירים מאד.

הטיפול בסרטן הכליה נסקר בהיבט התרופתי ובהיבט הניתוחי: הכתבה הסוקרת את הגישה לטיפול ב-RCC מתקדם-גרורתי נכתבה בעקבות כנס ASCO שנערך לפני מספר חודשים ואילו הכתבה על הטיפול הניתוחי בסרטן הכליה ושלפוחית השתן מתארת את הכירורגיה האפשרית בסוגי גידולים שונים.

בריאות האישה: המודעות לצורך בשחזור שד לאחר כריתה הפכה את ניתוחי השחזור לחלק מחבילת הטיפול בסרטן השד. השאלות מדוע, מתי וכיצד לשחזור הפכו לשאלות לגיטימיות, המעסיקות את החולה והרופא המטפל בה. הכתבה על טיפול הורמוני חליפי וסרטן כוללת סקירת פרסומים אודות הקשר בין מתן הורמונים והתפתחות סרטן - נקודה מעוררת מחלוקת, אשר מעסיקה את עולם הרפואה בשנים האחרונות.

סקירה נוספת הוקדשה למחלוקת נוספת, הנוגעת לאופן הטיפול בגידול קולון - האם להוציא את הגרורה תחילה או להתחיל בטיפול כימי.

לסיום, התייחסות רחבת יריעה לטיפול בכאב ממקור אונקולוגי: סקירת סוגי הכאב השונים ואופני הטיפול המוצעים.

נשמח לקבל את הערותיכם לגליון זה, לכתובת rinat@themedical.co.il.

בברכה,

פרופ' אברהם קוטנ,

מנהל המערך האונקולוגי, הקריה הרפואית רמב"ם

משתתפים: ד"ר מרק שילקרוט, פרופ' אברהם צ'רניאק, פרופ' אברהם קוטנ, פרופ' רמי בן יוסף, פרופ' אמנון בז'ינסקי, שרה אבו גאנם, פרופ' ג'ק בנאלי, ד"ר ארנולד שטיין, פרופ' אבישי סלע, ד"ר סוטלנה זלמנוב, ד"ר דין עד-אל

סמנכ"ל: רונית בראנ

מנהלת הפקה: מגי ליצ'י

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 חסינות 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, העתונים והדעות הכלולים במגוון זהם 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 והינן באחריותם המלאה. בכל מקרה יש להוועץ לפני מתן הטיפול. הפרסום במגוון הינן באחריות המפרסמים בלבד ואין המערכת אחראית על תוכן המודעות ועיצובן.

אם ברצונך להסיר את שמך ממאגר ההפצה אנא שלח את פרטיך, סלול

כתובת, לפקס: 03-6493667

ט.ל.ח.

מאמרים:	
06 בעקבות כנסי ASCO ו-ESMO 2008: חידושים בסרטן כליה מתקדם-גרורתי מסוג תאים בהירים פרופ' אבישי סלע	
10 גידול לכליה הטיפול הניתוחי בסרטן הכליה ובסרטן שלפוחית השתן פרופ' ג'ק בניאל	
12 הגישה הטיפולית בחולים עם הופעה בו-זמנית של שאת המעי הגס וגרורות בכבד התאמת הטיפול נגזרת מאופי הגידול הראשוני, מידת התפשטותו והתנהגותו הביולוגית פרופ' אברהם צ'ריניאק	
16 טיפול קרינתי להקלה הטיפול להקלה על סימפטומים ושיפור איכות חיי החולה, גם כאשר לא ניתן יותר לרפאו או להאריך את חייו ד"ר סווטלנה זלמנוב	
20 היפרתרמיה ממוקמת ומערכתית לטיפול בסרטן מתי לטפל וכיצד פרופ' אברהם קוטן, פרופ' רמי בן יוסף	
24 פיאוכרומציטומה ממאירה ופראנגליומה ממאירה סקירת אפשרויות הטיפול השונות ד"ר מרק שילקרוט	
28 הטיפול בכאב ממקור סרטני סקירת סוגי הכאב השונים בחולים אונקולוגיים ואופני הטיפול המוצעים ד"ר ארנולד שטיין	
38 שחזור שד לאחר כריתה על התבססות ניתוח השחזור כחלק מחבילת הטיפול בחולות סרטן השד ד"ר דין עד-אל	
40 ים של מידע על ארגון AROME ומטרותיו שרה אבו גאנם	
42 טיפול הורמוני חליפי וסרטן - עדכון 2008 סקירת פרסומים אודות הקשר בין מתן הורמונים והתפתחות סרטן פרופ' אמנון בז'ינסקי	
מדורים:	
41 קונגרסים מסביב לעולם	
45 מחקרים	



בעקבות כנסי ASCO ו-ESMO - 2008:

חידושים בסרטן כליה מתקדם-גרורתי מסוג תאים בהירים (RCC-clear cells)

פרופ' אבישי סלע

המעכבות כלי-דם. בנוסף, קיים מידע המראה שאין תגודת בין התרופות השונות מעכבות כלי-דם - סוטנט, נקסוואר, אוסטין - וניתן לעבור מתרופה אחת לשנייה, תוך השגת תגובה קלינית⁶.

ב-ASCO 2008 נמסר עדכון אודות תשלובת אוסטין עם אינטרפרון. תקופת השליטה במחלה הייתה 10.2 חודש, לעומת 5.4 חודש עם אינטרפרון, בדומה לתוצאות עם סוטנט, כאשר היעילות נשמרת גם לאחר הורדת מינוני אינטרפרון עם הפחתת הרעילות ומתן האוסטין לא מושפע מהתפקוד הכלייתי⁷.

מידע רב הצטבר בנוגע לנקסוואר מתכנית הטיפול הנוסף (Expanded access program). מידע זה חשוב, שכן הוא מתייחס לחולים הנראים במרפאות, ללא סינון קפדני. יעילות ורעילות התרופה היו זהות בחולים מעל או מתחת לגיל 65, עם הפחתת תלונות הקשורות לגידול הראשוני ושיפור איכות החיים בהשוואה לחולים שטופלו עם אינטרפרון ופגיעה בתפקודי בלוטת המגן בחולים עם הפרעה ידועה בתפקודים אלה או טיפול

החולים האמיתי -ונצפתה בחולים עם גרורות מוחיות, ומבוגרים³. הטיפול בסוטנט שיפר את איכות הבריאות של המטופלים לעומת אינטרפרון⁴.

תוצאות אלו חשובות בשל מגוון התרופות הקיים כיום, היעדר תגודת בין התרופות והטיפול בחולים במספר קווי טיפול. על-כן, תוחלת החיים של חולי RCC אינה ניתנת לחיזוי ומשתנה, וקשה לשער אותה בתכנון מספר החולים אשר צריכים להיות מטופלים במחקרי פאזה III על מנת לשכנע את רשויות הרגולציה באישור טכנולוגיה לטיפול בחולי RCC גרורתי. ואכן, מחקר נוסף עם התכשיר אוורולימוס, שהינו מעקב חלבון mTor, הדגים תועלת קלינית גבוהה יותר (64 אחוז, אך רק אחוז אחד תגובה מדידה) לעומת 32 אחוז עם טיפול מסייע (ללא אף תגובה מדידה), והארכת משך השליטה במחלה (4.0 לעומת 1.9 חודש, $p < 0.001$), ללא הארכת תוחלת החיים⁵. מחקר זה מציב את האוורולימוס כתרופת הבחירה בקו טיפולי שני לאחר הטיפול הראשון בתרופות

ה התפתחויות הטכנולוגיות שחלו בשנים האחרונות, הובילו לפיתוחן של מספר תרופות אשר שינו את הטיפול בסרטן כליה מתקדם-גרורתי (RCC). בהסתמך על כך, הוכנסו לסל הבריאות ב-2007 התרופות סוטנט (Sutent) ונקסוואר (Nexavar) לטיפול ב-RCC. הגישה כיום לטיפול ב-RCC מתקדם-גרורתי מוצגת בטבלה מס' 1.

לראשונה, נמסר מידע עדכני על תוחלת החיים בטיפול ממוקד. פילגין וחבריו עדכנו תוצאות מחקר פאזה III של טיפול בסוטנט לעומת אינטרפרון ב-RCC. התוצאות, כפי שהוערכו על ידי ועדת בדיקה חיצונית הראו כי משך השליטה במחלה היה (11-13) חודש עם סוטנט לעומת (4-6) 5 חודשים עם אינטרפרון, שיעור תגובה 39 אחוז (34 אחוז - 44 אחוז) לעומת 8 אחוז (6 אחוז - 12 אחוז) באופן מקביל. תוחלת החיים הייתה חציון של 26.4 חודש עם סוטנט לעומת 21.8 חודש עם אינטרפרון, כאשר הפחתת התמותה הייתה בשיעור של 17 אחוז עם סוטנט בכל החולים שהשתתפו במחקר ($p=0.051$). כאשר תוחלת החיים נבדקה בחולים אשר קבלו רק את תרופת המחקר, ללא טיפול נוסף, תוחלת החיים הייתה 28.1 חודש עם סוטנט, לעומת 14.1 חודש עם אינטרפרון, עם הפחתת תמותה של 35 אחוז ($p=0.003$)¹. בחלוקה לפי דרגות חומרה עדיין לא הגיעו לחציון תוחלת החיים בקבוצה העדיפה. בקבוצת החומרה הבינונית תוחלת החיים עם סוטנט הייתה 20.7 חודש, ובקבוצת החומרה הגרועה 5.3 חודש². יעילות זו גם נשמרה בחולים אשר טופלו במסגרת הרחבת הטיפול - חולים אשר לא סוננו בקפידה כמחקר הרישום ומהווים את מגוון

טבלה 1. דרגת חומרת המחלה בהתאם למדדים הבאים: LDH מוגבר, אנמיה, היפרקלצמיה, מעל שנה מאבחנה, מצב תפקודי ירוד. קבוצה עדיפה -ללא אף מדד, בינונית 2-1 מדדים, גרועה 3- מדדים.

טיפול קודם	דרגת חומרת מחלה	הטיפול הראשוני עקב מחקרים פאזה III	אפשרויות נוספות
ללא טיפול קודם	טובה ובינונית	סוטנט	אינטרלאקין-2 במינון גבוה
		אוסטין + אינטרפרון	נקסוואר
		טוריסל	סוטנט, נקסוואר
חולים לאחר טיפול	לאחר טיפול באינטרפרון או אינטרלאקין-2	נקסוואר	סוטנט
	לאחר טיפול במעקב-כלי דם	אוורולימוס	שילוב של תרופות חדישות

קרינתי לצוואר, אך בשכיחות נמוכה מאשר עם סוטנט⁸⁻¹⁰. הגדלת מינון נקסוואר הביאה לשיעור מבטיח של תגובה מדידה (32 אחוז תגובה מלאה/חלקית) ושלטיטה על המחלה מעבר ל-50 אחוז מעל למחצית המטופלים¹¹. הגדלה זו כנראה אפשרית יותר בחולים ללא טיפול קודם בתרופות ממוקדות¹². תוספת מינון נמוך של אינטרפרון לא שפרה את יעילות הטיפול¹³.

טוריסל נרשמה לטיפול ב-RCC גרורתית-מתקדם עם פרוגנוזה גרועה על סמך הארכת השליטה במחלה מ-1.9 חודש עם אינטרפרון ל-3.7 חודש. תופעות הלוואי של הטיפול חריפות יותר בחולים שטופלו בטיפול קודם, לעומת חולים שנטלו טוריסל בקו טיפולי ראשון¹⁴.

מספר תופעות קליניות שונות מאשר אלו שהתקבלו בעידן האינטרפרון/אינטרלוקין נצפו עם התרופות הממוקדות מעכבות וסקולריזציה. המחלה נוטה להחמיר באיברים חדשים לעומת טיפול חיסוני ועלולה להחמיר בעת הפסקת הטיפול¹⁵. מהות הגדלת הנגעים אינה ברורה ועלולה להתרחש כתוצאה מרי-וסקולריזציה, התרבות תאים שאינם אתרי המטרה של הטיפול, או התרחבות הגידול עצמו. שימוש בשיטות הדמיה מתוחכמות כ-MRI ו-FLT-PET בשיתוף Double contrast, מדגים התאמה בין השפעת הטיפול נוגד כלי הדם ומידת הווסקולריזציה בגידול¹⁶.

מהן ההשלכות של מידע זה?

לא ברור עדיין מהי הדרך האופטימלית לשימוש בתרופות אלו: האם יש לתת באופן רצוף, או עם הפסקות לסירוגין המאפשרות עלייה במינון התרופה. נראה, שיעילות הטיפול גוברת עם עליית מינון התרופות נקסוואר או סוטנט¹⁷. באיזה אופן לשלב את התרופות הנ"ל? תוצאות מרשימות התקבלו משילוב של נקסוואר עם אוסטין: 52 אחוז תגובה מדידה ובסך הכל 92 אחוז תועלת קלינית¹⁸. שילוב של אוורלימוס עם אוסטין הביא לשיעור תגובה של 23 אחוז במטופלים שטופלו בקו ראשון, ו-17 אחוז לאחר טיפול קודם בתרופה ממוקדת⁶. יש לקחת בחשבון כי שילובים שונים לא תמיד מאפשרים שמירה על מינון יעיל של כל

תרופה, לעיתים עלולה להתפתח רעילות בלתי צפויה, ולא תמיד היעילות אכן טובה יותר.

מדדי תגובה

המחקר עסוק בנסיון למצוא מדדים אשר יכולים לנבא את יעילות הטיפול. כך, רמות גבוהות של HIF1α ו-HIF2α מנבאות תגובה לסוטנט, רמות VEGF היו משמעותיות בטיפול בסוטנט אך לא עם נקסוואר והתפתחות יתר לחץ דם, שהינה תופעה ידועה של תרופות המעכבות כלי-דם, מנבאת הארכת תוחלת חיים עם התרופה Axitinib אך לא עם נקסוואר¹⁹. בהיעדר מודל ברור מנבא תגובה, מספר רב של מדדים נמצא בהתאמה עם תגובה לתרופות המעכבות כלי-דם: רמות LDH, נוכחות גרורות גרמיות ומספר קווי טיפול. מודל אשר הוצע לאחרונה התייחס ל-11 מדדים שונים, דבר המדגים את מורכבות הטיפול והבנתו^{20,21}.

תוצאות בתתי-קבוצות

השפעת כריתת כליה - מידע על ההשפעה החיובית של כריתת הכליה קיים לגבי טיפול עם אינטרפרון, אך לא ידוע לגבי טיפולים חדשים. קיים רושם להגברת תגובה עם סוטנט בחולים לאחר כריתת הכליה, אך לא עם טוריסל^{22,23}. כל התרופות מראות יעילות בחולים עם גרורות מוחיות וקשישים²⁴.

רעילות

רעילות כתוצאה מתרופות ממוקדות מופיעה, בדרך כלל, תוך 12 חודש מתחילת הטיפול, כאשר תת-פעילות בלוטת המגן, דיכוי מח-העצם וחולשה אופייניות לחולים שטופלו מעבר לשנה²⁵.

רעילות לבבית - לתרופות מעכבות כלי-דם רעילות לבבית שונה. במתן סוטנט תוארו ירידה בתפקוד חדר שמאל ויתר לחץ-דם. במתן נקסוואר יתר לחץ-דם, ובמתן אוסטין עלייה בתופעות לוואי טרומבו-אמבוליות ויתר לחץ-דם. חולים עם מחלת לב עשויים להיות בסיכון גבוה לתופעות לוואי לבביות. בטיפול עם נקסוואר לא נצפתה עלייה בתופעות הלוואי הלבביות החמורות, מלבד יתר לחץ-דם²⁶. אין ספק, שהערכה לבבית קדם-טיפול וניטור יתר לחץ הדם יפחיתו את

שיעור הפרעה הקרדיו-וסקולרית. **תת-פעילות בלוטת המגן** - סוטנט גורמת להפרעה ביוכימית ב-75 אחוז מהמטופלים, כאשר ב-20-30 אחוז מהמטופלים מתפתחת הפרעה קלינית הדורשת טיפול. תת-פעילות זו יכולה לתרום לחולשה, שהיא אחת מתופעות הלוואי של הטיפול. נמצאה התאמה מסוימת בין תת-פעילות זו ליעילות הקלינית של הטיפול²⁷.

תסמונת כפות הידיים והרגליים (Hand-foot syndrome) - במחקר "הרחבה" שבוצע עם נקסוואר נמצאה תסמונת זו ברבע מהמטופלים. שכיחות התסמונת והחמרתה לא היו שונות בחולים מעל גיל 70. רק לעיתים רחוקות, חייבה חומרת התסמונת את שינוי מינון הנקסוואר, ובאופן נדיר ביותר אף את הפסקת הטיפול²⁸.

בבדיקת הרעילות הכללית של התרופות, שיעור הפסקת הטיפול היה זהה עם 3 התכשירים: סוטנט, נקסוואר ואוסטין והדבר מרמז על כך שיש מקום לפיתוח תרופה בעלת רעילות מופחתת²⁹.

מדדים כלכליים

עלותן הגבוהה של התרופות מעלה את תהייה האם יכולה החברה לשאת בעלות הטיפול. עבודה אחת טוענת שההוצאה הכלכלית אפשרית בשל התועלת הבריאותית³⁰. הטיפול בתופעות הלוואי של סוטנט, גבוה לעין ערוך מהטיפול בתופעות הלוואי של אוסטין/אינטרפרון³¹. הערכה כלכלית אחרת הראתה שהסוטנט יעילה יותר בהיבט של עלות בהשוואה לנקסוואר, טוריסל ושילוב של אוסטין ואינטרפרון³².

לסיכום: אנו נמצאים כעת בעידן חדש בטיפול ב-RCC מתקדם גרורתי. מבחינה ביולוגית, המחלה תומכת בטיפול, היעילות קבועה ומודגמת בתכשירים רבים, אך אין עדיין מידע על המינון והשילוב האופטימלי של תכשירים אלה, או על השוואה ביניהם. זאת, על רקע העובדה שמספר נוסף של תכשירים נמצאים בפיתוח. כל זה יתפוך את הטיפול ב-RCC מתקדם גרורתי למורכב יותר ולבעל השלכות נוספות, כלכליות וחברתיות.

פרופ' אבישי סלע, מנהל המכון האונקולוגי, המרכז הרפואי אסף-הרופא, צריפין

1. ASCO # 5024, 2008.
2. ESMO # 588, 2008.
3. ESMO # 599, 2008.
4. ESMO # 585, 2008.
5. ASCO # 5026, 2008.
6. ASCO # 5010, 2008.
7. ASCO # 5025, 2008.
8. ASCO # 5045, 2008.
9. ASCO # 9603, 2008.
10. ASCO # 16145, 2008.
11. ASCO # 5122, 2008.

12. ASCO # 360, 2008.
13. ASCO # 5093, 2008.
14. ASCO # 353, 2008.
15. ASCO # 5106, 2008.
16. ASCO # 3514, 2008.
17. Urologic Oncology 26:543, 2008.
18. ASCO # 5011, 2008.
19. ASCO # 5008, 2008.
20. ESMO # 605, 2008.
21. Cancer 113:1552, 2008.
22. ASCO # 5124, 2008.

23. ASCO # 5049, 2008.
24. ESMO # 595, 596, 599, 2008.
25. ASCO # 16045, 2008.
26. ESMO # 602, 2008.
27. ASCO # 5126, 2008.
28. ESMO # 604, 2008.
29. ESMO # 593, 2008.
30. ASCO # 5048, 2008.
31. ESMO # 601, 2008.
32. ASCO # 5048, 2008.

גידול כלכליה

הטיפול הניתוחי בסרטן הכליה ובסרטן שלפוחית השתן

פרופ' ג'ק בניאכ



בו הכאב מורגש פחות. בדומה לניתוחים הפתוחים, גם בכריתה חלקית יש אפשרות לניתוח לפרוסקופי אשר דורש מיומנות רבה של המנתח ועדיין לא מיושם באופן נרחב.

"טיפול חודרני מינימלי" משמעו טיפול בגידול דרך העור ללא ניתוח, באמצעות החדרת מחטים המעבירות אנרגיה ע"י הקפאה או גלי רדיו (radiofrequency). טיפולים אלה מתאימים לחולים בסיכון גבוה להדרמה עם גידול קטן בפריפריה של הכליה. עם זאת, אין עדיין ניסיון רב בשיטות אלו. גידולים בכליה יכולים להתגלות כשהם בקוטר של 15-20 ס"מ ואף עם חדירה לזורידים הראשיים ולאיריסם סמוכים. כיוון שכידורגיה היא הטיפול העיקרי, היא מיושמת גם כאשר יש חדירה לזוריד הנביח או אף עד ללב, ואפילו לכבד. בניתוחים אלה משלבים לרוב מנתחים מיומנים מכל דיסציפלינה והתוצאות טובות.

בחולים עם גרורות של שאת של הכליה, הטיפול הוא משולב כידורגיה/אונקולוגי. בשנתיים האחרונות חלה פריצת דרך בתחום זה, שבו שנים רבות לא היה פתרון כלל. הופיעו מספר תרופות הפועלות על גורמי הגרילה המעודדים את התקדמות הגידול (Sutent נקסוואר). כיום, נהגים לנתח את הגידול ולתת את התרופות הללו דרך הפה. תופעות הלוואי סבירות וניתן לעצור את התקדמות המחלה במספר שנים.

גידולים של כיס השתן

לצורך הדיון נכון לחלק את הגידולים ל-2 קבוצות: גידולים שטחיים וגידולים חודרניים, על פי מידת החדירה של הגידול לדופן כיס השתן. גידולים של כיס השתן הם לרוב מסוג TCC - סרטן תאי מעבר (Transitional cell carcinoma) ומיעוטם Adeno carcinoma (בלוטני), squamous (קשקשי). הדיון ייסב, לכן, על TCC. גידולים בכיס השתן שכיחים יותר במעשנים (60 אחוז מהחולים) ובכאלה

הגידולים בכליה מתחלקים לאלה הנוצרים מרצית רקמת הכליה ההיקפית, הקרויים RCC (Renal cell carcinoma) ולאלו הנוצרים מהמערכת המאספת, המנקות את השתן מהכליה TCC (Transitional Cell Carcinoma). רוב הגידולים הם ממקור הרקמה ההיקפית. בשל זמינותם של אמצעי הדימות כגון בדיקת על-שמע (אולטראסאונד), אנו מגלים גידולים רבים של הכליה באקראי. חולים רבים מאובחנים בעקבות בידור של מחושים בבטן, כאבים "בצד" ותלונות לא ספציפיות דומות. רוב הגידולים קטנים מ-4 ס"מ, בשלב מוקדם ועם שיעור החלמה גבוה. שלב המחלה נקבע על סמך קוטרו של הגידול, התפשטותו לאיריסם סמוכים, לכלי דם סמוכים או לבלוטות הלימפה. חלק קטן יופיעו עם גרורות לאיריסם רחוקים, בעיקר לריאות. הטיפול העיקרי בגידולי כליה הוא כידורגיה: כריתת הגידול או כל הכליה, כולל מעטפותיה. יעילותם של טיפולי קרינה וכימותרפיה בסרטן הכליה, מוגבלת.

בשנות ה-60 של המאה הקודמת הוכח, שכריתה מלאה של הכליה כולל כל המעטפות, משיגה שיעור ריפוי גבוה ומעלה מ-90 אחוז הישרדות ל-5 שנים, בגידולים שקוטרו עד 7 ס"מ. כלל זה נכון גם היום בגידולים שקוטרו מעל 4 ס"מ.

בהמשך הצטבר ניסיון המוכיח שבמקרה של גושים קטנים מ-4 ס"מ, ניתן להסתפק בכריתה חלקית של הכליה, שמשמעה כריתה של הגוש עם שוליים של מספר מ"מ של ריקמה בריאה סביב, תוך כדי שימור רוב רקמת הכליה. כך, ניתן למנוע אי ספיקה כליתית שתיתכן על רקע פגיעה בכליה הבריאה הנותרת. מתקיים כיום מחקר, שמטרתו מציאת הוריות נוספות לכריתת הגידול בלבד.

בעשור האחרון התפתחה גישה לפרוסקופית להוצאת כליה נטוה בשאת ממאידה. בשיטה זו, הניתוח מבוצע באמצעות מספר פתחים קטנים בדופן הבטן והוצאת הכליה בחתך מינימלי, במקום

שנמצאים במגע עם כימיקלים (תעשיית הפלסטיק, תעשיית העור), חומרי צבע וזיהום סביבתי. המחלה שכיחה בהרבה בגברים מאשר בנשים (8-6 X). האתילוגיה הספציפית עדיין לא התגלתה. אין בדיקות סקר מיוחדות לגילוי סרטן בכיס השתן. ההתבטאות השכיחה ביותר היא מאקרו-המטוריה, שפירושה הופעת דם בשתן. הדימום יכול להיות קל ורק לצבוע את השתן באדום אך יתכן וילווה בקרישי דם. הופעת דימום בשתן מחייבת לגשת לרופא, להיבדק ולעבור הדמיה של דרכי השתן (על-שמע ולעיתים גם CT) וציסטוסקופיה (הסתכלות ישירה לתוך כיס השתן). כיס השתן מכיל 2 שכבות חשובות, שטחית - רירית ותת-רירית ועמוקה - שריר. הרירית בנויה בצורה בלתי חדירה על מנת שלא תספוג את השתן שמכיל חומרים טוקסיים שהגוף פלט, ושריר שיש לו יכולת לכווץ את כיס השתן ו"להטיל" את השתן חוצה.

גידולים שטחיים

אבחון של שאת (הקרחה גם פוליפ בשל המראה הנדמה כתלוי על גבעול) בכיס השתן מחייב כריתה ראשונית דרך השופכה (TURB). מדובר בפעולה ניתוחית בהרדמה, שבה מחדירים מכשיר צינורי דרך השופכה, המצויד בעדשה שבאמצעותו ניתן לראות היטב את הפוליפ וסביבתו. דרך המכשיר מכניסים גם loop חשמלי שהוא חוט להט בצורת מגל, היכול לכרות את הגידול. במהלך הכריתה, הנעשית לעומק השריר, סודרים את השאת וכן את הבסיס בדופן כיס השתן. האבחנה נעשית על סמך מראה הגידול הדרך המיקרוסקופ - בעל התמיינות טובה (low grade) או התמיינות גרועה (high grade) וכן על סמך עומק החדירה. חדרה שטחית לרירית T0, לתת רירית T1, לשריר T2. הבעיה העיקרית היא אחוז חזרה גבוה של הגידולים. בשלב זה בדרך כלל אין גידול באיברים סמוכים. מקובל לחלק את החולים הלוקים בשאת שטחית ל-3 קבוצות: דרגת סיכון נמוכה, מתונה וגבוהה, על פי הסיכוי להישנות והתקדמות לדרגה גבוהה יותר.

בדרגת סיכון נמוכה, כריתה הגידול פותרת לרוב את הבעיה הסיכוי להישנות הוא עד 15 אחוז. בקבוצה זו יש צורך במעקב מתמיד על ידי ציסטוסקופיה (בדיקה חודרנית דרך השופכה, בד"כ בהרדמה מקומית): בשנה הראשונה מדי 3 חודשים ואחר כך בשכיחות יורדת כנראה לכל החיים. בדרגת סיכון בינונית/מתונה הסיכוי להישנות גבוה יותר ולכן יש להוסיף טיפול משלים ע"י שטיפות. בדרגת סיכון גבוהה יש סכנה משמעותית להישנות וכן לאפשרות חזרת השאת לדופן ולהתפשטות אל מחוץ לכיס השתן. בקבוצה זו קיים סיכון לתמותה. הטיפול הראשוני בקבוצת הסיכון הגבוה נעשה גם כן באמצעות שטיפות אך אם ישנה הישנות, יש לשקול אפשרות לכריתה כיס השתן. רוב החולים עם מחלה שטחית יקבלו טיפול משלים

באמצעות שטיפות עם חומרים כימותרפיים או אימונו-תרפיים, למנוע הישנות. החומרים הכימיים הם למעשה תרופות כימותרפיות עם מולקולות במשקל מולקולרי גבוה שנטות פחות להיספג דרך הרירית. התרופה משמידה אומנם את התאים שנטרו לאחר הכריתה ב-TURB, אך גם מונעת מתאים טרום מנאירים להפוך למנאירים. אחוז ההישנות לאחר מתן שטיפות עם כימותרפיה יורד בערך בחצי. התרופות הללו - מיטומיצין או אדריאמיצין משמשות כקו ראשון בעיקר בגידולים בקבוצת סיכון בינוני. תרופה פוטנטית יותר לשטיפות לחולים עם כישלון של קו ראשון או לחולים בסיכון גבוה היא BCG - טיפול אימונולוגי המתבסס על שטיפת שלפוחית השתן באמצעות תמיסת חיידקי שחפת מוחלשים. החדרת החיידקים גורמת לתהליך "דלקתי" המעורר את התאים החיסוניים בכיס השתן ואלה "מעכלים" את התאים המנאירים השרידים או הטרם-מנאירים, שיכולים להשנות חזרת המחלה.

השטיפות מלוות תדיר בתופעות לוואי מקומיות כעין דלקת בכיס השתן, אך לעיתים גם בחום, בצמרמורת, בכאבי פרקים ועוד. לכן, ניתנת התרופה תחת השגחה רפואית ובהדדיות. בחלק מהחולים תחול החמרה והגידול עלול לחזור, לעלות שלב ולחזור לשריר.

גידולים חודרניים לשריר

הטיפול יותר אגרסיבי כיוון שקיים איום של פיזור גרורתי אל מחוץ לכיס השתן, העשוי לגרום לתמותה. חולה אשר אובחן עם שאת שחדרה לעומק דופן כיס השתן לשריר, חייב לעבור טיפול נרחב יותר. סמוך לאבחון מבצעים בדיקות הדמיה על מנת לשלול גרורות לאיברים סמוכים (CT חזה ובטן ומיפוי עצמות) ולבטוחות הלימפה ומחוזי לכס השתן (CT אגן). במידה והגידול מגבל לכיס השתן, שוקלים את כריתת כיס השתן בשלמותו. בגברים סודרים לרוב גם את הערמונית, כיוון שגם היא מכילה לעיתים קרובות גידול. בנשים ממליצים להוציא גם את הרחם והשחלות.

כריתה של כיס השתן מחייבת הטיה של השתן המופק בכליות ומופרש דרך השופכנים. קיימות מספר אפשרויות להטיה -

- לשקית לדופן הבטן (Ileal conduit)
- לכיס שתן משוחזר (Bladder reconstruction)
- לכיס שתן חלופי עם צנתור דרך פתח בדופן הבטן (Continent pouch)

בשיטות אלו משתמשים בחלק מלולאות המעיין (20-60 ס"מ מתוך 7 מטר). בצד אחד מתבצע חיבור לשופכנים והצד השני מחובר לדופן הבטן או לסוגר הטבעי.

באופן כללי, מדובר בניתוח מורכב האורך מספר שעות, כרוך בהחלמה ממושכת ובתחלואה משמעותית. כל חולה מעדיף שהמנתח ישחזר את כיס השתן כך שיוכל להטיל שתן כרגיל דרך

השופכה, אך השחוזרים סרוכים בתופעות לוואי ובסיבוכים ואינם מתאימים לכל חולה. כיום, רוב החולים יעברו כריתה של כיס השתן והטיה למוביל ממעי דק המתחבר אל דופן הבטן, כך שהשתן זורם לשקית צמודה סביב פתח המעי. לשקית פתח לריקון וברז וגדרש ריקון מדי מספר שעות. הטיה זו היא המהירה ביותר לביצוע, נוחה יותר לחולים וסוכה בשיעור הנמוך ביותר של סיבוכים. למרות שהחולה מרותק לשקית שתן צמודה לדופן הבטן, הרי שהשקית מאפשרת עצמאות תפקודית מוחלטת והחולה, לאחר שהתרגל אליה, יכול לחזור לכל פעילויותיו היומיומיות.

שיחזור כיס השתן נעשה מהמעי הדק או מהמעי הגס או משילוב שלהם. הניתוח מורכב וארוך יותר, וכך גם ההחלמה. ניתוח זה שמור לחולים צעירים מגיל 70, עם תפקוד כלייתי תקין ומוטיבציה גבוהה. כיס השתן המשוחזר ממעי מתחבר לסוגר החיצוני, בשאיפה שהחולה יטיל שתן בדרך הרגילה - דרך השופכה. הבעיה העיקרית בשחזור זה היא איבוד שתן בלילה. איבוד שתן לא רצוני בלילה מתרחש בעד 30 אחוז מהחולים, שצריכים לקום מדי שעותיים או להצטייד בחיתול ללילה. קיימות טכניקות שונות להתגבר על הבעיות הללו, ובמקרה זה יש להיוועץ במנתח מנוסה.

בשנים האחרונות נרכשו גם ניסיון טוב יותר והצלחה בשימור יכולת הזקפה בגברים. בעבר, לאחר הניתוחים הללו, האוּת הייתה נפגעת כמעט לחלוטין.

הטיפול בסרטן השלפוחית החודרני הינו רב מקצועי והניתוחים משולבים עם כימותרפיה ולעיתים גם עם הקרנות, לפני או אחרי הניתוח. במידה ומאבחנים חסימת כליה עקב הגידול בכיס השתן או חשד לפריצה מחוץ לכיס השתן, יש לשקול מתן טיפול כימותרפי לפני הניתוח. אם מאבחנים גרורות מכיס השתן לאיברים רחוקים יש סודאי צורך להתחיל בטיפול כימותרפי. חולים עם גרורות יעברו ניתוח במטרה פליאטיבית רק במידה והם סובלים מסימפטומים כגון דימומים משמעותיים או תכופות בהטלת שתן וכאב רב.

תרופות הטיפול בסרטן שלפוחית שפרץ מחוץ לכיס השתן או במחלה גרורית, אינן טובות. השרידות ל-5 שנים בחולים עם גידול מוגבל לשריר העוברים ניתוח היא בסביבות 80 אחוז, בעוד ששיעור ההישרדות הוא 30-50 אחוז בחולים עם גידול שחדר אל מחוץ לכיס השתן.

גישה אחרת לטיפול בסרטן שלפוחית השתן החודרני מבוססת על שילוב של TURB, כימותרפיה וקרנה, תוך שימור השלפוחית. האיל ומאמר זה מתרכז בטיפול החודרני, ידון נושא הטיפול השמרני בסך השלפוחית בגליון אחר של MEDICINE סרטן.

פרופ' ג'ק בניאל, מנהל האגף האורולוגי, בית חולים בילינסון, מרכז רפואי רבין, פתח תקוה

הגישה הטיפולית בחולים עם הופעה בו-זמנית של שאת הסעי הגס וגרורות בכבד



התאמת הטיפול נגזרת מאופי הגידול הראשוני, מידת התפשטותו והתנהגותו הביולוגית

פרופ' אברהם צ'רניאק



את המעי הגס (CRC) נמצאת במקום הרביעי כגורם המוות מסרטן בעולם. באירופה, אחראית CRC לתמותה שנתית של 204,000 איש¹. בארצות הברית מתגלים כ-150,000 מקרים חדשים לשנה. הכבד הוא האיבר השכיח ביותר לפיזור גרורותי ועד 60 אחוז מחולי שאת המעי הגס יפתחו גרורות בכבד בשלב מסוים במחלתם.

הופעה משולבת בו-זמנית של שאת המעי הגס עם גרורות בכבד (Simultaneous Colorectal Cancer with Liver Metastases) או בקיצור SCRCML קיימת ב-20 עד 30 אחוז מהחולים². כיום, מדווח על שכיחות גבוהה הרבה יותר. כאשר בודקים את השכיחות בסדרות של מעל ל-100 חולים, מוצאים שהיא עשויה להגיע ללמעלה מ-40 אחוז³, ואף ל-51 אחוז⁴. עלייה זו קשורה לשיפור המשמעותי באמצעי הדימות וכן בהכנסת בדיקת העל-שמע הניתוחי להערכת הכבד בניתוחי מעי גם כבדיקה שגרתית.

כריתת כבד חלקית היא השיטה היעילה היחידה לטיפול בגרורות הכבד, אשר משיגה חמש שנות הישרדות בחיים של 30-50 אחוז. אולם, הטיפול הכירורגי מתאים רק לכ-20-10 אחוז בלבד מהחולים עם גרורות בכבד וזאת עקב פיזור גרורותי מחוץ לכבד או מעורבות כבדית שמונעת כריתה כמו גרורות מרובות בשתי אונות הכבד.

אין תמימות דעים לגבי הטיפול האופטימאלי בחולי SCRCML מבחינת בחירת החולים המתאימים לניתוח משולב, תזמון ניתוח הכבד, היקף ניתוח הכבד, ומקומו של הטיפול הכימותרפי. עם זאת, קיימות שתי גישות עיקריות: הגישה הכירורגית **המשולבת** דוגלת בביצוע הטיפול הכירורגי בשלב אחד, דהיינו כריתת השאת הראשונית ביחד עם טיפול כירורגי לגרורות בכבד ומתן טיפול כימותרפי לאחר מכן.

הגישה **המדורגת** מצדדת בכך שהטיפול הכירורגי לחולים אלה יינתן במספר שלבים, כשהשלב של הטיפול הכימותרפי (Neoadjuvant treatment) יקדים את הטיפול הכירורגי.

הבעייתיות בבחירת הטיפול התגברה לאחרונה עקב ההתקדמות שחלה בשנים האחרונות

בטכניקות הכירורגיות האגרסיביות, בטכניקות האבלציה (Radiofrequency Ablation), והתפתחות גישות ניתוחיות זעיר פולשניות המאפשרות שילוב של כריתת כבד עם טכניקות של אבלציה במקרים מתאימים וכל זאת במשולב עם פרוטוקולים כימותרפיים חדשים אגרסיביים. שיטות אלו, מאפשרות כיום כריתות כבד באחוז משמעותי של חולים עם גרורות בכבד שלא היו נתיחות קודם לכן (33-14 אחוז)^{5,6}. יתרה מכך, התוצאות לטווח רחוק בחולים אלה נמצאו זהות לתוצאות שהושגו בחולים שבהם הגרורות היו ברורות כריתה מלכתחילה עם ממוצע 5 שנות הישרדות בחיים של 30-35 אחוז^{3,5}. וכך, גם בחולים אלה, הגישה הטיפוליית משתנה מקונספט של טיפול תומך לקונספט של טיפול עם פוטנציאל מרפא.

אין עוררין על כך שהטיפול המתאים לחולים עם SCRCML וגרורות בכבד שאינן נתיחות הוא כימותרפיה תחילה (במידה והגידול הראשוני מאפשר זאת). **הפלוגתה העיקרית קשורה למקומו של הטיפול הכימותרפי באותם החולים שלהם גרורות בכבד בעלות פוטנציאל לטיפול כירורגי**: הטענה התיאורטית העיקרית מאחורי הגישה המדורגת היא שמבחן הזמן יעזור בבחירת החולים המתאימים לכריתת כבד.

ניתוח משולב

בכוונת להציע את הגישה האופטימאלית בחולי SCRCML יש לבדוק ראשית את הסיכון **שבניתוח משולב** הכולל כריתת הגידול הראשוני עם כריתת כבד חלקית: התוצאות הניתוחיות של כריתה משולבת השתנו לאורך השנים. בדיווחים מוקדמים נמצאה עלייה בתמותה בניתוחים משולבים לעומת הניתוחים המדורגים³. בולטון וחבריו דיווחו על תמותה של 12 אחוז בכריתה משולבת שעלתה ל-24 אחוז, במידה וכריתת הכבד הייתה גדולה⁷. ההסבר לסיבוכים והתמותה הגבוהה היו, בין השאר, בקשר שבין ניתוח "נקי" לניתוח "מזוהם" וכן שההפרעה הצפויה בסניטות חלבונים לאחר כריתת כבד עשויה לפגוע בריפוי פצע ולגרום לדלף השקת המעי.

במקביל, החלו להופיע דיווחים על כך שכריתה משולבת היא בטוחה. Schlag דיווח בשנת 1990

על סדרה בת 25 חולים עם SCRCML שנותחו בגישה משולבת ללא תמותה⁸. בהמשך הופיעו סדרות גדולות יותר עם תמותה שבין 0-2 אחוז ותחלואה שנעה בין 20-40 אחוז.

לאחרונה, פורסמה עבודתו של Reddy⁹ שמדווחת על 135 חולים עם SCRCML משלושה מרכזים שעברו ניתוח משולב שתוצאותיו הושו לתוצאות ניתוח מודרג שבוצע ב-475 חולים. התמותה הניתוחית עמדה על אחוז אחד לעומת 0.5 אחוז, והתחלואה החמורה הייתה למעשה זהה (14.1 אחוז לעומת 12.5 אחוז).

התוצאות המיידיות היו קשורות לגודל כריתת הכבד. שכיות גבוהה יותר של סבוכים חמורים ועלייה בתמותה ניתוחית (שאנה משמעותית סטטיסטית) נמצאו במידה והניתוח כלל כריתת כבד גדולה (כריתתה של לפחות 3 מקטעים). כמו כן, כריתת כבד גדולה נמצאה קשורה לאחוז גבוה של מעורבות מיקרוסקופית של שולי הכריתת כבד (R1 resection).

באותה העבודה נסקרו, בנוסף, סדרות חולים שעברו כריתת משולבת. בדיקת אותן הסדרות שבהן נותחו לפחות 20 חולים (142-22 חולים) מעלה 1,232 חולים. מרבית החולים, כשני שלישי, עברו כריתת כבד קטנות (כריתת מקומית של המססטזה, כריתת מקטע כבד או כריתת שני מקטעים בשתי אונות הכבד. מיעוטם עברו כריתת כבד גדולה (כריתתה של לפחות 3 מקטעים של הכבד). התמותה הניתוחית נעה בין 0 אחוז במרבית הסדרות ועד ל-7 אחוז³.

התמותה הניתוחית הייתה קשורה ברוב הסדרות לכריתת כבד גדולות¹⁰. בסדרה אחת שמתארת 115 חולים שעברו כריתת כבד משולבת לעומת 893 חולים שעברו כריתת כבד מודרגת, נמצאה עלייה משמעותית בתמותה בחולים שעברו כריתת כבד גדולה (2 אחוז לעומת 7 אחוז)³.

לסיכום: לגודל כריתת הכבד יש משמעות רבה לגבי תוצאות הניתוח המיידיות. כריתת כבד גדולה בהשוואה לכריתת קטנה בניתוח משולב בחולי SCRCML גורמת לתמותה ניתוחית גבוהה יותר¹¹, לעלייה משמעותית (פי שלושה) בסיבוכים החמורים וקשורה לסיכוי גבוה יותר לכריתת כבד עם מעורבות שוליים⁹.

כריתת משולבת של מעי גס עם כריתת כבד קטנה יכולה להתבצע בביטחון וללא שוני בתמותה, בתחלואה החמורה, בתחלואה שקשורה לכבד ובכמות איבוד הדם בזמן הניתוח.

למרות כל האמור לעיל, יש מרכזים שלא נמנעים מבצוע כריתת כבד גדולות משולבות. Capussotti מדווח על כריתת משולבת ב-31 חולים שבתשעה מהם בוצעה כריתת כבד גדולה. הכריתת המשולבת הייתה קשורה לתחלואה גבוהה יותר ועם מקרה אחד של תמותה 3.2 אחוז בקבוצה זו¹¹.

מכאן, שניתן לבצע בביטחון כריתת כבד משולבת ברוב החולים עם SCRCML. התוצאות המיידיות חשובות, אולם החשיבות האמיתית נעוצה בבחינת ההישרדות בחיים לטווח ארוך וללא מחלה פעילה.

בעבודות רבות לא נמצא כל הבדל בשיעור ההישרדות בחיים לטווח ארוך בין חולים שנותחו במשולב ואלה שנותחו במדורג^{12,13}.

גורמים פרוגנוסטיים

השאלה היא האם קיימים גורמים פרוגנוסטיים שיאפשרו זיהוי וסטריטיפיקציה של אותם החולים עם גרורות שבהם מתאפשרת כריתת המשולבת ללא פגיעה בהישרדות לטווח ארוך.

מבחן הזמן מאפשר אכן להעריך את ההתנהגות הביולוגית של הגידול, לחכות עד שגרורות חבויות, ייראו בבדיקות הדימות ועל ידי כך להימנע מניתוח באותם החולים בהם הגידול תוקפני או מתפתח וגדל במהירות¹⁴.

החשיבות שבמבחן הזמן מבחינת הסיכון להתקדמות המחלה בחולים שמנותחים במשולב מודגמת בסדרת החולים שתוארה על ידי Santibanes¹⁵. בסדרה זו נותחו 71 חולים עם SCRCML במשולב. לא הייתה תמותה ניתוחית, אולם הגידול חזר ב-57.7 אחוז מהחולים, בשליש מהם הייתה התקדמות מחלה והתוצאות לטווח רחוק היו בהתאם: חמש שנות הישרדות בחיים - 38 אחוז, אולם חמש שנות הישרדות בחיים ללא מחלה (Disease free survival)⁹ - אחוז בלבד.

למרות שתקופת ההמתנה לא משנה את יכולת הכריתת של גרורות שהודגמו בכבד, הרי שבכשליש מהחולים עם SCRCML ניתן היה למנוע ניתוח עקב הופעת גרורות מרוחקות או גרורות נוספות בכבד¹⁴.

התגובה לטיפול כימותרפי בתקופה שלפני הניתוח היא בעלת משמעות פרוגנוסטית. בדווחו של Allen שברק 106 חולים שעברו כריתת בשלבים, נמצא שיפור בהישרדות בחיים אצל אותם חולים שהגיבו לטיפול הכימותרפי בהשוואה לחולים שלא טופלו¹⁶. עם זאת, יש שלציין שב-17 חולים (32 אחוז) התקדמה המחלה תוך כדי טיפול ושיעור חמש שנות ההישרדות בחיים לא היה שונה סטטיסטית בשתי הקבוצות (43 אחוז בחולים שטופלו לעומת 35 אחוז שלא טופלו). בעבודות נוספות לא נמצא שוני בהישרדות לטווח ארוך בתוספת של הטיפול הנאוראדג'ונטי, כולל באותם החולים שהגיבו לטיפול.

התנהגות ביולוגית אגרסיבית של הגידול הראשוני כמו חדירה לאיברים סמוכים (Stage T4) היא גורם פרוגנוסטי גרוע^{3,13}.

התפשטות הגידול לבלוטות הלימפה סביבו

יכולה להוות מדד להתנהגות הביולוגית. כיום, היא ניתנת להערכה בבדיקת CT ובעיקר בבדיקת PET-CT. נמצא, שמעורבות של יותר מ-4 בלוטות¹⁷ או של 6 או יותר בלוטות בעבודה אחרת¹³ היא מדד פרוגנוסטי גרוע. חמש שנות הישרדות בחולים אלה שנותחו במשולב הייתה נמוכה יותר באופן משמעותי¹⁷.

למידת מעורבות הכבד בתהליך הגרורות כמובן חשיבות עליונה. מעבר למיקום הגרורות בכבד (חד צדדי או בשתי אונות הכבד), למספר הגרורות יש משמעות פרוגנוסטית: נוכחות שלוש או יותר גרורות ובעבודה אחרת 4 או יותר⁴. בקבוצת החולים שנותחו במשולב, נמצאה כמודד פרוגנוסטי גרוע. ראוי לציין, שלפקטור זה לא הייתה השפעה על ההישרדות בחיים לטווח ארוך במידה והחולים נותחו במדורג⁴.

מכאן, שנוכחות גרורות מרובות בכבד בחולי SCRCML מעידה על מחלה אגרסיבית. בחולים אלה מבחן הזמן, טיפול כימותרפי וניתוח מאוחר יהיו קריטריונים למיון החולים המתאימים לניתוח.

מהו הטיפול בממצא לא צפוי של גרורות בכבד בזמן ניתוח מעי גס?

- אין לבצע כריתת כבד משולבת עם כריתת מעי גס בניתוחים דחופים, עקב סיכון שקשור לגידול הראשוני כמו פרפורציה, חסימה או דם.
 - יש להימנע מכריתת כבד במיוחד במקרי פרפורציה שאתית, שכן יש בכך סיכוי גבוה להתפתחות פיזור פריטונאלי¹⁸. בנוסף, יש להימנע מכריתת כבד במקרים שבהם יש סיכוי להתפתחות אי ספיקת כבד לאחר הניתוח כמו במקרי שחמת או מחלת כבד כרונית ממושכת.
- לאחר שמצאנו שניתן לבצע בביטחון כריתת כבד ברוב החולים עם SCRCML, נדון במקומו של הטיפול הכימותרפי בחולים אלו.

טיפול כימותרפי לפני ניתוח

היתרונות התיאורטיים של טיפול כימותרפי לפני הניתוח כוללים שיפור אפשרי של תוצאות הכריתת של הכבד על ידי השמדת המיקרומטאזות, יכולת לקבוע כבר לפני הניתוח האם הגידול מגיב לטיפול במקום לטפל אמפירית אחרי הניתוח ואיתור אותם גידולים אגרסיביים בהתנהגותם הביולוגית, בהם תהיה התקדמות של המחלה למרות הטיפול - ועל ידי כך, למנוע ניתוח.

החסרונות העיקריים הם איבוד חלון ההזדמנויות הכירורגי לכריתת כבד וכן הרעילות של הטיפול הכימותרפי.

יעילות הטיפול הכימותרפי לפני ניתוח גרורות נתיחות (Neoadjuvant treatment) לא הוכחה. תוצאות הטיפול לטווח רחוק נבדקו במחקר פרוספקטיבי רנדומאלי במסגרת EORTC

שכלל 364 חולים עם 4 גרורות בכבד לכל היותר, שחולקו לקבוצת הכימותרפיה שטופלה לפני הניתוח ואחריו. הקבוצה כללה 182 חולים. הטיפול הנאודאג'ובנטי גרם לתגובה אובייקטיבית ב-67 חולים, ב-11 מהם הייתה תגובה מלאה. ב-11 חולים התקדמה המחלה. 151 חולים (83 אחוז) נותרו. בקבוצה שלא קבלה טיפול כימותרפי (182 חולים) נותרו 152 (84 אחוז) חולים. העלייה האבסולוטית בהישרדות ללא עדות למחלה (Disease-free survival) ב-3 שנים הייתה 7.3 אחוז, אולם במעקב של 4 שנים, לא נמצא הבדל משמעותי בין הקבוצות. יש לציין, שהסיבוכים לאחר הניתוח היו גבוהים באופן משמעותי בקבוצת הכימותרפיה ונפטרו בה 2 חולים לעומת חולה אחד שנפטר בקבוצה שלא קבלה כימותרפיה.¹⁹

רעיונות

דווחים משמעותיים רבים שהתקבלו, מצביעים על הנוק הטוקסי שנגרם לכבד עקב הטיפול הכימותרפי. סטאטוזיס (Steatosis), סטאטופטיסיס, מופיע בעיקר אחרי טיפולים שכוללים Irinotecan. כריתות כבד בחולים אלה קשורה לסיבוכים ספטיים גבוהים משמעותית.²⁰ וכן קשורה לעלייה משמעותית בתמותה במהלך

90 יום (14.7 אחוז) לאחר כריתת כבד.²¹ טיפול, המשלב כימותרפיה ביולוגית כמו Bevacizumab גם הוא בעל השפעה טוקסית ספציפית שיכולה בהחלט להפריע לכירורגיה של הכבד בהיותו גורם לדימומים, להפרעה בריפוי הפצע, ויתכן שגם להפרעה ברגרציה של הכבד. משום כך, יש להמתין 6 שבועות לפחות עד לטיפול כירורגי, עקב שימוש בתרופה זו.²² מכל האמור לעיל, הרי שלדעתי חסרונותיו של הטיפול הכימותרפי בקבוצת החולים עם גרורה או גרורות נתיחות של הכבד שכריתתן אינה מחייבת כריתה גדולה עולים על יתרונותיו, במיוחד משום שיעילותו מבחינת ההישרדות לטווח ארוך, אינה מוכחת.

לסיכום

שתי הגישות העיקריות לטיפול בחולי שאת הקולון עם הופעה בזמנית של גרורות בכבד הן טיפול כירורגי משולב בגידול הראשוני ובגרורות בכבד וטיפול כימותרפי מקדים לפני ניתוח הכבד. על מנת להשיג טיפול יעיל בעיקר לטווח הארוך, יש להתאים את הטיפול באופן אינדיבידואלי ולפי אופי הגידול הראשוני, התנהגותו הביולוגית ואופי ומידת התפשטות הגרורות.

החולים שמתאימים לניתוח משולב, בו זמנית, של הגידול הראשוני והגרורות בכבד הם אותם חולים בהם הגידול הראשוני אינו אגרסיבי יחסית, ללא עדות לחידרה לאיברים סמוכים, ללא עדות הדמייתית למעורבות למפטית נרחבת סביב הגידול כפי שניתן להסיק מבדיקות הדימות ועם מעורבות בכבד שניתנת לטיפול על ידי כריתת כבד קטנה, עד שני מקטעים. בחולים מתאימים ניתן לשלב כריתת כבד כזו עם טיפולי אבליציה.

חולים שלהם גידול אגרסיבי והודגמה בהם חידרת הגידול הראשוני לאיברים סמוכים או מעורבות למפטית נרחבת סביב בגידול הראשוני, שקיימות גרורות מרובות בכבד, או שכריתת הכבד תחייב כריתה רחבה של לפחות 3 מקטעים – הטיפול המתאים בהם הוא טיפול מדורג, כלומר טיפול כימותרפי מקדים, הערכה חוזרת לפי התגובה לטיפול וניתוח בהתאם לממצאים. חולים שבהם מופיעים סבוכים מקומיים של הגידול הראשוני כמו חסימה, פרפורציה או דם – אינם מתאימים לניתוח משולב.

פרופ' אברהם צ'רניאק, מנהל המחלקה לכירורגיה כללית וכירורגיה הפטוביליארית, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר

- Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe. *Ann Oncol* 2005;16(3):481-488.
- Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995;19:59-71.
- Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Francaise de Chirurgie. Cancer* 1996;77:1254-1262.
- Masami M, Junji Y, Shiro M, Yoshihiro S, Norihiro K, Tommo K, Shin-ichi M, Masatoshi M. Selection criteria for simultaneous resection in patients with synchronous liver metastases. *Arch Surg* 2006;141:1006-1012.
- Bismuth H, Adam R, Levi F, Farabos C, Waechter F, Castaing D, Majno P, Engerran L. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996;224(4):509-20; discussion 520-2.
- Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, Goldberg RM, Mahoney MR, Dakhil SR, Levitt R, Rowland K, Nair S, Sargent DJ, Donohue JH. Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin for Patients With Unresectable Liver-Only Metastases From Colorectal Cancer: A North Central Cancer Treatment Group Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 20;23(36):9243-9.
- Bolton JS, Fuhrman GM. Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg* 2000;231:743-751.
- Schlag P, Hohenberger P, Herfarth C. Resection of liver metastases in colorectal cancer: competitive analysis of treatment results in synchronous versus metachronous metastases. *Eur J Surg Oncol* 1990;16:360-365.
- Reddy SR, Pawlik TM, Zorzi D, Gliessner AL, et al. Simultaneous resection of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2007;14(12):3481-3491.
- Outcome after simultaneous colorectal and hepatic resection for colorectal cancer with synchronous metastases. Tanaka K, Shimada H, Matsuo K, Nagano Y, Endo I, Sekido H, Togo S. *Surgery* 2004;136(3):650-9.
- Capussotti L, Ferrero A, Viganò L, Ribero D, Tesoriere RL, Polastri R. Major liver resections synchronous with colorectal surgery. *Ann Surg Oncol* 2006;14:195-201.
- Weber JC, Bachellier P, Oussoultzoglou E, Jaek D. Simultaneous resection of colorectal primary tumor and synchronous liver metastases. *Br J Surg* 2003;90:956-962.
- Fujita S, Akasu T, Morya Y. Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2000;30:7-11.

- Lambert LA, Colacchio TA, Barth RJ. Interval hepatic resection of colorectal metastases improves patient selection. *Arch Surg* 2000;135:473-479.
- de Santibanes E, Lassalle FB, McCormack L, Pekolj J, Quintana GO, Vaccaro C, Benati M. Simultaneous colorectal and hepatic resections for colorectal cancer: postoperative and longterm outcomes. *J Am Coll Surg*. 2002;195(2):196-202.
- Allen PJ, Kemeny N, Jarnagin W, DeMatteo L, Blumgart L, Fong Y. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in patients undergoing resection of synchronous colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2003;7:109-115.
- Minagawa M, Yamamoto J, Miwa S, Sakamoto Y, Kokudo N, Kosuge T, Miyagawa S, Makuuchi M. Selection criteria for simultaneous resection in patients with synchronous liver metastasis. *Arch Surg*. 2006;141(10):1006-12; discussion 1013.
- Adam R. Colorectal cancer with synchronous liver metastases. *Br J Surg* 94:129-131, 2007.
- Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC intergroup trial 40983): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2008 22, 371(9617):1007-16.
- Kooby DA, Fong Y, Suriaawinata A, Gonen M, Allen PJ, Klimstra DS, DeMatteo RP, D'Angelica M, Blumgart LH, Jarnagin WR. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg*. 2003;7(8):1034-44.
- Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, Xiong HQ, Eng C, Lauwers GY, Mino-Kenudson M, Risio M, Muratore A, Capussotti L, Curley SA, Abdalla EK. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 2006 1;24(13):2065-72.
- Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, Scheithauer W, Zielinski C, Herbst F, Gruenberger T. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008 10;26(11):1830-5.

טיפול קרינתי להקלה



טיפול קרינתי פאליאטיבי יכול להקל על סימפטומים ולשפר את איכות חיי החולה, גם כאשר לא ניתן יותר לרפאו או להאריך את חייו

ד"ר סוולטנה זלמנוב

טיפול קרינתי ניתן באופן כללי למטרת ריפוי, כטיפול משלים לאחר כירורגיה, או כטיפול פאליאטיבי. טיפול קרינתי פאליאטיבי מיועד להקל על כאבים, למנוע או להפסיק דימומים, למנוע לחץ על איברים קריטיים ולמנוע סיבוכים מסוכנים כמו שיתוק. 30-40 אחוז מכלל המטופלים ביחידת קרינה במכון אונקולוגי רב תחומי, מקבלים טיפול קרינתי להקלה.

ברוב המקרים, טיפול קרינתי פאליאטיבי הוא קצר ונטול תופעות לוואי. לרוב משתמשים בשיטת hypofractionation: מנה פר מקטע גבוה יחסית (מעל 2 גרי) ומספר מקטעים נמוך יחסית, כך שגם מנת הקרינה הכוללת היא נמוכה. קיימות אינדיקציות שונות לטיפול קרינתי פאליאטיבי: גרורות כואבות בעצמות (Painful bone metastases), הישנויות ברקמות רכות, גרורות במח, דימומים וגנילים או רקטלים על רקע הישנות מחלה, מצבי חרום כמו תסמונת דחיסת חוט השדרה (Spinal Cord Compression) או תסמונת הווריד הנבוב העליון (Superior Vena Cava Syndrome) וגם מקרים נדירים יחסית כמו גרורות בעין.

גרורות בעצמות

השימוש הנפוץ ביותר בטיפול קרינתי פאליאטיבי הוא להקלת כאבים על רקע גרורות בעצמות. כ-70 אחוז מהחולים הסובלים מגרורות בעצמות, הגידול הראשוני הוא סרטן שד או סרטן ערמונית¹. גידולים מוצקים אחרים עם נטייה גבוהה לשלוח גרורות לעצמות הם סרטן ריאה, כליה, בלוטת התריס ומלנמה.

סיכויי ההישרדות של חולי סרטן שד או ערמונית עם תהליך גרורתי בעצמות בלבד ארוכים יחסית וההישרדות החיצונית היא 2-4 שנים^{1,2}. לכן, יש חשיבות עליונה לטיפול בכאב, למניעת שברים פתולוגיים או לחץ על חוט השדרה ולשמירה על איכות החיים.

הטיפול הקרינתי להקלה על כאבי עצמות הוא אחד מהיעילים ביותר באונקולוגיה, בהיותו משיג עד 90-80 אחוז תגובה חלקית ועד 50 אחוז תגובה מלאה לטיפול. משך התגובה הוא 6-24 חודשים^{3-6,7}.

במשך שנים רבות, ניתן הטיפול הסטנדרטי במנה של 30 גרי ב-10 מקטעים לאזורים נועים וכואבים⁴. בשנים האחרונות פורסמו מספר

ניסויים קליניים אקראיים, שהשוו בין הטיפול "הארוך" - 30 גרי ב-10 מקטעים או 24 גרי ב-6 מקטעים - עם טיפול קרינתי חד פעמי: 8 גרי במקטע אחד⁵⁻⁸. בסך הכל, יותר מ-4,000 חולים עם גרורות כואבות בעצמות מאירופה, אמריקה וקנדה עברו רנדומיזציה. התוצאות היו זהות בכל העבודות: טיפול קרינתי חד פעמי נמצא יעיל כמו טיפול קרינתי ממושך יותר. גם מבחינת אחוזי התגובה לטיפול, משך התגובה וההישרדות הכללית היו תוצאות זהות בשתי הקבוצות, בכל המחקרים הקליניים שפורסמו.

מכלל העבודות הללו ניתן להסיק מספר מסקנות ברורות:

- בקבוצה שקיבלה טיפול חד פעמי יש יותר מקרים של טיפול קרינתי חוזר.
 - התגובה לטיפול הייתה טובה יותר כאשר חולים הופנו לטיפול בעת כאב בינוני לעומת כאב חזק (כלומר, חשוב להפנות את החולים לטיפול בזמן ולא להתמתן להתגברות הכאב).
 - לא היו תופעות לוואי בשתי הקבוצות.
 - לא נכללו בעבודות הללו חולים עם שברים פתולוגיים, Spinal or spinal cord compression, instability.
 - הקלת הכאבים אינה תלויה במנת הקרינה (No dose response relationship).
- משתמע מכך, שמנגנון ההקלה בכאבים לא תלוי בהקטנה של מסת הגידול אלא מבוסס על שינוי בתפקוד של אוסטאקלסטים הגורמים ל-Resorption (ספיגה) של העצם.
- לסיכום:** טיפול קרינתי להקלה על כאבים עקב גרורות בעצמות יעיל ב-50-90 אחוז מהמקרים. ברוב המקרים ניתן לטפל במקטע אחד בלבד של 8 גרי. לטיפול זה אין, על פי רוב, תופעות לוואי.

גרורות מרובות במח

גרורות במח הן התהליך השאתי הממאיר השכיח ביותר במח. עד 30 אחוז מהחולים האונקולוגים מפתחים גרורות במח במהלך מחלתם. רוב החולים הסובלים מגרורות במח לוקים בסרטן ריאה או בסרטן שד⁹. מדובר באחד המצבים הקשים ביותר באונקולוגיה, הנחשב כחשך מרפא, עם הישרדות ממוצעת של חודשים ספורים בלבד. ברוב המקרים סובלים החולים מכאבי ראש, מהקאות, מפרוסים ומסימנים נירולוגיים מוקדיים. התמונה

הקלינית עשויה להידמות לדימום מוחי. הטיפול הראשוני הוא מתן סטרואידים, המשפרים בצקת במח וסימפטומים נירולוגים ב-2/3 מהמקרים¹⁰.

הטיפול הסטנדרטי כיום בגרורות מרובות במח הוא טיפול קרינתי לכל המח (Whole brain irradiation): 30 גרי ב-10 מקטעים⁹. התגובה הקלינית והרדיולוגית לטיפול קרינתי היא 50-75 אחוז. אצל חולים במצב כללי ירוד המרותקים למיטה, ניתן לשקול טיפול קרינתי מקוצר: 20 גרי ב-5 מקטעים⁹.

גרורות בעין

המחלה הממאירה השכיחה ביותר בעין היא גרורות. הגרורות מופיעות בדרך כלל ב-Uveal Tract, הן יכולות להיות בודדות בחלק קטן מהמקרים או להופיע יחד עם גרורות באתרים אחרים בגוף. המקור השכיח ביותר לגרורות בעין הוא סרטן שד, סרטן ריאה או גידולים במערכת העיכול^{10,11}.

גרורות בעין נחשבות אמנם כסיכון נדיר יחסית של מחלת הסרטן, אך יש להן השפעה ניכרת על איכות חייו של המטופל. מטרת הטיפול הקרינתי היא לשמור על הראייה. במידה והחולה מקבל טיפול מערכתי פעיל בעת גילוי הגרורות ויש סיכוי טוב שייגיב גם בגרורות בעין, ניתן לדחות את הטיפול הקרינתי לעין למועד מאוחר יותר. תגובה לטיפול קרינתי לעין צפויה ב-90 אחוז מהמקרים¹¹.

הטיפול הקרינתי ניתן לעין כולה, במנה של 30-40 גרי במשך 3-4 שבועות (15-20 מקטעים). מנת קרינה זו אינה גורמת לתופעות לוואי לעין לטווח הארוך, למעט ירוד (קטרקט) אשר יופיע כעבור מספר שנים⁹. תופעות הלוואי במהלך הטיפול - אודם בעין ודמעי - בדרך כלל אינן קשות וחולפות תוך זמן קצר לאחר סיום הקרינה.

הישנויות של סרטן באגן

הישנויות של גידולים ממאירים שונים באגן (סרטן חלחולת, שלפוחית השתן, צוואר הרחם, רחם וערמונית) מהווה סיבה שכיחה לכאבים באגן, לדימומים ולהפרשות מהחלחולת או מהלדן (וגינה).

בדרך כלל, מדובר בחולים במצב כללי קשה, לאחר טיפול משולב הכולל גם טיפול קרינתי. למרות זאת, ניתן לעזור לחולים אלה ולשפר את איכות

אפילו 8 גרי במקטע אחד או שניים, עם הפרש של שבוע בין המקטעים.

לסיכום: טיפול קרינתי נשאר אבן היסוד של הטיפול ב-SCC. אבחון מהיר והתחלת טיפול תוך 24 שעות מאפשרים לשמור על נידות של עד 74 אחוז מהחולים. כל החולים הנמצאים במצב כללי טוב חייבים להיבדק גם על ידי כיורוג, לצורך הערכת התאמה לכירורגיה מיידית.

סיכום

טיפול קרינתי פאליאטיבי מהווה את אחד הכלים היעילים ביותר להקלה על סימפטומים רבים אצל חולה אונקולוגי.

רשימת המצבים בהם טיפול קרינתי פאליאטיבי יכול לעזור, ארוכה בהרבה מהמוזכר במאמר. לדוגמה: במצבים של גידול בעור או רקמות רכות, הישנות מקומית של סרטן שד לאחר כישלון של טיפול מערכתי; הישנות של סרטן קיבה; סרטן קיבה גרורתי או לא נתיח כאשר החולה זקוק למתן דם בתדירות גבוהה; splenomegaly בחולה לויקמיה לאחר קווים רבים של טיפולים; חסימת ברונכוס במקרים של סרטן ריאה; Superior Vena Cava Syndrome במקרים של Non-small cell lung cancer.

פעמים רבות מדובר בחולה לאחר טיפולים רבים: ניתוחים חוזרים, כימותרפיה ממושכת, קרינה ראשונית. גם כאשר לא ניתן לרפא אותו או להאריך את חייו, יש עדיין חשיבות עליונה לשמור על איכות חייו. טיפול קרינתי פאליאטיבי הוא טיפול פשוט, קצר, זמין וללא תופעות לוואי עם אחוזי תגובה גבוהים יחסית.

ד"ר סווטלנה זלמנוב, מנהלת יחידת רדיותרפיה, אסותא מרכזים רפואיים

האבחון הרדילוגי, ברגע שיש חשד קליני ל-SCC, על מנת להקטין את הבצקת בחוט השדרה.⁹

במשך שנים היווה טיפול קרינתי טיפול ראשוני עיקרי ב-SCC. בשנת 2006 פורסמו תוצאות של ניסוי קליני אקראי²⁰, שבו הושוותה קרינה מיידית (30 גרי ב-10 מקטעים) לכירורגיה (Decompressive surgery) מיידית, בשילוב עם טיפול קרינתי לאחר הניתוח.

בעבודה זו, הוחל בקרינה ובוצע ניתוח בטווח של 24 שעות מרגע האבחון. גיוס החולים בעבודה הופסק בטרגם זמן, כיוון שבאנליזה ראשונית של התוצאות נמצא יתרון סטטיסטי מובהק לטובת כיורוגיה כטיפול ראשוני. 84 אחוז מהחולים המרותקים למיטה, הפכו לאמבולטורים לאחר שעברו ניתוח וקרינה לעומת 25 אחוז מהחולים שטופלו בקרינה בלבד. בקבוצה שקיבלה טיפול כיורוגי וקרינה, היו החולים אמבולטורים לאחר הטיפול במשך 5 חודשים בממוצע, לעומת פחות מחודשיים בקבוצה המוקרנת בלבד. כל התוצאות היו מובהקות סטטיסטית.

בעבודה טרנספקטיבית אחרת שכללה 1,304 חולים שסבלו מ-SCC²¹ שטופלו בקרינה בלבד בפרקציונציה שונה (1x8Gy, 3Gyx10, 2.5Gyx15, 2Gyx20), נצפה שיפור ניירולוגי-מוטורי ב-26-31 אחוז מהמקרים ו-63-74 אחוז מהחולים נשארו אמבולטורים, אבל שיעור ההישנויות לאחר הטיפול בקרינה במשך שנתיים היה נמוך יותר בין החולים שטופלו בפרוטוקול טיפולי ממושך יותר, עם מנת קרינה גבוהה יותר: 7 אחוז לעומת 26 אחוז.

אי לכך, טיפול קרינתי סטנדרטי היום ב-SCC הוא 30 גרי ב-10 פרקציות. בקרב חולים עם תוחלת חיים צפויה קצרה ניתן להשתמש ב-Hypofractionation: 20 גרי ב-5 מקטעים או

חיהם באמצעות טיפול קרינתי פאליאטיבי.

במקרים של דימום לדני על רקע הישנות של סרטן צוואר הרחם או סרטן הרחם, טיפול קרינתי חד פעמי במינון של 10 גרי יכול להקל על הסימפטומים ב-45-80 אחוז מהמקרים¹³⁻¹⁵.

חשוב לציין, שבחלק מן המקרים יש צורך לחזור על הטיפול הקרינתי החד פעמי כעבור מספר שבועות.

ב-9-12 אחוז מהמקרים הללו^{14,15} פיתחו החולים תופעות לוואי קשות כמו התנקבות המעי הגס או היצרות החלחולת, 10 חודשים לפחות לאחר הטיפול הקרינתי הפאליאטיבי. לכן, כאשר מדובר בחולה במצב תפקודי טוב וצפי לשידור של מעל לשנה, הטיפול הקרינתי להקלה על דימום לדני צריך להיות ממושך יותר, עם מנה יומית נמוכה (3 גרי משך 2-3 שבועות).

גם במקרים של הישנות סרטן החלחולת, הטיפול הקרינתי יעיל להקלה על הדימום, ההפרשות והכאבים ב-50-88 אחוז מהמקרים^{16,17}. מקובל לתת מנת קרינה של 30 גרי ב-15 מקטעים.

גם במקרים של הישנות סרטן שלפוחית השתן, יכול טיפול קרינתי לשפר את איכות החיים¹⁸.

SCC

(Spinal cord Compression)

דחיסת חוט השדרה – לחץ על חוט השדרה נחשב כמצב חירום באונקולוגיה, הדורש התערבות מיידית. אחד הגורמים הפרוגנוסטיים המשפיעים ביותר על תוצאות הטיפול הוא מהירות התפתחותם של הסימנים הניירולוגיים והמצב המוטורי לפני תחילת הטיפול. אי לכך, לאבחון מהיר והתחלת הטיפול תוך 24 שעות יש השפעה על תוצאות הטיפול¹⁹.

חשוב להתחיל בטיפול בסטרואידים עוד לפני

1. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. Cancer 1997;80(Suppl 8):1588-1594
2. Coleman RE, Rubens RD: The clinical course of bone metastases from breast cancer. Br J Cancer 1987;55:61-66
3. Tong D, Gillik L et al. The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the study by the RTOG. Cancer 1982; 50:893-899
4. Blitzer P. Reanalysis of the RTOG study of the palliation of symptomatic osseous metastases. Cancer 1985; 55:1468-1472
5. Bone Pain Trial Working Party. 8Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomized comparison with multifraction schedule over 12 months of patient follow up. Radiother Oncol, 1999; 52:111-121.
6. Gaze MN, Kelly CG, et al. Pain relief and quality of life following radiotherapy for bone metastases: a randomized trial of two fractionation schedules. Radiother Oncol 1997; 45:109-116
7. Hartsell WF, Scott CB et al. Randomized trial of short-versus log-course radiotherapy for palliation of bone metastases. J Natl cancer Inst 2005; 97: 798-804
8. Steeland E, Erikstein B, et al. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastases Study. Radiother Oncol 1999; 52:101-109
9. Halperin EC, Perez CA, Brady LW. Principles and Practice of Radiation Oncology. Chapter 91. Fifth Edition. Lippincott Williams & Wilkins
10. Ruderman NB, Hall TC. Use of glucocorticoids in the palliative treatment of metastatic brain tumors. Cancer 1965;18:298-306
11. Ferry AP, Font RL. Carcinoma metastatic to the eye and orbit. Arch Ophthalmol

- 1974;92:276
12. Brady LW, Shield JA. Malignant intraocular tumors. Cancer 1982; 49:578
13. Boulware RJ, Caderao JB et al. Whole pelvis megavoltage irradiation with single doses of 1000 rad topalliate advanced gynecologic cancers. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1979; 5: 333-338
14. Onsrud M, Hagen B, Strickert T. 10-Gy single-fraction pelvic irradiation for palliation and life prolongation in patients with cancer of the cervix and corpus uteri. Gynecol Oncol. 2001 Jul; 82(1):167-71
15. Halle JS, Rosenman JG et al. 1000cGy single dose palliation for advanced carcinoma of the cervix or endometrium. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1986; 12: 1947-1950.
16. Wong R, Thomas G et al. The role of radiotherapy in the management of pelvic recurrence of rectal cancer. Can J Oncol 1996;6:39-47
17. Lingareddy V, Ahmad NR, et al. Palliative reirradiation for recurrent rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;38:785-790
18. Sun K, Yi, Mark Yoder, et al. Palliative Radiation Therapy of Symptomatic Recurrent Bladder Cancer. Pain Physician, 2007;10:285-290
19. Rades D, Heidenreich F, et al. Final results of a prospective study of the prognostic value of the time to develop motor deficits before irradiation in metastatic spinal cord compression. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;53:975-979
20. Patchell RA, Tibbs PA, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomized trial. Lancet 2005;366:643-648.
21. Rades D, Stalpers LJ, et al. Evaluation of five radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression. J Clin Oncol 2005;23:3366-3375

יפרתרמיה

מחוקמת ומערכתית [סיסטמית] לטיפול בסרטן

פרופ' אברהם קוטן, פרופ' רמי בן יוסף

הטמפרטורה. משך טיפול בודד יכול להגיע עד שעה ומחצה.

היפרתרמיה (עמחוקה) אזורית יעילותה של שיטה זו (בשילוב עם כימותרפיה או קרינה) הוכחה, כאמור, במקרים של הישנות סרטן צוואר הרום וכן בסרקומה בשלב מקומי מתקדם. טיפולים באמצעות היפרתרמיה עמחוקה-אזורית ניתנים כיום על פי רוב במסגרת מחקרים קליניים. שיטה אחרת היא מתן כימותרפיה בהזלפה תוך עורקית או תוך צפקית בתוך תמיסה מחוממת. במחלקות כירורגיות מסוימות בארץ משתמשים בשיטה זו.

היפרתרמיה (עמחוקה) ככל גופנית טיפול נסיוני, בממאיריות גורדות מערכתיות. טיפולי היפרתרמיה כל גופנית ניתנים כיום רק במסגרת ניסויים קליניים. כלומר, אלה הם טיפולים הנמצאים עדיין בשלב מחקרי ולא עברו עדיין את אישור הרשויות המוסמכות. תוצאותיהם הראשוניות עדיין לא הראו יעילות חד משמעית.

כיצד פועל הטיפול ההיפרתרמי?

עקרונית, אין הברל ברגישותם של תאים בריאים להיפרתרמיה בהשוואה לרגישותם של תאים ממאירים. למרות זאת, רוב הרקמות הבריאות אינן ניזוקות בחימום של עד 44°C – 40°C למשך כשעה ומושגת הריגה סלקטיבית יותר של תאים ממאירים. הכחדתם הסלקטיבית של התאים הממאירים נובעת משינויים החלים בחלבונים הנתפסים בטמפרטורה הגבוהה מ- 40°C , הגורמת נזקים בלתי הפיכים למנגנוני התיקון של התא. לעומת זאת, מצליחים התאים הבריאים לתקן את נזקי החום ולהתאושש עם הזמן. כאשר מחממים רקמת גוף נרמאלית ובעלת מערכת כלי דם תקינה, כלי הדם הנמצאים באזור מתרחבים על מנת לאפשר זרימת דם מהירה וקלה יותר, העוזרת לקרר את האזור על ידי פיזור החום לאזורים נוספים בגוף. בצורה זו, נמנע נזק מהרקמות הבריאות. בניגוד לכך, אספקת הדם לגידול ממאיר שונה: ברקמת גידול, כלי הדם מפותלים ובלתי גמישים.

תצפיות במעבדה הראו, שניתן באמצעות חימום יתר לגרום נזק לתאים, בריאים וסרטניים כאחד ואף להביא להכחדתם. בתאים הבריאים, מנגנוני תיקון הנזק התרמי יעילים יותר בהשוואה לתאים הממאירים ומשום כך חלק גדול יותר מביניהם מסוגל לשרוד את הנזקים התרמיים. טיפול על ידי היפרתרמיה ניתן כיום רק במקרים נבחרים וספציפיים, כטיפול מסייע לטיפולים המקובלים בסרטן, דהיינו, קרינה ו/או כימותרפיה. אין שום יתרון או הצדקה למתן טיפול היפרתרמי כטיפול בודד בפני עצמו, ללא שילוב עם הטיפולים האונקולוגיים המקובלים הללו.

במחלות ממאירות מסוימות – סרטן צוואר רחם מתקדם וסרקומה – קיים יתרון לשילוב כימותרפיה – היפרתרמיה, שהוכח במסגרת מחקרי Phase III, כאשר היתרון מתבטא בשיעור גבוה יותר של תסוגות^{1,2}. עם זאת, במרבית המחלות הממאירות האחרות, מדובר בטיפול ניסיוני שיתרועע מוטל עדיין בספק.

טיפול היפרתרמי ניתן באחת משלוש השיטות הבאות:

היפרתרמיה מקומית

היפרתרמיה מקומית ניתנת כטיפול מוכר בשילוב עם קרינה ו/או כימותרפיה, במקרים של הישנויות שטחיות וקרובות לפני העור, כגון הישנות סרטן שד, מלנומה ממארת וכיו"ב. מכשור לטיפול בחום בגידולים שטחיים קיים כבר שנים רבות ומוצב בבתי חולים מסוימים ברחבי העולם. בארץ קיים ציוד תקני להיפרתרמיה שטחית במסגרת המרכז הרפואי תל אביב. הטיפול ניתן באמצעות שימוש במוליך (אפליקטור), המחזק קרוב לגידול או בתוכו. קיימות מספר דרכים להעברת היפרתרמיה מקומית: באמצעות מוליך חיצוני, בתוך חלל או באמצעות מוליך תוך רקמתי (Interstitial), בכפוף למיקום הגידול. ניתן להעביר את החום על ידי מספר ספקי אנרגיה: קרינת מיקרוגל, קרינה בתדר רדיו (radiofrequency) וקרינת על-שמע (אולטראסאונד). סביב אזור הגידול מונחים חיישני טמפרטורה וצנתר פלסטיק מוחדר לתוכו, כשבתוכו מכשור לניטור

הטיפול בהיפרתרמיה
בסרטן נחשב כטיפול
נסיוני אולם יעילותו
הוכחה בסוגי סרטן
מסויימים ובשילוב עם
שיטות טיפול אחרות

בהשפעת החום לא רק שאינם מתרחבים אלא הם אפילו מתכווצים. דבר זה מונע את ניקוח החום מאזור הגידול, כך שהחום נשאר שם זמן ממושך יותר וגורם נזק לתאי הגידול. בנוסף לכך, התכווצות כלי הדם ברקמת הגידול מונעת ממרכיבים תזונתיים ומחמצן, להם זקוקים התאים כדי לחיות ולהתפתח, מלהגיע אליהם.

בניגוד לתיאוריה המבוססת על התכווצות כלי הדם בגידול סבירים אחרים, שברוב הגידולים הממאירים קיימת בזמן הטיפול ההיפרתרמי ובמשך השעות שאחריו זרימת דם מוגברת. הטיפול ההיפרתרמי גורם לזרימת דם מהירה יותר, המתקנת את המחסור בחמצן ומאפשרת השפעה אופטימלית של הטיפולים הנלווים: קרינה וכימותרפיה.

בנוסף, בתגובה לחום, תאי הגידול מייצרים חלבונים מיוחדים המיועדים להגן על עצמם ממכת החום הבאה. חלבונים אלה נקראים Heat shock Proteins והם ממוקמים על מעטפת התא. חלבונים אלה "זורים" לגוף ומערכת החיסון מזהה אותם כזרים ושולחת את תאי המערכת החיסונית כדי לתקוף אותם ולהרוס אותם.

החום הגבוה בתוך התא גורם גם להרס של חלבונים, כגון אנזימים ומרכיבים אחרים של התא.

לקומות הנדרמטיות יש מערכת תיקון נוקים יעילה ומהירה ועד לטיפול ההיפרתרמי הבא, כל נזק שנגרם לתא מתוקן בשלמותו. לעומת זאת, בתאי הגידול מערכת תיקון נזקי החום איטית ובלתי יעילה ואינה מסוגלת לתקן את כל הנזק שנגרם במרווח הזמן בין שני טיפולים. לכן, כל טיפול בחום גורם נזק נוסף לתאי הגידול, המצטבר לנזקי הקרינה ו/או הכימותרפיה וכתוצאה מכך הגידול עשוי לקטון.

יחור ויודגש, כי טיפול היפרתרמי ניתן במשולב עם טיפול קרינתי ו/או טיפול כימותרפי. על פי הידע העדכני, "היפרתרמיה מקומית או אזורית" ללא כימותרפיה או הקרנת הינה שיטת טיפול עליה לא ניתן להתבסס כשיטה בפני עצמה. כשהיפרתרמיה ניתנת יחד עם טיפול קרינתי, במשולב, הם ניתנים בדרך כלל בהפרש הזמן המינימלי האפשרי ביניהם (דקות). הסברה היא, שטיפול היפרתרמי הופך את תאי הגידול לרגישים יותר לקרינה, או פוגע בתאים שהקרינה אינה מצליחה להרוס. היפרתרמיה יכולה להגביר גם את האפקט של תרופות כימותרפיות מסוימות. קיימות עדויות קליניות לפיהן

תרופות ממשפחת ציספלטין פעילות יותר, כנראה, בהשפעת ההיפרתרמיה. יתכן שהדברים נכונים גם לגבי תרופות כימותרפיות אחרות.

ניטור הטיפול

יעילותו של הטיפול ההיפרתרמי תלויה בראש ובראשונה בטמפרטורה המושגת בזמן הטיפול, במשך הטיפול ובמאפיינים הביולוגיים של התאים המחוממים. כדי לוודא שהושגה הטמפרטורה הנדרשת, יש צורך בניטור וזריז ומדויק של הטמפרטורה בגידול עצמו ובסביבתו. ניטור זה נעשה באמצעות החדרת מדי חום מיוחדים אל תוך הגידול ולחילופין הנחתם על פני הגידול. לעיתים, מיקום מדי החום בתוך הגידול מונחה באמצעות מערכת דימות, כגון CT. אפשרות חלופית נוספת היא השימוש ב-MRI המסוגל לנטר את הטמפרטורה בתוך הגידול ללא החדרת מדי החום (קיים כיום מכשיר רפואי משולב-היפרתרמיה ו-MRI).

למרות כל האמצעים הללו, לא תמיד ניתן להגיע לטמפרטורה הרצויה ולמשך זמן החימום הראוי לצורך קבלת האפקט האופטימלי. יתרה מכך, לא כל רקמות הגוף מגיבות בצורה זהה להעלאת הטמפרטורה. קושי נוסף הוא ביכולת ניטור הטמפרטורה באזורי גוף מסוימים.

שיעור יעילותה של היפרתרמיה אזורית בממאירויות שאינן סרטן צוואר הרחם או סרקומה

נכון להיום, טיפול היפרתרמי הוכח כיעיל כשהוא ניתן בשילוב עם קרינה/כימותרפיה בגידולים שטחיים, כגון הישנות מקומית של סרטן שד בדופן החזה, או בשיתוף זילוף גפה ע"י תמיסה מחוממת המכילה תכשירים כימותרפיים במקרים של מלנומה או סרקומה של הגפים. במחקר Phase III נמצא, כי למשלב של כימותרפיה/קרינה וחימום אזורי יעילות בסרטן צוואר רחם גרורתי באגן ובסרקומה^{1,2}.

עבודות קליניות Phase II הראו, כי קיים ככל הנראה יתרון לטיפול בשיתוף הפרופיה ההיפרתרמית של חלל הצפק באמצעות נוזל מחומם המכיל תרופות כימותרפיות, במקרים של סרטן מסוג מוזלילומה של חלל הצפק, בסרטן סרטן קיבה, ועוד³⁻⁸.

בשאר המצבים, טיפולים על ידי היפרתרמיה עמוקה-אזורית וטיפולים על ידי היפרתרמיה כל

גופנית נחשבים עדיין לניסויים. ההתקדמות העיקרית בעדויות המדעיות לגבי יעילותה של היפרתרמיה היא בתחומים הבאים:

- ערכון התוצאות של מחקר Phase III הולנדי לגבי השימוש בהיפרתרמיה בסרטן צוואר רחם ממושט באגן¹.

- עבודת Phase III במסגרת הקבוצה האירופאית אשר הראתה יתרון למשלב כימותרפיה - חמום אזורי בסרקומה².

- עדויות בספרות לשיעור גבוה יותר של תגובות לכימותרפיה הניתנת בהזלפה לחלל הצפק בסרטן קיבה גרורתי בחלל הצפק, במוזלילומה צפקית ועוד³⁻⁸.

בהתחשב בנתונים דלעיל, נראה, כי מן הראוי:

- לאשר ולממן בארץ טיפולי היפרתרמיה מקומית בשילוב עם קרינה ו/או כימותרפיה להישנויות של גידולים ממאירים (כגון סרטן שד, מלנומה וכו') בדופן החזה ובאזורים חיצוניים אחרים.

- לאשר ולממן בארץ טיפולי כימותרפיה-אימונותרפיה בתמיסות מחוממות בהזלפה תוך עורקית, תוך צפקית או תוך פלויידלית.

- לשקול הקמת מרכז אחד בצמוד למחלקה אונקולוגית אקדמית בה קיים ציוד קרינה, לצורך טיפולי היפרתרמיה עמוקה-אזורית, בשילוב עם קרינה ו/או כימותרפיה, בהוריות שלגביהן קיימת עדות תומכת ממחקרי Phase III (כגון: הישנות סרטן צוואר רחם, סרקומה מתקדמת מקומית) או ממחקרי Phase II (כגון: הזלפת כימותרפיה תוך צפקית בסרטן קיבה גרורתי, בשילוב עם היפרתרמיה אזורית עמוקה או הזלפת הכימותרפיה בתוך תמיסה מחוממת), או לשם ביצוע מחקרים קליניים בשטח זה.

פרופ' אברהם קוטן, מנהל המערך האונקולוגי, הקריה הרפואית לבריאות האדם רמב"ם, חיפה

פרופ' רמי בן יוסף, היחידה לגידולי ראש צוואר ואורואונקולוגיה, המעבדה לרדיוביולוגיה ולחקר הסרטן, המערך האונקולוגי, המרכז הרפואי תל-אביב

*בהכנת המאמר נעזרו הכותבים בנייד העמדה של האגודה למלחמה בסרטן בנושא היפרתרמיה

1. Franckena M, Stalpers LJ, Koper PC, Wiggerdaad RG, Hoogenraad WJ, van Dijk JD, Wárlám-Rodenhuis CC, Jobsen JJ, van Rhoon GC, van der Zee J. Long-term improvement in treatment outcome after radiotherapy and hyperthermia in locoregionally advanced cervix cancer: an update of the Dutch Deep Hyperthermia Trial, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Mar 15;70(4):1176-82
2. Issels RD. Regional hyperthermia in high-risk soft tissue sarcomas, Curr Opin Oncol. 2008 Jul;20(4):438-43
3. Lin XG, Huang KH, Xie DR, Liu TH. Postoperative abdominal endogenous field hyperthermia combined with FOLFOX regimen in the treatment of 68 cases of advanced gastric cancer, Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2007 Oct;27(10):1501-3
4. Mochiki E, Shiota M, Sakurai H, Andoh H, Ohno T, Aihara R, Asao T, Kuwano H. Feasibility study of postoperative intraperitoneal hyperthermochemotherapy by radiofrequency capacitive heating system for advanced gastric cancer with peritoneal

seeding, Int J Hyperthermia. 2007 Sep;23(6):493-500.
5. Sugarbaker PH. Laboratory and clinical basis for hyperthermia as a component of intracavitary chemotherapy, Int J Hyperthermia. 2007 Aug;23(5):431-42
6. Sugarbaker PH, Stuart OA, Yoo D. Strategies for management of the peritoneal surface component of cancer: cytoreductive surgery plus perioperative intraperitoneal chemotherapy, J Oncol Pharm Pract. 2005 Sep;11(3):111-9
7. Loggie BW, Fleming RA, McQuellon RP, Russell GB, Geisinger KR. Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for disseminated peritoneal cancer of gastrointestinal origin, Am Surg. 2000 Jun;66(6):561-8
8. O. Glehen, MD; V. Schreiber, MD; E. Cotte, MD; A. C. Sayag-Beaujard, MD; D. Osinsky, MD; G. Freyer, MD, PhD; Y. François, MD; J. Vignal, MD; F. N. Gilly, MD, PhD. Cytoreductive Surgery and Intraperitoneal Chemohyperthermia for Peritoneal Carcinomatosis Arising From Gastric Cancer, Arch Surg. 2004;139:20-26.

פיאוכרומוציטומה ממאירה ופראגנגליומה ממאירה

**סקירת אפשרויות הטיפול השונות
בפיאוכרומוציטומה ממאירה ובפראגנגליומה
ממאירה, שני סוגים של גידולים נדירים מאד**

ד"ר חוק שינקרוט

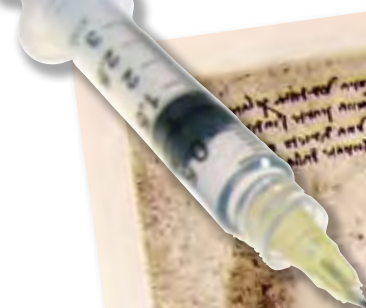
זה יותר מעשור משמשת המחלקה לרדיותרפיה במערך האונקולוגי בקריה לבריאות האדם רמב"ם כמרכז ארצי ייעודי לטיפול רדיו-נוקלידי במטא-131-יודו-בנזליגואנידין (meta-131-iodobenzylguanidine, להלן: 131-MIBG) בחולים עם פיאוכרומוציטומה ממאירה, פראגנגליומה ממאירה וניירובלסטומה. המאמר הנוכחי בא לתאר את מהלך הפיאוכרומוציטומה הממאירה והפראגנגליומה הממאירה, וכן את הטיפולים הקיימים למחלות אלה תוך שימת דגש על הטיפול ב-131-MIBG.

גידולים נדירים

פיאוכרומוציטומה ופראגנגליומה הן גידולים נדירים מאוד המתפתחים מתאים כרומאפיניים של ליבת (medulla) יתרת הכליה (פיאוכרומוציטומה) ושל גנגליוני מערכת העצבים האוטונומית הסימפתטית (פראגנגליומה). שכיחותם של גידולים אלה מוערכת בכ-1-6 למיליון נפש. פיאוכרומוציטומה ופראגנגליומה זהות זו לזו במבנה המיקרוסקופי וההבדל ביניהן הוא סמנטי ובא לתאר את המיקום הראשוני של הגידול. לא ניתן לקבוע על סמך התמונה ההיסטופתולוגית האם הגידול הוא ממאיר או שפיר והאופי הממאיר של הגידול נקבע

לפי ההתנהגות הקלינית בלבד. עצם הנוכחות של רקמת הפיאוכרומוציטומה במקום שאינו אופייני לה (למשל קשרי לימפה, עצמות, ריאות, כבד וכד') בנוסף לגידול הראשוני ביותר הכליה, מספיקה כדי לקבוע שהגידול הוא בעל אופי ממאיר. ב-10-35 אחוז ממקרי הפיאוכרומוציטומה והפראגנגליומה יתפתחו גרורות במהלך חיי החולה. כמעט ולא ניתן לצפות באילו מקרים יתפתחו גרורות מגידול שהוסר לכאורה בשלמותו בניתוח ולכן החולים חייבים להימצא במעקב רפואי כל חייהם לאחר הסרת גידולים אלה. ישנם מספר מאפיינים מורפולוגיים רקמתיים, תאיים ומולקולאריים אשר הינם אופייניים יותר לגידולים ממאירים מאשר לגידולים שפירים. הערך המנבא של מאפיינים אלה לא נבדק עדיין במחקרים פרוספקטיביים ולכן השימוש בהם צריך להיות מוגבל למחקר¹.

ב-10-25 אחוז מהמקרים, פיאוכרומוציטומה ופראגנגליומה הינם גידולים משפחתיים המתפתחים בחולים הלוקים ב-4 תסמונות גנטיות ידועות: התסמונת ע"ש Von Hippel-Lindau מתאפיינת, פרט לגידולי כליות מסוג תאים שקופים ועוד מספר גידולים אחרים, גם בהופעת פיאוכרומוציטומות. במרבית המקרים של תסמונת זו, הפיאוכרומוציטומות יהיו



דו-צדדיות ורב-מוקדיות, אך רק לעיתים נדירות יתפתחו למחלה גורתית. מצב דומה קורה בנזירופיכרומטוז מסוג 1 ובתסמונת Multiple endocrine neoplasia מסוג 2. התסמונת של פיאוכרומוציטומה משפחתית מתאפיינת בשכיחות מוגברת של גידולים ממאירים. התסמונות הגנטיות של פיאוכרומוציטומה מתאפיינות בפגמים בגנים ידועים, הניתנים לבדיקה ואפיון מולקולרי².

התלונות האופייניות לחולים עם פיאוכרומוציטומה ממאירה ופראנגגליומה ממאירה הן דפיקות לב, כאבי ראש, התקפי הזעה, קוצר נשימה, בחילות והיעדר תיאבון. הממצאים השכיחים בחולים עם גידולים אלה כוללים התקפי יתר לחץ דם הפרעות קצב מהירות, אורתוסטטיות, טכיפיאה וסימנים של אי ספיקת לב. התכונות הקליניות של פיאוכרומוציטומה ממאירה ופראנגגליומה ממאירה נובעות בעיקר מהפרשת קטכולאמינים על ידי תאים כרומאפיניים של הגידול (ראו ציור מס' 1). המקומות השכיחים ביותר לגרורות של פיאוכרומוציטומה הינם קשרי לימפה מקומיים ומרוחקים, עצמות, כבד וריאות. האבחנה של פיאוכרומוציטומה כממאירה נעשית בדרך כלל על ידי בדיקת ריכוז של קטכולאמינים ותוצרי הפירוק שלהם בדם ובשתן. בנוסף לקטכולאמינים, ניתן לבדוק לצרכי אבחנה את ריכוזם של מספר חלבונים המופרשים מתאי הפיאורומוציטומה, כגון כרומוגרין-A, במרבית המקרים של פיאוכרומוציטומה ממאירה

Drugs	Mechanism(-s) of interference	Suggested withdrawal period prior to MIBG therapy
Ca ²⁺ channel blockers: nifedipine, nicardipine, amlodipine	Depletion, transport inhibition	14 days
β-blockers: labetalol, metoprolol	Inhibition of uptake, depletion	21 days
Amiodarone		14 days
ACE inhibitors: captopril, enalapril	Increased uptake, retention	14 days
Sympathomimetics: phenylpropanolamine, pseudoephedrine, phenylephrine, dopamine, isoproterenol, salbutamol, terbutaline, phenoterol, xylometazoline	Depletion	7-14 days
Tricyclic antidepressants: amitriptyline, imipramine and derivatives,	Inhibition of uptake	7-21 days
Amoxapine, loxapine, doxepine		7-21 days
Opioids, cocaine, amphetamines, tramadol		7-14 days
Antipsychotics		21-28 days

טבלה מס' 1
תכשירים רפואיים המשפיעים על קליטת ה-MIBG על ידי גידולי פאיכורמוציטומה ופראנגליומה. לפי Bombardieri et al., 2003.

משלושה חומרים הנתינים יחד: ציקלופספאמיד, וינקריסטין ודאקרבין (DTIC). הניסיון בתשלובת תרופות זו במבוגרים הוא מועט, ומתבסס בעיקרו על מספר קטן של דיווחי מקרים או סדרות קטנות של חולים. התגובה של הגידול לתשלובת זו בקבוצה של 14 חולים כפי שדווח על ידי Averbuch et al. הייתה כדלהלן: תגובה כללית בהדמיה - 57 אחוז ותגובה ביוכימית-79 אחוז. משך התגובה הממוצע היה 22 חודשים. בדומה לטיפול כירורגי ולטיפול קרינתי חיצוני, מתן כימותרפיה מחייב מתן תרופות נוגדות קטכולאמינים לפני הטיפול³.

הטיפול הרדיונוקלידי באמצעות 131-MIBG

בשונה מכימותרפיה ומטיפול קרינתי חיצוני, הטיפול הרדיונוקלידי באמצעות 131-MIBG הוא טיפול מוכר, מבוסס מדעית ומקובל יותר בחולים עם פאיכורמוציטומה ממאירה ופראנגליומה ממאירה. החומר MIBG יוצר ב-1980 בבית הספר לרפואה באוניברסיטת מישיגן באן-ארבור מחומר ששימש לחסימת הפרשת קטכולאמינים מתאים כרומאפיניים. בדומה לקטכולאמינים, MIBG נקלט לתוך התא הכרומאפיני באמצעות העברה פעילה. החלק הפעיל של 131-MIBG הוא יוד רדיואקטיבי 131, הפולט קרינת בטא וקרינת גמא ובעל מחצית החיים כ-8 ימים. רוב החומר מפונה מהגוף דרך הכליות. מספר תרופות (ראו טבלה 1) מפריעות לקליטת MIBG לתוך התאים הכרומאפיניים ולכן מומלץ להפסיק את השימוש בהן, אם ניתן, כשבועיים-שלושה לפני הטיפול ב-MIBG. הואיל ומנת ה-MIBG מכילה כמות קטנה של יוד חופשי (בדרך כלל פחות מ-5 אחוז), חולה שיטופל בחומר זה, יקבל מלחי יוד לא-רדיואקטיבי יומיים לפני הטיפול ו-7 ימים לאחר הטיפול על-מנת לחסום את בלוטת התריס

בעוד חלק מההנחיות מפורטות ביותר ביחס למצב המחלה והאפשרות הטיפולית המתאימה, חלק מההנחיות כלליות מאוד ומשאירות לרופא המטפל מרחב תמרון רב (כך, למשל, ההנחיות של ה-National Comprehensive Cancer Network). יש לשוב ולהדגיש שבבסיס ההנחיות שפורסמו עומד בעיקר ניסיונם הקליני העשיר של מחביריהן ובמידה פחותה נתונים ממחקרים פרוספקטיביים אקראיים.

במידה והמחלה הגרורתית ניתנת לכריתה מלאה, הרי שהטיפול הכירורגי הוא האפשרות המועדפת. הניתוח הראשון הוא בדרך כלל ניתוח לפרוסקופי. הניתוח וכן ההרדמה עלולים לגרום להפרשה מוגברת של קטכולאמינים מהגידול, ועל כן יש צורך בטיפול תרופתי נוגד קטכולאמינים לפני הניתוח ובמהלכו. גם במחלה ממושטת ניתן להציע טיפול כירורגי בתנאי שהניתוח יביא לסילוק המאסה העיקרית של הגידול מהגוף ("debulking surgery") ולא יהיה כרוך בתחלואה בת-ניתוחית ניכרת. במרבית המקרים של המחלה הגרורתית צפויה הישנות של הגידול במקום הוצאתו, או הופעה של גרורות במקומות אחרים. מרבית החולים בפאיכורמוציטומה ממאירה ופראנגליומה ממאירה מנותחים מספר פעמים. לחולים אשר אינם מתאימים לטיפול כירורגי ניתן להציע טיפול בקרינה חיצונית, כימותרפיה וטיפול רדיונוקלידי ב-131-MIBG. הקרינה החיצונית שמורה למקרים בהם נדרש טיפול מקומי, כגון לחץ של הגידול על חוט השדרה ואיברים חיוניים אחרים. בגלל התגובה המהירה הצפויה של הגידול לטיפול קרינתי חיצוני, יש צורך במתן תרופות נוגדות קטכולאמינים לפני הטיפול.

הטיפול הכימי בפאיכורמוציטומה ממאירה ופראנגליומה ממאירה דומה לטיפול בניירובלסטומה בילדים ומורכב בדרך כלל

(כ-90 אחוז) ניתן להדגימה במיפוי באמצעות 123-MIBG. להבדיל מ-131-MIBG המשמש לטיפול בפאיכורמוציטומה ובפראנגליומה, 123-MIBG משמש למיפוי בשיטת SPECT של גידולים כרומאפיניים. המיפוי באמצעות 123-MIBG מסוגל להדגים גם מחלה אשר אינה נראית בבדיקות הדמיה רגילות (טומוגרפיה ממוחשבת והדמיה בתהודה מגנטית). קיימים סוגי הדמיה אחרים, כגון מיפוי ב-In-pentetreotide, ¹¹C-hydroxyephedrine-positron emission tomography (PET), C-hydroxyepinephrine-¹⁸F-fluorodopamine-PET-1 PET, אך השימוש בהם הינו מחקרי בעיקרו, עדיין.

מהלך המחלות

לפאיכורמוציטומה ממאירה ופראנגליומה ממאירה יש מהלך התפתחותי משתנה. לצד חולים עם ריבוי בעיות קליניות על רקע מחלה גרורתית "דוהרת", יש חולים נטולי כל תלונות וסימנים קליניים עם גרורות שגדלו לאט במשך שנים רבות. יש לציין, שפאיכורמוציטומה ממאירה ופראנגליומה ממאירה הן מחלות אגרסיביות עם הישרדות של כ-50 אחוז בלבד לאחר חמש שנים.

טיפול

קיימות מספר אפשרויות לטיפול בפאיכורמוציטומה ממאירה ובפראנגליומה ממאירה: טיפול תרופתי נוגד קטכולאמינים, כריתת הגרורות, טיפול כימי, קרינה חיצונית וטיפול רדיונוקלידי. בגלל נדירות המחלה לא ידוע מהי תרומתו של כל אחד מהטיפולים הללו להישרדות החולים. כמו כן, לא נעשתה השוואה בין הטיפולים השונים. למרות כל האמור לעיל, פורסמו בשנים האחרונות מספר הנחיות לטיפול בפאיכורמוציטומה גרורתית⁴⁻¹.

ינתנו במרווחי זמן של 3-12 חודשים. בשנת 1997 פרסמו Loh וחב' סיכום של הניסיון שהצטבר ברחבי העולם בטיפול באמצעות ¹³¹I-MIBG בפאוכרומוציטומה ממאירה ופראנגנגליומה ממאירה, מתוך מקרים של 116 חולים אשר טופלו ב-24 מרכזים ב-10 מדינות שונות. הסיכום כלל חולים עם מחלה מדידה אשר טופלו בממוצע ב-3.3 (טווח 1-11) מנות של ¹³¹I-MIBG באקטיביות של 100 עד 200 מיליקירי. הטבה קלינית נצפתה ב-76 אחוז מהחולים; תגובה כללית של הגידול לטיפול נצפתה ב-30 אחוז מהחולים, כאשר רק ב-4 אחוז הייתה תגובה מלאה; ואילו תגובה ביוכימית נצפתה ב-45 אחוז מהחולים.⁶

הטיפול ב-¹³¹I-MIBG הוא בעל שיעור תופעות לוואי מועט. תופעות הלוואי שנצפות הן בדרך כלל קלות וכוללות דיכוי זמני של פעילות מח העצם (בדרך כלל הפחתה זמנית בייצור טסיות) ותת פעילות של בלוטת התריס. רוב תופעות הלוואי מתפתחות רק לאחר מספר רב של טיפולים ונסבלות היטב.

הניסיון שלנו בטיפול ב-¹³¹I-MIBG בפאוכרומוציטומה ממאירה ופראנגנגליומה ממאירה בקריה לבריאות האדם רמב"ם כולל 11 חולים. תוצאות הטיפול ב-9 חולים הוצגו בכינוס של האגוד האירופי לאונקולוגיה קרינתית ESTRO בחודש ספטמבר, 2008.⁷ הטיפול ב-¹³¹I-MIBG לא השיג תגובה מלאה באף מקרה, שיעור התגובה החלקית היה 44 אחוז. ב-23 אחוז מהמטופלים הייתה התייצבות מחלה (Stable disease). שיעור ההטבה הקלינית היה 56 אחוז ושיעור התגובה הביוכימית 56 אחוז. חולה אחד פיתח תרומבוציטופניה דרגה 1 לאחר 4 טיפולי ¹³¹I-MIBG, וחולה אחד פיתח תת פעילות של בלוטת התריס.

לסיכום: היעילות הקלינית הגבוהה של הטיפול ב-¹³¹I-MIBG מחד ומיעוט תופעות הלוואי מאידך, הפכו חומר זה לטיפול בחירה בפאוכרומוציטומה ממאירה ובפראנגנגליומה ממאירה.

ד"ר מרק שילקרוט, המערך האונקולוגי, הקריה הרפואית לבריאות האדם רמב"ם, חיפה

ציור מס' 1
תא כרומאפיני אופייני מייצר נוראפינפרין מטיחזין, L-DOPA, דופאמין ונוראפינפרין. בעוד הפיאוכרומוציטומה מפרישה אפינפרין, הפראנגנגליומה לעתים מפרישה נוראפינפרין. אפינפרין או נוראפינפרין שהופרשו על ידי התא הכרומאפיני, כמו גם ה-MIBG, נשאבים בחזרה על ידי משאבה יחודית, ועוברים בתוך התא פירוק אנזימטי (נכון על ידי Monoamine oxidase, MAO). מולקולת MIBG הינה בעלת דמיון מבני למולקולות קטכולאמינים אחרים - נוראפינפרין ואפינפרין.

ציור מס' 2
המערכת למתן טיפול ב-¹³¹I-MIBG. בתמונה: ד"ר רחל בר דהמא, הפיזיקאית הראשית של המערך האונקולוגי בקריה לבריאות האדם רמב"ם, בעת הכנת המערכת לעירוי ה-¹³¹I-MIBG.

הטיפול מומלץ לבצע מיפוי SPECT להערכת מצבה הערכני של המחלה. להערכת התגובה יש לבדוק ריכוז של קטכולאמינים והמטבוליטים שלהם בדם ובשתן בטווח של חודש או חודשיים לאחר הטיפול. בנוסף, יש לבדוק את תגובת הגידול לטיפול באמצעות הדמיה רפואית כגון טומוגרפיה ממוחשבת, תהודה מגנטית, או מיפוי ב-¹²³I-MIBG בטווח של חודשיים או שלושה חודשים לאחר הטיפול. הניסיון מלמד שמרבית החולים יודקקו ליותר מטיפול אחד. הטיפולים

בפני יוד רדיואקטיבי שמקורו ב-¹³¹I-MIBG. החומר ניתן דרך הווריד בעירוי איטי באשפוז במוסדנו. המנה המקובלת היא 150 מליקירי. יש לציין, שבשל שיקולי בטיחות קרינה, חולה המטופל ב-¹³¹I-MIBG נשאר באשפוז 3-4 ימים. במחלקת רדיותרפיה בחטיבה האונקולוגית של הקריה הרפואית רמב"ם יש חדר-אשפוז מוגני קרינה הכוללים, מעבר לציוד מלא של חדר אשפוז רגיל, גם שירותים ומקלחת צמודים, קו טלפון ושקע לטלוויזיה. כשבוע ימים לאחר

- רשימת מקורות
- Chrisoulidou A et al. The diagnosis and management of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. Endocrine-Related Cancer 2007; 14:569-585.
 - Eisenhofer G et al. Malignant pheochromocytoma: current status and initiatives for future progress. Endocrine-Related Cancer 2004; 11:423-436
 - Scholtz T et al Clinical review: current treatment of malignant pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 1217-1225.
 - Pheochromocytoma. Neuroendocrine tumors. NCCN guidelines. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/neuroendocrine.pdf. Assessed at 29.09.2008.
 - Averbuch SD et al. Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine. Ann Intern Med 1988; 109:267-273.
 - Loh KC et al. The treatment of malignant pheochromocytoma with iodine-131 metaiodobenzylguanidine: a comprehensive review of 116 reported patients. J Endocrinol Invest 1997; 20:648-658.
 - Shilkrot M et al. Iodine-131 Metaiodobenzylguanidine Therapy for Patients with Malignant Pheochromocytoma and Paraganglioma: the Israel Experience. Radiotherapy Oncol 2008; 88:S303

הטיפול בכאב מחקור סרטני

סקירת סוגי הכאב השונים בחולים אונקולוגיים ואופני הטיפול המוצעים

ד"ר ארנולד שטיין

כאב ממקור סרטני הנגרם על ידי הגידול עצמו או כתוצאה מטיפולים שונים, מהווה את אחת הבעיות הקשות עמן נאלץ להתמודד החולה ומציב אתגר טיפולי בפני הרופא המטפל. הכרת הבעיה, הערכתה, אבחון ומידת עוצמת הכאב – הינם הכרחיים לצורך מתן טיפול נאות ויעיל^{1,2,3}.

אפידמיולוגיה

90–70 אחוז מחולי הסרטן חווים כאב בשלב מסוים של המחלה. הסיבות לכאבים הן:

1. 70 אחוז עקב חדירה ישירה של הגידול לרקמות שונות (עצמות, שרירים, מעטפת של איברים פנימיים, עצבים ומקלעות).
 2. 25 אחוז עקב טיפולים למיניהם (כימותרפיה, הקרנות, ניתוחים).
 3. תסמונת פראנאופלסטית – כאבי שרירים, מפרקים ועצמות ממושגים.
 4. כאבים אחרים שאינם קשורים במישרין למחלת הסרטן.
- מרבית החולים מדווחים על כאב ממספר מקורות. כ-81 אחוז מהחולים מדווחים על כאב משני מקורות לפחות ו-34 אחוז על שלושה מקורות ומעלה. כאב העצמות הוא השכיח ביותר, אחריו מופיע כאב עקב חדירה לעצב ואיברים חלולים ולבסוף כאבים הנגרמים כתוצאה מטיפולים שונים. עוצמת הכאב ותכונותיו משתנים עם הזמן ובהתאם להתקדמות או לנסיגה של המחלה^{4,5}.

פתופיזיולוגיה של כאב סרטני

הטיפול בכאב סרטני נגזר לא בהכרח מהגורם הסיבתי אלא מאופי וסוג הכאב. ניתן לחלק את סוגי הכאב הסרטני למספר קטגוריות עיקריות:

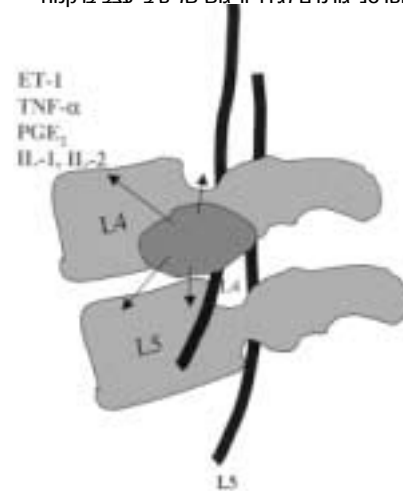
כאב סומטי נוציספטיבי (Nociceptive pain)

נגרם כתוצאה מגירוי ישיר של סיבי עצב פריפריים מסוג C ו-Aδ ברקמות. סיבים

אלה נחשפים למגוון רחב של מתווכים דלקתיים המופרשים ע"י הגידול או ברקמה שבסביבתו^{6,7}. חומרים אלה כוללים בין השאר Substance P, Calcitonin-gene-related peptide, Prostaglandins, Bradykinin, Histamine, Interleukins 1β, 6, and 8, Endothelin 1, Nerve growth factor, and Tumor necrosis factor alpha

חשיפה לחומרים אלה תביא את סיבי העצב ברקמה סביב הגידול הסרטני למצב של ריגוש יתר - Peripheral sensitization - מצב המתבטא בירידה של סף הכאב ותגובה מוגברת וחזקה יותר לגירויים מכאיבים. ככלל, כאב נוציספטיבי הוא בעל אופי חד, דואב, ממוקם היטב, מתגבר בתנועה ופעילות ולרוב ניתן לטיפול יעיל על ידי כריתה או הקטנה של הגידול והוא מגיב טוב לטיפול תרופתי.

תמונה 1. חומרים דלקתיים המופרשים בסביבת הגידול הסרטני גורמים לגירוי וריגוש של סיבי עצב ברקמה



כאב ויסצרי (Visceral pain)

כאב של כאב נוציספטיבי שנובע כתוצאה ממתחה של או לחץ על מעטפת האיבר או לרוב כתוצאה של תהליך דלקתי שמגרה סיבי עצב מסוג C

1-Aδ בתוך המעטפת. הסיבות העיקריות לכאב ויסצרי הן:

1. גדילה מהירה של גידול בתוך איבר מלא כמו כבד או טחול הגורם להרחבת האיבר ומתיחה של המעטפת.
 2. חסימת איבר חלול, כמו חסימת מעיים או חסימת צינור ניקוז של איבר מפריש, כמו חסימת ניקוז הלב לב וצינור המרה בסרטן הלב לב.
 3. מעורבות ישירה של המעטפת, כמו הצפק או הצדר.
- הכאב הויסצרי מתאפיין בתחושת לחץ עמום, מפורז על פני שטח רחב יחסית. הרחבה מהירה של איבר תתאפיין בכאב חד וחזק וממוקם עם הקרנה אופיינית לדופן הבטן או החזה. כאב עוויתי התקפי ומקדין מרמז על חסימה של מעי, צינורית הלב לב וצינור המרה המשותף או השופכן.

כאב נוירופתי (Neuropathic pain)

מייצג קבוצה הטרוגנית של מצבים בעלי אתיולוגיות שונות, אשר כולם מאופיינים ע"י פגיעה אנטומית או פיזיולוגית בעצבים פריפריים, מקלעות עצביות או מערכת עצבים מרכזית.

ה-WHO מחלק את הכאב הנוירופתי לשלוש קטגוריות⁸:

(Nerve compression pain) NCP(1)

(Nerve injury pain) NIP(2)

(Sympathetically-maintained pain) SMP(3)

פגיעה עצבית בשל גידול, טיפול או ניתוח מתבטאת בשינויים מבניים ופיזיולוגיים בעצב ובחוט השדרה. לאורך האקסון וב-Dorsal root ganglion מופיעות נזירות נוירומות וריבוי תעלות נתון חדשות המהוות קרקע פורייה להתפתחות פעילות אקטופית ספונטנית מוגברת בעצב הפצוע. כתוצאה מריבוי פעילות אקטופית, תופרש כמות רבה של

לעיתים יש הקרנה לחזה או לגב. הכאב הוא בעל אופי ויסצרי.

בסרטן הלב, הקיבה או הכבד יתמקד הכאב בבטן עליונה וסרטן ממקור גינקולוגי שחלתי או רחמי או גידולים ממושטים של הערמונית, יגרמו לתסמונת כאב אגני.

כאבים בעלי סיכון גבוה

הופעת כאבים עזים וחדים בצוואר או בגב עקב גרורות, במיוחד אם הוא מלווה בחסר נוירולוגי, מחייבת ביצוע בדיקות CT/MRI לשלול פלישה של גידול לחלל אפידורלי או לחץ על חוט השדרה. בחולים עם סרטן שד או ריאה הופעת כאב חד בעל אופי נוירופתי בגפה יכול

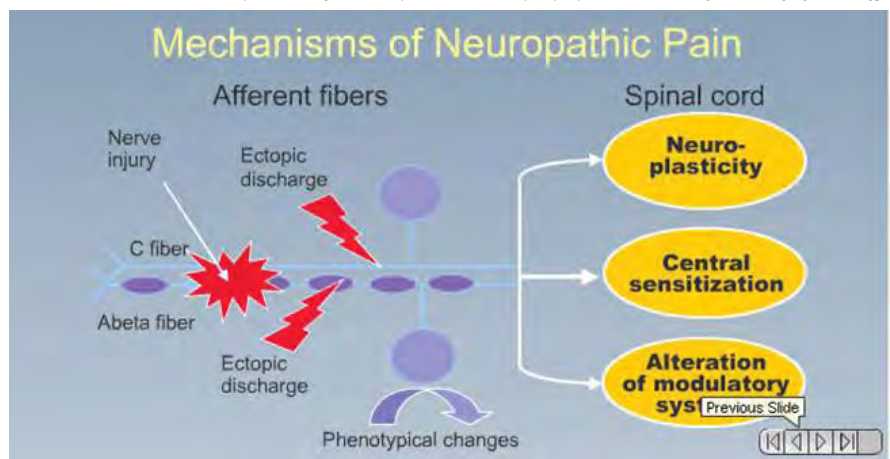
סיבוכן נוסף הוא הופעה של תסמינים נוירולוגיים מוטוריים ותחושתיים (חולשה של שרירים, שיתוק, אי שליטה על סוגרים, פרסזיות, דיס-אסטזיות וכאבים בעלי גוון נוירופתי) עקב חדירת הגידול למבנים עצביים או לתעלת השדרה.

סיבוכן נוסף הוא כאב עז עקב נמק א-וסקולרי (Avascular necrosis) על רקע טיפול בסטראידים.

כאבי בטן ואגן

כאבי בטן ואגן מתאפיינים בתחושת לחץ עמוקה, ממושטים ומלווים בתחושת מלאות מתמדת, עם התקפים של כאב עוויתי חד.

תמונה 2. מנגנונים העומדים בבסיס ההתפתחות של כאב נוירופתי לאחר פגיעה עצבית



טבלה 1. תסמונות הכאב השכיחות בחולים אוקולוגיים

Table 1. Pain Syndromes in Patients with Cancer	
ASSOCIATED WITH TUMOR	
Tumor Infiltration of Bone	
Metastases to cranial vault	
Metastases to base of skull	Jugular foramen syndrome Clivus metastases Sphenoid sinus metastases
Vertebral body syndromes	Fracture of the odontoid C7-T1 metastases L1 metastases Sacral syndrome
Tumor Infiltration of Nerve	
Peripheral nerve	Peripheral neuropathy Intercostal neuropathy
Plexus	Brachial plexopathy Lumbosacral plexopathy Celiac plexopathy
Root	Radiculopathy Leptomeningeal metastases
Spinal cord	Epidural spinal cord compression Intramedullary metastases
Brain	Intracranial metastases
Tumor Infiltration of Viscera	
Infiltration of pleura	
Small and large bowel obstruction	
Infiltration of pelvis and bladder wall	
ASSOCIATED WITH THERAPY	
Postsurgical	
Acute	Postoperative pain
Chronic	Postthoracotomy syndrome Postmastectomy syndrome Postradical neck syndrome Phantom limb syndrome
Postchemotherapy	
Acute	Oral mucositis Bladder spasms Jaw pain Diffuse bone pain Headache
Chronic	Peripheral neuropathy Aseptic necrosis of femoral head Steroid pseudorheumatism Postherpetic neuralgia
Postradiation	
Acute	Oral mucositis, esophagitis Skin burns
Chronic	Radiation fibrosis of brachial and lumbar plexus Radiation myelopathy Radiation-induced second primary tumor Radiation fibrosis of bone
Infection-Induced	
Infected fistula in genitourinary and gynecologic cancers	
Infected head and neck sites in head and neck cancer	

from Kathleen M. Foley, Weill Medical College of Cornell University

נוירורנסמיטורים אקסיטוריים בחוט השדרה של NMDA receptors ע"י גלומרים אלה תגרום לסנסיטיזציה מרכזית - Central sensitization - של הקרן האחורית בחוט השדרה. יחד עם הקטנה של פעילות אינהיבטורית בחוט השדרה, יתקבל מצב פתופיזיולוגי אשר יבוא לידי ביטוי קליני כתסמונת כאב נוירופתי (תמונה 2).

הכאב יכול להיות קבוע, ללא קשר לפעילות, בעל אופי לוחץ, שורף, עם תחושות נימול, עקצוץ, דיסאסטזיה, רגישות למגע (allodynia) ותגובת יתר לגירוי (hyperalgesia) והפרעות תחושתיות שונות. ייתכנו התקפים של כאב פרוקסימלי חשמלי, המאפיינים פגיעות עצביות. כאב זה יכול להיות מוקרן לפי פיזור של עצב, שורש או מקלעת עצבית.

כאב מחקור סימפטטי

sympathetically maintained pain

ממוקם לרוב בפנים או בחלק הדיסטלי של הגפה ומלווה בשינויים חומטוריים וסודומוטוריים (בצקת, שינויי צבע, חום או קור, הזעת יתר או יובש ושינויים טרופיים בעור, ציפורניים ושרירים). כאב זה מוגדר ככאב נוירופתי עם מרכיבים של כאב דלקתי. הכאב הנוירופתי, לעומת הכאב הנוציספטיבי, עמיד יותר וקשה יותר לטיפול ודורש מגוון רחב יותר של תרופות וטיפולים פולשניים נוספים.

מנגנונים אלה יעמדו במרכז הטיפול התרופתי בכאבים בחולה האונקולוגי. מאפיינים והבדלים בין שני סוגי הכאב מוצגים בטבלה 3.

אטיולוגיות עיקריות של כאב אונקולוגי

כאבי עצמות

כאב עצמות הוא השכיח מבין הכאבים האונקולוגיים. גידולים ראשוניים של העצם, גידולי מח העצם כמו Multiple myeloma וגרורות מסרטן שד, ערמונית, ריאות ומעי גס מהווים את הסיבה העיקרית לכאב עצמות אונקולוגי. כאב עצמות הוא סוג של כאב סומטי-דלקתי. הגידול גורם למתיחה של רקמות, הרס של העצם ותגובה דלקתית ע"י הפרשה של מתווכים דלקתיים סביב הגידול. הכאב מתאפיין בתחושה של לחץ עמוק, עומם או חודר, בד"כ ממוקם היטב ומתגבר בתנועה. הכאב לרוב קבוע ועלול להחמיר בלילות.

התגברות פתאומית של הכאב המוכר עלולה לרמוז על שבר פתולוגי באחת העצמות או בחוליות של עמוד השדרה עם שבר דחוס של החוליה. מצב זה מחייב ביצוע בדיקות הדמיה דחופות לצורך שלילה או אישור האבחנה והתערבות ניתוחית למקרה הצורך.

להחשיד למעורבות של המקלעת הברכאלית. גידול אופייני הוא Pancoast tumor בפסגת הריאה. כאבי ראש פתאומיים, לא ממוקדים, הם סימן למעורבות גרורתית של מערכת העצבים המרכזית. גרורות למוח גורמות לכאב נוציספטיבי בעיקרו, בעיקר ע"י גירוי מניגיאלי או דפנות כלי הדם המוחיים. כאבים אלה מגיבים טוב לטיפול בסטרואידים.

כאב איסכמי

כאב זה הוא אחד הכאבים החזקים ביותר והקשים ביותר לטיפול. הוא מתפתח עקב חסימה של כלי דם ע"י הגידול או כרישי דם, וכסיבוכ של טיפול בהקרנות. כתוצאה מחסימת ניקוז ורידי או לימפטי יתפתחו גודש ובצקת בגפה. הגפה תראה קרה, נפוחה וכואבת, במיוחד בתנועה.

תסמונות כאב נוירופתי בחולים אונקולוגיים

להציא מצבים של כאב בגלל לחץ על מבנים עצביים ע"י הגידול עצמו, רוב התסמונות של כאב נוירופתי בחולים אונקולוגיים הן ממקור יאטרוגני ומקורם במגוון פרוצדורות טיפוליות וניתוחיות¹⁰.

נוירופתיה פריפרית ופלקסופתיה נוירופתיה פריפרית ופלקסופתיה הן סיבוכים של טיפול בהקרנות וכימותרפיה.

טבלה 2. תסמונות של כאב נוירופתי עקב מלישת הגידול לסטרוקטורות עצביות

הקרנות במינון גבוה עלולות לגרום למיאלופתיה כואבת עם תכונות של כאב מרכזי. התסמונת השכיחה ביותר היא פלקסופתיה ברכאלית - Brachial plexopathy. הנזק העצבי יכול להיות ישיר או עקב חסימה של העורק התת-בריחי. פלקסופתיה כואבת, חריפה והפיכה יכולה להיגרם ע"י הקרנות בעוצמות גבוהות. נזק עצבי עקב Radiation fibrosis מתפתח חודשים אחרי הטיפול ומתאפיין בהפרעות תחושתיות כגון פרסטזיות ואבדן תחושה דרמטומלי, האופייני לפלקסוס. פלסופתיה לומבוסקרלית (Lumbosacral plexopathy) - שכיח אחרי הקרנות או טיפולי ברכיתרפיה בגידולי האגן. טיפולים כימותרפיים הם הסיבה העיקרית להופעה של נוירופתיה פריפרית. כאב שורף עם דיסאסטזיות ואלודיניה (Allodynia) בפיוור של גרב או כפפה הן מסימני ההיכר של התופעה. התרופות העיקריות הן מקבוצת Cisplatin-1 Vinca-alkaloid.

נוירופתיות ונוירלגיות פוסט-ניתוחיות

- כאבי פנטום וכאב בגרם (Phantom and stump pain):**

כאבי פנטום אופייניים לאחר כריתת גפה. הכאב יכול להמשיך שבועות או חודשים ובמקרים אחרים אף שנים. השכיחות גבוהה יותר ככל שהכאב לפני הניתוח היה חזק וממושך יותר. הכאב יכול להופיע בשלוש צורות: (א) דומה

לכאב שהיה לפני הניתוח. (ב) עם מאפיינים של כאב נוירופתי שורף. (ג) תפיסה לא נוחה של גפה מכווצת, מעוותת במנח מוזר. בניגוד לדעה הרווחת שכאבי פנטום מוגבלים לגפיים בלבד, כאבים אלה יכולים לקרות אחרי כריתת של איברים נוספים. כאב פנטום באזור פי הטבעת נפוץ בכ-15 אחוז מהחולים אחרי כריתת הרקטום וכאב פנטום נפוץ כ-15-30 אחוז מהנשים אחרי כריתת שד. בניגוד לכאב פנטום, כאב של גדם ממקם בד"כ בקצה הגרם ומקורו בנורומה של גדם העצב הקטוע. סימן Tinel חיובי והיעלמות הכאב לאחר הורקת חומרי הרדמה מקומיים עושים את האבחנה. כאב גדם שכיח בכ-20 אחוז מהחולים.

- תסמונת כאב לאחר ניתוחי צוואר (Post neck surgery syndrome):**

כאב צווארי ועורפי וכאב בחגורת הכתפיים והזרועות יכול לנבוע ממגוון פגיעות רקמתיות ובעצבים השונים באזור הצוואר. העצב האוריקולרי הגדול (Greater auricular nerve), עצבים עורפיים (Greater and lesser occipital nerves) והעצב העל-בריחי (Supraclavicular nerve) נפגעים לעיתים קרובות. הכאב משפיע על כ-50 אחוז מהחולים לאחר דיסקציה צווארית רדיקלית ויכול להמשיך שנים.

אחת הפגיעות האופייניות היא בעצב האקססורי הספינלי (Spinal accessory nerve) בניתוחים במשולש הצווארי האחורי או בביופסיה של בלוטות הלימפה. פגיעה בעצב זה תגרם לשיתוק של השריר Levator scapula וצניחה של השכמה ועקב כך לכליאה של העצב הסופרהסקפולרי (Suprascapular nerve) וכאב שמקורו לאזור השכמות.

חלק לא מבוטל מהחולים מתלוננים על כאבים בכתפיים ובזרועות עם הגבלה ניכרת בתפקוד.

- כאב לאחר כריתת שד (Post mastectomy syndrome):**

ככלל, ככל שהניתוח נרחב יותר ומערב כריתת של בלוטות לימפה בבית השחי, תסמונת הכאב מורגשת יותר והשכיחות גבוהה יותר. עד 72 אחוז מהנשים סובלות מכאב לאחר כריתת בלוטות לימפה. בחלק מהמקרים הכאב הוא בעל אופי נוירופתי מובהק, שורף, לוחץ, עם דיסאסטזיה ואלודיניה בבית השחי, החלק

TUMOR INFILTRATION OF NERVES, NERVE ROOTS AND PLEXUSES

Syndrome	Signs and Symptoms	Affected Nerves
Peripheral nerve	Constant burning pain with dysesthesias in an area of sensory loss. Radicular, often unilateral.	Peripheral
Nerve Root	Focal/radicular pain.	
	Dull aching pain radiating to the shoulders, posterior arm, and elbow	C7-T1 roots
	Pain referred to paraspinal region, iliac crest, or sacroiliac joint.	L1 roots
Plexus	Local pain with lancinating or other dysesthetic components referred to the retroauricular and nuchal areas, the shoulder, and the jaw.	Cervical
	Pain Depends on the site of involvement (C7-C8, T1 versus C5-C6). Focal weakness, atrophy, and sensory changes; diminished deep tendon reflexes; Horner's syndrome.	Brachial
	Low back pain, leg pain, leg weakness; numbness, parathesias; aching, pressure-like pain.	Lumbar

Table 3. Characteristics of Nociceptive and Neuropathic center pain

	Nociceptive Pain	Neuropathic Pain
Mechanism	Activation of nociceptors in skin, connective tissue, or bone (somatic pain) or viscera (visceral pain)	Peripheral or central neural structure injury caused by direct tumor infiltration or damage caused by treatment
Pathway	Normal pain pathway	Aberrant pain pathway
Quality of pain	Somatic: well-localized; sharp, aching or throbbing Visceral: poorly localized; cramping, squeezing	Burning, tingling, or shock-like (lancinating) Allodynia, Hyperalgesia
Responsiveness to therapy	Usually responds to opioids and/or adjuvants	Variable response to opioids and/or adjuvants

טבלה 3. מאפייני כאב נוציספטיבי מול כאב נוירופתי

של מאמר זה^{11,12,13}. התרופות הנמצאות בשימוש בטיפול בכאב סרטני נועדו לטפל בכל אחד מהמנגנונים המצוינים:

- תרופות נוגדות דלקת.
 - דיכוי שחרור נייורטרנסמיטורים אקסיטוריים בקצה הפרה-סינפטי.
 - הקטנת רגישות תאי העצב הפוסט-סינפטי לגירוי.
 - דיכוי הירי האקוטפי.
 - חסימה של NMDA receptors.
 - הגברה של פעילות אינהיבטורית בחוט השדרה ובמסילות הנירונים.
 - עקרון ה-Analgesic ladder - שהותווה ע"י ה-WHO בשנת 1986 ושוב ב-1996¹⁴.
- העיקרון מבוסס על שילוב של תרופות עם דגש

בכאבים לאחר תקופת שיפור אחרי ניתוחים אונקולוגיים, יכולה להחשיך לחזרה של הגידול או לפיזור גרורתי.

שיטות הטיפול בכאב אונקולוגי

טיפול תרופתי

עקרונות הטיפול התרופתי בחולה אונקולוגי מתבססים על שני עקרונות עיקריים.

הגישה המכניסטית המנגנונית-בחירת התרופות מבוססת על המנגנון הפתופיזיולוגי של הכאב ותגובות אינדיבידואליות של החולה לתרופות השונות.

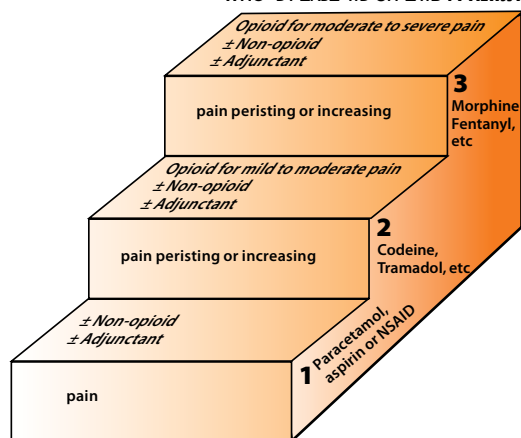
ניתן לחלק את הכאב לשתי קטגוריות עיקריות: -כאב נוציספטיבי וכאב נירופתי. הסבר על שני סוגים של כאבים אלה ניתן בחלק הקודם

הפנימי של הזרוע ודופן החזה. מקורו של כאב זה הוא פגיעה בעצב ה-Intercostobrachial. ניירומות וכאבים בצלקת הניתוחית הן סיבות נוספות לכאבים אחרי ניתוחי שד ומופיעות בשליש מהמנותחות. יש לזכור שב-15-30 אחוז מהנשים אחרי כריתת שד מתפתח כאב פנטום.

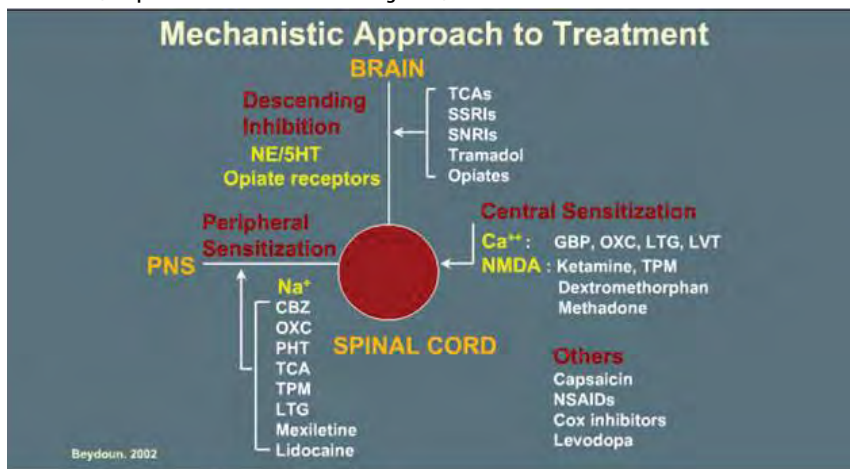
• **כאב לאחר טורקוטומיה (Post-thoracotomy pain):**

כאב בחזה שנה לאחר ניתוח מדווח בלמעלה מ-60 אחוז מהחולים. הכאב הוא תוצאה של נזק של העצבים הבין-צלעיים, כריתת צלעות ונזק לרקמות או חתך של העצבים הבין-צלעיים עם התפתחות ניירומות כואבות. הכאב חזק, אך משתפר לאחר מספר חודשים. יש לשים לב: חזרה או החמרה משמעותית

תמונה 4. סולם הטיפול בכאב לפי WHO

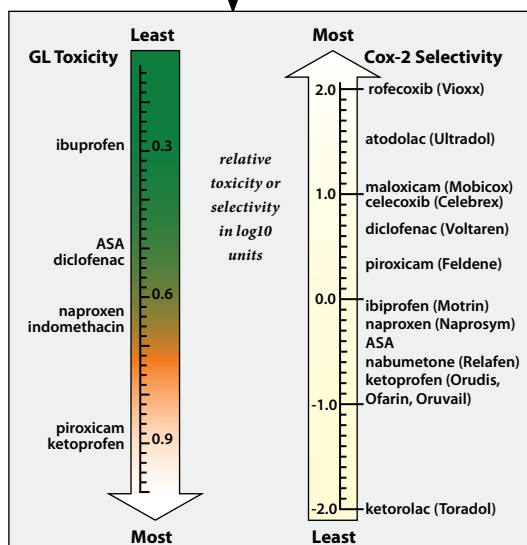


תמונה 3. תרופות לטיפול בכאב לפי הגישה המנגנונית. (Adapted from beudun: APS meeting 2002)



תמונה 5. אנדמי Cox-1 ו-Cox-2

תמונה 6. תופעות לוואי של NSAID's



על אופיואידים ותרופות נלוות בהתאם לדרגת הכאב.

חשוב לציין, ששילבי הטיפול מבוססים על עצמת הכאב המדווחת ולכן יש להתאים את התרופה בהתאם. למשל, אם הכאב המדווח הוא בדרגה חזקה (מעל 7 מתוך 10 בסולם המידה) ניתן להתחיל מיד עם השלב השלישי ולדלג על שלבים האחרים. עקרון נוסף שמודגש בסולם זה הוא שילוב של תרופות נלוות בכל שלב נתון, עיקרון המשקף ומשלב את הגישה המכניסית.

• משככי כאב לא אופיואידים ונוגדי דלקת לא-סטרואידים (Non-opioid analgesics and NSAID's):

ה-Paracetamol וה-Dipyrone (אקמול ואופטלגין) הן שתי תרופות ותיקות ויעילות ככאב קל עד בינוני.

פרהצטמול פועלת במערכת עצבים מרכזית ומעורבת כנראה בהפרעה ליצירת Nitric oxide. לרוב נסבלת היטב עם תופעות לוואי מועטות בלבד. יש לזכור עם זאת, שאקמול במינון של מעל 4 גרם ליום (2 גרם במבוגרים או עם בעיות כבד) עלול לגרום לפגיעה טוקסית חמורה ובלתי הפיכה בכבד. לכן יש להגביל מתן תרופות המכילות את הפרהצטמול כגון percocet עד למינון מירבי מקובל.

אופטלגין היא תרופה נוספת הפועלת במנגנון דומה לתרופות לא סטרואידיות ויעילה מאוד ככאב קל עד בינוני, במיוחד תוך שילוב עם אופיואידים. במינונים גבוהים ושימוש ממושך יכול לפגוע בכליות ולגרום לדיכוי מח-עצם.

• נוגדי דלקת לא-סטרואידים - NSAID's: זו היא קבוצה גדולה והטרואגית של חומרים שפועלים ע"י חסימת האנזים Cyclo-oxygenase ומונעים בכך הפיכה של חומצה אראכידונית לפרוסטגלנדינים. הואיל וחלק נכבד מהכאבים הסרטניים הם מסוג נוציספטיבי עם מרכיב דלקתי משמעותי, לתרופות לא-

סטרואידיות מקום חשוב בטיפול בכאבים אלה. כאבי עצמות וכאבים סומטיים מגיבים טוב למתן NSAID's.

קיימים שני סוגים של האנזים Cyclo-Cox-1: oxygenase ו-Cox-2. הראשון מיוצר באיברי הגוף ועוזר בוויסות זרימת הדם בריריות הקיבה, כליה, כבד ובתפקוד תקין של טסיות. השני מופיע בתהליכים דלקתיים בפריפריה ובמערכת העצבים המרכזית (תמונה 6,5).

לאחרונה, יש נטייה להשתמש בתרופות אשר חוסמות סלקטיבית את האנזים Cox-2, כדי להפחית את תופעות הלוואי הבלתי רצויות. התרופות הנפוצות היום הם אטופן, ארקוקסיה, סלקוקס (Etoricoxib, Etodolac, Celecoxib).

שכיחות תופעות הלוואי, בעיקר דימומים במערכת העיכול, נמוכה משמעותית עם תרופות אלה מאשר עם תרופות לא סלקטיביות.

הואיל וחלק נכבד מהכאבים הסרטניים הם מסוג נוציספטיבי עם מרכיב דלקתי משמעותי, לתרופות לא-סטרואידיות מקום חשוב בטיפול בכאבים אלה. Arcoxia במינון של 60-90 מ"ג ליום, Celcox במינון 100-200 מ"ג ו-Etopan במינון 400 מ"ג פעמיים או 600 מ"ג פעם ביום יעילות ככאב עצמות וכאבים סומטיים אחרים.

• אופיואידים: אופיואידים משתמשים במנגנונים טבעיים של הגוף לצורך פעילותם האנלגטית. מנגנוני דיכוי הכאב בגוף המוח משפיעים על אזור עיבוד הכאב דרך המסילות היורדות, ישירות ובאמצעות שחרור נור-אדרנלין וסרטונין בקרן אחורית בחוט השדרה. הליגנדים הטבעיים הם אנדורפינים, אנקלינים ודינורפיין.

קיימים שלוש סוגים מרכזיים של קולטנים לאפיואידים: μ , δ ו- κ . קישור של אופיואידים לקולטנים אלה גורם לדיכוי שחרור נייורונסמטרים אקסיטטוריים כמו Glutamate, Substance P מקצה העצב הפרה-

סינפטי ודיכוי הרפולריזציה בעצב הפוסט-סינפטי (תמונה 7).

אופיואידים טובים לטיפול בכל סוג של כאב, במיוחד לטיפול בכאבים בעלי עצמה חזקה. בניגוד ל-NSAID's, אין לאופיואידים רמת גג והשפעתם רבה יותר ככל שהמינון עולה. ההגבלה היחידה היא בהתפתחות תופעות הלוואי הבלתי רצויות.

בניגוד למה שהיה מקובל לחשוב עד לא מזמן, אופיואידים נמצאו יעילים לא רק בטיפול בכאב נוציספטיבי אלא בסוגים שונים של כאב נירופתי.

ניתן לחלק את התרופות האופיואידיות לשתי קטגוריות לפי עוצמתן:

אופיואידים חלשים - קודאין Dextropropoxyphene-1 (אלגולוזין, פרוקסול).

הקודאין פועל דרך מטבוליזם שלו למורפין, בעזרת האנזים CYP2D6 בכבד. רק 10 אחוז מהקודאין הופך למורפין ומכאן האפקטיביות הנמוכה שלו.

הרקסטרופורופקסיפן הוא תוצר סינתטי של מתדון עם זיקה נמוכה לקולטני μ והשפעה חלשה על קולטני NMDA ומידת היעילות דומה לזו של קודאין. במתן ממושך עלולה להיות השפעה טוקסית על מערכת העצבים המרכזית.

אופיואידים חזקים - מורפין (MIR, MCR), (MSP), הידרומורפון (hydromorphone), אוקסיקודון (Oxycontin, Oxycod syrup), פנטניל (Durogesic, Fenta), מתדון ובפרנורפיין שהוא אגוניסט חלקי.

אופן הטיפול באופיואידים^{19,20}:

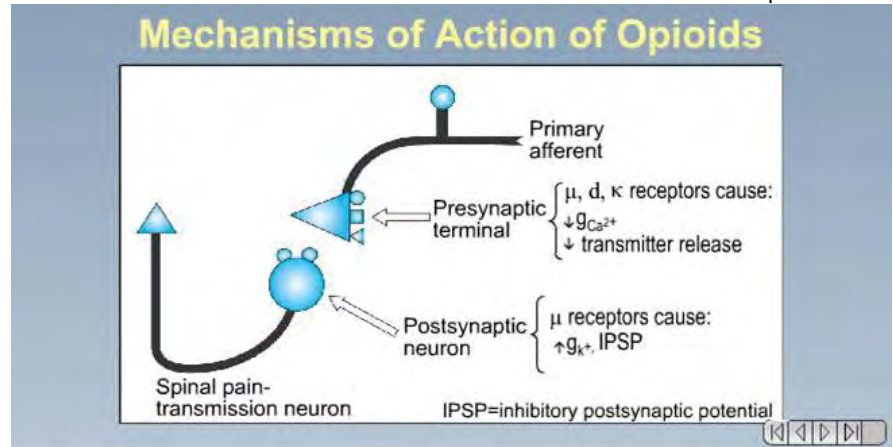
- לפי סולם WHO ובהתאם לעצמת הכאב.
- העדפת טיפול פומי, אך בחולים שאינם מסוגלים לכך יש להשתמש בשיטות נוספות, כמו מדבקות דורוגסיק, עירוי תת-עורי או תוך-וריד או הזלפה לחלל האפידורלי או הספינלי.

- סביב השעון, בפרקי זמן קבועים ולא לפי הצורך. המינון הקבוע הניתן למשך היממה, תפקידו לשמור על רמות אחידות של התרופה בדם ולמנוע תנודות חדות שיגרמו להופעה של כאבים חדים. יש לאפשר מינוני ביניים במקרים של כאב מתפרץ.

- ביצוע התאמת מינון לפי אפקט מקסימלי או עד למינון המקסימלי הנסבל עקב תופעות לוואי.

כאשר מתחילים טיפול באופיואידים צריך לדעת שהתגובה לטיפול, הן מבחינת האפקט האנלגטי והן מבחינת תופעות הלוואי היא מאוד אינדיבידואלית. בגלל פרופיל פרמקוקינטי

תמונה 7. מנגנון פעולה של אופיואידים.



טבלה 4. מינונים שווים ערך של אופיואידים

Codeine	200
Hydrocodone	40
Hydromorphone	7.5
Levorphanol	4
Meperidine	300
Methadone	20
Morphine	60
Oxycodone	30

TRANSDERMAL	
Fentanyl 25 µg-patch	Equianalgesic to 45-135 mg/day of oral morphine

טבלה 5. יחסי המרה ולבי צורות מתן שונות של מורפין

Oral	Intravenous	Epidural	Spinal
300mg	100mg	10mg	1mg

ופרמקודינמי שונה של התכשירים השונים, יש חולים שיגיבו טוב יותר לתרופה מסוימת מאשר לתרופה אחרת מאותו סוג.

לכן, כשמתגלה חוסר יעילות או ירידה באפקטיביות של טיפול, יש צורך להעלות את המינונים או להחליף לתרופה אחרת עם מינון אקוויאנלגטי. לאופיואידים שונים סבילות צולבת - Cross tolerance לא מלאה ולכן חלק מהחולים ייהנו יותר מאוסיקודון או מתדון מאשר ממורפין. שיטה זו נקראת Opioid rotation. מינונים שווים-ערך מובאים בטבלה 4. באופן מעשי, רצוי להתחיל בתכשירים בעלי השפעה מהירה ומשך השפעה קצר כמו MIR או Oxycod syrup. תרופות אלו ניתנות אחת ל-4 עד 6 שעות ובמינון האפקטיבי הנסבל ביותר. את סך הכמות היומית ניתן אחר כך להמיר בתרופות ארוכות טווח כמו MCR, Oxycontin, או מדבקות פנטניל.

אם יש צורך בטטרציה מהירה של התרופה, הדרך היעילה ביותר היא מתן תוך-וריד של מינונים קטנים של מורפין, 2-3 מ"ג כל 10 דקות עד להפוגת הכאב או הופעת טשטוש וישנוניות. את המנה הנדרשת להקלת הכאב בשיטה זו מכפילים ב-3 (יחס המרה מורדי לפומי) ומכפילים שוב ב-6 כדי לקבל את

תמונה 8. משאבה להזלפה ספימלית של מורפין



המינון היומי הסופי.

בחולים אשר הגיעו למינונים מקסימליים ופיתחו עם הזמן סבילות או תופעות לוואי בלתי נסבלות, הדרך היעילה ביותר היא הזלפה של מורפין ישירות לנוזל השדרה. צינורית המוחדרת לתוך החלל הספינלי, מתועלת בהמשך מתחת לעור ומתחברת ל-Port-a-cath ומיכל חיצוני המכיל את התרופה. אפשרות נוספת היא השתלה קבועה של משאבה מיוחדת עם מאגר תרופה הניתנת למילוי (תמונה 8).

השיטה מאפשרת אנלגזיה מצוינת תוך הפחתה ניכרת בכמות החומר והפחתה משמעותית עד להעלמות של תופעות לוואי כמו בחילות, הקאות, גרד וסדציה (טבלה 4).

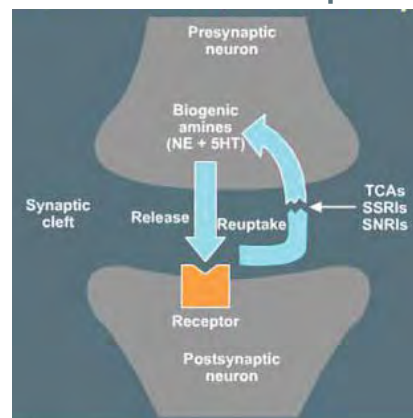
תופעות לוואי: התופעות השכיחות כוללות עצירות, ישנוניות, טשטוש והפרעות בריכוז והפחתת שכיחות הן בחילות והקאות, גרד, עצירת שתן וכאבי ראש. דיכוי נשימתי נדיר ביותר וכמעט לא מהווה נושא לחשש בטיפול בכאב סרטני. הכאב הוא האנטגוניסט הטוב ביותר לדיכוי נשימתי. לכן התאמת המינון על פי דרגת הכאב מבטלת למעשה חשש מבעיה זו.

תופעות נדירות יותר הן סימני רעילות במערכת העצבים המרכזית-Opioid induces neurotoxicity.

התופעה יכולה להתפתח לאחר שימוש ממושך ובמינונים גבוהים של אופיואידים. הסימנים הם: הפרעות קוגניטיביות, ערפול, הזיות, מיוקלונוס, פרכוסים והיפראלגזיה כוללת. המנגנון לתופעה זו אינו ברור דיו, אך תתכן מעורבות עם מערכות אנטי-אופיואידיות אקסיטטוריות במערכת העצבים המרכזית. סיבה נוספת היא היצרות של אחד המטבוליטים של מורפין-morphine-3-glucuronide, בעיקר בחולים עם תפקוד כלייתי ירוד.

תמונה 9. חסימת קליטה מחדש של נייורנסמיתורים אינהיביטורים נור-אדרנלין וסרוטונין במערכת העצבים המרכזית

Mechanism of Action of Antidepressants



• **טרמדול (Tramadol, Tramal):** טרמדול היא תרופה בעלת מנגנון פעולה משולב ומורכב. הוא בעל זיקה נמוכה מאוד לקולטני μ . למטבוליט שלו, M1 פעילות אנלגטית חזקה פי 2-4 וזיקה חזקה פי 200 לקולטני μ . טרמדול מונע קליטה מחדש - reuptake של נוראדרנלין וסרוטונין במערכת העצבים המרכזית ובחוט השדרה. מנגנון פעולה משולב זה מעניק לטרמדול השפעה אנלגטית בינונית. מינונים מקובלים נעים בין 50-100 מ"ג עד 4 פעמים ביום.

תרופות נלוות [Adjuvants]:

• **נוגדי דיכאון:** נוגדי דיכאון הם תרופות בחירה בטיפול בכאב בעל גוון נוירופתי. מנגנון הפעולה כולל עיכוב קליטה מחדש של נייורנסמיתורים אינהיביטורים נור-אדרנלין וסרוטונין במערכת העצבים המרכזית. השפעות נוספות של חלק מהתרופות בקבוצה זו הן חסימה חלקית של תעלות הנתרן ותעלות הסידן (תמונה 9).

• **נוגדי דיכאון טריציקליים (Tricyclic antidepressants)** כגון אלטרול ותרופות חדשות מסוג של SNRI (Duloxetine-Cymbalta) נמצאו יעילות מאוד בטיפול בתסמונות כאב נוירופתיות^{21,22,23}.

האפקט האנלגטי מושג במינון נמוך בהרבה מזה הנחוץ לטיפול בדיכאון. 25-150 מ"ג ליממה של אמיריפטילין (אלטרול) לטיפול בכאב, לעומת 150-300 מ"ג לטיפול בדיכאון. האפקט המרדים של תרופות אלה תורם לשיפור איכות השינה. ההשפעה האנטידיכאונת רצויה אף היא, שכן אחוז ניכר מהחולים עם כאב כרוני סרטני, סובלים מדיכאון.

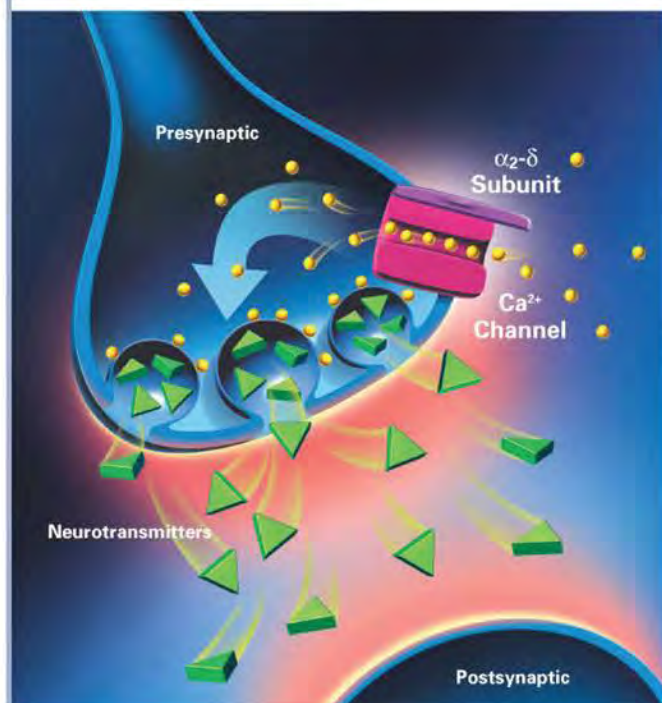
• **נוגדי כפיון - anticonvulsants:** תרופות נוגדות כפיון מפחיתות את הפעילות והירי האקסופי בעצב הפגוע ע"י חסימת תעלות נתון ומדכאות התפתחות של סנסיטיזציה מרכזית ע"י חסימת תעלות סידן Voltage dependent-Ca channels ועיכוב שחרור נייורנסמיתורים אקסיטטוריים (תמונה 10).

התרופה הידועה והוותיקה ביותר היא Carbamazepine או הטגרטול. תרופות נוספות הן Valproic acid, (דפלפט), Lamotrigine, (למיקטל), Topiramate (טופמקס).

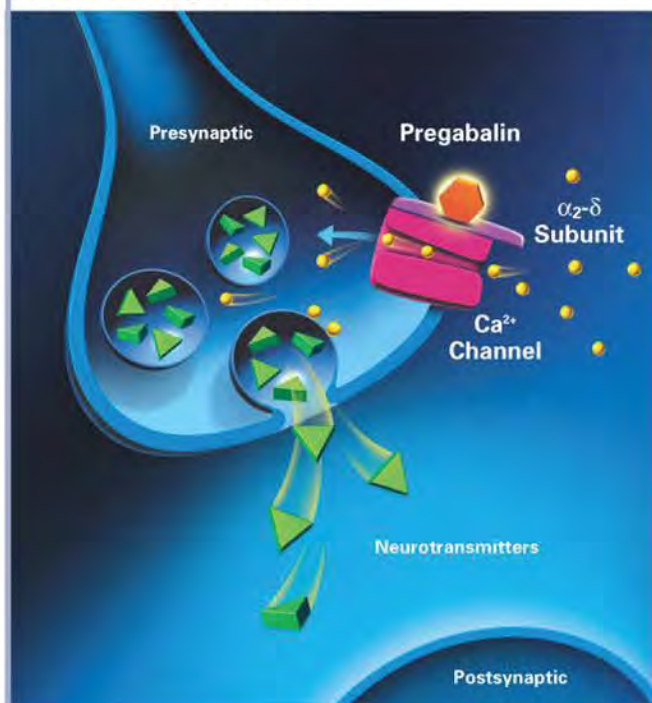
תרופות חדשות ופופולריות כיום הן Gabapentin (ניורונטין) וה-Pragabalin (ליריקה). התרופות נמצאו יעילות ובעלות פרופיל תופעות לוואי פחות וסביל הרבה יותר מאשר בתרופות האחרות מסוג זה.

אופן הטטרציה של ה-Gabapentin הוא איטי למשך 4-8 שבועות עם עליית מינון הדרגתית בין 600-3,600 מ"ג ליממה.

Hyperexcited Neuron¹



Modulation of Hyperexcited Neuron With Pregabalin¹



תמונה 10. מנגנון פעולה של נוגדי כפיון, חסימה של תעלות סידן ועיכוב שחרור נוירוטנסמיטור

האגן עם מעורבות עצבית. חסימת עצבים בין צלעיים יעילה בהקלת כאב ממקור פלאורלי, דופן בית-החזה או שברים בצלעות. לעיתים יש לבצע מספר חסמים חוזרים להשגת אפקט מתמשך. ההשפעה נוגדת הכאב יכולה להמשך 3-6 שבועות.

חסמים נוירוליטיים והרס עצבי מכוון - במצבים מסוימים אין מנוס מגרימת הרס של העצבים האחראים לתחושת הכאב. פעולות אלה דורשות מיומנות, ניסיון וידע רב באנטומיה של מערכת העצבים ומתבצעות ע"י מומחים לפעולות פולשניות במרפאות הכאב.

Celiac plexus neurolytic block - הדוגמה הנפוצה ביותר היא הרס של מקלעת הצליאק במקרים של כאבי בטן עזים על רקע סרטן בלבד, קיבה או כבד. הפעולה מתבצעת בהנחיית שיקוף או CT. דרך המחט המוחדרת למקלעת מזריקים אלכוהול או פנול (phenol 6%-10%), אשר גורמים להרס של העצבים במקלעת. האפקט האנלגטי הוא טוב ומשכו 2-3 חודשים. תופעות לוואי זמניות הן שלשולים וירידות בלחץ הדם. פגיעות קשות נדירות וכוללות פגיעה בשופכנים ופראפליגיה²⁸.

לטיפול בכאב משולב-נוציספטיבי ונוירופתי.

- סטרואידים:** סטרואידים ניתנים לחולים אונקולוגיים במגוון התוויות. עיקר השימוש הוא בגידולים וגוררות במערכת העצבים המרכזית ובגוררות החודרות לתעלת השדרה עם לחץ על חוט השדרה והדרדרות נוירולוגית. הם יעילים בהורדת הבצקת, אפקט אנטי-דלקתי וייצוב הממברנות של תאי העצב. סטרואידים נמצאים גם בשימוש במצבים של כאבי עצמות, שברים דחוסים של חוליות, גרורות לאגן ולכבד ולהקלת קוצר נשימה הנגרם ע"י גרורות בריאות.

שיטות פולשניות לטיפול בכאב אונקולוגי^{26,27}

חסמים עצביים: כאשר הכאב הוא בפיזור של עצב פריפרי או מקלעת עצבית, בעקבות פלישת הגידול לעצב או המקלעת, ניתן להשיג אלחוש טוב מאוד בעזרת חסם עצבי או מקלעתי. בדרך-כלל משתמשים בבופיבקאין וסטראיד עם השפעה מתמשכת - בופיבקאין ומתיל-פרדניזולון (Bupivacaine and depomedrol). חסם של ה-Brachial plexus ישרה אנלגזיה סבירה אצל חולי סרטן שד או ריאות שפלוש למקלעת. לחסמים של ה-Lumbar/sacral plexus תהיה השפעה דומה על כאבים מגידולי

הליריקה ניתנת לטטרציה מהירה יותר במינונים של 75-150 מ"ג פעמיים ביום. את ההשפעה האנלגטית ניתן לחוש כבר כעבור שבוע או שבועיים לאחר התחלת הטיפול²⁴.

השילוב בין תרופות נוגדי דיכאון לבין אופיאידים ו-NSAID's מחולל אפקט סינרגיטי. התוצאה המושגת ע"י שילוב של תרופות הפועלות במנגנונים שונים היא אדיטיבית, אפקטיבית יותר במניעת כאב מאפשרת להפחית את הדרושה לאופיאידים²⁵.

- נוגדי קולטני NMDA (NMDA receptor antagonists)** תיאורטית יכולות להיות שימושיות בכאב כרוני. חסימת קולטני NMDA יכולה לזכא או להפחית התפתחות הסנטיזציה המרכזית. התרופות הנמצאות כרגע בשימוש למטרה זו הן Ketamin וה-Dextromethorphan. יש דיווחים לשימוש בקטמין במינונים קטנים לטיפול בכאב נוירופתי. תרופות אלה מוגבלות בשימוש בגלל תופעות לוואי סרטיביות והנירופסיכיאטריות שלהן.

חשוב לזכור שלמתדון בנוסף להשפעה האוסיאידית יש השפעה חלשה נגד קולטני NMDA ולכן מתדון יכול להיות בחירה טובה

הספינוטלמיות - spinothalamic tract - המובילות את מידע התחושותי מחוט השדרה אל המוח, בין החוליות C1-C2 בעמ"ש הצווארי.

הפעולה מתבצעת ע"י החדרת מחט דקה מיוחדת לתוך החלק האחורי-צדדי של חוט השדרה תחת ברקת שיקוף וצריכה טרמית של המסילות בשיטת גלי רדיו-Radiofrequency. התוצאה היא היעלמות תחושת כאב, קור, חום, מגע ולחץ בצד הגוף הנגדי לביצוע ההרס. משך ההשפעה כשנה, אך תתכן הופעת תסמונת של כאב בצידו השני של הגוף - Mirror pain.

בגובה מותני או גבי הטיפול מבוצע בצורה באופן כירורגי דרך למינקטומיה פתוחה ובהדרגה כללית. הרס ממוקד יותר מתקבל ע"י פגיעה סלקטיבית בשורשים במוצאם מחוט השדרה - Rhizotomy. המתאימים לאזור הכאב באותו צד (תמונה 11).

לסיכום: חולה עם כאב אונקולוגי מהווה אתגר מיוחד לרופא המטפל. שימוש מושכל בתרופות ובטכניקות פולשניות יחד עם תמיכה פסיכולוגית וחברתית, טיפולים פיזיותרפיים ושיטות אלטרנטיביות מאפשרים היום לתת מענה הולם לרוב החולים הסובלים מכאב ממקור אונקולוגי.

ד"ר ארנולד שטיין, מומחה להרדמה וכאב, מנהל השירות לכאב במרכז הרפואי וולפסון, חולון

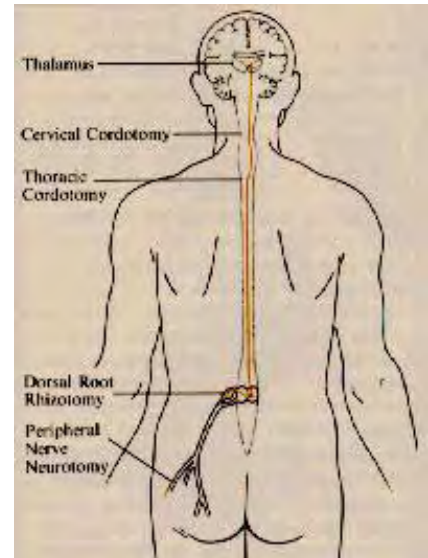
גם לשיתוק של השרירים המעוצבים ע"י אותו עצב. לכן יש לקחת בחשבון את כל ההשלכות הרצויות והלא רצויות לפני ביצוע חסמים נוירולטיים.

Intrathecal neurolysis - שיטה אפקטיבית נוספת, אך בעלת סיכון רב יותר, היא חסם נוירולטי אינטרה-תקלי. כאן החומר הנוירולטי מוזרק ישירות לחלל הספינלי לתוך חוט השדרה, כך שההרס שמתקבל הוא של חוט קטנה מאד של חומר לתוך הנוזל הספינלי בגובה הרצוי. התוצאה המתקבלת היא היעלמות תחושה, כולל הכאב, מתחת לגובה ההזרקה. הסיכון הגדול ביותר בשיטה זו הוא שיתוק מוטורי באותו צד ולעיתים אף פראפליגיה מלאה.

Gasserian ganglion neurolysis - הרס של גנגליון העצב הקרינאלי החמישי או הגנגליון הטריגמינלי, נעשה במצבים של כאבים עקשניים ובלתי נסבלים בפנים. הטכניקות המקובלות הן רדיופריקוואנסי אבולציה או Radiofrequency ablation של מוצא העצב או אחד מענפיו בבסיס הגולגולת.

Cordotomy/Rhizotomy - שיטה זו נועדה לטיפול בכאבים חד צידיים עקשניים, אשר לא מגיבים לטיפולם אחרים כגון מוזוליומה (Mesothelioma), כאבי גפיים עקב סרקומה או חדירת גידולים למקלעות עצביות (Pancoast tumor).

השיטה היא בעצם הרס של המסילות



תמונה 11. מיקומים של Cordotomy/ rhizotomy

Hypogastric plexus neurolytic block - באופן דומה ניתן לבצע חסם נוירולטי של המקלעת ההיפוגסטרי להקלת כאב נגידיים וגורור באגן.

Nerve or root neurolysis - הזרקת אלכוהול או פנול לצורך פגיעה סלקטיבית בעצב פריפרי או של שורשי העצבים יעילה מאוד אך במקרים אלה צריך לזכור שעצבים אלה הם מעורבים, עם מרכיב תחושותי ומוטורי. לכן פגיעה בעצב או בשורש העצב תגרום לא רק לאלחוש אלא

1. Caraceni A. Evaluation and assessment of cancer pain and cancer pain Treatment. Acta Anaesthesiol Scand 2001; 45: 1067-1075
2. Foley KM. Pain assessment and cancer pain syndromes. In: Doyle D, Hanks GW, MacDonald N, eds. Oxford Textbook of Palliative Medicine. 2nd edn. Oxford: Oxford University Press, 1998.
3. De Wit R, Huijter Abu-Saad H, Loonstra S, Zandbelt L, van Buuren A, van der Heijden K et al. Empirical comparison of commonly used measures to evaluate pain treatment in cancer patients with chronic pain. J Clin Oncol 1999; 17: 1280-1287
4. Foley KM. Management of cancer pain. In Cancer: Principles and Practice of Oncology, 5th ed, DeVita, VT, Hellman S, Rosenberg SA (Eds). Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997, pp 2807-2841
5. Mazanec et al. Pain in Advanced Cancer. Hospital Physician October 2001, 59-71.
6. David M. Cain, et al. Functional Interactions Between Tumor and Peripheral Nerve in a Model of Cancer Pain in the Mouse Pain Medicine 2 (1), 15-23
7. Gudarz Davar, MD Endothelin-1 and Metastatic Cancer Pain Pain Medicine 2 (1), 24-27
8. World Health Organization, Cancer pain relief, 2nd edition, with a guide to opioid availability. WHO, Geneva (1996).
9. Portenoy RK, Kanner RM. Pain management: theory and practice. In: Portenoy RK, Kanner RM, eds. Contemporary Neurology Series. Vol 48. Philadelphia, Pa: FA Davis; 1996:11:199-201;205-212.
10. Marchettini P et al: Iatrogenic painful neuropathic complications of surgery in Cancer. Acta Anaesthesiol Scand 2001; 45: 1090-1094
11. Kidd B.L. and Urban L.A. Mechanisms of inflammatory pain, British Journal of Anaesthesia 2001, 87, 3-11.
12. Bridges D. et al. Mechanisms of neuropathic pain, British Journal of Anaesthesia 2001, 87, 12-26.
13. Campbell J.N. Nerve lesions and generation of pain, Muscle Nerve 24: 1261-1273, 2001
14. WHO. Cancer pain relief. With a guide to opioid availability. 2nd edition, Geneva: World Health Organisation, 1996.
15. Eisenberg E, et al. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain. JAMA 2005;293(24):3043-52.
16. Dworkin R.H. et al. Advances in neuropathic pain, Archives in Neurology, 60, Nov 2003, 1523-1534
17. Watson CPN. et al. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: A randomized trial in post-herpetic neuralgia. Neurology, 1998, 50, 1837-1841.
18. Gimbel JS et al. Controlled release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: A randomized controlled trial. Neurology, 2003, 60, 927-934.
19. Breivik H. Opioids in cancer and chronic non-cancer pain therapy -indications and controversies. Acta Anaesthesiol Scand 2001; 45: 1059-1066
20. Mercadante S. Optimization of opioid therapy for preventing incident pain associated with bone metastases. J Pain Symptom Manage 2004;28(5):505-510.
21. McQuay HJ. Et al. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. Pain, 1996, 68, 217-227.
22. Finnerup ND et al. Pain 2005;118:289-305
23. Goldstein DJ et al. Pain 2005;116:109-118
24. Roy Freeman, MD The Treatment of Neuropathic Pain CNS Spectrums, Volume 10 -Number 9, 2005, 698-705.
25. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. N Engl J Med 2005;352(13):1324-34
26. Waldman S. and Winnie A. Interventional pain management, 2nd edition, W B Saunders.
27. Raj P.P. Textbook of Regional Anesthesia, Churchill Livingstone, 2002.
28. Sebastiano Mercadante et al. Celiac plexus block for pancreatic cancer pain: factors influencing pain, symptoms and quality of life. Journal of Pain and Symptom Management 2003, 26, 6, 1140 -1147.

שחזור שד לאחר כריתה

המודעות לצורך בשחזור השד כמו גם התפתחות הטכניקות הניתוחיות, הביאו להתבססותו כחלק מחבילת הטיפול בחולות סרטן השד

ד"ר דין עד-אכ

השד אינו איבר בעל תפקיד פונקציונלי בלבד. הוא נחשב כאחד מסמלי הנשיות והפריות עוד מימי קדם. למרות זאת, ניתן למצוא התייחסות מועטה בלבד לשחזור שד בספרות הרפואית והכירורגית עד שנות ה-70. כירורגיה רדיקלית והיעדר שיטות שחזור אמינות, גרמו לכך שחלק זה בטיפול בסרטן השד נדחק הצידה. בסוף שנות ה-70 ותחילת שנות ה-80 חל המפנה ההיסטורי: הטמעה של שיטות רדיקליות פחות לכריתת השד ובמקביל, התפתחות טכניקות משחזוריות.

Radovan תיאר ב-1979 את השימוש במוחזן רקמות, המהווה עד היום את הבסיס לשחזור שד אלופלסטי. Hartramf תיאר ב-1982 את השימוש בשרירי הרקטוס אבדומינלי עם רצועת עור רחבת לשחזור שד ה-TRAM, המהווה עד היום, בהתאמות שונות, את השחזור האוטולוגי השכיח ביותר. כיום, כמעט 30 שנה לאחר מכן, התבסס שחזור השד כחלק מ"חבילת הטיפול" בחולות סרטן השד, בטכניקות מתקדמות יותר הגורמות לתחלואה משנית נמוכה יותר, עם אפשרויות מגוונות לשחזור גם כריתות חלקיות של השד ובאמצעות ניתוחים בהם משולב גם הכירורג האונקולוגי (Oncoplastic surgery).

מדוע לשחזור? לכאורה שאלה בנאלית, אבל במשך שנים רבות היוותה שאלה זו מקור לחילוקי דעות בספרות הכירורגית האונקולוגית. היום ידוע, ששחזור השד משפר את ההתמודדות הנפשית עם סרטן השד (הקשורה לפרגנוזה של המחלה), את דימוי הגוף ואת התפקוד החברתי לאחר כריתת השד.

היום אנו יודעים לתזמן את שחזור השד כך שפגיעתו בתוכנית הטיפול האונקולוגית תהיה מזערית, אם בכלל, ולתמוך נפשית בחולות ומשפחותיהן.

למי מתאים שחזור השד? לכל חולה אשר חפצה בכך. הגמישות בשיטות הניתוחיות מאפשרת לנו להתאים את השיטה למנותחת, כולל נשים עם סרטן

השד במצב מתקדם.

למי לא מתאים שחזור השד? שאלה זו חשוכה מאוד בכל התייחסות לנושא. הניסיון הנצבר בתחום מוכיח שיש אוכלוסייה שלא תפיק תועלת משחזור השד. שחזור שד אינו פעולה אחת אלא תהליך שעשוי לכלול מספר רב של ניתוחים הנמשכים לאורך שנים ולעיתים מצריך טיפולי "תחזוקה" שוטפים. נשים שאינן מסוגלות להתמודד נפשית עם תהליך זה, שאינן תמיד קל, נשים ללא הבנה מספקת לתהליך או נשים מבוגרות מאוד (מעל גיל 75) אינן מועמדות אידיאליות לשחזור.

שחזור שד הוא, למעשה, מכלול של פעולות כירורגיות המטפלות במספר רב של בעיות הנובעות מכריתה חלקית או מלאה של השד. שחזור שד יכול להיות מידי, עם הכריתה או לאחר מכן. הוא יכול להיות חלקי או מלא, להיעשות בשלבים וכו'. ב"חבילת שחזור השד" מונים גם את הניתוחים שאנו מבצעים לשד הבריא כדי להשיג סימטריה מידידת עם השד המשוחזר (ניתוחים כגון הרמת, הקטנת או הגדלת השד השני).

טכניקות שחזור

את הטכניקות המקובלות היום לשחזור שד ניתן לחלק לשתי קבוצות עיקריות:

שחזור אלופלסטי: שימוש בתותבות לצורך השגת הנפח והצורה החסרים.

שחזור אוטולוגי: שימוש ברקמות עצמוניות לצורך השגת הנפח והצורה החסרים.

שחזור אלופלסטי

השחזור האלופלסטי מתבסס על הכנסת תותבת, העשויה כיום לרוב מסיליקון ג'ל צמיג במעטפת סיליקון קשיחה למחצה, לחלל שנוצר על ידי מתיחת העור באמצעות מוחזן רקמות או, במקרים של שרירים קטנים מאוד, באמצעות סכין המנתחים בניתוח. שחזורים אלופלסטיים הם הנפוצים ביותר כיום בעיקר עקב פשטותם הטכנית, זמן

ההתאוששות הקצר שלאחר ביצועם והעובדה שלא מדובר באיזור תורם אחר בגוף אשר ייפגע משחזור השד. התוצאות האסתטיות יכולות להיות מצוינות, במיוחד בשחזורים דו צדדיים הנפוצים יותר במקרים של סרטן שד ממקור גנטי (BRCA) (ראו תמונה 1 - שחזור שד אלופלסטי דו צדדי). כיום יש מגוון רחב של תותבות בצורות שונות, במרקמים ובמידת צמיגות משתנה לפי הצורך הקליני. חסרונות השחזור האלופלסטי אינם מעטים, וכוללים:

- הופעת קופסית קשיחה של רקמת חיבור, תופעה היכולה להופיע שנים לאחר השחזור ולגרום לעיוותים בצורת השד ולכאבים קשים.
 - דלף או קרע של התותבת, היכול להיווצר כבר לאחר 8-10 שנים ומחייב את החלפת התותבת.
 - תוצאות אסתטיות ירודות בנשים כבדות משקל.
 - עמידות מופחתת לקרינה וזיהומים.
- מחקרים שנעשו על מיליוני נשים לא הראו שכיחות יתר של מחלות רקמת החיבור, סרטן השד או מחלות אחרות באוכלוסייה שעברה השתלת תותבות סיליקון בהשוואה לאוכלוסייה מקבילה שלא עברה השתלה זו, אך תוארו מקרים מועטים של נזקים גופניים כתוצאה מהצטברות סיליקון בבלוטות הלימפה האזוריות.

בשנים האחרונות, משתמשים בסיליקון צמיגי מאוד להשתלה (Cohesive gel) אשר גם קריעה של תותבת לא תביא לדליפתו מחוץ לאזור השד.

שחזור אוטולוגי

השחזור האוטולוגי כולל מגוון גדול של פעולות בהן משתמשים ברקמות מהגוף, לצורך יצירת שד חדש. במידה ומדובר בשד גדול העובר כריתה חלקית, ניתן להקטינו בצורה מתוכננת ועל ידי כך להשיג שד אסתטי וקטן יותר, ללא שימוש בתותבות או ברקמות מחוץ לשד. ברוב המקרים בהם משחזרים כריתה מלאה, נאלצים להשיג רקמה מחוץ לשד כדי לשחזור לנפח משמעותי.



Picture 1. bilateral alloplastic reconstruction



Picture 2. left lat dorsi reconstruction



Picture 3. SIEP reconstruction

בריקה גופנית תכלול לא רק את החזה אלא גם אזורים תורמים פוטנציאליים. החלטה משותפת תוך כדי תיאום ציפיות היא המפתח להצלחה בשחזור.

ד"ר דין עד-אל, מנהל מערך כיורוגיה פלסטית וכוויות, מרכזים רפואיים רבין ושניידר, פתח תקוה

..... רשימת מקורות

1. Ad-El DD, Arieli D, Neuman A, Wexler MR, Eldad A: Breast reconstruction; where are we heading to? Harefuia 141(98) pp. 695-8, 2002.
2. Spear SL, Spittler CJ: Breast reconstruction with implants and expanders. PRS 107(1) pp. 177-187, 2001
3. Elliott LF: Breast reconstruction – free flap techniques. Grabb & Smith Plastic Surgery, 6th edition, pp. 648-656. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2007.

(ראו תמונה 3 – ניתוח SIEP).
החסרונות העיקריים בשיטות אלו הם המיומנות הנדרשת וכמו כן עקומת הלמידה הארוכה יחסית. ניתוחים אלו ארוכים משמעותית מהניתוחים האוטולוגיים האחרים ומתבצעים במרכזים רפואיים גדולים בדרך כלל.

באיזו שיטה לבחור?

אין תחליף לייעוץ פרטני, רצוי במסגרת מרפאה ייעודית לאישה הנמצאת לפני כריתת שד או אחריה והמעוניינת בשחזור. במהלך הייעוץ ישקלו כל הגורמים הרלבנטיים, כולל הטיפולים האונקולוגיים המתוכננים והזמן המתוכנן להם, מצבה הגופני הכללי של המטופלת ופרק הזמן שהיא יכולה להקדיש לניתוחים ופעולות נוספות, כולל מרווחי הזמן בין טיפול לטיפול.

שחזור אוטולוגי נפוץ במיוחד בנשים שעברו טיפול הקרנטי. בנשים אלה, אפשרויות השימוש במותחני רקמות ובתוחות סיליקון הוא מוגבל. לשחזור שד אוטולוגי יתרונות רבים בעמידות לאורך שנים רבות וב"הזדקנות" טבעית לאורך זמן. שחזור שד אוטולוגי מיידי לאחר כריתה משמרת עור של השד משיג, לדעתי, את התוצאה הטובה ביותר לאורך שנים מכל שיטות השחזור.

חסרונות השחזורים האוטולוגיים ברורים מאוד:
• ניתוחים ארוכים הכרוכים בתקופת החלמה שיכולה להיות ממושכת.

• שכחות יותר גבוהה של סיבוכים לאחר ניתוח, אשר יכולה לגרום להפרעה בהתחלת הטיפולים האונקולוגיים.

• פגיעה משתנה באזור תורם.
האזורים התורמים העיקריים הם:

• אזור הבטן התחתונה. תורם לניתוחי TRAM השונים.

• אזור הגב התורם של שריר הלטיסימוס ושל העור המוזן על ידי כלי דם היוצאים מה- Thoracodorsal root (ראו תמונה 2 – שחזור שד עם שריר הלטיסימוס).

• אזור העכוז המתבסס על כלי דם היוצאים מה- Glutal vessels.

בחירת הטכניקה היא החלטה הנעשית במשותף על ידי החולה והמנתח תוך בחינת מצבה הגופני והנפשי.

ניתן להשתמש בשתי הטכניקות שצוינו גם במקרים של חסרים חלקיים. אם הדבר נעשה במקביל לכריתה, אזי מדובר בכירורגיה "אונקופלסטית".

בעשורים האחרונים חלה התפתחות משמעותית בטכניקות הניתוחיות במטרה להפחית את הפגיעה באזור התורם: עם התפתחות המיקרו-כירורגיה בשנות ה-80, החלו בניתוחי Free TRAM המתבססים על לקיחת חלק תחתון של שריר הרקטוס המוזן על ידי ה-DIEP והשקת כלי הדם לכלי דם בבית החזה. בסוף שנות התשעים החלו להופיע תיאורים של שימוש במתלי Perforator לשחזור השד. ניתוחים אלה מבוססים על יצירת השד מעור ושומן תת-עורי, המוזנים באמצעות כלי דם בדידים שעוברים דיסקציה עד למצאם מכלי דם יותר גדול. לניתוחים אלה יתרון תיאורטי משמעותי בכך שאף שריר או פסיה לא נפגעים באופן משמעותי ולפיכך ההחלמה מהם קלה יותר והסיבוכים הנלווים פחותים.

שיטות אלו, הן הבסיס לניתוחים הנקראים לפי כלי הדם המעורב בהם, כמו (Deep inferior epigastric artery perforator) DIEP (Superficial inferior epigastric perforator) SIEP (Superior gluteal perforator) SGAP ואחרים.

ים של מידע

ארגון AROME מאגד את מדינות הים התיכון ופועל ליצירת שיתוף הידע, הנסיון ופרוטוקולי הטיפול בחולי סרטן. על הארגון ומטרותיו

שרה אבו גאנם

ארגון AROME - הארגון לרדיותרפיה ואונקולוגיה של איזור הים התיכון (AROME = Association of the Radiotherapy and Oncology of the Mediterranean area) הוקם באופן רשמי בחודש יולי 2006, במטרה לקדם את הידע בענף האונקולוגיה. הארגון, שמרכזו בפרס, מייצג יוזמה של ארצות אגן הים התיכון להתארגנות ופעילות משותפת, לא רק ברמה החברתית והתרבותית, אלא גם ברמת המחקר והטיפול בחולים אונקולוגיים. הארצות החברות בו הן איטליה, אלבניה, אלג'יריה, הרשות הפלסטינית, טוניס, יוון, ישראל, לבנון, לוב, מונטנגרו, מונקו, מקדוניה, מצרים, מרוקו, סוריה, ספרד, סרביה, פורטוגל, צרפת וקרואטיה. הארגון הים תיכוני מאגד אונקולוגים, רדיולוגים, מנתחים, חוקרים ואחרים, העוסקים בתחום האונקולוגיה מתחום הרפואה והפארא-רפואה. מטרותיו: (1) קידום ותמיכה בטיפול ובמחקר האונקולוגי באזור הים התיכון בכל האמצעים האפשריים (2) הכשרת חוקרים ורופאים ואחרים, העוסקים בענפים הרפואיים והפארא-רפואיים, ועידוד תוכנית חילופין בין המרכזים הרפואיים והמדעיים באזור הים התיכון (3) ארגון מפגשים מדעיים, קורסים וסמינרים בין מדינות האזור ובנוסף שיתוף פעולה בפרסום והפצת מידע לעוסקים ברפואה ולציבור הכללי, על ידי כתיבת ספרים, מאמרים, עלונים, וסרטי וידאו בנושא האונקולוגיה (4) קידום שיפור הטיפול וההערכה של מטופלים החולים בסרטן (5) שיתוף פעולה עם מומחים אחרים בתחום האונקולוגיה.

מבנה הארגון והחברים בו

בארגון נוטלים חלק חברים מן המניין וחברי כבוד. החברים מן המניין עוסקים במקצועות הרפואה ומדעי הבסיס, חלקם חוקרים, אחרים

מטפלים בחולים אונקולוגיים. הם נבחרים בהצבעת רוב במפגש השנתי של הארגון. חברי הכבוד נבחרים בדומה לחברים מן המניין, אך מספקים, בנוסף, שירותים מיוחדים לארגון. על פי נוהלי הארגון, חבר כבוד לא יהיה בעל חובות או זכויות מיוחדות בהשוואה לחבר מן המניין, אך חברות הכבוד מזכה אותו בנוכחות במפגשים השנתיים הכלליים ובמפגשי הוועד המנהל.

הוועד המנהל עומד בראש הארגון וכולל 6 חברים, אשר נבחרים בכנס השנתי הכללי בהצבעת רוב. חברי הוועד המנהל נבחרים לתקופת כהונה של 6 שנים, אך מועמדותם עולה להצבעה מדי שנתיים, להארכת כהונה. כל חבר רגיל בארגון אשר שילם את דמי החברות זכאי להצביע לבחירת הוועד המנהל. חברי הוועד המנהל כוללים את הנשיא וסגן הנשיא, הגזבר ועוזר הגזבר והמזכיר וסגן מזכיר הארגון.

חברי הוועדה המדעית וחברי הכבוד של הארגון נבחרים על ידי הוועד המנהל של הארגון. בסמכות הוועדה המדעית לייצג, אך לא לבצע. בקרב חברי הוועדה המדעית קיים ייצוג לכל המדינות הים תיכוניות החברות בארגון, על בסיס של שני חברים לכל מדינה. נשיא הוועדה המדעית נבחר ע"י הוועד המנהל לתקופת כהונה של שנתיים.

מקורות המימון של הארגון הינם דמי החברות השנתיים, תרומות וסכסוד של ארגונים ציבוריים וחברות ציבוריות ופרטיות והכנסות מאספקת שירותים אשר תואמים את מטרות הארגון, כולל מענקי מחקר.

מטרות

לדברי נשיא הארגון הנוכחי, פרופ' זיד בלקסמי, ארגון AROME שונה מארגונים אחרים. "אין אנו רוצים ליצור כינוס שנתי חדש בנושא אונקולוגיה במתכונת הקיימת של הרצאות,

אלא לאמץ שיטת עבודה חדשה ולקיים כנסים שנתיים של הוועדות המדעיות של הארגון. בצורה זו אפשר יהיה לדון במקרים אמיתיים, הלקוחים מעבודתנו היומיומית". פרופ' בלקסמי מוסיף: "אנו שואפים כי במסגרת הפגישות השנתיות של הארגון יתאפשר למומחים בתחום לשתף, לחלוק ולהשוות דעות בנושאי מחקר, ניהול וטיפול בחולים אונקולוגיים. כל הדיונים המתקיימים במסגרת כינוסי הארגון מסתמכים על המקובל בספרות המדעית, אך המיוחד בכינוסי ארגון זה הוא השיתוף בידע הנצבר בניסיון הקליני והאסטרטגיות שפותחו בקרב המדינות החברות בארגון. למעשה, השאלות שעולות על הפרק, הן האם קיים הבדל מבחינת אסטרטגיות הטיפול באותה המחלה ואם כן, מדוע; האם הדבר נובע מזמיונות בלתי שווה של ציוד ותרופות או בגלל הבדלים ברמה הטכנית והכלכלית וכן הלאה. על ידי מתן מענה לשאלות אלו, לא רק נכיר אחד את השני, אלא גם נוכל ליצור מאגר נתונים משותף. בשלב הבא, נפעל לטוויית רשת יעילה של מומחים המוכנים לשתף פעולה בתוכניות הכשרה מעשיות בתחומים השונים של האונקולוגיה. המשימה העומדת בפנינו, אם כך, היא ארגון ותכנון פעילויות מדעיות בכנסים, אך גם תמיכה בקידום שיטות כירורגיות, רדיותרפיה וברכיתרפיה וכמובן קידום בברכה של שיטות טיפול חדשות באונקולוגיה".

כנסים

עד כה, קיים ארגון AROME שני כינוסים שנתיים. הכינוס הראשון התקיים בנאפולי שבאיטליה בשנת 2006 ועסק בנושאים אפידימיולוגיים הקשורים בשיעורי ההיארעות של מחלות הסרטן השונות בארצות הים התיכון. לדברי פרופ' בלקסמי, "מטרת הכינוס הראשון הייתה ליצור מכנה משותף ופלטפורמת עבודה משותפת. הבחירה בנאפולי



כנסים מסביב לעולם

18 דצמבר

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

21-20 דצמבר

5th IMSF France-Vietnam Radiological Meeting
הו צ'י מין, ויאטנאם
thdao75@gmail.com

13-12 בינואר

CBI's 2nd Annual Forum on Oncology Commercialization Strateg
פילדלפיה, פנסילבניה, ארה"ב
cbireg@cbinet.com

17-14 בינואר

**6th Annual Mayo Hematology 2009: A Practical Update for Clinicians-
 Translating Today's Clinical Excellence into Tomorrow's Cure**
פניקס, אריזונה, ארה"ב
cme@mayo.edu

17 בינואר

**Hematology Highlights: News from the 50th Annual
 Hematology Meeting**
ניו יורק, ניו יורק, ארה"ב
meetings@imedex.com

20-19 בינואר

2nd Oncology Biomarkers
מיאמי, פלורידה, ארה"ב
jason.yi@gtcbo.com

24-23 בינואר

5th European Congress: Perspectives in Gynecologic Oncology
ניס, צרפת
meetings@imedex.com

24 בינואר

Hematology Highlights: News from the 50th Annual Hematology Meeting
שיקגו, אילינוי, ארה"ב
meetings@imedex.com

30-25 בינואר

**Keystone Symposia: Emerging Themes in Tumor Suppressors: Function
 and Clinical Implications in the Post-Genomic Era (B1)**
טאוס, ניו מקסיקו, ארה"ב
info@keystonesymposia.org

כמקום לכינוס הראשון היא סימלית מבחינת היסטוריה וחילופי תרבויות. נאפולי מסמלת את המאפיינים הים תיכוניים, המשלבים מסורת של גאוה ואתגר.

הכינוס השני של הארגון התקיים בשנת 2007 באיסטנבול שבטורקיה ועסק בבניית קווים מנחים לטיפול בחולים האונקולוגיים בארצות הים תיכוניות ובשאיפה לנסח קו טיפול משותף רשמי של AROME. לדברי פרופ' בלקסמי, "יישום קווים מנחים לטיפול הוא דבר בעל חשיבות רבה ביותר לגבי איכות הטיפול ושרידות החולים. ברור, כי קיים קושי רב ביישום קווים מנחים בינלאומיים, זאת בשל ההבדלים הקיימים בין הארצות מבחינת טיפול רפואי, אמצעים כלכליים, רקע תרבותי וחברתי וכדומה. המטרה שלנו היא לחתור לכך שארגון AROME יהווה רשת לשיתוף פעולה רב-תחומי להכשרה, קידום ושיפור השירות הרפואי והתוכניות הרפואיות באזור הים התיכון".

ב-30 בנובמבר, התקיים כינוס AROME השלישי במונטנגרו שהתמקד במחקר הקליני באזור הים התיכון. לדברי פרופ' בלקסמי, "הצבנו לעצמנו שלוש מטרות בכינוס זה: הראשונה, להכין רשימת מצאי של כל המוסדות אשר נכון להיום מבצעים מחקר קליני ו/או ביולוגי בקרב מדינות המזרח התיכון, כולל פירוט נושאי המחקר אשר מבוצעים במדינות החברות בארגון. המטרה השנייה, איסוף וגיבוש רעיונות לניסויים קליניים או מחקרים ביולוגיים הקשורים במיוחד למחלות האונקולוגיות. המטרה השלישית, לבחור 3-4 רעיונות למחקרים אשר יקודמו בעזרת AROME לשלב של חיפוש אחר תמיכה כלכלית של תעשיית התרופות". עוד מוסיף פרופ' בלקסמי כי "במסגרת הכינוס השלישי של הארגון, דנו בנושאים ב-5 קבוצות עבודה: סרטן שד וצוואר הרחם, סרטן ראש וצוואר, סרטן ריאה, מחלות סרטן אורולוגיות ומחלות סרטן במערכת העיכול". בהזדמנות זו, הוא פונה לסטודנטים ולמומחים בתחום מכל אזור הים התיכון להצטרף לארגון ולקחת חלק בפעילות המגשרת בין שירותי רפואה ואנשים. לא מכבר התקיים בקריה הרפואית רמב"ם, חיפה, קורס בנושא טיפול תומך וטיפול בכאב בחולי סרטן, אותו העביר צוות הטיפול התומך של המערך האונקולוגי לקבוצת משתלמים שהגיעה מאלבניה, בתמיכת ארגון AROME, במסגרת תכנית PARADISE, המיועדת להכשרת צוותים בנושא הטיפול התומך בחולי סרטן.

<http://www.aromecancer.org>

טיפול הורמוני חליפי וסרטן - עדכון 2008

סקירת פרסומים אודות הקשר בין מתן הורמונים והתפתחות סרטן

פרופ' אמנון בוז'ניסקי

גורמי סיכון לסרטן השד קשורים ברובם לחשיפה מתמשכת לאסטרוגן. לדוגמא: הגידול שכיח בנשים פי 100 מאשר בגברים, גיל וסת ראשון מוקדם וגיל מנופאוזה מאוחר כרוכים בסיכון מוגבר (סיכון יחסי 1.2-1.4), כריתת השחלות בגיל צעיר מ-40 מפחיתה הסיכון באופן משמעותי, מרבית גידולי השד מכילים רצפטורים לאסטרוגן ופרוגסטרון.

מחקרים בחיות מעבדה הדגימו כי אסטרוגן או המטבוליטים הקטחולים שלו הם קרצינוגנים ברקמות שונות כגון כליות, כבד, רחם ובלוטות השד. תוארו שני מסלולים עיקריים היכולים להסביר את מנגנון הפעולה הקרצינוגני של אסטרוגן. המסלול האחד מטבולי. בחולדות, עכברים, אוגרים וגם בני-אדם האסטרוגן (אסטרוגן ואסטרדיול) עובר קטליזה באמצעות ציטוכרום p-450 לשני מטבוליטים (2-hydroxycatechol estrogen ו-4-hydroxycatechol Estrogen). שני מטבוליטים אלו הופכים ל-estrogen3-quinone, אשר יכול ליצור התקשרויות בלתי יציבות עם אדין וגואנין במולקולת ה-DNA. התקשרויות אלו מביאות לנזק

אחת הסיבות העיקריות לרתיעת נשים (ואף רופאים) מטיפול הורמוני בגיל המעבר היא החשש מהופעת סרטן כתוצאה מהטיפול. אבן הגף העיקרית של הטיפול היא הקשר האפשרי לעלייה בסיכון לסרטן השד. חששות אלה נובעים בחלקם מעובדות ביולוגיות ודיווחים קליניים/אפידמיולוגיים ובחלקם מדיסאינפורמציה ואמונות בלתי מבוססות מבחינה עובדתית. בפרק זה, נתאר את הרקע הביולוגי לקשר האפשרי בין הורמוני המין וגידולים ממאירים ואת הנתונים העדכניים לגבי המשמעות הקלינית של הפרסומים הרבים בנושא.

הרקע התיאורטי-ביולוגי

קיים קשר בין רמות גבוהות של הורמוני המין, בעיקר אסטרוגן ושכיחות גידולים סרטניים, בעיקר סרטן השד. ישנם מספר גידולים סרטניים בנשים שנמצאו קשורים לשינויים בהורמוני המין. העיקריים שבהם: סרטן השד, סרטן הרחם וצוואר-הרחם, סרטן השחלות וסרטן המעי הגס. הקשר המובהק ביותר הוא לסרטן רירית הרחם וסרטן השד.

ב-DNA ולמוטציות שבחלקן סרטניות. קיימות גם עדויות לקשר בין הסיכון לסרטן השד פולימורפיזם בקידוד הגנים האנזימטיים המשתתפים בסיתוז ובמטבוליזם של אסטרוגן. המסלול השני המסביר את קרצינוגניות האסטרוגן הוא המסלול הרצפטורי (גנומי ובלתי-גנומי). הקומפלס אסטרוגן-רצפטור מתקשר לאלמנט התואם ב-DNA ומביא לשינוי בביטוי הגנטי הגורם לשגשוג יתר של התא (פרוליפרציה) ולדיכוי תהליך האפופטוזיס (מוות מבוקר של התא).

בעוד שקיים מידע בסיסי רב על מגוון הפעולה של אסטרוגן בהקשר למוטציות ממאירות, הרי שהידע לגבי הפרוגסטרוגן מועט ואף מבלבל. באשר לגירוי הרחם (בעיקר רירית הרחם), אין ספק כי הפרוגסטרוגן הוא בעל אפקט מגן. חשיפה לפרוגסטרוגן, אנדוגני או אקסוגני, כרוכה בהפחתת ריכוז קולטני האסטרוגן, עצירת תהליך השגשוג והפחתת מספר המיטוזות באפיתל הבלוטי שברירית הרחם. תהליכים אלה מורידים את הסיכוי למוטציות סרטניות ואכן, כפי שיצוין בהמשך, תוספת פרוגסטרוגן לטיפול אסטרוגני מגנה מפני התפתחות שינויים טרום-סרטניים וסרטניים ברחם. השפעת הפרוגסטרוגן ברקמת השד מורכבת יותר. השלב הלטאלי של מחזור הווסת, בו רמות הפרוגסטרוגן גבוהות, הוא גם השלב בו מתרחשת פרוליפרציה של רקמת השד. בעוד שחשיפה לרמות אנדוגניות ממושכות של פרוגסטרוגן (כמו הריון) נמצאה כרוכה בסיכון נמוך לסרטן השד, הרי שתוספת פרוגסטרוגן לאסטרוגן בטיפול הורמוני כרוכה בעליית הסיכון לסרטן בשד. הנושא יידון בהמשך.

המידע הקליני

המחקר הבסיסי ברמת התא והרקמה חשוב להבנת תהליכים פיסיולוגיים ופתולוגיים ולניבוי ההשפעה של טיפול תרופתי. למרות זאת, כמו בתחומים רבים אחרים ברפואה, קיים פער בין המידע הבסיסי לגבי השפעת ההורמונים על גידולים סרטניים לבין המידע הקליני המתקבל ממחקרים קליניים ואפידמיולוגיים. להלן סקירה מקוצרת של המידע העדכני לגבי ההשפעה הקלינית של הטיפול ההורמוני החליפי על התפתחות גידולים סרטניים בנשים.

סרטן רירית הרחם

האפקט המרכזי של אסטרוגן הוא פרוליפרציה (שגשוג) של תאי האפיתל הבלוטי ברירית

הרחם. חשיפת רירית רחם בשגשוג לפרוגסטרוגן גורמת להפסקת תהליך השגשוג, לירידה בריכוז קולטני האסטרוגן ולהעברת בלוטות הרירית למצב הפרשה. חשיפה ממושכת לאסטרוגן ללא פרוגסטרוגן גורמת לעלייה במספר התאים במיטוזות, לעלייה בסיכוי למוטציות דה-נובו בגרעיני התאים ובכך לעלייה בסיכון לשינוי סרטני.

כבר מאמצע שנות השבעים, ידוע כי טיפול הורמוני באסטרוגן בלבד מעלה את הסיכון לסרטן רירית הרחם. העלייה בסיכון תלויה במינון ובמשך הטיפול (הוכחה לקשר סיבתי בין הטיפול לתוצאה). בשנים שאחר כך, בעיקר בשנות השמונים, הסתבר כי תוספת פרוגסטרוגן (מסוגים שונים) באופן מחזורי או רציף מונעת במידה רבה את האפקט השגשוגי של אסטרוגן והטיפול המשולב אינו כרוך בעלייה בסיכון לסרטן רירית הרחם. ישנם אף דיווחים על ירידה בסיכון (עד כדי סיכון יחסי 0.8). הפרוגנוזה של סרטן רירית הרחם שמופיע במהלך טיפול אסטרוגני טובה לעין ערוך מזו של סרטן רירית הרחם שמופיע ספונטאנית (תמותה של 1:10,000 לעומת 1:400). לאור האמור לעיל, מקובל כי אין מניעה לטיפול הורמוני משולב לנשים אחרי טיפול בסרטן רירית הרחם בשלב I.

סרטן השד

סרטן השד הוא המחלה הממאירה השכיחה ביותר בקרב נשים בעולם המערבי. בישראל, על פי נתוני הלשכה המרכזית לסטטיסטיקה לשנת 2004, אובחנו 93 חולות חדשות בסרטן השד לכל 100,000 נשים. באותה שנה נפטרו מן המחלה 28 נשים לכל 100,000 נשים. בסך הכול, מדי שנה נפטורות בישראל קרוב ל-1,000 חולות עקב המחלה.

הקשר בין הטיפול ההורמוני לסרטן השד מורכב. במרוצת שלושים השנים האחרונות פורסמו עשרות מחקרים מבוקרים (בדרגות שונות של בקרה) אשר בדקו את ההשפעה של נטילת אסטרוגן + פרוגסטרוגן או אסטרוגן בלבד על הסיכון להתפתחות סרטן השד. הדיווחים אינם אחידים ולעיתים סותרים והתמונה הכללית אינה חד-משמעית (כמו, לדוגמא, במקרה של אסטרוגן וסרטן רירית הרחם או עישון וסרטן הריאות). טווח התוצאות נע מדיווחים על ירידה בסיכון (מעטים) דרך חוסר השפעה ועד דיווחים על עלייה בסיכון בסדר גודל של סיכון יחסי 1.3-1.5. העלייה או הירידה שמדווחת

מושפעת, קרוב לוודאי, משכיחות שונה של המחלה במדינות שונות, מגורמי סיכון רבים המעורבים, ומהקשר הביולוגי - גנטי - הורמוני המסובך. בהתייחסות לביולוגיה של סרטן השד יש לציין, כי המעבר מתא בריא לסרטני אורך כ-8-11 שנים. מכאן, שממצא של עלייה בשכיחות הגידול הממאיר במחקרים שנמשכו פחות מ-5 שנים הדגים, קרוב לוודאי, האצה של התהליך הממאיר (Promotion) ולא התחלתו (Initiation). תמיכה ברעיון זה מתקבלת מהעובדה שלא נמצאה עלייה בשכיחות בגידולים בשלבים מוקדמים ביותר

(in situ) אלא במצב חודרני מתקדם יותר. בנוסף, כדאי לזכור כי בתוך תא השד השפיר והממאיר, קיימת מערכת אנזימטית המסוגלת לייצר אסטרוגן מפרקורסורים שמקורם באדרנל כמו DHEA ואנדרוגנים אחרים. ריכוז האסטרוגן התוך תאי כתוצאה מכך נמצא פי 7-20 מהריכוז בדם. כנראה, שלייתור המקומי תפקיד חשוב בתהליך הממאיר והראייה לכך היא האפקט הטיפולי של מעכבי הארומטז.

כמו כן, תלונה שכיחה בקרב נשים המקבלות טיפול הורמוני היא גודש בשד. ממצאי הבדיקות הידניות וגם ממצאי בדיקות הממוגרפיה מצביעים על שינויים בשדי נשים המטופלות בהורמונים, אשר מתבטאים בצפיפותה של הרקמה הבלוטית ובהתרחבותה. במצב זה, פוחתת יעילותה של בדיקת הממוגרפיה באבחון שינויים ממאירים.

מתוך עשרות המחקרים שפורסמו בנושא, ראוי לציין שניים הנחשבים בעיני רבים כמייצגי ה"כיוון הכללי" של הקשר בין הטיפול ההורמוני וסרטן השד. האחד, מחקר ה-WHI שנדון בהרחבה בפרקים אחרים בחוברת זו והשני, "מחקר מיליון הנשים". על פי נתוני ה-WHI, השימוש בטיפול המשולב אסטרוגן + פרוגסטרוגן (פרמרין + MPA) כרוך בעלייה בסיכון היחסי להופעת סרטן השד ב-RR=1.26 (דהיינו עלייה של 26 אחוז בסיכון היחסי). אם נבדוק את הסיכון האמיתי, נמצא במחקר הזה כי מתוך 10,000 נשים אשר תיקחנה את הטיפול ההורמוני המשולב במשך שנה אחת, לעומת 10,000 נשים שלא תיקחנה את הטיפול ההורמוני, נמצא כי 8 נשים צפויות יותר לחלות בסרטן השד (38 בקבוצת הטיפול לעומת 30 בקבוצת הביקורת). סיכון מוחלט נמוך זה דומה לעלייה בסיכון הקיימת במצבי סיכון כגון מנרך מוקדם (לפני גיל 12), מנופאוזה מאוחרת (מעל גיל 54), הריון ראשון מעל גיל 30 וחוסר לידות

היידה בסיכון של 44 אחוז (סיכון יחסי 0.56). ההסבר הביולוגי לאפקט המגן של הטיפול ההורמוני אינו ברור. יתכן, כי ההשפעה קשורה לשינוי בהרכב מלחי מרה המופרשים למעי, או בפעילות ישירה על תאי רירית המעי הגס - בהם נמצאו קולטנים מרובים לאסטרוגן.

סיכום

אסטרוגן ופרוגסטרון, בתנאי מעבדה ובמיניונים מסוימים, יכולים להיות בעלי אפקט קרצינוגני ברקמות התלויות בהם להתפתחות ולתפקוד. מתן טיפול בהורמונים אלו, במיניונים המקובלים בגיל המעבר, יכול להיות בעל אפקט על התפתחות גידולים ממאירים ברקמות אלו, אם כי בדרך כלל משמעותות מזעריות. הטיפול באסטרוגן בלבד כרוך בעלייה משמעותית בסיכון להתפתחות סרטן רירית הרחם, אך תוספת פרוגסטרון מבטלת סיכון זה. טיפול ממושך, מעבר ל-5 שנים, באסטרוגן ובפרוגסטרון מעלה את הסיכון לסרטן השד בסדר גודל של 0.08 פרומיל לשנה. אסטרוגן בלבד, קרוב לוודאי, אינו מעלה בצורה משמעותית את הסיכון לסרטן השד. קיים ספק, אם קיימת לטיפול השפעה כלשהי על הסיכון לסרטן השחלה. לעומת זאת, הטיפול המשולב כרוך בהגנה מפני סרטן המעי הגס. השפעת הטיפול ההורמוני על הסיכון להתפתחות גידולים צריכה להילקח בחשבון במערכת השיקולים הכוללת, האם להציע טיפול הורמוני לאישה בתקופת המעבר.

פרופ' אמנון בוז'נסקי, מנהל המרכז לקידום בריאות האישה, מח' נשים ויולדות, מרכז רפואי הדסה עין-כרם, ירושלים

משולב בעת הגיוס לסקר היו בסיכון גבוה יותר באופן משמעותי ומובהק סטטיסטית (סיכון יחסי = 2.00) להתפתחות סרטן השד בהשוואה לנשים שמעולם לא נטלו טיפול כזה. ההיבט התבטא במדד סיכון יחסי של 1.66 לתחלואה ו-1.22 לתמותה מהמחלה. שימוש בעבר, טרם תקופת המעבר במחקר, לא נמצא קשור בעלייה בסיכון לסרטן השד. ממצא זה מתאים לתוצאות מחקרים קודמים שהראו שהשפעת הטיפול ההורמוני על הסיכון לסרטן השד נעלמת ברובה בתוך 5 שנים מהפסקת הטיפול. נשים שנטלו תכשירים המכילים אסטרוגן בלבד, נמצאו בסיכון מוגבר אך קטן מהטיפול המשולב (סיכון יחסי של 1.30). לא נמצאו הבדלים משמעותיים בין הסוגים השונים של אסטרוגנים ופרוגסטגנים או מינונם.

סרטן השחלה

שימוש בגלולות למניעת הריון כרוך בהגנה משמעותית מפני סרטן השחלה. הסיכון הולך ויורד ככל שמשך השימוש עולה, וההגנה נשמרת שנים רבות לאחר הפסקת הגלולות. לעומת זאת, הקשר בין שימוש בטיפול הורמוני חליפי לאחר הפסקת הווסת וסרטן השחלה אינו ברור וכנראה שההשפעה אינה בעלת משמעות קלינית. ישנם דיווחים כי נטילת טיפול הורמוני חליפי מגבירה הסיכון לסרטן השחלה דווקא בשימוש באסטרוגן בלבד (סיכון יחסי = 1.6) והשימוש בטיפול המשולב לא נמצא בעל השפעה על הסיכון. במחקר ה-WHI נצפתה עלייה בסרטן השחלה בקרב המשתמשות אך העלייה הייתה ללא משמעות סטטיסטית.

סרטן המעי הגס

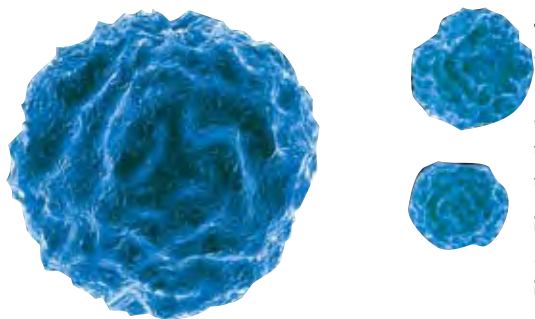
סרטן המעי הגס הוא הגידול השני בשכיחותו בקרב האוכלוסייה בישראל (אחרי סרטן השד אצל נשים וסרטן הערמונית אצל גברים). על פי נתוני רישום הסרטן הלאומי במשרד הבריאות, אובחנו בישראל בשנה האחרונה כ-3,200 נשים וגברים כחולים בסרטן המעי הגס והחלחולות, וכ-1,900 נשים וגברים מתו ממחלה זו. מזה מספר שנים קיימים דיווחים כי השימוש בטיפול הורמוני בגיל המעבר כרוך בירידה בסיכון והגנה מפני גידול זה. במטה-אנליזה של מספר מחקרים בנושא זה נמצא כי הטיפול ההורמוני מפחית הסיכון ב-27 אחוז (סיכון יחסי 0.73). במחקר ה-WHI הייתה

ההבדל יותר נמוך מהסיכון במקרה של השמנת יתר בנשים מנופואוליות וצריכת אלכוהול בינונית, חוסר פעילות גופנית ועישון.

בדור המחקר של הטיפול המשולב נמצא גם קשר בין משך הטיפול ההורמוני ותחלואת סרטן השד. בקרב קבוצת הטיפול, 26 אחוז קיבלו בעבר בתקופות שונות, לעתים במשך יותר מ-10 שנים, טיפול הורמוני חליפי, ו-74 אחוז קיבלו טיפול הורמוני חליפי בפעם הראשונה בחייהן. בהשוואה בין הקבוצה שלא קיבלה טיפול הורמוני חליפי לפני תחילת המחקר, לבין קבוצת הביקורת, אין עלייה בשכיחות סרטן השד. מסקנה זו תואמת את רוב המחקרים שנעשו עד כה שהדגימו עלייה בסיכון לסרטן השד רק לאחר טיפול ממושך. טרם נקבע מהו משך הזמן המקסימלי בו ניתן ליטול טיפול הורמוני ללא עלייה בסיכון לסרטן השד. מעניין לציין, כי למרות העלייה במספר מקרי התחלואה בסרטן השד בקרב קבוצת הטיפול, לא נצפה הבדל בשיעורי התמותה מהמחלה בין קבוצת הטיפול והביקורת.

לעומת זאת הודיע של אסטרוגן בלבד במחקר ה-WHI שזכתה לפרסום מוגבל יחסית לזרוע המשולבת, הופסקה רק לאחר 7 שנים. בזרוע זו, שכללה כ-10,000 נשים, לא נמצאה עלייה בשכיחות סרטן השד בקרב המטופלות. יתרה מזאת, נמצא כי השימוש באסטרוגן בלבד היה כרוך בירידה בסיכון לסרטן השד (סיכון יחסי 0.77). ירידה זו בסיכון הייתה על גבול המשמעות הסטטיסטית (טווח בטיחות 0.59-1.01). ממצא זה נתמך על ידי ממצאי "מחקר האחיות" בבוסטון אשר בו שימוש באסטרוגן בלבד במשך 15-7 שנים לא נמצא כרוך בעליית הסיכון לסרטן השד. לעומת זאת, מחקרים תצפיתיים מאירופה מצביעים על עלייה מסוימת בסיכון (סיכון יחסי 1.2-1.3).

המחקר השני אשר מרכיב לצטט את תוצאותיו הוא "מחקר מיליון הנשים" אשר פורסם במגזין Lancet בשנת 2005. זהו, למעשה, סקר (ולא מחקר מבוקר) אשר בדק את שכיחות סרטן השד בהתייחס לטיפול הורמוני בקרב נשים הבאות לממוגרפיה בבריטניה. חוזקו של הסקר הוא במספר הנשים העצום שנכלל בו (כ-700,000) במעקב של 3.4 שנים. חולשתו בעצם היותו, כאמור, סקר ולא מחקר מבוקר. ממצאי המחקר היו כי נשים שנטלו טיפול הורמוני



1. Rossouw, J. E., et al. (2002) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama* 288, 321-33.
2. Chlebowski RT, et al; WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*. 2003 Jun 25;289(24):3243-53.
3. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study.

4. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med*. 1999 May;106(5):574-82
5. James V, et al. Menopausal Hormone Replacement Therapy and Risk of Ovarian Cancer. *JAMA*. 2002;288:334-341.
6. Gambacciani M, et al. Hormone replacement therapy and endometrial, ovarian and colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2003 Mar;17(1):139-47.

חשיבותו של חלבון S100B כביומרקר פרוגנוסטי בחולי מלנומה עורית

מחקרים קודמים תיארו את חשיבותו של חלבון S100B כסמן ביולוגי פרוגנוסטי בחולי מלנומה עורית (Cutaneous melanoma) אולם, נכון להיום לא קיים קונצנזוס לגבי שימוש בסמן זה במערך הבדיקות השגרתי. מחקר שפורסם לאחרונה ב-International Journal of Cancer ניסה לסכם את כל העדויות והמחקרים שתוארו עד כה על מנת לברר את חשיבות הסמן S100B בחיזוי שרידות החולים. נאספו 22 סדרות מחקרים שכללו 3,393 חולים עם מלנומה עורית בשלבי מחלה I-IV (TMN). בעזרת מטה-אנליזה הוערך הקשר הכללי בין רמות S100B בסרום לבין שרידות החולים (Meta-risk). על פי תוצאות המחקר, נמצא קשר מובהק בין רמות חיוביות של S100B בסרום לשרידות נמוכה יותר ($p < 0.0001$; hazard ratio [HR] = 2.23, 95% CI: 1.92-2.58). ההטרוגניות בין המחקרים הייתה מובהקת, וההסבר לכך הוא בעיקר בגלל Dissemination bias והכללת חולים בשלב IV של המחלה. באנליזה של קבוצת החולים בשלבים I-III ($n = 1594$), ה-Meta-risk נשאר גבוה באופן מובהק ($p < 0.0001$; HR = 2.28, 95% CI: 1.8-2.89). והמחקרים היו הומוגניים. באנליזה רב-משתנית תת-קבוצתית נמצא, כי הסמן S100B יכול לשמש גורם פרוגנוסטי בלתי תלוי בדירוג TNM. לאור תוצאות אלו, נמצא כי לרמות S100B בסרום יש חשיבות קלינית פרוגנוסטית בלתי תלויה בחולי מלנומה, בעיקר בשלבים I-III. לדברי החוקרים, יש צורך במחקר נוסף בקבוצת חולים אלה לפני השימוש השגרתי בסמן זה.

מקור: International Journal of Cancer, in press.

רמת השכלת המטופל כגורם חיזוי לשרידות חולים בסרטן ריאות

מחקר שפורסם בימים אלו ב-Journal of Clinical Oncology בדק את השפעת המצב הסוציאקונומי, שנמדד לפי רמת השכלה, על שרידות של 1,577 חולי סרטן ריאות אשר נבדקו בסדרה של 11 מחקרים שנערכו ע"י Cancer and Leukemia Group B. נתונים סוציו אקונומיים, כולל השכלה, נאספו מכל המטופלים ובעזרת מבחן Cox Proportional hazards model נבדקה השפעת ההשכלה על השרידות, לאחר תקנון לגורמים פרוגנוסטיים ידועים. המחקר כלל 1,177 חולים שסבלו מסרטן ריאה מסוג Non-small-cell (NSCLC; stage III / IV) ו-400 חולים שסבלו מסרטן ריאה מסוג Small-cell (SCLC; extensive/limited). על פי תוצאות המחקר, חולים עם פחות מ-8 שנות לימוד (13 אחוז מהמטופלים) היו בעיקר גברים, לא-לבנים, מבוגרים יותר ובעלי סטטוס תפקודי (performance status, PS) של 1 או 2, וכאב חזה. גורמי חיזוי מובהקים של שרידות נמוכה כוללים: מין גברי, מצב תפקודי 1 או 2, קוצר נשימה, איבוד משקל, גרורות בכבד או בעצם, רמות פוספטז גבוהות בנסיוב בקרב חולי NSCLC וספירת דם לבנה גבוהה בקרב חולים עם מחלה מתקדמת. רמת ההשכלה לא נמצאה כמנבא לשרידות. מצב משפחתי - רווק/ה נמצא כגורם חיזוי. תוצאות המחקר מעידות כי המצב הפיזי של מטופלים עם רמת השכלה נמוכה יותר אשר גויסו למחקרים קליניים, הוא גרוע יותר בהשוואה לחולים עם רמת השכלה גבוהה. מרגע הכניסה למחקר, ההשכלה איננה משפיעה על שרידות החולים הסובלים מ-SCLC או NSCLC בשלבים III או IV. החוקרים סבורים, כי אחד ההסברים

זיהוי מוטציות בגן ל-EGFR בתאי סרטן ריאה שבודדו מדם פריפרי

במחקר שפורסם לאחרונה ב-New England Journal of Medicine נבדקה האפשרות לזיהוי מוטציות בגן ל-EGFR (Epidermal growth factor receptor) - בתאי Non-small-cell lung cancer אשר בודדו מדם פריפרי. במסגרת המחקר נבדקו תאי גידול מ-27 חולים עם Non-small-cell lung cancer גרורתי (חציון, 74 תאים למ"ל). תוצאות האנליזה הגנטית מתאימות לתוצאות הבדיקה הגנטית מדנ"א חופשי בפלסמה ודנ"א שהופק מהביופסיות של חולים אלו. בעזרת האנליזה הגנטית נמצאה המוטציה T790M אשר מקנה עמידות לטיפול. זיהוי המוטציה בביופסיה הוריד את השרידות ללא מחלה (7.7 חודשים לעומת 16.5 חודשים, $P < 0.001$). בנוסף, מציינים החוקרים כי יש קשר בין ירידה בכמות התאים שבודדו מדגימת הדם לבין התגובה הרדיוגרפית של הגידול; עלייה במספר התאים נמצאה בשורה בהתקדמות גידול והופעת מוטציות נוספות ב-EGFR בחלק מהמקרים. תוצאות המחקר מעלות, כי אנליזה מולקולרית של תאי גידול מדם פריפרי של חולי סרטן ריאה, מאפשרת אסטרטגיה בלתי פולשנית לבדיקה גנוטיפית וניטור התגובה לטיפול במהלך הטיפול.

בדיקות סקר לסרטן שלפוחית השתן בקרב מעשנים כבדים

במחקר שפורסם לאחרונה ב-BJU International הוערכה היעילות ונבדק הערך הדיאגנוסטי של בדיקות הסקר לאיתור מוקדם של סרטן שלפוחית השתן. במחקר נבדקו 183 בדיקות שתן של נבדקים עם רקע של עישון כבד (מעל 40 שנות חפיסה). בדיקת השתן כללה (1) "דיפסטיק" לבדיקת המטוריה (2) Nuclear matrix protein-22 test (BladderChek) (3) ציטולוגיה (Voided urine cytology) (4) ציטולוגיה מולקולרית (UroVysion). נבדק שנתקבלה אצלו בדיקה אחת חיובית, לפחות, המשיך בבירור שכלל ציטוסקופיה, הדמיה רדיולוגית, ביופסיה ובדיקה היסטולוגית. על פי תוצאות המחקר, ב-75 מהנבדקים נמצאה לפחות בדיקה חיובית אחת. ממצאים פתולוגיים נמצאו ב-18 מהנבדקים (9.8 אחוז מכלל הנבדקים): 6 (3.3 אחוז) הדגישו שינויים היסטולוגיים ממאירים, וב-12 חולים (6.6 אחוז) נמצאו ממצאים טרום-ממאירים. כאשר נבחנו יעילות הבדיקות ע"י בדיקת אחוז ה-True Positive מתוך 18 הגידולים שנתגלו, נמצא כי בדיקת הדיפסטיק גילתה תשעה מקרים (50 אחוז), בדיקת BladderChek גילתה חולה אחד (6 אחוז), בדיקת הציטולוגיה שבעה חולים (39 אחוז) ועל ידי בדיקת UroVysion נתגלו אחד עשר חולים (61 אחוז) מתוך 18 החולים. בנוסף, החוקרים מציינים, כי ככל שמטופל עובר מספר גדול יותר של בדיקות סקר הסבירות למציאת נגע סרטני או טרום סרטני עולה. החוקרים מציינים כי השילוב היעיל ביותר הוא של בדיקות ה"דיפסטיק", הציטולוגיה וה-UroVysion. לאור תוצאות המחקר נראה שבדיקות הסקר יעילות באיתור סרטן השלפוחית בקבוצת סיכון של מעשנים כבדים (מעל 40 שנות חפיסה). בנוסף, מציינים החוקרים כי מדובר בתוצאות ראשוניות ויש להמשיך במעקב אחר החולים בהם נתגלו שינויים טרום ממאירים.

השמנת יתר - גורם סיכון מובהק לסרטן הערמונית בזמן הביופסיה

מחקרים קודמים הצביעו על כך שהשמנת יתר (obesity) קשורה בשכיחות נמוכה יותר לסרטן של הערמונית. על פי מחקר רטרוספקטיבי שפורסם בימים אלו ב-Urology, נראה כי השמנה דווקא קשורה לעלייה בסיכון לסרטן בלוטת הערמונית. במחקר נבדקו 441 גברים אשר עמדו לעבור ביופסיה מבלוטת הערמונית בין השנים 1999-2003 בשני מרכזים רפואיים בלוס אנג'לס. נבדק הקשר בין השמנת יתר ($\text{body mass index} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) וביופסיה חיובית ומדד Gleason ≥ 4 . על פי תוצאות המחקר, 123 גברים (28 אחוז) סבלו מעודף משקל ואצל 149 (34 אחוז) נתגלה סרטן. PSA חציוני וגיל חציוני היו 5.7 ng/mL ו-63.9 שנים, בהתאמה. בגברים שסבלו מהשמנת יתר נמצאו רמות PSA נמוכות יותר ($P = .02$) ונפח בלוטת ערמונית גדול יותר ($P = .04$). השמנת יתר לא נמצאה קשורה באופן מובהק לגיל ($P = .19$) או לגזע ($P = .37$). באנליזה חד משתנית נמצא, כי השמנת יתר לא קשורה עם הסיכון ללקות בסרטן בלוטת הערמונית ($\text{odds ratio [OR]} 1.13$). $P = .58$, $95\% \text{ CI } 0.73-1.75$). אולם, לאחר תיקון לכמה מאפיינים קליניים, נמצא, כי השמנת יתר קשורה באופן מובהק לעלייה בסיכון לסרטן בלוטת הערמונית ($P = .01$). באנליזה רב משתנית, לא נמצא קשר מובהק בין השמנה לבין גידול בדרגת התמיינות גרועה ($P = .18$). לסיכום: נמצא, כי השמנת יתר לא קשורה באופן מובהק לסיכון לפתח סרטן הערמונית. לאחר תיקון לרמות PSA נמוכות ולנפח בלוטת ערמונית גדול יותר, נמצא כי השמנת יתר קשורה בעלייה של כ-98 אחוז בסיכון לסרטן בלוטת הערמונית. ממצאים אלה תומכים בעובדה שתוכניות הסקירה הקיימות כיום לסרטן הערמונית עלולות להיות מוטות כנגד גברים עם השמנת יתר.

מקור: Urology, Article in Press

סיכון גבוה להתאבדות בקרב חולי סרטן מבוגרים לעומת חולים אחרים

מחקר מקרה-בקה שפורסם לאחרונה ב-Journal of Clinical Oncology בדק האם שיעורי התאבדות גבוהים יותר בקרב מטופלים עם סרטן לעומת מטופלים עם מחלות אחרות. במחקר האוכלוסייה הנוכחי נבדקו 1,408 תושבי ניו-ג'רזי בני 65 ומעלה. נמצאו 128 מקרי התאבדות בין השנים 1994-2002. מקרי הבקרה ($n = 1,280$) תואמו על פי מין וגיל. תוצאות המחקר נותחו סטטיסטית וחושבו ערכי OR (odds ratio) להתאבדות לפי גיל, מין, מוצא אתני, תחלואה רפואית ופסיכיאטרית נוספת והשימוש בתרופות עם מרשם. נמצא, כי המצב הרפואי היחיד הקשור עם התאבדות הוא קיום מחלה גידולית ($OR, 2.3; 95\% \text{ CI}, 1.1 \text{ to } 4.8$). נמצא קשר בין התאבדות להפרעה רגשית ($OR, 2.3; 95\% \text{ CI}, 1.3 \text{ to } 4.2$), להפרעת אישיות/חרדה ($OR, 2.0; 95\% \text{ CI}, 1.3 \text{ to } 3.6$), לטיפול עם נוגדי-דיכאון ($OR, 2.0; 95\% \text{ CI}, 1.2 \text{ to } 3.2$), ולטיפול עם אופיאטים ($OR, 1.6; 95\% \text{ CI}, 1.0 \text{ to } 2.5$). לפי תוצאות המחקר, הסיכון להתאבדות במטופלים גבוה יותר בחולי סרטן לעומת חולים אחרים. תוצאות אלו לא השתנו גם לאחר התחשבות בקיום מחלה פסיכיאטרית והסיכון לתמותה תוך שנה.

מקור: JCO (Journal of Clinical Oncology). 2007.14.3990/10.1200

לכך, היא סטנדרטיזציה של הטיפול ושל המעקב אחר חולים במחקר קליני, ללא קשר להשכלתם.

מקור: Journal of Clinical Oncology Vol 26, No 25 (September 1), 2008; pp. 4116-4123

סיכון ליל"ד ופגיעה כלייתית בטיפול עם מעכב האנגיוגנזה sunitinib

Sunitinib הוא מעכב טירוזין קינאז אשר משמש בטיפול ב-RCC (Renal cell carcinoma) גרורתי, GIST (Gastrointestinal stromal tumor) ובסוגי גידולים אחרים. יל"ד הוא אחד מתופעות הלוואי העיקריות של הטיפול ב-Sunitinib. על פי מחקרים קודמים נמצאה שונות גדולה מבחינת שיעורי ההירעות של יתר לחץ דם. עבודה שפורסמה לא מכבר ב-Acta Oncologica, סקרה בצורה סיסטמטית את כל המחקרים הרלוונטיים (MEDLINE Web of Science, OVID 1966 to July, 2007) והתמציות הוצגו במפגשים השנתיים של החברה האמריקאית לאונקולוגיה קלינית בשנים 2004-2007. המחקרים שנכללו היו מחקרים קליניים פרוספקטיביים אשר תיארו ארועי יל"ד אחרי טיפול ב-Sunitinib. חושבו ההירעות יל"ד וסיכון יחסי (RR, risk). באנליזה נכללו 4,999 חולים עם RCC וממאיריות אחרות שהשתתפו ב-13 מחקרים קליניים. מתוך המטופלים שקיבלו Sunitinib, ההירעות יל"ד מכל הרמות ויל"ד גבוה (high-grade HTN) הייתה 21.6 אחוז ($95\% \text{ CI}: 18.7-24.8$) ו-6.8 אחוז ($95\% \text{ CI}: 5.3-8.8$). בהתאמה. נמצא, כי הסיכון לפתח יל"ד תלוי בסוג הגידול והתוכנית הטיפולית. נמצא קשר מובהק בין נטילת Sunitinib לסיכון ליל"ד גבוה ($RR=22.72, 95\% \text{ CI}: 4.48 \text{ to } 115.29, P < .0001$). ולפגיעה כלייתית ($RR=1.36, 95\% \text{ CI}: 1.20 \text{ to } 1.54, p < .0001$).

מקור: Acta Oncologica

קביעת פרוגנוזה בחולי סרטן מעי גס וחלחולת (CRC) גרורתי

מחקר שפורסם ב-European Journal of Cancer of Cancer מגלה כי ביטוי משולב TRAIL-R1 ו-TRAIL-R3 יכול להיות כלי לבחינת פרוגנוזה ותגובה של CRC גרורתי לטיפול FU-5.

עמידות לטיפול תרופתי מהווה מכשול בטיפול בחולים עם CRC גרורתי. עמידות לכימותרפיה יכולה לערב מנגנונים שונים, כולל אפופטוזיס, אשר המסלול האקסטרניסי בו מבוקר על ידי הרצפטורים שמעודדים מוות תאי TRAIL-R1 ו-R2- ו-TRAIL-R3 שמעכבים מוות תאי TRAIL-R3 ו-R4. החוקרים בדקו האם שינוי ברמת ביטוי רצפטורים אלו משפיע על תגובה ל-FU-5 (Fluorouracil) בחולי CRC גרורתי. רמות TRAIL-R1, TRAIL-R2, TRAIL-R3 נבדקו ע"י צביעה אימונוהיסטוכימית. על פי תוצאות המחקר נמצא כי ביטוי נמוך/בינוני של TRAIL-R1 יחד עם ביטוי גבוה של TRAIL-R3 ב-CRC ראשוני קשור באופן מובהק לתגובה גרועה ל-FU-5 כקראשון כימותרפי וכן מנבא שרידות קצרה ללא התקדמות מחלה (Progression-free survival). 3.1 חודשים בקבוצה עם הפרוגנוזה הגרועה לעומת 10.1 חודשים בקבוצה עם הפרוגנוזה הטובה. לאור תוצאות אלה, נראה כי ביטוי משולב TRAIL-R1 ו-TRAIL-R3 נמוך יכול להיות כלי לבחינת פרוגנוזה ותגובה של CRC גרורתי לטיפול ב-FU-5.

מקור: European Journal of Cancer, in press