

רבעון בנושא מחלת הסרטן | מאי-יולי 2007 | גליון מס' 4

medicine

סרטן

תרופות חדשות למיאלומה נפוצה

הטיפול המודרני בסרטן
כליה מסוג תאים בהירים

גימציטאבין בסרקומה
של הרקמה הרכה

נזקי קרינה בחלל הפה





דבר העורך

קוראים יקרים,

למרות שכולנו מודעים לכך שכמעט ולא קורים ניסים, קורה לא אחת שפיתוחה של תרופה חדשה, מלווה בתקוה מסוימת שאולי ימצא מזור – ולו גם חלקי – לסבל החולים.

גליון זה, כולל תמהיל כתבות מגוון, המוקדש בחלקו לטיפולים תרופתיים חדשים. אתם מוזמנים לקרוא על תרופות חדשות לטיפול במיאלומה נפוצה ועל פרטים קליניים של חולות שלקו בהישנות של שאת שחלה אפיתליאלית וטופלו ב- דוקסורוביצין (דוקסיל), להתוודע לטיפול בג'מציטאבין בסרקומה של הרקמה הרכה, לקרוא על השינוי המהפכני שחולל הטיפול המודרני בסרטן כליה מסוג תאים בהירים ולהתרשם משיפור באיכות החיים תוך כדי טיפול כימותרפי, באמצעות התרופה APREPITANT.

עוד בגיליון זה, סקירה של אופני האבחון והטיפול בגידולי עצמות ממאירים אצל ילדים, מתן טיפול הורמוני בסרטן השד, ותיאור היסטורי לצד הטיפול העכשווי בסרטן הערמונית, באמצעות ברכתרפיה. לצד כל זאת, כללנו מאמר מרתק הדן בפטריות, כמקור לחומרים אנטי-סרטיניים.

מצאנו לנכון להביא לידיעתכם גם את השלכות הטיפול בקרינה על חלל הפה ואת ההיבטים הנפשיים שמעורבים בהופעת מחלת הסרטן. במדור "כרטיס ביקור", אנו מפנים הפעם את הזקוק אל המכון האונקולוגי שבביה"ח "זיו" בצפת, המטפל באזור גיאוגרפי נרחב ובאוכלוסיה הטרוגנית.

אני מקווה שתמצאו עניין ותרבו דעת במהלך קריאת גליון זה. נשמח לקבל את הערותיכם והארותיכם לכתובת rinat@themedical.co.il

בברכה,
פרופ' אברהם קוטן,
מנהל המערך האונקולוגי בקריה הרפואית רמב"ם

מו"ל: שלמה בואנו

עורכת: רינת אלוני

עורך מדעי: פרופ' אברהם קוטן

עיצוב גרפי: ציפי בכר

משתתפים: ד"ר אליהו גז, הילה טובי-שוורצמן, יהודית ברטוב-טל, נסלי דותן, פרופ' ואטר סלומון, ד"ר ג'מאל מחאג'נה, ד"ר אזקיל פלכטר, פרופ' שולמית קרייטל, ד"ר סרגיי פוסטובסקי, ד"ר יהודה בן דוד, מיכל קוטן, ד"ר סאלם בילאן, ד"ר עמיחי מאירוביץ, ד"ר איתי לוי, ד"ר אירינה ז'יבליוק, פרופ' עפר מרימסקי, פרופ' אבישי סלע, פרופ' ג'מאל זידאן, שירה נהיר אייזן, גיא כהן

מנהלת הפקה: מגי ליצי

מנהלת שיווק ומכירות: דנית אור

דפוס: רבגון

פורום מדיה בע"מ

רחוב הברזל 34 תל אביב
טל. 03-6493666 פקס. 03-6493667

כתובת למשלוח דואר:
ת.ד. 53378 תל אביב 61534

דוא"ל: info@f-media.co.il
אין המערכת מתחייבת להחזיר כתבי יד

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

**אם ברצונך להסיר את שמך ממאגר ההפצה אנא שלח את כרטיסך,
כולל כתובת, לפקס: 03-6493667**

ט.לח



תוכן העניינים

נזקי קרינה בחלל הפה

< מיכל קוטן, ד"ר סאלם בילאן, ד"ר עמיחי מאירוביץ
הטיפול הקרינתי בסרטן הראש והצוואר גורם לנזקים מוקדמים ולנזקים מאוחרים

תרופות חדשות למיאלומה נפוצה

< ד"ר איתי לוי
התרופות החדשות מאריכות במקרים רבים בצורה משמעותית את חיי החולה

טיפול הורמוני משלים בסרטן שד מוקדם

< פרופ' ג'מאל זידאן
מעכבי ארומטז בטיפול בסרטן שד מוקדם ומפושט וכטיפול מונע בסרטן שד לא גרורתי

ג'מציטאבין בסרקומה של הרקמה הרכה

< ד"ר אירינה ז'ביליוק, פרופ' עפר מרימסקי
טיפול בתרופה ספציפית בסוגים שונים של סרקומה

הטיפול המודרני בסרטן כליה מסוג תאים בהירים

< פרופ' אבישי סלע
תרופות מעכבות כלי דם ותרופות ממוקדות, בטיפול בגידולים מתקדמים בכליה

גידולי עצמות ממאירים אצל ילדים

< ד"ר סרגיי פוסטובסקי
אבחון וטיפול ב-EWING SARCOMA-1 OSTEORENIG SARCOMA בילדים

ברכיתרפיה של הערמונית

< ד"ר אליהו גז
שיטת קרינה בה מושתלים איזוטופים רדיואקטיביים בבלוטת הערמונית

איכות חיים תוך כדי כימותרפיה: APREPITANT

< ד"ר אזקיל פלכטר
טיפול מונע לבחילות והקאות מישניות לכימותרפיה

היבטים נפשיים של מחלת הסרטן

< פרופ' שולמית קרייטלר
ההתמודדות עם המחלה כרוכה בהיבטים נפשיים - מחרדה ודיכאון ועד אדישות ואפתיה

שהחולים ירגישו כמו בבית

< שירה נהיר אייזן
במכון האונקולוגי בבית החולים "זיו" בצפת מטפלים באוכלוסייה הטרוגנית המגיעה מרחוק

פטירות כמקור לחומרים אנטי-סרטניים

< הילה טובי-שוורצמן, יהודית ברטוב-טל, נסלי דותן, פרופ' ואסר סלומון, ד"ר ג'מאל מחאג'נה
החומרים האנטי-סרטניים, בחלקי הפטריה השונים

דוקסיל - שימוש בהישנות של שאת שחלה אפיתליאלית

< ד"ר יהודה בן דוד
תוצאות שנצפו בסידרת חולות

חדשות אחרונות

6

10

16

20

26

28

34

39

42

46

48

52

54



נזקי הקרינה בחלל הפה



למרות הנסיון לשמר את הרקמות הבריאות והאיברים בסביבת הגידול, הטיפול הקרינתי בסרטן הראש והצוואר גורם לנזקים מוקדמים ולנזקים מאוחרים

מיכל קוטן, ד"ר סאלם בילאן, ד"ר עמיחי מאירוביץ

נזקי קרינה חריפים

הנזקים המוקדמים מופיעים ברירת הפה, בבלוטות הרוק ובפקעיות הטעם, וכוללים את תופעת המוקזיטיס האוראלית, התפתחות זיהומים, יובש בפה ושינויים בחוש הטעם.

מוקזיטיס ברירות הפה בעקבות טיפול קרינתי מוגדרת כתגובה דלקתית של רירית חלל הפה והרירית האורו-פרינגיאלית, לחשיפה לקרינה המייננת. המוקזיטיס מאופיינת באטרופיה של תאי האפיתל הקשקשיים ובהופעת תסנין דלקתי, ללא נזק וסקולרי. המוקזיטיס נחשבת לתופעת לוואי חולפת, אך עם זאת היא בעלת השלכות חמורות ושכיחותה גבוהה – כ-80% מן החולים המוקדמים יפתחו מוקזיטיס ברמה זו או אחרת במהלך הטיפול הקרינתי.³

השפעת המוקזיטיס על חיי החולה הינה משמעותית ומתבטאת בכאב ובחוסר יכולת לדבר, לאכול או לבלוע, עד כדי הידרדרות למצב של תת-תזונה.

המוקזיטיס עלולה להיות בדרגת חומרה המחייבת הפסקה של הטיפול הקרינתי. הפסקה במהלך הטיפול הקרינתי עלולה להשפיע לרעה על תגובת הגידול ועל תוצאות הטיפול בכלל.^{5,6}

בטיפול קרינתי סטנדרטי בן 7 שבועות, מתחילה המוקזיטיס להופיע על פי רוב כבר בסוף השבוע הראשון להקרנות והיא הולכת ומחמירה עם הטיפול.

על הרקמות הבריאות הכלולות בנפח המוקד. בכלל זה, עלולה הקרינה המייננת להגיע אל בלוטות הרוק, לרירית הפה, לעצמות הלסתות, למשגן, לשרירי הלעיסה ולמפרקי הלסת.

את נזקי הקרינה ברקמות הראש והצוואר ניתן לחלק לנזקים מוקדמים וחריפים ולנזקים מאוחרים – כרוניים. ההשלכות המזיקות של הטיפול הקרינתי, קצרות הטווח או ארוכות הטווח, הינן בעלות השפעה משמעותית על איכות החיים של המטופל במהלך הטיפול ולאחריו.³

ככלל, רקמות בעלות קצב שחלוף גבוה תצגנה תגובות חריפות לקרינה כחלק מן הנזקים קצרי הטווח, בעוד שרקמות בעלות קצב שחלוף איטי תצגנה את תגובותיהן רק כעבור חודשים או אפילו שנים מסיום הטיפול.

נזקי החריפים של הטיפול הקרינתי מתפתחים כבר בשלבים המוקדמים של הטיפול ונמשכים מספר שבועות, בד"כ שניים עד שלושה, לאחר סיומו. הנזקים הללו הפיכים ולרוב חולפים עם הזמן, אולם כל עוד הם קיימים, הם מסבים אי-נוחות מרובה למטופל ומסכנים את המשך הטיפול היאות בגידול.

נזקים מאוחרים עלולים להופיע בכל שלב שהוא לאחר סיום הטיפול, בטווח של מספר שבועות עד חודשים ואף מספר שנים.⁴

כ-60% מחולי סרטן אפיתליאלי של הראש והצוואר מקבלים טיפול קרינתי, ויותר מ-50% מהחולים מקבלים טיפול משולב ע"י הקרנות וכימותרפיה (על בסיס משלבים הכוללים את התרופה ציס-פלטין) או באמצעות משלב של קרינה ותרופות ביולוגיות כגון (Erbitux).^{1,2}

מנות הקרינה הסטנדרטית, בטיפול קרינתי בלבדי למטרות ריפוי או כטיפול משלים שלאחר הניתוח, היא 70 Gy או 50 Gy, בהתאמה. המנה משתנה, כמובן, לפי מיקום הגידול, סוג הגידול ומידת המעורבות השאתית, כמו גם לפי תכנית הטיפול הכוללנית בכל מקרה פרטי.

מנות הקרינה הסטנדרטית ניתנות לאורך 5-7 שבועות בד"כ, פעם ביום ובמשך 5 ימים בשבוע. דהיינו 1.8-2 Gy לכל מקטע, או בשיטת רב-קוטע, קרי, מתן מספר מקטעי קרינה בכל יום.³

הטיפול הקרינתי בסרטן הראש והצוואר ניתן לאחר תהליך של תכנון שמטרתו, בין היתר, היא לשמר ככל האפשר את הרקמות הבריאות ואת האיברים הקריטיים שבסביבת הגידול (כגון: עיניים, עצבי ראייה, בלוטות רוק, חוט שדרה) ואת תיפקודם, תוך כדי הכחדת הגידול עצמו. סקירה זו עוסקת בנזקי הקרינה בבלוטות הרוק, בלסתות וברירית הפה. הקרינה משפיעה לא רק על תאי הגידול, אלא גם

המוקזיטים חולפת על פי רוב בטווח שבין שבוע לחודש לאחר סיום הטיפול³.

מוקזיטים הינה תהליך מתמשך שמחמיר בתגובה לגירוי המצטבר, ולא מופיעה במלוא חומרתה בין-לילה. מעבר לכך, חומרת המוקזיטים משתנה מחולה לחולה, בין היתר מכיוון שישנה קורלציה בין היארעותה לבין היגיינת הפה, לנפח המוקרן, לשדות הקרינה ולמנות הקרינה.

בחולים מסוימים יתפתח תהליך מוגבל, שיתבטא בצורת אריתמה מקומית (Local erythematous mucosae), בעוד שחולים אחרים יסבלו מנגעים דיפוזיים, מכויבים וכאבים⁵.

הירידה ברובד ההגנה הטבעי של חלל הפה מביאה בד"כ לזהום משני פטרייתי, אשר כשלעצמו מחמיר את הנזק לרירית ובכך יוצר מעגל קסמים, המעצים את הפגיעה והסבל של החולה.

מוקזיטים בצורתה החמורה נצפית לרוב בחיך הרכ, ואחר כך – בסדר יורד של שכיחות – במוקחות ההיפופרינקס, ברצפת הפה, במוקחה הבוקאליה, בבסיס הלשון ובשפתיים³.

השינוי בחוש הטעם מתרחש אף הוא בשלב מוקדם של הטיפול הקרינתי, ולעיתים מקדים את הופעת המוקזיטים. רוב המטופלים סובלים מאובדן, חלקי או מלא, של חוש הטעם, ובראש ובראשונה אובדן של חישת הטעמים המר והחמוץ³.

הפגיעה בחוש הטעם נובעת לא רק מן ההשפעה הישירה של הקרינה על בלוטות הטעם, אשר מתרחשת כבר ברמות קרינה של 10 Gy אלא גם מהשפעתה העקיפה דרך הירידה בקצב זרימת הרוק, אשר גורמת להפחתה במעבר גירוי הטעם.

אובדן החישה הוא בד"כ זמני, והחזרה למצב הנורמלי מתרחשת לרוב כעבור כשנה מסיום הטיפול הקרינתי. למרות זאת, השינויים בחישת הטעם משמעותיים בהשפעתם על איכות החיים של המטופל, מכיוון שמעבר לאי-הנוחות, גורם אובדן חוש הטעם לירידה בתיאבון עד כדי התפתחות מצב של תת תזונה³. **בלוטות הרוק** מציגות שינויים בכמות הרוק שהן מייצרות ובהרכבן, וכבר בתחילת הטיפול הקרינתי (כ-

10 ימים מתחילתו) חלה ירידה בקצב זרימת הרוק. עם המשך הטיפול, מתחולל הרס מתמשך של האפיתל בבלוטות הרוק ובמקומו נוצרת רקמה פיברטית.

נמצא, כי תאים סרטניים גרישים יותר לקרינה בהשוואה לתאים המוקזיטים, וכי הנזק הנגרם להם הוא הגורם לירידה הכללית הנצפית בתפקוד בלוטות הרוק. זוהי הסיבה לכך, שמבין שלוש בלוטות הרוק הגדולות, המייצרות והמפרישות למעלה מ-70% מתכולת הרוק בפה, הרגישה ביותר לנזקי הקרינה היא בלוטות הפרוטיד (בת האוזן), ואחריה, בסדר יורד, הבלוטה התת-מנדובולרית והבלוטה התת-לינגואלית⁶.

בעקבות החשיפה לקרינה המייננת, הרוק הופך צמיג וצבעו נעשה צהוב-חום. רמת ה-pH גם משתנה, והרוק נעשה חומצי עם כושר בופריזציה ירוד. בנוסף, למרות שחלה עלייה בתכולת החלבונים המשתייכים למערכת החיסון והמצויים ברוק, נצפית בסך הכל ירידה בכושר החיסוני של הרוק לנוכח הירידה הכוללת בתפוקת הרוק ובזרימתו³.

לאור האמור לעיל, מובן מדוע משתנה המיקרופלורה של חלל הפה במהלך הטיפול הקרינתי ולאחר סיומו לטובת מיקרואורגניזמים אצידוגניים וקריוגניים, ובעיקר סטרפטוקוקוס מוטנס, לקטובצילוס וזוי קנדידה שונים. בהקשר זה, **הזיהום** הנפוץ ביותר בחלל הפה בעקבות טיפול קרינתי הינו פטרת מסוג candidiasis, ובעיקר בעקבות התיישבות של C. albicans בחלל הפה במהלך ההקרנות.

השינויים העיקריים בהרכב הפלורה האוראלית, כתוצאה מן הירידה בזרימת הרוק, מתרחשים בתקופה שבין תחילת הטיפול הקרינתי ועד 3 חודשים מסיומו. החל מחצי שנה לאחר סיום הטיפול, המיקרופלורה החדשה נשמרת כולה או חוזרת בחלקה להרכב המקורי³.

נזקי קרינה מאוחרים

נזקי הקרינה המאוחרים בבלוטות הרוק מתפתחים בהמשך לנזקים חריפים המופיעים בעקבות החשיפה לקרינה המייננת, ומתבטאים ביובש בריריות הפה (Xerostomia), בדרגת חומרה הנמצאת ביחס ישיר למנת הקרינה הכוללת, לשיטת קיטוע הקרינה ולנפח

הבלוטות אשר נכלל בשדה המוקרן. בנוסף, עלולים להתפתח נזקי קרינה מאוחרים במשך, בפריודונטיום, בעצמות הלסת, בשרירי הלעיסה ובמפרק הלסת, הכוללים עששת, נמק של הרקמות הרכות, פיברוזיס ואטרופיה של השרירים, טריזמוס ונמק בעצמות הלסתות (אוסטאורדיונקרוזיס).

השינויים **במשך** מתחוללים כבר במהלך הטיפול הקרינתי ומתבטאים ברגישות יתר למזונות חמים, קרים, מתוקים או מרים יתר על המידה. הרגישות הזו נובעת, למעשה, מאובדן השכבה המגינה שמספק הרוק לשיניים.

הבעיה העיקרית המתעוררת במשך בעקבות טיפול קרינתי, היא הופעת עששת (Radiation caries) שבעקבות חשיפה לקרינה מייננת, הנחשבת להרסנית במיוחד, ויכולה להרוס בתוך שנה משך שהיה בריא קודם לטיפול הקרינתי³.

העששת מופיעה כשלושה חודשים לאחר תחילת הטיפול הקרינתי, ויכולה להופיע בשלוש צורות שונות, השכיחה בהן היא זו שמתחילה כנגע במשטח הליבאלי של צוואר השן ומתקדמת עד כדי הרס הכותרת כולה. זו גם הצורה הקשה ביותר לטיפול³.

התהליך העששתי מתחיל בעקבות הירידה בתפוקת הרוק ובזרימתו, פועל יוצא מהפגיעה הישירה בבלוטות הרוק. כפי שתואר לעיל, אותה ירידה בזרימת הרוק גורמת לשינויים הקריוגניים במיקרופלורה האוראלית ולשינויים במאזן האלקטורליטים וב-pH בחלל הפה. כתוצאה מכך מתפתח התהליך העששתי ההרסני.

השינויים הפריודונטיים המופיעים בעקבות טיפול קרינתי גורמים אף הם, בסופו של דבר, לאובדן המשך. החשיפה לקרינה מייננת גורמת, בין היתר, להרס סיבי ה-PDL, להרחבת המרחב הפריודונטלי ולהרס טרבקולות העצם.

השינויים הללו חושפים את חלל הפה, הנתון בסיכון ממילא, לזיהומים פריודונטיים, אשר גורמים לאובדן התמיכה הפריודונטלית וכתוצאה מכך – לאובדן שיניים³.

באשר לעצם, הסיכון הפוטנציאלי החמור ביותר בלסתות בעקבות טיפול קרינתי, הינו **אוסטאורדיונקרוזיס**

נזקי קרינה בחלל הפה – מניעה וטיפול

שמירה על היגיינה אוראלית

רמת ההיגיינה בחלל הפה מצויה בקורלציה עם התפתחות סיבוכים בעקבות טיפול קרינתי ובנוסף, קיים סיכון לשל ברפיו פצעים הנגרמים במהלך טיפולי שיניים לאחר חשיפה לקרינה⁵. מסיבות אלו, מומלץ להשלים טיפולים דנטליים, אם נדרשים, טרם התחלת הטיפול הקרינתי.

מעבר לכך, הקפדה על היגיינה אוראלית במהלך הטיפול הקרינתי, תוך שימוש בשטיפות פה ייעודיות (המכילות, בד"כ, גם מרכיבים אנטי-פטריותיים), מסייעת בהפחתת חומרת המוקוזיטיס ומזרזת את תהליך הריפוי.

טיפולים תרופתיים

Amifostine (WR-2721)

לתכשיר Amifostine (WR-2721) – טריפוספט אורגני אשר הופך בפלסמה לצורה הפעילה

WR-1065 – זיקה (אפיניות) גדולה לרדיקלים החופשיים הנוצרים בזמן ההקרנה, והוא מתרכז בבלוטות הרוק המוקרנות. האמיפוסטין ניתן דרך הווריד או במתן מתחת לעור לפני כל הקרנה, והוא מספק הגנה על בלוטות הרוק ועל יכולתן להפריש, מבלי שהוא גורע מן האפקט האנטי-סרטני⁶. טיפול תרופתי זה הוכח כמשפר את הסימפטומים מהם סובלים החולים הלוקים ביובש פה, תוך שהוא גורם לתופעות לוואי זניחות בלבד.

תחליפי רוק

הטיפול באמצעות תחליפי רוק (כדוגמת תרכובות המכילות מוצינים) נחשב כבעל פוטנציאל לשיפור איכות החיים אצל הסובלים מיובש פה. אולם, נמצא כי האפקט המטיב של תחליפי הרוק אינו משמעותי, וברוב המקרים לא נצפה הבדל בין השימוש בתחליף רוק לבין השימוש בבלסבו (אינו) אצל החולים⁷.

פילוקרפיין

לעומת תחליפי הרוק נמצא, כי השימוש בסטימולטורים להפרשת רוק מן הבלוטות הפגועות הינו טיפול אפקטיבי למדי כנגד יובש הפה. סטימולטור כזה הינו הסיאלאגוג Pilocarpine, שהינו אגוניסט מוסקרין. החומר ניתן לחולים לאחר הקרנה לאורך זמן, ובמינונים שאינם מעוררים תופעות לוואי קליניות. המטופלים דיווחו על שיפור משמעותי בזרימת הרוק, שהתבטא ביכולת דיבור טובה יותר, בירידה בקשיי הבליעה והלעיסה ובהקלה בהפרעות הדנטליות⁸. יש לציין, כי האפקט מתקבל רק בשימוש רצוף לאורך זמן, וכי שילוב של השיטה הפיזית המחזקת להלן יחד עם הטיפול הסטימולטורי צפויים להגביר עוד יותר את השיפור המתקבל במצב יובש-הפה. כמו כן, האפקט

(Osteoradionecrosis). התופעה נדירה יחסית ומופיעה במנדיוולה רק ב-15%-5% מן המקרים, ועוד פחות מכך במקטילה. אולם במידה ומתפתח סיבוכ זה, הרי שהוא בעל השפעות מרחיקות לכת על איכות החיים של המטופל, שכן נמק העצם מעורר כאבים עזים ומעלה את הסיכון לזיהומים משניים.

הקרינה המייננת פוגעת בכלי הדם הקטנים בעצם וברקמות הסובבות אותה וגורמת, עם הזמן, לחסימתם. תחילה נפגעת מערכת שחלוף העצם, ובעיקר האוסטאובלסטים הרגישים יחסית לקרינה. מסיבה זו, נצפית בד"כ עליה בפעילות הליטית בעקבות הטיפול הקרינתי.

במקביל, גם במוח העצם נצפית ירידה בכמות כלי הדם, עד כדי א-וסקולריזציה הגורמת לירידה במספר התאים, ובתגובה לכך – לכיבוי ולניווט שומני.

נמק העצם עלול להופיע באופן ספונטני, לרוב בתוך שנתיים מסיום הטיפול הקרינתי, או להיגרם בעקבות טראומה מקומית שנים לאחר הטיפול. הקרינה המייננת פוגעת בכושר הריפוי של העצם, וכך, בתגובה לטראומה כמו עקירת שן, זיהום או גירוי ע"י תותבת, עלול להתפתח נמק בעצם³.

נזקים ארוכי טווח נצפים גם בשרירי הלעיסה ובמפרקי הלסת. במידה והמפרקים נכללים בנפח המוקרן, עלול להתפתח סיבוכ מסוג **טריזמוס**, דהיינו, קושי בפתירת הפה. הרקע להופעת הטריזמוס הוא פיברוזיס והצטלקות של הרקמות שסביב מפרק הלסת, בתגובה לקרינה המייננת.

כמו רוב נזקי הקרינה, הטריזמוס אינו ניתן לצפייה מראש והוא מופיע בתכיפות ובחומרה שעוצמתן משתנה ממקרה למקרה. לרוב, התופעה מתחילה 3-6 חודשים לאחר סיום הטיפול הקרינתי, ומרגע שהופיע סיבוכ זה, הוא על פי רוב קבוע.

הטריזמוס, מטבע הדברים, מפריע לשמירה על היגיינה אוראלית, פוגע ביכולת לדבר ולאכול, ומקשה על בדיקת חלל הפה וביצוע טיפולים דנטליים. אשר על כן, יש לו השלכות קליניות חמורות.

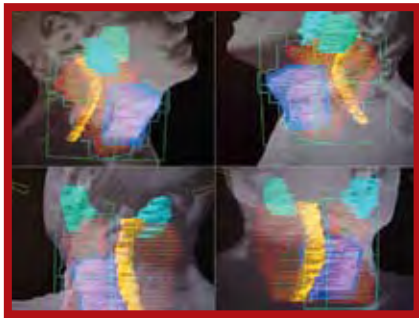
סיום הטיפול הקרינתי במלואו וללא הפסקות, הינו חיוני להשגת התוצאות הטובות ביותר בסרטן ראש-צוואר. מכאן, שחשובה מאד היכולת לזהות מוקדם ככל האפשר חולים בסיכון למוקוזיטיס ולדיספזיה, שעלולות להשרות תת-תזונה ולהפגותם לטיפול המתאים בזמן המתאים. בהקשר זה נמצא, כי הזנה באמצעות פיום הקיבה (גסטרוסטומיה) PEG הינה טיפול הבחירה בתופעת לוואי זו⁷.

מתקבל רק באותם חולים שהוקרנו במנות שאינן עולות על כ-40-50 Gy.

מניעת נזקי קרינה בבלוטות הרוק באמצעים פיזיים

תכנון קרינה ותלת ממדי ו-IMRT

השיטה המועדפת למניעת נזקי הקרינה בבלוטות הרוק, היא השיטה הפיזית. מדובר בצמצום נפח הבלוטה הנחשף לקרינה מראש, כך שתתקבל מינימום פגיעה בשיטות קליני הבלוטה הבריאה. לצורך זה, נמצאים כיום בשימוש קליני כלים לתכנון טיפול קרינתי תלת-ממדי ולמודלציה של הטיפול, כך שמנת הקרינה הממוצעת המגיעה לבלוטות הרוק היא מופחתת, בשיטת IMRT (ראה תמונה מס' 1). מוקרני ראש-צוואר שטופלו בשימוש בכלים אלו, דיווחו על יובש פה פחות חמור לאורך זמן בהשוואה לחולים שטופלו בשיטה הסטנדרטית, וגם בהשוואה ליובש הפה עליו דיווחו המטופלים באמיפוסטין⁹.



תמונה מס' 1: תכנון קרינה תלת ממדי בסרטן ראש צוואר – בלוטת הפרטים מוחזקת לנפח המוקרן

השתלה עצמית של בלוטות הרוק

אמצעי נוסף ליישום השיטה הפיזית הוא השתלה-עצמית של חלקי בלוטות הרוק הבריאות באזורים אנטומיים שאינם צפויים להיחשף לקרינה. אמצעי זה מיושם בעיקר במצבים בהם מתוכנן טיפול קרינתי לשני צידי הצוואר, שאינו מאפשר לחוס על בלוטות הרוק. החולים שעברו את הטיפול, דיווחו על זרימה ועל מרקם רוק תקינים¹⁰.

מיכל קוטן, B.Med.Sc., הפקולטה לרפואת שיניים,

האוניברסיטה העברית, ירושלים

ד"ר סאלם בילאן, המחלקה לאונקולוגיה, הקריה

הרפואית רמב"ם והפקולטה לרפואה ע"ש רפפורט,

הטכניון, חיפה

ד"ר עמית מאיוביץ, המחלקה לאונקולוגיה,

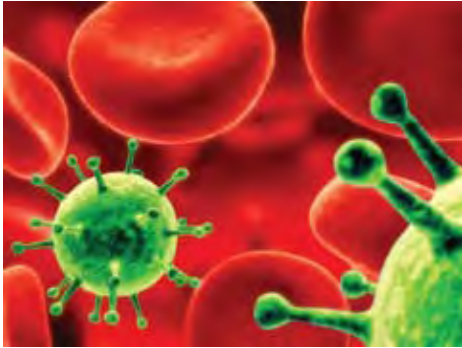
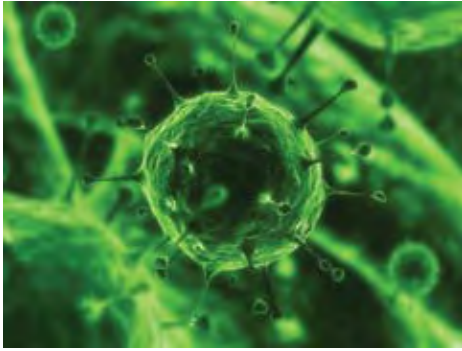
ביה"ח האוניברסיטאי "הדסה" עין כרם, והפקולטה

לרפואה, האוניברסיטה העברית, ירושלים

תרופות חדשות למיאלומה נפוצה

מיאלומה נפוצה אינה ניתנת, ברוב המקרים, לריפוי מלא, אך התרופות החדשות שנכנסו לשימוש מאריכות במקרים רבים בצורה משמעותית את חיי החולה

ד"ר איתי לוי



- עמילואידוזיס
- זיהומים בקטריאליים חוזרים
- תרשים מספר 1 מסכם את הגישה האבחנתית. (ראה תרשים בעמוד הבא)

בירור ראשוני של חולה החשוד כסובל ממיאלומה נפוצה צריך לכלול בדיקות סקירה, ולאחר מכן בדיקות המאשרות את האבחנה ומאפיינות את סוג המיאלומה במדויק.

יש לבצע אלקטרופורזה בסרום ובשתן כדי לאבחן נוכחות של חלבון חד שבטי, ולאחר מכן בדיקות אימונופיקסציה, כדי לאפיין במדויק את החלבון החד שבטי.

אימונופיקסציה יש לבצע גם בחולים בהם אלקטרופורזה של חלבונים שלילית אך החשד למיאלומה הוא גבוה. הערכת כמות החלבון שמופרשת מבוצעת באמצעות אלקטרופורזה של חלבון, בדיקת אימונוגלובולינים כמוותית והערכה כמוותית של שרשראות קלות בשתן. בדיקת רמת שרשראות קלות חופשיות בסרום יעילה במיוחד לאבחנה ומעקב של מיאלומה של שרשראות קלות ובמקרים הנדירים של מיאלומה לא מפרשה. אספירציה וביופסיה מח עצם היא בדיקה חשובה לאישור האבחנה וקביעת מידת ההסננה של מח העצם בתאי פלסמה.

בדיקה ציטוגנטית ובדיקת fluorescence in situ hybridization – FISH ממח העצם הן בעלות חשיבות פרוגנוסטית ויש לבצען כחלק מהבירור במידה ואובחנה מיאלומה.

יש לבצע סקירת שלד באמצעות צילומי רנטגן רגילים בכל חולי מיאלומה. בנטיבות מיוחדות יש לבצע CT או MRI.

קליניקה

סימפטומים של מיאלומה נפוצה כוללים עייפות, כאבי עצמות, זיהומים חוזרים ונטייה לדמם. הסימפטומים

(monoclonal gammopathy of undertermined significance), בהתבסס על רמת החלבון החד שבטי בסרום ובשתן, אחוז תאי הפלסמה במח עצם והפגיעה באברים וברקמות שונים.

הקריטריונים מבדילים בין 3 תת קבוצות שונות:

1. MGUS
2. asymptomatic myeloma smoldering myeloma
3. symptomatic myeloma

MGUS

- חלבון חד שבטי בסרום בכמות פחותה מ-3.0 גרם/ליטר
- כמות תאי פלסמה חד שבטיים במח העצם פחותה מ-10%

- היעדר פגיעה לאברים ורקמות והיעדר סימפטומים
- היעדר מחלה לימפופרוליפרטיבית אחרת של תאי B

asymptomatic myeloma (smoldering myeloma)

- חלבון חד שבטי בסרום שכמותו מעל 3.0 גרם/ליטר או תאי פלסמה חד שבטיים במח עצם מעל 10%
- היעדר פגיעה לאברים ורקמות והיעדר סימפטומים

Symptomatic myeloma

- חלבון חד שבטי בסרום או בשתן
- תאי פלסמה חד שבטיים במח עצם או גידול של תאי פלסמה שאובחן בביופסיה
- פגיעה באברים או ברקמות הנגרמת על ידי מיאלומה, שביטוייה אחד מהבאים:

- יתר סידן
- אי ספיקת כליות
- אנמיה (המוגלובין מתחת ל-10 גרם אחוז)
- פגיעה בעצמות – נגעים ליטיים או אוסטיאופורוזיס

אחרים

- צמיגיות יתר סימפטומטית

מיאלומה נפוצה (multiple myeloma) הוא גידול ממאיר של תאי פלסמה. הגידול מאופיין בשגשוג חד שבטי של תאי פלסמה המייצרים נוגדן חד שבטי. לעיתים הנוגדן אינו מופרש בשלמותו ומופרשות השרשראות הקלות בלבד (light chain myeloma). לנוגדן הפתולוגי המופרש על ידי תאי המחלה מספר כינויים, כולל "פרהפרוטאין" M-protein או M-component. החלבון הפתולוגי מופרש לסרום ולשתן פרט למקרים נדירים (כ-1%), בהם אין כלל הפרשת חלבון (non-secreting myelom). במחלה מתקדמת, להפרשת החלבון נילווים סיבוכים הכוללים פגיעה גרמית, אי ספיקת כליות, אנמיה, יתר סידן ונטייה לזיהומים.

אפידמיולוגיה

מיאלומה נפוצה מהווה כ-1% מכלל מקרי הסרטן בארצות המערב וכ-10% מכלל הממאירויות ההמטולוגיות.

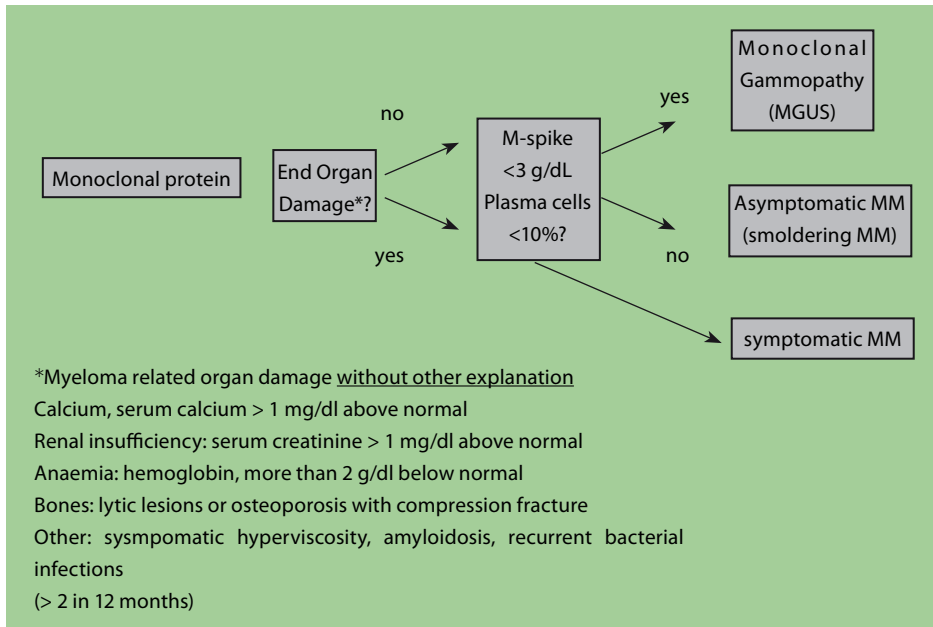
בארצות המערב, ההיארעות הינה בין 4-5/100,000 מקרים בשנה.

בארצות המערב, ההיארעות בקרב הקבוצה של האפרו-אמריקאים כפולה מאשר בלבנים. הגיל החציוני בעת האבחנה הוא סביב 70. כ-15% מהחולים הם מתחת גיל 60 וכחות מ-2% מחולי מיאלומה, גילם פחות מ-40 בעת האבחנה. היחס בין גברים לנשים הוא 1.0-1.4.

אבחנה

בשנת 2003 פורסמו על ידי ארגון המיאלומה הבין לאומי קריטריונים אבחנתיים למיאלומה נפוצה. האבחנה מתבססת על הקליניקה ובדיקות הסקירה השונות.

הקריטריונים מגדירים את ההבדל בין מיאלומה ו-MGUS



היום ביטוי לאנמיה, נגעים ליטיים בעצמות, יתר סידן בדם, טרומבוציטופניה והיפוגמגלובלינמיה השכיחים במיאלומה.

אנמיה

ביטוי קליני שכיח ביותר. אנמיה שביטוייה הוא רמת המוגלובין מתחת ל-12 גרם אחוז, תמצא ב-70% 40% מהחולים בעת האבחנה. בדרך כלל האנמיה היא נורמוציטית נורמוכרומית. הסננה של מח העצם בתאי פלסמה היא סיבה חלקית בלבד להתפתחות אנמיה. גורם נוסף הוא הפרשת ציטוקינים כגון TNF ו-IL-1 המעכבים אריתרופויזיס.

מחלת העצם

כשני שליש מהחולים סובלים מכאבי עצמות בעת האבחנה. הפגיעה בעצם היא מקור משמעותי לתחלואה. הפגיעה בעצמות מאופיינת בנגעים ליטיים, אוסטאופורוזיס ממושט או שברים. החוליות, הצלעות, הגולגולת ועצמות הפמור וההומרוס מעורבים בשכיחות גבוהה. צילומי רנטגן היום אמצעי יעיל לאבחון הנגעים בשלד. סקירת השלד מהווה את השיטה הסטנדרטית להערכה רדיולוגית של מעורבות המחלה בעצמות. צילומי רנטגן זמניים בכל עת והם מאפשרים סקירה של אזורים נרחבים של השלד בקלות רבה. יחד עם זה, הרגישות של השיטה נמוכה. CT ו-MRI הם בעלי רגישות גבוהה יותר לגילוי נגעים בשלד ביחס לצילומים רגילים, ומשתמשים בהם בנסיבות מיוחדות. CT הינו בעל רגישות גבוהה לגילוי נגעים ליטיים קטנים וניתן להעריך באמצעותו גם מחלה של רקמה רכה. MRI היא בדיקת הבחירה להערכה של חולים עם סימפטומים נוירולוגיים וחדש ל-cord compression. FDG-PET היא שיטה בעלת רגישות גבוהה לאבחון מעורבות מיאלומה בשלד, אך עדיין אין מספיק נתונים קליניים כדי להתבסס עליה לצורך הערכה ומעקב.

אי ספיקת כליות

כ-50% מחולי המיאלומה סובלים מאי ספיקת כליות, בכמחציתם רמת קריאטינין מעל 2.0 מ"ג/ד"ל. הפגיעה הכליתית היא מולטיפקטורית. סיבה חשובה לפגיעה כליתית היא הפרשה של שרשראות קלות, הגורמות לפגיעה טובולרית פרוקסימלית כתוצאה מהיווצרות משקעים גלליים. חולים עם מיאלומה של שרשראות קלות מועדים יותר לפתח אי ספיקת

החלבון החד שבטי בפעילותם של פקטורי קרישה שונים. גם הנטייה לטרומבוזיס גוברת במיאלומה. החלבון החד שבטי יכול לגרום להיווצרות של נוגדים מסוג Lupus anticoagulants, חסר של חלבון S ו-C, עיכוב של Activate-1 Tissue plasminogen activator. הכנסת צנתר לוריד מרכזי והטיפולם כנגד מיאלומה גם הם גורמים מסייעים להיווצרות טרומבוזיס.

יתר סידן

שיעור היפרקלצמיה באבחנה נע בין 18%-30% בסדרות שונות. השכיחות באבחנה ירדה בעשורים האחרונים, כנראה כביטוי לאבחון מוקדם.

סיבוכים נוירולוגיים

Spinal cord compression מתרחש בכ-5% מחולי מיאלומה במהלך מחלתם. נירופתיה פריפרית נגרמת פעמים רבות כתוצאה משמוש בתרופות כולל ווינקריסטין, תלדומיד ובורתזומיד. נירופתיה פריפרית באבחנה היא נדירה וכאשר היא קיימת יש לחשוב על Osteosclerotic myeloma או

צמיגיות יתר

תסמונת צמיגיות יתר יכולה להתפתח כשרמת החלבון

כליות. סיבות נוספות המסייעות להתפתחות אי ספיקת כליות כוללות:

- דהידרציה (איבוד נוזלים)
- זיהומים
- היפראוריצמיה
- יתר סידן
- שימוש בתרופות נפרטוקסיות
- הסננה של הכליה בתאי פלסמה
- עמילואיד

זיהומים

זיהומים מהווים סיבה לתמותה ותחלואה. באחת הסדרות זיהומים היו אחראים לכ-50% ממקרי התמותה במיאלומה נפוצה. הנטייה לזיהומים נובעת מהשילוב של רמה נמוכה של נוגדים תקינים, טיפולים כימותרפיים, טיפול בסטרואידים ואי ספיקת כליות. הסיכון לזיהומים יורד עם תגובת המחלה לטיפול.

הפרעות קרישה

מיאלומה נפוצה יכולה לגרום לפגיעה המוסטטית, היכולה להתבטא בדימום או טרומבוזיס. דימומים נגרמים בשלש מהחולים כתוצאה מטרומבוציטופניה, אורמיה וצמיגיות יתר. שיבוש מנגנון הקרישה יכול להיגרם ע"י פגיעה של

החד שבטי גבוהה ובמיוחד בחולים עם מיאלומה מסוג IGA. רמה גבוהה של חלבון מסוג IGM גם היא גורמת צמיגות יתר בשכיחות גבוהה, אך הפרשת חלבון זה נדירה במיאלומה. הביטוי הקליני כולל כאבי ראש, סחרחורת, טשטוש ראייה ונטייה לדימומים.

הערכה ומדדים פרוגנוסטיים במיאלומה סימפטומטית

המהלך הטבעי של מיאלומה משתנה והטרוגני עם משך ההישרדות, הנע בין מספר שבועות לשנים ארוכות. עבור הפרט החולה, מערכת המשלבת מדדים פרוגנוסטיים יכולה לתת תחזית לגבי מהלך מחלתו. לא ברור עדיין האם בחירת הטיפול על סמך מדדים אלה היא בעלת משמעות מבחינת הפרוגנוזה. באמצע שנות ה-70 התפרסמה ה-Durie Salmon staging system והיא נמצאת בשימוש קליני נרחב מאז פרסומה. החלוקה של מיאלומה נפוצה עפ"י Durie Salmon היא

טבלה מס' 1:

Durie Salmon staging system:	
Stage I	Low tumor mass ($<0.6 \times 10^{12}/m^2$) All of the following Hemoglobin > 10 g/dl IgG < 5 g/dl; IgA < 3 g/dl; Bence Jones < 4 g/24 hr Normal calcium level No or only one lytic bone lesion
Stage II	Intermediate tumor mass ($0.6-1.2 \times 10^{12}/m^2$) Not fitting stage I or III
Stage III	High tumor mass ($>1.2 \times 10^{12}/m^2$) Any of the following Hemoglobin < 8.5 g/dl IgG > 7 g/dl; IgA > 5 g/dl; Bence Jones > 12 g/24 hr Calcium level > 12 mg/dl (adjusted for albumin) Multiple lytic lesions A. Creatinine ≤ 2 mg/dl B. Creatinine ≥ 2 mg/dl

טבלה מס' 2:

Stage	Criteria	Median (survival months)
Stage I	Serum β microglobulin mg/l and serum albumin > 35 g/l $3.5 >$	62
Stage II	*Neither I nor III	45
Stage III	Serum β microglobulin > 5.5 mg/l	29

שיעור השגשוג של תאי פלסמה הוא נמוך ולכן קשה לזהות הפרעות כרומוסומליות בציטוגנטיקה גילה. יחד עם זה, בכ-30-50% מהחולים ניתן לזהות הפרעות כרומוסומליות בשיטה זו.

שיטות נוספות ורגישות יותר לזיהוי אברציות הן FISH ו-PCR (polymerase chain reaction). שינויים בכרומוסום 13, במיוחד חסר של הזרוע הארוכה, ניתנים לגילוי בציטוגנטיקה ב-15%-20% מהמקרים. באמצעות ה-FISH ניתן למצוא את ההפרעה ב-30%-50% מהמקרים.

חסר בזרוע הארוכה של כרומוסום 13 הוא בעל משמעות פרוגנוסטית גרועה, ובחולים עם הפרעה זו משך ההישרדות קצר.

טרנסלוקציות המערבות כרומוסום 14 עליו יושבת השרשרת הכבדה של הנוגדן, כגון 14:14-16:14, גם הן בעלות השפעה פרוגנוסטית שלילית חזקה על מהלך המחלה.

חסר של הזרוע הקצרה של כרומוסום 17 עליו יושב הגן P53 (גן מדכא גידולים), כרוכה בפרוגנוזה גרועה ושכיחותה גבוהה במקרים של לוקמיה של תאי פלסמה ומעורבות מערכת עצבים.

טיפול מתי לטיפול?

הזמן הממוצע להתקדמות מיאלומה אסימפטומטית למיאלומה סימפטומטית נע בין שנה לשנתיים וחצי בסדרות שונות. 3 מחקרים פרוספקטיביים הראו שטיפול בחולים עם מיאלומה אסימפטומטית לא מאריך את משך ההישרדות. מקובל, אם כן, להתחיל טיפול רק בחולים עם מיאלומה סימפטומטית. הסיכוי לריפוי במיאלומה נפוצה עדיין נותר קלוש. מטרות הטיפול הן:

- שליטה על המחלה והשגת הפוגה ממושכת
- השגת איכות חיים מירבית
- הארכת משך החיים

הגישה המקובלת היא באמצעות טיפול כימותרפי וטיפול תומך. טיפול כימותרפי במינון גבוה (השתלת מח עצם) הוא טיפול מומלץ, אך רוב החולים לא יוכלו לקבל טיפול זה מפאת גילם או בעיות אחרות.

כניסתן של תרופות חדשות כגון תלידומיד ובורטומיב, העלתה את משך ההישרדות של חולי מיאלומה בשנים האחרונות.

השתלת מח עצם עצמונית

טיפול כימותרפי במינון גבוה והשתלת תאי אב עצמיים מהווה, נכון להיום, את טיפול הבחירה בחולים עם

מיאלומה נפוצה מתחת לגיל 65.

מספר מחקרים פרוספקטיביים הישוו טיפול כימותרפי רגיל להשתלת מח עצמונית עצמית בחולים מתחת לגיל 65, עם אבחנה חדשה של מיאלומה.

המחקר של קבוצת המיאלומה הצרפתית, IFM90 היה הראשון שפורסם ב-NEJM 1996.

במחקר נבדקו 200 חולים שעברו חלוקה אקראית בין טיפול כימותרפי במינון גבוה והשתלת תאי אב לבין טיפול רגיל.

משך הזמן החציוני ללא מחלה ומשך ההישרדות החציוני של החולים היה ארוך יותר משמעותית בקבוצת ההשתלה. מעקב לאחר 7 שנים עדיין הראה יתרון הישרדותי של 43% בקבוצת ההשתלה לעומת 25% בקבוצת הטיפול הרגיל.

מחקר MRC-VII של הקבוצה האנגלית פורסם גם הוא ב-NEJM בשנת 2003. גם בו היה יתרון הישרדותי ברור לקבוצת החולים שעברה השתלה.

מחקר צרפתי נוסף – 91 MAG שפורסם ב-1999, הראה עלייה במשך הזמן ללא מחלה בקבוצת המושגתים אך ללא יתרון הישרדות.

מחקר של קבוצת ה-pethema הספרדית שפורסם ב-2001 ומחקר של קבוצה אמריקאית מ-2006 לא הראו יתרון הישרדותי בקבוצת החולים שעברו השתלה.

השתלת מח עצם כפולה

השגת הפוגה מלאה משפרת את משך ההישרדות והשליטה על מהלך המחלה. אחת הדרכים להשיג שיעור הפוגה גבוה יותר היא לחזור על הטיפול האינטנסיבי. תפיסה זו הביאה לניסיון טיפולי באמצעות השתלה עצמית כפולה ברצף.

שני מחקרים פרוספקטיביים הראו יתרון קליני להשתלת מח עצם עצמית כפולה.

יתרון הישרדותי נתגלה במיוחד בחולים שהיו עמידים לטיפול כימותרפי רגיל או בחולים שבהם לא הושגה הפוגה מלאה אחרי השתלה עצמונית ראשונה.

השתלת מח עצם אלוגאית

באמצעות השתלה אלוגאית (מתורם) ניתן להשיג הפוגה ארוכת טווח ואף ריפוי, אך היא מהווה היום חלופה לקבוצת חולים קטנה בלבד.

השתלה אלוגאית מותנית במציאת תורם מתאים וכוונה בשיעור תמותה גבוה.

תלדומיד

תלדומיד היא תרופה המוכרת משנות ה-50, אז שימשה במיוחד כתרופה כנגד בחילות.

ב-1961 התרופה הוצאה משימוש לאחר שנמצאה גורמת למומים מולדים, ושנים רבות כמעט ולא נעשה בה שימוש. בסוף שנות ה-90, תלדומיד נמצא יעיל ביותר בחולים עם מיאלומה נפוצה.

30%-40% תגובה הושגו בחולים עם מיאלומה מתקדמת עמידה לטיפול או לאחר הישנות.

טיפול כימותרפי במינון גבוה והשתלת תאי אב עצמיים מהווה, נכון להיום, את טיפול הבחירה בחולים עם מיאלומה נפוצה מתחת לגיל 65

טיפול בתלדומיד בחולים עם מיאלומה סימפטומטית שאך אובחנה, בשילוב עם דקסקורט, הוא טיפול יעיל מאוד בעל 64%-72% תגובה.

אחרי התגובה גבוהים יותר בהשוואה לקבוצת חולים היסטורית שטופלו בכימותרפיה כקו טיפול ראשון לפני ההשתלה.

במקומות רבים בעולם, השילוב של תלדומיד עם דקסקורט מהווה כיום את טיפול הבחירה בחולים עם מיאלומה נפוצה שאך אובחנה, כהכנה להשתלת מח עצם עצמונית. כמו כן, זהו טיפול מקובל בשילוב עם מלפלן פרדיזון בחולים מבוגרים שאינם מועמדים להשתלה.

תלדומיד הוא בעל פעילות מעכבת אנגיוגנזיס חזקה. לתלדומיד השפעה על תאי המשתית במח העצם, והוא גורם לדיכוי הפרשת-TNF ו-IL-6. כמו כן, לתלדומיד השפעה על פעילות המערכת החיסונית.

אחת הבעיות העיקריות הן תופעות הלואי הכרוכות בטיפול בתלדומיד: מעל 50% מהחולים סובלים מישנוניות ועצירות. 15%-20% שטופלו בתלדומיד עם דקסקורט פיתחו טרומבוזיס.

נוירופתיה פריפירית מתפתחת בחולים רבים המטופלים בתלדומיד. בחלק מהחולים יש להפסיק את הטיפול עקב תופעות הלואי.

נלדומיד (רבלומיד)

נגזרת של תלדומיד. בעל פעילות גבוהה יותר כנגד תאי המיאלומה ופרופיל תופעות לוואי בטוח יותר. השימוש בו הולך ומתרחב.

בורטוזומיב (וולקיד)

בורטוזומיב הוא מעכב פרוטאזום 26S. תפקיד הפרוטאזום לפרק את חלבון התא שנועד לכך וסומנו ע"י שרשרת היוביקוויטין (ubiquitin).

פירוק החלבונים, הנשלט על ידי מערכת ה-ubiquitin, אחראי על וויסות תהליכים רבים בתא כולל גדילה, התפתחות, שגשוג, מוות תאי (אפופטוסיס), ביטוי של גנים ותגובה אימונית.

בורטוזומיב משרה מוות תאי בתאי סרטן רבים ובכלל זה השפעתו רבה על תאי מיאלומה.

לבורטוזומיב סך תגובה של כ-30% בחולים עם מיאלומה שמחלתם עמידה או נשנתה לאחר טיפול. מחקר בין לאומי מופע III (phase III) הראה שבורטוזומיב מאריך את משך הזמן ללא מחלה ואת משך ההישרדות ביחס לחולים שטופלו בדקסקורט בלבד. נתונים ראשוניים מצביעים על כך שניתן להשיג עד 80% תגובה כאשר בורטוזומיב ניתן בשילוב עם תרופות אחרות. יעילותו נבדקת כעת כקו טיפולי ראשון.

טיפול בבורטוזומיב לא מקשה על גיוס תאי אב לצורך השתלת מח עצם. קיימת ציפיה שהשימוש בו כקו טיפולי ראשון לפני השתלת מח עצם עשוי לשפר את התוצאות של השתלת מח עצם.

טיפול תומך

למרות ההתקדמות הניכרת בטיפולים כנגד מיאלומה נפוצה, טיפול תומך לשיפור איכות החיים הוא חלק בלתי נפרד ומשמעותי מהטיפול בחולי מיאלומה. כ-80% מהחולים סובלים ממעורבות גרמית של המחלה. בפיספונטים מעכבים את הרס העצם ומומלצים כטיפול תומך על בסיס קבוע בכל החולים עם מיאלומה ומעורבות גרמית. בנוסף, הטיפול מקל על הכאבים ממקור גרמי. אוסטיאונקרוזיס של עצמות הלסת הוא סיבוך נדיר של טיפול בפיספונטים. אנמיה משמעותית גם היא שכיחה ומומלץ לטפל בגורמי גדילה המטופויטים (תכשירי אריתרופויטין), כאשר רמת המוגלובין נמוכה מ-10.0 גר/ליטר. חולים רבים סובלים מכאבים ונדרשים לאיזון כאב.

לסיכום: מיאלומה נפוצה היא מחלה מורכבת ומאתגרת מבחינה אבחנתית וטיפולית. טיפול מושכל מחייב הערכת כל הגורמים הקשורים במחלה ובחולה עצמו. מגוון רב של טיפולים ותרופות מאפשר להתאים את הטיפול עבור הפרט החולה מחוץ, ומאידך מקשה על יצירת סטנדרט טיפולי ברור.

למרות שברוב המקרים המחלה לא ניתנת לריפוי מלא, התרופות שונסו לשימוש בשנים האחרונות, מאפשרות הארכת חיים משמעותית במקרים רבים.

ד"ר איתי לוי, מנהל המכון ההמטולוגי, מרכז רפואי סורוקה, ב"ש

טיפול הורמוני משלים בסרטן שד מוקדם

מעכבי ארומטז יעילים בטיפול בסרטן שד מוקדם ומפושט ומשמשים גם כטיפול מונע בסרטן שד לא גרורתי במקום, או בנוסף, לטיפול עם טמוקסיפן

פרופ' ג'מאל זידאן

סרטן השד מהווה כ-30%-20% מכלל המחלות הממאירות המאובחנות בנשים בעולם המערבי ולהצלחת הטיפול במחלה זו השפעה משמעותית על בריאות האישה. מרבית הנשים בהן אובחן סרטן השד, מקבלות כיום, כנוספת לטיפול המקומי הכולל ניתוח והקרנות, טיפול משלים מערכתי (סיסטמי) המיועד להשמיד גרורות מיקרוסקופיות שעלולות להתפזר ולהתבטא באברים שונים בגוף, זמן רב קודם שהוסר הגידול הסרטני מן השד. האפשרויות הקיימות כיום לטיפול משלים בחולה שאובחנה כסובלת מסרטן שד מקומי-אזורי, כללות טיפול כימותרפי המשלב מספר תרופות ציטוטוקסיות, טיפול הורמוני וטיפול ביולוגי.

טיפול הורמוני

כ-70%-60% מהגידולים הממאירים של השד מבטאים קולטנים לאסטרוגן ו/או לפרוגסטרון. בגידולים אלה האסטרוגן חיוני לשגשוג התאים ובהם מהווה הטיפול האנטי-אסטרוגני אבן יסוד בטיפול המשלים. התכשירים פועלים כמעכבי תחרותיים לאסטרוגן ומונעים בכך את השפעת ההורמון על חלוקת תאי הגידול. טמוקסיפן מייצג קבוצה זו והוא מקטין בכ- 50% את הישנות המחלה, כאשר הוא ניתן, מזה שנים רבות, למשך 5 שנים.

בשנים האחרונות נוספו לאפשרויות הטיפוליות מעכבי ארומטז (Aromatase Inhibitors – AI): אנאסטרזול, לטרוזול ואקזמסטאן (ובשמותיהם המסחריים: ארימדקס, פמרה וארומזין). מעכבי ארומטז היום קבוצת תכשירים המונעים ייצור אסטרוגנים ע"י רקמות שונות ואדרנל בנשים בגיל



הבלות, אשר הוכיחו יעילות בטיפול בסרטן שד מוקדם ומפושט. היום קיבלו מעכבי הארומטז תאוצה, והם משמשים בטיפול מונע בסרטן שד ראשוני, או בנוסף לטיפול עם טמוקסיפן, כדלקמן:

התחלת טיפול הורמוני משלים במעכבי ארומטז

מתן מעכבי ארומטז בתחילת הטיפול, במקום טמוקסיפן בגיל הבלות, נבדק במספר מחקרים: ATAC – רנדומיזציה שנערכה ב-3 קבוצות נשים בגיל הבלות, בדקה את יעילות מתן אנאסטרוזול (Arimidex, 1mg/d) לעומת מתן טמוקסיפן למשך 5 שנים. לאחר מעקב חציני של 8 חודשים, נצפה יתרון בהישרדות ללא חזרת מחלה של 3.7% ($p=0.01$, HR=0.74). כמו כן נצפתה הפחתה משמעותית בהופעת גרורות ובהופעת גידול בשד השני. עד עתה לא הודגם יתרון בחיות הכללית. תחת טיפול באנאסטרוזול, נצפתה הקטנה בשיעור הישנות המחלה בשנתיים הראשונות לעומת טמוקסיפן. נצפה יתרון משמעותי למתן מידי של אנאסטרוזול בתת-קבוצה של נשים עם קולטנים חיוביים לאסטרוגן וקולטנים שליליים לכרוסטרון (HR=0.63).

תופעות לוואי: אנאסטרוזול הראה שיפור לעומת טמוקסיפן בהיארעות סרטן רחם, אירועים תרומבטיים, אירועים איסכמיים מוחיים, דימום נרתיקי וגלי חום. תחת טמוקסיפן אירעו פחות מקרי ארתרלגיה וכחות שברי-עצמות.

BIG 1-98 (7): נעשתה רנדומיזציה ב-8,010 נשים פוסט-מנופאוזליות שקיבלו לטרזול (Femara, 2.5 mg/d) לעומת כאלו שקיבלו טמוקסיפן. במעקב חציני של 30 חודשים נצפה יתרון של 2% בהישרדות ללא חזרת מחלה ($p=0.003$, HR=0.81) ושינוי משמעותי בזמן עד להופעת גרורות. בתת-קבוצה של נשים עם בלוטות חיוביות ונשים שנחשפו לכימותרפיה, נמצאה ירידה של 30% בסיכון להישנות המחלה. עד עתה נצפתה נטייה אך טרם הודגם יתרון סטטיסטי משמעותי בהישרדות הכללית ($p=0.08$).

תחת לטרזול נצפו יותר מקרי שברים, יותר אירועים לבביים, יותר היפרכולסטרולמיה ביחס לטמוקסיפן, כמו גם עודף מזער של תמותה מסיבה בלתי ברורה. מכאן שהשימוש במעכבי ארומטז במקום טמוקסיפן מראה יתרון בהישרדות ללא חזרת מחלה, אך עדיין לא הודגם יתרון בהישרדות הכללית.

מתן מאוחר של מעכבי ארומטז

ירידה משמעותית בסיכון להישנות המחלה נמצאה גם כאשר AI's ניתנו לאחר 2-3 שנים של טיפול בטמוקסיפן.

IES – מחקר רנדומלי (N=2352) שבדק טמוקסיפן ובעקבותיו טיפול באקזמסטאן (ארומזין, 25mg/d) לעומת טמוקסיפן לאורך כל הדרך, הראה יתרון בהישרדות ללא חזרת מחלה ($p<0.0001$), ירידה בהיארעות סרטן שד בצד השני ($p=0.04$) ונטייה ליתרון ב-OS ($p=0.08$).

נעשתה מטה-אנליזה שכללה שלושה מחקרים: ABCSG8, ARNO95, ITA בהם ניתן למטופלות אנאסטרוזול לאחר 2-3 שנים של טיפול בטמוקסיפן.

במחקרים הללו, ל-7% מהחולות היו גרורות בבלוטות הלימפה ורק 7% קיבלו כימותרפיה משלימה. לאחר מעקב חציני של 30 חודש, נצפתה ירידה משמעותית בהישרדות ללא חזרת מחלה ($p<0.0001$) ובסיכון לתמותה ($p=0.038$) וכן ירידה משמעותית בהיארעות שאיתית בשד השני, בחולות בהן הוחלף הטמוקסיפן באנאסטרוזול. לא נצפה הבדל בעל משמעות סטטיסטית בהישרדות הכללית.

BIG 1-98 בודק את שאלת החלפת הטמוקסיפן במעכבי הארומטז לטרזול, כמו גם את שיוני הסדר, כלומר: מעכבי ארומטז ראשית ואחר כך טמוקסיפן. (התוצאות צפויות ב-2008). מכל ה"ל נראה שהתזמון של טיפול מעכבי ארומטז הוא בעל חשיבות ויתכן שטמוקסיפן תחילה מגביר את הרגישות למעכבי ארומטז בשלב שני.

הארכת הטיפול ההורמוני (Extended hormonal therapy)

הסיכון לחזרת גידול בסרטן שד עם קולטנים הורמוניים חיוביים אינו חולף עם השנים ואחוז החזרות בחמש השנים הראשונות דומה לזה שבמשך השנים הבאות. לכן, מתן טיפול הורמוני במשך יותר מ-5 שנים נבדק לגבי טמוקסיפן ולגבי מעכבי ארומטז.

MA-17 בדק את יעילות הטיפול בלטרזול (Femara) לאחר 5 שנים של טמוקסיפן. 5,187 נשים עברו רנדומיזציה בין 5 שנים של לטרזול (2.5 מג ליום) (לאינבו). לאחר מעקב חציני של 30 חודש נמצא יתרון של 4.8% בהישרדות ללא חזרת מחלה ל-4 שנים ($p=0.00004$) והקטנת הסיכון להופעת גרורות מרוחקות. עד כה לא הודגם יתרון בהישרדות הכללית, מלבד בתת-קבוצה של מטופלות עם בלוטות נגועות, שם הודגם יתרון משמעותי בהישרדות הכללית ($p=0.04$). לא נמצאה עלייה במספר השברים או המאורעות הקרדיווסקולריים, נמצאה עלייה בהיארעות אוסטיאופורוזיס. באופן דומה, ABCSG trial 6a הראה יתרון סטטיסטי ($p=0.0479$) בהישרדות ללא חזרת מחלה לטובת טיפול מוארך של שלוש שנים באנאסטרוזול (לאחר 5 שנים של טמוקסיפן) לעומת אינבו. לא הודגם עד עתה יתרון בהישרדות הכללית. תוצאות אלו מעידות על שכיחות בלתי מבוססת של

הישנות המחלה לאחר 5 שנים וכן מרמזות שטיפול הורמוני מוארך מעניק יתרון בהישרדות לא חזרת מחלה ואולי אף בהישרדות הכללית.

תופעות הלוואי של הטיפול במעכבי ארומטז

מעכבי ארומטז וצפיפות העצם

באמצעות הפעולה האגוניסטית שלו, טמוקסיפן מעלה את צפיפות המינרלים בעצמות בנשים בגיל הבלות. מעכבי ארומטז לעומתו, מורידים צפיפות עצם ע"י הפעולה האנטי-אסטרוגנית שלהם.

ב-ATAC נצפתה ירידה בצפיפות עצם במתן אנאסטרוזול לעומת טמוקסיפן. בסקירה נוספת נמצא שמתן מעכבי ארומטז מעלה שכיחות שברים (8.7% לעומת 7.1% עם טמוקסיפן) ושכיחות אוסטיאופורוזיס ב-11%.

ב-BIG 1-98 נצפתה עלייה בסיסי לשברים בקבוצת הלטרוזול ($p=0.0006$, HR=0.56) לעומת טמוקסיפן, כמו גם עלייה בהיארעות אוסטיאופורוזיס.

לאור האמור לעיל, יש מקום לשימת לב למצב העצמות בעת מתן מעכבי ארומטז. יש לשקול טיפול נלווה של קלציום וויטמין D ובחולות בסיכון גבוה, יש לשקול מתן ביספוספונטים. המעקב יכלול בדיקת צפיפות עצם.

השפעה קוגניטיבית

הורדת רמת האסטרוגן ע"י מעכבי ארומטז הינה משמעותית ביותר ויתכן שישנה השפעה על הקוגניציה, אם כי לא הודגמה נטייה ברורה לכך במחקרים שבוצעו ודווחו עד היום.

מעכבי ארומטז והשפעתם על המערכת הקרדיווסקולארית

טיפול במעכבי ארומטז המוריד רמות אסטרוגנים למינימום עלול להעלות שכיחות היפרליפידמיות ואתרוסקלרוזיס.

במחקר רנדומלי על שלוש תרופות: לטרזול, אנאסטרוזול ואקזמסטאן, נמצאה עליה ברמת הכולסטרול בהשוואה בין אקזמסטאן לאנאסטרוזול, ועלייה בטריליגליצרידים במטופלות בלטרזול לעומת אנאסטרוזול. אמנם, נצפתה עליה ברמת השומנים גם תחת אקזמסטאן. עליה מסוימת בהיארעות אירועים לבביים נצפתה ב-BIG 1-98 (1.1% לעומת 2.1% במתן לטרזול). עליה זו לא הודגמה במחקרים אחרים. יש להמשיך ולחקור את השפעת מעכבי הארומטז על כרפיל שומנים ואירועים לבביים.

פרופ' ג'מאל זידאן, מנהל המכון האונקולוגי, מרכז רפואי זיו, צפת

גימציטאבין בסרקומה של הרקמה הרכה

התפנית שחלה בשנים
האחרונות בתחום הטיפול
הכימי בסרקומה של רקמה
רכה, מאופיינת בניסיונות
לטפל בתרופה ספציפית
בסוגים שונים של סרקומה

ד"ר אירינה ז'יבליוק, פרופ' עפר מרימסקי



סרקומה הינה שאת ממאירה ממקור הרקמות המהוות את מערכת השלד והתנועה, העצבים ההיקפיים, כלי הדם, השומן או דפנות האיברים השונים. שכיחות הסרקומות בכלל היא 1% מכלל השאתות הממאירות.

הסיבות להתפתחות סרקומה של רקמה רכה אינן ברורות. במקרים אחדים ניתן למצוא קשר לחשיפה לקרינה טיפולית קודמת, קשר למחלות משפחתיות כמו נירופיברומטוזיס, לי-פראומני, סינדרום גרדנר, פוליפים במעי הגס, נפיחות כרונית של גפה וחשיפה לכימיקלים מסוימים. סר"ר יכולות להתפתח למעשה בכל איבר בגוף: גפיים, איברים פנימיים (קביה, מעי, כליה, ריאה, מוח, שד, מערכת השתן והמין ועוד), דופן הבטן, החזה או הגב. קיימים סוגים רבים של סר"ר, בהתאם לרקמה הרכה ממנה נוצר הגידול. למשל:

ליפוסרקומה מתפתחת ברקמת השומן, אנגיוסרקומה מתפתחת מכלי הדם. סר"ר שכיחות בילדים ובמבוגרים. בילדים שכיחה סרקומה ממקור שריר השלד ובמבוגרים שכיחות סרקומות ממקור שומן, עצב, כלי דם, מעטפות השריר ורקמת החיבור. הממצא הקליני השכיח ביותר הוא הופעה של גוש מקומי ההולך וגדל תוך מספר חודשים. כאשר הסרקומה מופיעה בגפה ניתן לחוש בגוש נוקשה נייד למחצה, ההולך וגדל ומלווה בתפוחיות הרקמות הרכות סביבו ולעיתים בחום ואודם מקומיים. כאשר מתפתחת הסרקומה באיבר פנימי, ההסתמנות הקלינית קשורה בתפקוד לקוי של האיבר הנגוע. פרק הזמן הממוצע החולף בין תחילת ההסתמנות בסרקומה של גפה לבין קביעת האבחנה הוא 3-6 חודשים. בכל מקרה בו נחשד קיומה של סר"ר יש לפנות לצוות מומחה לטיפול בסרקומה, הפועל ביחידה משולבת של אורטופדיה-אונקולוגית. הצוות כולל אונקולוג מומחה בסרקומה, אורטופד מנתח מומחה בגידולים של מערכת התנועה, כירורג מומחה בכריתת גידולים באיברים פנימיים, פתולוג, רדיולוג, מרדים מומחה בטיפול בכאב, פיזיותרפיסט (ית) ואחות. השלב הראשון בקביעת האבחנה הוא נטילת ביופסיה מהגוש ובדיקתה על ידי פתולוג מומחה. בשלב השני מבוצעות בדיקות הדמיה לקביעת שלב המחלה. לאחר מכן מתכנס הצוות המורחב לקביעת הגישה הטיפולית האינדיבידואלית. בדרך כלל ניתן לבצע ניתוח יסודי להרחקת הסרקומה מהגפה או מהאיבר הפנימי. במקרים בהם לא ניתן לבצע כריתה נשקלת

אפשרות של מתן כימותרפיה טרום-ניתוחית, שמיועדת להקטין את הגידול ולהפכו לנתח. במקרי סר"ר של הגפה מבוצע ניתוח משמר גפה ולאחר ההחלמה ניתנת קרינה במטרה להקטין את הסיכון להישנות מקומית.

כימותרפיה כטיפול מונע נשקלת בכל מקרה, אולם אינה מהווה טיפול-חובה. עם תום הטיפול מתחילה תקופת השיקום והמעקב הכוללת פיזיותרפיה, התעמלות, חזרה לשיגרה במקביל לביצוע בדיקה גופנית, בדיקות הדמיה ובדיקות דם לעיתים מזומנות. סיכויי ההחלמה טובים. מחלה גרורתית המופיעה לאחר מכן מטופלת בכימותרפיה ולעיתים בניתוח להסרת מוקדי מחלה שאריתיים. במקרה כזה סיכויי ההחלמה תלויים באפשרות להביא את החולה למצב של "חופשי ממחלה".

כימותרפיה בסרקומה של הרקמה הרכה

הטיפול בסרקומה של רקמה רכה בשלב גרורתי אינו פשוט כלל ועיקר. התרופות הקלאסיות הקיימות בארסנל מעטות מאד וכוללות למעשה דוקסורוביצין, איפוספאמיד, ציקלופוספאמיד, דרקבזין, וינקריסטין ואתנופוסיד. יעילותן אינה רבה והן גורמות למגוון תופעות לוואי קשות ומסוכנות. כאשר דנים בחולה עם סרקומה גרורתית, צריך להעריך את מגוון האופציות הקיימות על מנת לנסות ולהשאיר אותו חופשי ממחלה. השגת מטרה זו אפשרית בחלק מהחולים על ידי גישה משולבת של כימותרפיה סיסטמית וכירורגיה, שמיועדת לסלק את שאריות המחלה. מישלבים של כימותרפיה מבוססים בדרך כלל על דוקסורוביצין במינונים 50-75 מ"ג/מ² לרוב בצורך איפוספאמיד במינון 5000-7500 מ"ג/מ² 2 מ הניתנים אחת לשלושה שבועות ומצריכים טיפול תומך רחב טווח: פקטורי גדילה לעידוד הנויטרופילים (כמו גרנוסייט, או נאופוגן) ולעידוד האריתרוציטים (כמו אפרקס, ארטספ, רקורמון), כיסוי אנטיביוטי (ציפרופלוקסאצין), טיפול נגד בחילה והקאה, עירווי נזולים ומלחים. לעיתים הטיפול התומך מצריך אשפוז בבית-חולים. חשוב לזכור, כי המישלב המתואר לעיל אינו ספציפי לסוג מסויים של סרקומה וניתן למעשה כטיפול הסטנדרטי לכל סוגי הסרקומה של הרקמות הרכות. המישלב ניתן לסרקומה גרורתית לצורך פליאציה, לסרקומה מתקדמת מקומית כהכנה לניתוח ובמקרים נבחרים גם כטיפול מונע לסרקומה לאחר כריתה נרחבת. הישנות המחלה לאחר טיפול

כימי קודם, בין אם ניתן כטיפול מונע או כטיפול פליאטיבי, מצריכה מתן קו טיפולי שני. הארסנל המצומצם הקיים לסרקומה בכלל, מצומצם עוד יותר כאשר מדובר בקו שני. טיפולי הצלה כוללים מתן איפוספאמיד במינונים גבוהים או תרופות ניסיוניות במסגרת מחקר קליני¹. מבין התרופות הניסיוניות, קרי תרופות לא מותוות לסרקומה או שאינן מאושרות על ידי מנהל התרופות האמריקאי, נזכיר יונדליס² (תרופה המופקת מאלמוג ים, עם יעילות של כ-40%-30% בהשגת שליטה על סרקומה), ג'מצטאבין³ (תרופה אנטי-מטבוליטית בעלת יעילות גם בסוגי סרטן אחרים כמו סרטן הריאות, הלב, השד, השחלה, שלפוחית השתן ועוד), דוסטקסל (מקבוצת הטקסאנים, יעילה בסרטן השד ובסרטן הריאה, הערמונית, הקיבה ועוד), מעכבי mTOR⁴ (תרופות ביולוגיות מונחות-מטרה הנמצאות בשימוש בתחומים אחרים ברכואה) בשילוב עם תרופות ציטוטוקסיות שונות ותרופות אחרות⁵.

ג'מצטאבין בסרקומה של הרקמה הרכה

התכנית לה אנו ערים בשנים האחרונות בתחום הטיפול הכימי בסרקומה של רקמה רכה, מאופיינת בניסיונות לטפל בצורה ספציפית בסוגים שונים של סרקומה. לא עוד מישלב אחד ויחיד לכל הסרקומות, כשם שלא ניתן מישלב אחד ויחיד לכל הקרצינומות, אלא תרופה ספציפית לסוג מסויים של סרקומה. הדוגמה הבולטת ביותר לתכנית זו היא ג'מצטאבין (2'-deoxy-2'-difluorocytidine monohydrochloride). תרופה זו, מקבוצת האנטי-מטבוליטים, נוסתה לראשונה בעולם בחולה ישראלית עם סרקומה של עצם⁶. הושגה סטביליזציה של המחלה למשך למעלה משנה, יחד עם אפקט פליאטיבי מרשים. לאחר מכן נוסתה התרופה בסוגים שונים של סרקומה של רקמה רכה בחולים שסיימו את הטיפול הסטנדרטי למחלתם³. קבוצה של 18 חולים בסרקומה לאחר סיום כל הטיפולים הכימיים המוכרים למחלתם טופלו בג'מצטאבין במשטר של 1000 מ"ג/מ² אחת לשבוע ובמידה והושגה תגובה כלשהי, המשיכו החולים לקבל את הטיפול. הטיפול נסבל היטב. נצפתה תגובה חלקית אחת בחולה עם ליומיסרקומה של הרחם ותגובה מינימלית בחולה עם אנגיוסרקומה של הרקמה הרכה בפנים. התייצבות המחלה לפרקי זמן משמעותיים נמצאה

עלייה בשיעור סרטן המעי הגס בקרב ערביי ישראל

ב-20 השנים האחרונות עלה שיעור הגברים הערבים החולים בסרטן המעי הגס בישראל ב-138% ושיעור הנשים הערביות החולות עלה ביותר מפי שניים (205%). כעת מתברר, כי מעבר לשינויים בשיעורי הסרטן, חלו שינויים גם במיקומו.

מחקר חדש שערך פרופ' פאול רוזן, יועץ לגילוי מוקדם למשפחות בסיכון גבוה במכון הגסטרואנטרולוגי במרכז הרפואי "רבי", בדק את מיקום הסרטן בקרב יהודים וערבים בישראל. במסגרת המחקר נסקרו נתונים שנאספו מעשרות אלפי חולים בין השנים 1982-2002 על ידי ד"ר מיכה ברחנא ואירינה ליפשיץ, מרישום הסרטן הלאומי במשרד הבריאות.

מתוצאות המחקר עולה, כי בקבוצת הסיכון לחלות בסרטן המעי הגס נצפתה בשנים האחרונות נטייה להופעת הגידול בחלקו הימני של המעי, כלומר בצד הרחוק יותר מהחלחולת של המעי ב-33% מהגברים ו-58% מהנשים. זאת, לעומת אחוזים בודדים בלבד ב-1980. ירידה חלה בשיעור היהודים האשכנזים שחלו בסרטן המעי הגס בצד השמאלי, כלומר בצד הקרוב לחלחולת. במקביל נמצא, כי בקרב ערבים ישראלים חלה עליה בשיעור המקרים של סרטן המעי הגס בצד השמאלי וכיום למעשה מרבית המקרים של סרטן המעי הגס באוכלוסייה הערבית, מאובחנים בצד השמאלי.

המחקר התפרסם בכתב העת של ארגון הסרטן הבינלאומי - UICC. "הנתונים מצביעים על שינויים חברתיים ודמוגרפיים בישראל, שיש ללמוד מהם על חשיבות ביצוע בדיקות באופן מלא ומדויק לצורך אבחון של גידולים ממאירים בגיל המבוגר", מסביר פרופ' רוזן. "עד לפני מספר שנים שיעור התחלואה בסרטן המעי הגס בקרב ערבים ישראלים בכלל, היה נמוך. מיקום המחלה היה בצד ימין והיה נדיר ביותר בשמאל. את השינויים ניתן להסביר בנישואי קרובים באוכלוסייה זו ומאידך, בהסתגלות לאורח חיים ישראלי-מערבי הכולל עליה באחוזי השמנת יתר, סוכרת, מחלות לב, עישון וירידה בביצוע פעילות גופנית. מנגד, שיעור המחלה בקרב יהודים אשכנזים וילידי הארץ ירד במשך השנים בעקבות אורח חיים בסביבה 'מזרח תיכונית' ונישואים בין עדות".

המחקר התקבל מהאגודה למלחמה בסרטן.

ו-8 דוסטקסל במינון 100 מ"ג/מ² 2 ביום 8 עם תמיכה עוקבת במח העצם בימים 9 עד 15, בתדירות של כל 3 שבועות. שיעור התגובה הגיע ל-53% (95%CI, 35% to 70%). אם נוסיף עוד כ-20% מקרי התייצבות, נגיע לשיעור שליטה על המחלה של כ-70%. תוצאה מפתיעה לכל הדעות. מחצית מהמגיבות טופלו בעבר במישלבים מבוססי דוקסורוביצין. משך הזמן החציוני עד ההתקדמות היה כ-6 חודשים¹⁶. מישלב זה הפך למעשה לקו הראשון המוצע לחולות עם סרקומה ממקור שריר הרחם. מיעוט יחסי של מיקרים מונע ביצוע מחקרים רחבי-היקף.

תצפית מרתקת עליה דווח לאחרונה היא של תגובה מרשימה למתן ג'מציטאבין עם סירולימוס בחולה עם ליומיסרקומה של המזנטריום. החולה עבר השתלת כליה עקב אי ספיקות כליות כרונית על רקע סכרת, ולאחריה טופל בסירולימוס. כל עוד טופל, לא נצפתה הישנות הסרקומה. עם הפסקת הטיפול נוגד הדחייה עקב דחייה ספונטנית של הכליה, שבה הסרקומה והתפתחה בצורה מקומית וגוררתית. חידוש טיפול בסירולימוס ובתוספת ג'מציטאבין הביאה לתגובה חלקית של הסרקומה למשך למעלה משנה וחצי⁴.

ג'מציטאבין וסל התרופות

הבעיה העיקרית במתן טיפולים מבוססי-ג'מציטאבין לחולים עם ליומיסרקומה, אנגיוסרקומה או סרקומה מפושטת ממקור עצם או סחוס היא דווקא המושג הישראלי הבעור המכונה סל התרופות, או במילים אחרות מימון התרופות. מאחר וג'מציטאבין נרשם בארץ ובעולם להתוויות אחרות המכסות שוק אונקולוגי רחב ביותר, לא בוצע כל מאמץ מחקרי ורישומי למחלות נדירות כמו סוגים מסויימים של סרקומה. אמנם נצפתה יעילות לא מבוטלת של ג'מציטאבין עם או בלי תרופות אחרות בסוגי סרקומה ספציפיים, אך המבטחים השונים נמנעים מלכסות את עלות התרופות במקרים לא-מעטים. אין זו היריעה לדיון משפטי, אך זה בהחלט המקום המתאים להסב את תשומת הלב ליעילות התרופה גם במחלות נדירות.

**ד"ר אירינה ז'יבילוק, פרופ' עפר מרימסקי,
היחידה לאונקולוגיה של שלד ורקמה רכה,
המערך האונקולוגי, המרכז הרפואי תל-אביב**

הרשימה הביבליוגרפית שמורה במערכת

בסרקומה של עצם ובסרקומה ממקור סחוס³. תצפית קלינית דומה פורסמה גם על ידי מחברים אחרים. באזור וחב⁷ דווחו על תגובה מרשימה של אנגיוסרקומה, וליומיסרקומה של הרחם למתן ג'מציטאבין. קבוצת הגניקואונקולוגיה האמריקאית טענה כי טיפול בג'מציטאבין השיג תגובה של 21% בחולות עם ליומיסרקומה של הרחם⁸. חוקרים אחרים דווחו אף הם על תגובות דומות של ליומיסרקומה למתן ג'מציטאבין⁹.

**התפנית לה אנו ערים בשנים
האחרונות בתחום הטיפול
הכימי בסרקומה של רקמה
רכה, מאופיינת בניסיונות לטפל
בצורה ספציפית בסוגים שונים
של סרקומה. לא עוד מישלב
אחד ויחיד לכל הסרקומות, כשם
שלא ניתן מישלב אחד ויחיד לכל
הקרצינומות, אלא תרופה ספציפית
לסוג מסוים של סרקומה**

מחברים אחרים סברו ששיעור תגובה נמוך כמו 3%-8% אינו מצדיק המשך מתן ג'מציטאבין בחולים עתידיים, אולם התעלמו לחלוטין מייחודיות התגובה בסוגים מסויימים של סרקומה, כמו ליומיסרקומה של הרחם^{10,12,13}. חשוב לזכור, כי עקב נדירות המחלה מעטות הסדרות ההומוגניות בהן ניתן טיפול לסוג מסויים של סרקומה. לפיכך נוהג לקבץ סוגי סרקומה שונים כדי ליצור סדרת חולים בעלת גודל משמעותי, אולם בכך אובד הסיכוי להשיג תוצאה משמעותית. תמהיל אוכלוסיית החולים משפיע על התוצאה הטיפולית ועל המסקנות המחקריות (המוטעות לפחות בחלק מהסדרות הקליניות).

מישלבים מבוססי-ג'מציטאבין כימותרפיים בטיפול בסרקומה של רקמה רכה כוללים מתן ג'מציטאבין בקצב עירווי וריאבילי ובתוספת וינורלבין¹⁴, דקרבין¹⁵ או טקסאנים⁹. טרם הוכח יתרון במתן משולב של ג'מציטאבין על פני ג'מציטאבין לבד בעבודה עתידית עם מתן אקראי של הטיפול.

המישלב ג'מציטאבין + דוסטקסל נבדק בקבוצה של 29 חולות עם ליומיסרקומה של הרחם ו-5 עם ליומיסרקומה ממקור אחר, מחציתן החמירה לאחר טיפולים כימותרפיים קודמים. ג'מציטאבין ניתן במינון 900 מ"ג/מ² 2 בימים 1

הטיפול המודרני בסרטן כליה מסוג תאים בהירים (Clear cell)

תרופות מעכבות כלי דם ותרופות ממוקדות,
בטיפול בגידולים מתקדמים בכליה

פרופ' אבישי סלע



VEGFR ו-PDGFR. האווסטין הינו נוגדן חד-שיבטי הנקשר ומנטרל את ה-VEGF. הטמסירולימוס מעכבת מסלול שונה (מעכבת mTOR במסלול PI3K/Akt) הנחוץ לצורך שגשוג תאי אפיתל באמצעות ה-VEGF והמשתתף בשפעול HIF⁵. היעילות כתוצאה מתרופות חדשות אלו התבטאה בשיעור תגובה גבוה (סוטנט), הארכה במשך השליטה על המחלה (סוטנט, נקסוואר ואווסטין), או בשיפור ההישרדות בחיים (טמסירולימוס). תוצאות המחקרים הגדולים מובאות בטבלה מס' 1 (ראה בעמוד הבא).

השימוש הראשוני בתרופות אלו פורסם לגבי אווסטין לאחר כישלון עם ציטוקינים והיווה הוכחה לעיקרון הטיפולי המתמקד בעיכוב יצירת כלי-דם בסרטן כליה מסוג תאים בהירים⁶. מחקר אחר מסוג פאזה III, בו הושוותה תשלובת של אווסטין ואינטרפרון לעומת אינטרפרון בקו טיפולי ראשון, סיים לאחרונה גיוס חולים¹⁰.

סוטנט ונקסוואר נבדקו תחילה בחולים שמחלתם הוחמרה לאחר הטיפול בציטוקינים¹¹⁻¹³. מחקרים יותר מאוחרים בדקו את יעילות התרופות בקו ראשון. מידע מבוסס במחקר פאזה III קיים רק לגבי הסוטנט⁷. במחקר אקראי שבו הושווה הסוטנט לאינטרפרון גויסו 750 חולים. החולים שטופלו בסוטנט הדגישו שיעור תגובה משמעותי גבוה

והידרוקסילציה. כתוצאה מכך, משופעלים מספר גנים הקשורים בתהליך יצירת כלי-דם (5). גן VHL עובר שינוי או אי-תפעול ב-60% מהחולים עם גידול כליה מסוג תאים בהירים. לכן, שינוי בגן זה מביא לנוכחות גורמים תלויי חוסר חמצן המשמשים כחומר שפעול למספר גנים הגורמים ליצירת עודף כלי-דם. הבנת ציר זה הביאה לגילוי ורישום תרופות המעכבות יצירת כלי דם בגידול³. הטיפול בגידול מתקדם של הכליה עבר שינוי מהפכני עם פיתוחן של תרופות מעכבות כלי דם ותרופות ממוקדות. עד אז התמקד הטיפול בתרופות מסוג ציטוקינים שניתנו עקב החיסוניות הגבוהה של סרטן כליה. שיעור התגובה המדידה עם תרופות בד"כ לא עלה על 20%, וההישרדות בחיים היתה חציון של כ-16 חודש⁴.

תרופות אלו משרות את פעילותן דרך עיכוב ציר העובר בין HIF ו-Vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR). אך בנוסף יש להן טווח פעילות נוסף של מעקבי קינזות נוספים כ-kinase like c-Raf ו-platelet-derive growth factor receptor, מנגנונים שיכולים לתרום לפעילות תרופות אלו. הסוטנט הינה תרופה פומית המעכבת את VEGFR ו-PDGFR (Platelet derive growth factor). נקסוואר אף היא תרופה פומית המעכבת את

סרטן כליה אינה מחלה אחידה אלא מגוון של מחלות המתפתחות מחלקים שונים של הנפרון, כל אחת עם היסטולוגיה שונה, ותגובה לטיפולים אחרים. כל אחד מגידולים אלה מלווה בשינוי בגנים שונים. הסוגים ההיסטולוגיים השונים של סרטן הכליה כוללים: תאים בהירים (clear cell) – 75%, תא כרוביתי (papillary) סוג I – 5% וסוג II – 10%, תא כרומופובי (chromophobe) – 5% ואונקוציטומה – 5%¹.

בתוך מגוון זה של מחלות, קיימים גורמים רבים המשפיעים על מהלך המחלה. הסיווג הנפוץ ביותר תואר על ידי מוצ'ר ומתייחס לפרמטרים הבאים: מצב תפקודי, רמת אנזים LDH, המוגלובין וסידן וניתוח כריתת הגידול הראשוני. בהתאם לפרמטרים אלו תוארו 3 קבוצות חולים עם פרוגנוזה טובה, בינונית וגרועה².

המאמר הנוכחי מתמקד בסרטן כליה מסוג תא בהיר. שינויים בגן VHL (Von-Hippel Lindau) מתבטאים בגידול זה כאשר הוא מופיע באופן משפחתי או אקראי. חלבון VHL שהינו תוצר של גן זה, מתפקד כגן מדכא גידול והינו אחראי לפירוק hypoxia-inducible factor - α (HIF). כאשר HIP אינו עובר אוביקווינציה (Ubiquitination)

בהתאם למידע הקיים כעת סוטנט היא תרופת הבחירה לטיפול ראשוני, במיוחד בחולים עם סימפטומים, שכן שיעור התגובה הגבוה והשיפור באיכות חיי המטופלים מעלה את הסיכוי להקלה בחולים אלו

הקיימים וכיצד לשלב אותם: יחדיו או לסירוגין? כך, התפרסמו תוצאות מעודדות לגבי שילוב אוסטין עם תרופות נוגדות Epidermal growth factor receptor. כרבע מהחולים הדגימו תגובה מדידה. תקופת השליטה במחלה הייתה כ-11 חודש, בדומה למה שפורסם עם סוטנט¹⁶. ידוע, שחולים שטופלו עם אוסטין יכולים להגיב לסוטנט עם 25% תגובה מדידה וב-61% מהמטופלים עצירת המחלה¹⁷ וחשיפה קודמת למעכבי כלי דם שונים אינה מונעת תגובה קלינית לטיפול בסוטנט או נקסואר¹⁸.

שאלות נוספות הקיימות הן: מה משמעות עצירת המחלה ללא תגובה במטופלים? מדוע שיעור התגובה המליאה הינו נמוך? מהו משך הטיפול הרצוי? האם יש מקום לטיפול מונע בגידול ראשוני עם סיכוי גבוה להישנות? מהו מקום כריתת הגידול הראשוני במחלה גרורתית, דבר שהוכח כיעיל בטיפול בציטוקינים? מהו השימוש בתרופות אלו בחולים עם גרורות מוחיות? ומה שיעור ההצלחה בגידולי כליה שאינם מסוג התאים הבהירים. חלק מהמחקרים המתנהלים כיום מנסה לענות על שאלות אלו.

**פרופ' אבישי סלע, מנהל המכון האונקולוגי,
מרכז רפואי אסף הרופא, צריפין
הרשימה הבינלייגרית שמורה במערכת**

תכשיר	סוג מחקר	יעילות קלינית
אוסטין ⁶	*מחקר פאזה II (611 חולים)	10% שיעור תגובה עיכוב התקדמות המחלה מ- 2.8 ל- 4.8 חודש
סוטנט ⁷	*מחקר פאזה II (961 חולים)	40% תגובה
	\$מחקר פאזה III (057 חולים)	31% שיעור תגובה עיכוב התקדמות המחלה מ- 5 ל- 11 חודש
נקסואר ⁸	\$מחקר פאזה III (309 חולים)	10% שיעור תגובה עיכוב התקדמות המחלה מ- 2.8 ל- 5.5 חודש
טמסירולימוס ⁹	\$מחקר פאזה III (626 חולים)	הארכה משמעותית של 49% (3.6 חודש) בהיוותרות בחיים

*קו שני בחולים נכשלו לטיפול קודם בציטוקינים
\$קו ראשון, ללא טיפול קודם

001) השייכת לאותה הקטגוריה כטמסירולימוס הראתה תוצאות מבטיחות ראשוניות¹⁵. מהן ההשלכות הטיפוליות בחולים? המידע הברור ביותר קיים בחולים המסווגים בקבוצת המהלך הטוב והבינוני לפי החלוקה של מוצ'י². בהתאם למידע הקיים כעת סוטנט היא תרופת הבחירה לטיפול ראשוני, במיוחד בחולים עם סימפטומים, שכן שיעור התגובה הגבוה והשיפור באיכות חיי המטופלים מעלה את הסיכוי להקלה בחולים אלו. אפשרות תחליפית היא מתן נקסואר, אולם, המידע המבוסס התומך כעת בטיפול בנקסואר מרוכז בחולים שמחלתם הוחמרה לאחר טיפול בציטוקינים. המידע לגבי טיפול בנקסואר בקו טיפולי ראשון הוא מוגבל. בשני התכשירים תוארו תגובות בחולים המסווגים בדרגת המהלך הגרוע לפי מוצ'י. תוצאות אלו מתייחסות לגבי מדגם קטן של חולים. לכן, ניתן להניח שתופת הבחירה בחולים המסווגים בקבוצת המהלך החמור תהיה טמסירולימוס. המידע אודות אוסטין אינו מצדיק שימוש בתרופה זו בקו ראשון.

בדומה לטיפולים חדשים, קיימות שאלות רבות הדורשות מענה. האם ניתן לשלב את הטיפולים

יותר (31% לעומת 6%) ושיפור משמעותי בשליטה על המחלה (11 חודש לעומת 5 חודשים), יתרון זה לווה גם בשיפור באיכות חיי המטופלים בסוטנט. יעילות ובטיחות נקסואר בשילוב עם אינטרפרון בקו טיפולי ראשון במחקר פאזה II הדגימה 42% שיעור תגובה מדידה והתייצבות המחלה ב-46% מהמטופלים¹⁴. בטיפול כקו שני לאחר כישלון ציטוקינים נקסואר נראה שיפור של 39% בשליטה על המחלה עם הכפלת תקופת השליטה במחלה מ-2.8 חודש לעומת 5.5 חודש⁸.

טיפולים אלו ניתנו בחולים עם סרטן כליה עם תאים בהירים המסווגים בקבוצת הפרוגנוזה הטובה או הביניים, בהתאם לסיווג לפי מוצ'י. המחקר עם טמסירולימוס נערך בחולים שכ-70% מהם סווגו בקבוצת הפרוגנוזה הגרועה, לעומת פחות מ-10% במחקרים עם סוטנט ונקסואר⁷⁻⁹. נצפתה תוספת של כ-50% בהיוותרות בחיים אצל החולים שטופלו בטמסירולימוס לעומת הטיפול המקובל באינטרפרון. כן נצפתה הארכה משמעותית של 95% בשליטה במחלה (3.7 לעומת 1.9 חודש) ללא הבדל משמעותי בתגובה המדידה (9% לעומת 7%)⁹. אורולימוס (RAD- Everolimus -

MEDICAL EXPO
תערוכות וכנסים רפואיים



**הוועידה השנתית ה-1
לאתגרים טיפוליים במחלת הסרטן**
יום ג' | 19 ביוני 2007 | מלון הילטון | ת"א

גידולי עצמות ממאירים

אצל ילדים

אבחון וטיפול

OSTEOGENIC SARCOMA – ב
EWING SARCOMA בילדים – ו

ד"ר סרגיי פוסטובסקי

הגידול הממאיר השכיח ביותר בשלד, הינו OSTEOGENIC SARCOMA (OS) והוא מאובחן בדרך כלל בקרב ילדים בעשור השני לחייהם, כאשר הם נמצאים בתקופה של גדילה מהירה (GROWTH SPURT). מכיוון שתקופת הגדילה המהירה נצפית מוקדם יותר אצל בנות בהשוואה לבנים, הגיל הממוצע של הופעת המחלה על פי רוב מוקדם יותר בבנות.

OS עלולה להתפתח בכל עצם במערכת השלד, אך המיקום השכיח ביותר הוא עצם הירך, בחלק הדיסטלי שלה, הסמוך למפרק הברך. החלק הקריביני של עצם הטיביה ועצם ההומרוס הקריביני גם הם אתרים שכיחים להופעת המחלה. במרבית המקרים הופעת ה-OS הינה ספונטנית, אך קיימים גם מקרים בהם ה-OS מהווה חלק מתסמונת רחבה יותר, כגון LI-FRAUMENI SYNDROME (תסמונת ריבוי מקרי סרטן

משפחתי), אשר מאופיינת בהופעת מקרי סרטן מסוג מסוים כמו סרקומה, גידולי מוח מסוג גליומה, סרטן דם מסוג ACUTE MYELOID LEUKEMIA, סרטן שד בנשים צעירות ומספר סוגי סרטן אחרים. בבסיסה של תסמונת זו נמצא פגם בגן p53, אשר לו תפקיד חשוב מאוד בבקרת חלוקת התאים. תסמונת אחרת עם סיכוי גבוה להופעת OS היא THOMPSON-ROTHMUND SYNDROME, המאופיינת בסימני הזדקנות מוקדמת (PROGERIA). OS מאובחנת בשכיחות גבוהה יותר גם בקרב ילדים אשר אובחנו כסובלים ממחלה ממארת אחרת – RETINOBLASTOMA, בעיקר אם ילדים אלה קבלו טיפול קרינתי. אך אף ללא טיפול קרינתי, לילדים הסובלים מ-RETINOBLASTOMA יש

סיכוי גבוה לפתח בהמשך OS בגלל מוטציה ב-Rb – גן, אשר לו תפקיד חשוב מאוד בבקרת חלוקת התא ואשר מונע התמרה של תא שפיר ותקין לתא ממאיר.

תהליך האבחון

הואיל ורוב החולים סובלים מ-OS בגיפיים (לרוב, הגידול ממוקם בעצמות שסביב הברך) התלונה העיקרית היא כאב מקומי וצליעה. תחילת הסימנים היא בדרך כלל הדרגתית וחלק ניכר מהילדים מתחילים לשים לב לכאב לאחר חבלה מזערית, כאשר הכאב לא חולף עם הזמן. בבדיקה הגופנית ניתן לגלות נפיחות וכאב מקומי,

המלווה ברוב המקרים בהגבלה מסוימת בתנועות המפרק המעורב. להבדיל מזיהום, בדרך כלל אין לגלות סימנים נוספים של דלקת כמו אודם וחום מקומיים.

בדיקות דם רגילות כגון ספירת דם, שקיעת דם, תפקודי כבד וכליות, לא מוסיפות מידע שעוזר לקבוע אבחנה של OS, אך לפעמים עוזרות בדיקות אלה לשלול תהליך זיהומי. צילום רגל של חלק הגף המעורב עשוי לעזור בתהליך האבחון, וניתן באמצעותו לגלות תהליך תופס מקום באזור מטאפזי עם התפשטות לאורך העצם המעורבת ואל תוך הרקמות הרכות הסמוכות. הממצאים הרנטגניים מחשידים על קיומו של תהליך גידולי אצל הילד ומשלימים את הבירור על ידי בדיקת CT ו/או MRI. יתרונה של בדיקת ה-MRI הוא בכך, שהיא מאפשרת לקבוע ביתר דיוק את מידת המעורבות של הרקמות הרכות ע"י הגידול ואת מידת ההסננה של כלי הדם והעצבים המצויים בסמוך לגידול. ניתן גם להבחין באמצעות ה-MRI בצורה טובה יותר בהשוואה ל-CT במעורבות מוח עצם בעצם הנוגעה. לעומת זאת, בדיקת ה-CT מאפשרת הערכה טובה יותר של פריצת קליפת העצם. בנוסף לבדיקות הדימות להערכת הגידול הראשוני, יש צורך לבצע גם בירור מערכתי. חיפוש אחרי גרורות ריאתיות נעשה באמצעות בדיקת CT של הריאות וגרורות גרמיות ניתן לזהות על ידי מיפוי עצמות סטנדרטי באמצעות Tc99m.

הטיפול

מאחר ו-OS הינה מחלה ממארת בדרגת ממאירות גבוהה, יש להתייחס אליה כאל מחלה סיסטמית אף כאשר כל בדיקות העזר שלעיל לא העידו על פיזור גרורות. עקב כך, נהוג כיום, ללא יוצא מן הכלל, לטפל בילדים ע"י שילוב של ניתוח וכימותרפיה.

עד שנות השבעים, הטיפול היחיד לו זכו חולים עם OS היה במרבית המקרים ניתוח קטיעת הגפה. למרות שקטיעת גפה הביאה לשליטה מקומית טובה, כ-80% מהחולים פיתחו תוך שנתיים עד שלוש שנים מהניתוח מחלה גרורתית, בעיקר בריאות, ולכן סיכויי ההישרדות ללא חזרת מחלה למשך 5 שנים לא עלו על 20%. התרופות הראשונות שהוכחו כיעילות ב-OS היו DOXORUBICIN ו-METHOTREXATE במינון גבוה. בהמשך השתלבה גם תרופה נוספת - CISPLATINUM. טיפול משולב, באמצעות משלב כימותרפיה, הכולל את שלוש התרופות הללו וניתוח, שיפר את הפרוגנוזה בצורה משמעותית. כיום, ניתן לרפא

כ-70% מהילדים הללו.

קיימות כיום תרופות אחרות, נוספות, שהראו יעילות בחולי OS, כגון IFOSFAMIDE, CARBOPLATIN ו-ETOPOSIDE (VP-16). למרות יעילותן של תרופות אלה, התוספותן לשלוש התרופות הוותיקות יותר לא הביאה לשיפור בסיכויי ההישרדות של ילדים שלקו במחלה זו.

בנוסף, קיימת עדיין מחלוקת לגבי עיתוי מתן הטיפול הכימותרפי. בעבר, היה נהוג להתחיל בטיפול כימותרפי מיד לאחר כריתת הגידול - כימותרפיה משלימה (ADJUVANT CHEMOTHERAPY) במחשבה, שרצוי קודם כל להקטין את המסה הגידולית רק אחר כך לטפל בתאים המיקרוסקופיים המפוזרים בצורה מערכתית (סיסטמית) בכל הגוף, וזאת בהסתמך על ההשערה, שהכימותרפיה תהיה יעילה יותר אם תינתן לחולה עם TUMOR BURDEN מינימלי ככל האפשר.

כיום, רוב המרכזים בעולם מעדיפים מתן כימותרפיה הן לפני והן לאחר הניתוח (NEOADJUVANT AND ADJUVANT CHEMOTHERAPY).

הרציונל למתן כימותרפיה בצורה זו, מבוסס על שלושה עקרונות:

1. טיפול מיידי במחלה מיקרוסקופית גרורתית מערכתית.
2. הקטנה של הגידול הראשוני, אשר תאפשר לבצע ניתוח עם שוליים רחבים וחופשיים מהגידול.
3. מתן כימותרפיה לפני הניתוח מאפשר הערכת השפעתו של הטיפול על רקמת הגידול, ע"י קביעת אחוז הנמק כתוצאה ממתן הכימותרפיה הטרם ניתוחית.

כיום, מוסכם על כולם שמידת הנמק לאחר מתן טיפול כימותרפי לפני הניתוח מהווה גורם פרוגנוסטי חשוב מאוד בחולי OS.

נעשו ניסיונות לשפר את אחוזי ההישרדות של חולי OS על ידי הוספת תרופה רביעית (IFOSFOMIDE) ו/או העצמה (אינטנסיפיקציה) של הטיפול הכימותרפי, אלא שתוצאותיהם של מרבית המחקרים לא תמכו בעדיפות לתוספת שכזו.

בשנים האחרונות, רוב חולי OS בארצות הברית ובישראל טופלו לפי פרוטוקול של קבוצת האונקולוגיה של גיל הילדות - CHILDREN'S (COG) ONCOLOGY GROUP.

במחקר קליני זה חולקו כל הילדים וכל המבוגרים הצעירים שגויסו למחקר לשלוש קבוצות: קבוצה אחת קיבלה טיפול בשלוש התרופות הקלאסיות (DOXORUBICIN, CISPLATIN, MTX), קבוצה שנייה

טופלה ע"י ארבע תרופות (שלוש התרופות הנ"ל בתוספת IFOSFAMIDE) והמינון הכולל של DOXORUBICIN הועלה עד 600 מג/מ² (במקום 450 מג/מ²).

חולי הקבוצה השלישית קיבלו כימותרפיה במינון גבוה של IFOSFOMIDE. בנוסף, חולים בהם אחוז הנמק לא היה גבוה בצורה מספקת, קיבלו לאחר הניתוח טיפול כימותרפי משלים אינטנסיבי עוד יותר, במינונים גבוהים יותר של אותן תרופות שניתנו קודם לניתוח, או באמצעות תרופה נוספת - VP-16.

התוצאות הראשוניות של מחקר זה הראו, שאין הבדל משמעותי מבחינה סטטיסטית בין הקבוצות שקיבלו טיפול כימותרפי באמצעות שלוש תרופות, לחולים שטופלו ע"י 4 תרופות. בנוסף, לא נמצאה השפעה על סיכויי ההישרדות של חולים, בהם נצפה אחוז נמק נמוך בהשפעת הכימותרפיה הקדם ניתוחית, ואשר קיבלו טיפול אינטנסיבי יותר לאחר הניתוח, בהשוואה לחולים שקיבלו טיפול כימותרפי במינון רגיל, ללא אינטנסיפיקציה.

בשנים האחרונות מנסים לשלב טיפול כימותרפי קלאסי עם תרופות ביולוגיות שונות.

כך, נמצא כעת בשימוש ברוב ארצות אירופה וגם בארצות הברית הפרוטוקול הטיפולי EUROAMOS, אשר משלב כימותרפיה סטנדרטית באמצעות DOXORUBICIN, METHOTREXATE ו-CISPLATIN (פרוטוקול MAP) ביחד עם INTERFERON. תפקיד ה-INTERFERON בפרוטוקול זה הוא לשמש כטיפול אנטיאנגיוגנטי ואנטיפרוליפריטי. התוצאות של פרוטוקול זה עדיין לא פורסמו והתרומה החיובית של טיפול זה לשיפור בשיעורי ההישרדות והארכת תוחלת החיים, לא ברורה (אם בכלל קיימת).

הטיפול במחלה חוזרת

ברוב המקרים, כשמאובחנת הישנות של OS, היא נמצאת בשלב של מחלה גרורתית, כשהריאות הן המקום השכיח ביותר לחזרת המחלה. ההישנות המקומית נצפית רק ב-8%-5% מהמקרים של הישנויות.

בכל מקרה של הישנות מקומית, יש צורך לבצע מחדש בירור גרורתי עם בדיקות הדמיה, כמו CT של בית החזה ומיפוי עצמות, כי בלא מעט מהמקרים להישנות מקומית מתלווה גם התפשטות סיסטמית של סרקומה.

כאשר מאובחנת הישנות מקומית בלבד, מבצעים בדרך כלל ניתוח חוזר (הכולל ברוב מוחלט של המקרים קטיעת גפה או חלק מהגפה).

על ידי טרנסלוקציות כרומוזומליות ברוב מוחלט מהמקרים. הטרנסלוקציה השכיחה ביותר היא בין כרומוזומים 11, 22. כתוצאה מטרנסלוקציה זו נוצר גן חדש, FLI1/EWS, אשר תפקידו, כך חושבים, הוא לקדם חלבון חדש עם תכונות של TYROSIN KINASE ועם יכולת לגרום לתא להתחלק ללא בקרה. את הטרנסלוקציה הזו אפשר לגלות בכ-95% מהמקרים של ES. מקרים נוספים מגלים טרנסלוקציות אחרות אשר מערבות גן EWS הממוקם בכרומוזום 22 ומערב גנים שונים הממוקמים בכרומוזומים 7, 21. בסך הכל, טרנסלוקציות המאפיינות ES אפשר לגלות בכ-98%-95% מכל מקרי ה-ES. מבחינה מורפולוגית, תאי ES משתייכים לקבוצת גידולים ממאירים הנקראים BLUE SMALL ROUND CELL TUMORS. לאותה קבוצת גידולים שייכים גם RHABDOMYOSARCOMA, LYMPHOMA, NEUROBLASTOMA וכמה גידולים נדירים יותר כמו SMALL CELL VARIANT OF WILMS OF OS, DESMOPLASTIC SMALL CELL TUMOR, PREDOMINantly BLASTEMA VARIANT OF WILMS OF OS. על מנת לאבחן ES פרט לצביעות אימונוהיסטוכימיות המאפיינות ES (וימנטין, CD99, PAS), חייב להתבצע, כנהוג, אבחון על ידי שיטות של ביולוגיה מולקולרית PCR RT-ו/או FISH. אבחון חיובי של הטרנסלוקציות הנ"ל מאפשר לקבוע לא רק אבחנה מדויקת ובהתאם לכך לקבוע גם גישה טיפולית נכונה. בדיקה זו מאפשרת גם לנבא פרוגנוזה מדויקת יותר. כיום ידוע, שהימצאות תאי ES בדם היקפי ו/או במוח עצם של חולים עם ES, מהווה גורם פרוגנוסטי חשוב עם סיכויי הישרדות לטווח ארוך קטנים בהרבה אצל חולים עם דם היקפי או מוח עצם מעורב, בהשוואה לאלה שאין להם מעורבות הזו. נהוג לחשוב שחולים עם ES עם הימצאות של תאים ממאירים בדם היקפי או במוח עצם, מתנהגים קלינית בדומה לחולים עם מחלה גוררתית מקרוסקופית, שנקבעה בעת אבחון ראשוני.

ידוע לנו, שבעת אבחון ראשוני, כ-20% מהחולים עם ES, בדומה לחולים עם OS, יימצאו כחולים עם מחלה גוררתית מיקרוסקופית, כשרוב הגוררות ממוקמות בריאות. לפעמים אפשר לאבחן מחלה גוררתית גם במקומות אחרים כמו עצמות (בכ-20% מהמקרים של מחלה גוררתית), בלוטות לימפה ובמקומות אחרים. ES יכולה גם להיות חלק מ-LI-FRAUMENI SYNDROME אך שכיחותה הרבה יותר נמוכה בהשוואה עם OS. לעתים ES יכולה להופיע גם אצל חולים שקיבלו טיפול קרינתי קודם, עקב מחלה ממארת אחרת.

הישנות עם גרורה בודדת עדיפה על הישנות עם מספר רב של גרורות.

עדיין לא ברור, האם הוספת טיפול כימותרפי (קו שני) משפר סיכויים להישרדות אצל חולים עם הישנות OS לאחר כריתת הגרורות. למרות חוסר וודאות בנושא זה, בחלק מהמרכזים הרפואיים בעולם נוהגים לתת טיפול כימותרפי (HIGH DOSE IFOSFAMIDE, VP-16, CARBOPLATINE וכו').

טיפול קרינתי לא מאפשר השגת שליטה טובה על גידול ראשוני או על גרורות בודדות בעצמות אצל חולים עם OS, אך לפעמים יכול להיות יעיל כטיפול פליאטיבי, כאשר הגרורות גורמות לכאב ואי אפשר להוציאן בהתערבות ניתוחית (למשל גרורה בחוליה שגורמת ל-COMPRESSION SPINAL CORD).

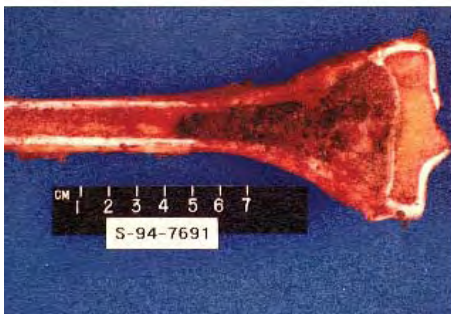
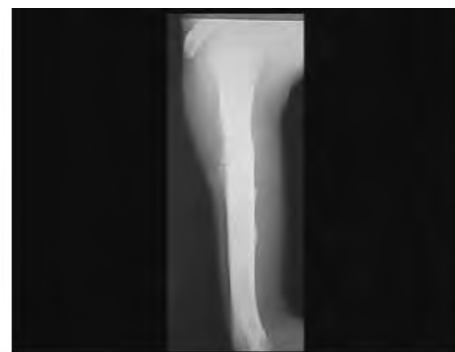
EWING SARCOMA

EWING SARCOMA (ES) הוא גידול ממאיר של המערכת המוסקולוסקלטלית. ES שכיח פחות במקצת מ-OS. הוא שכיח ביותר בקרב ילדים בעשור השני לחייהם, אך גידול זה מאובחן הן אצל ילדים קטנים והן אצל מבוגרים עד גיל 40 שנה ואף יותר. בניגוד לגידולים מסוג OS, ES מתאפיין

טיפול ניתוחי הוא גם טיפול הבחירה (במידע ואפשרי מבחינה טכנית), כאשר מדובר בילדים עם הישנות סיסטמית. כיום, מקובל לבצע כריתת גרורות ריאתיות באמצעות פתיחת החזה (OPEN THORACOTOMY). בזמן האחרון, בחלק מהמרכזים הרפואיים מבצעים כריתת גרורות על ידי שיטת ASSISTED THORACOSCOPY - VIDEO. בספרות הרפואית עדיין מתנהל וויכוח האם השיטה האחרונה עדיפה על השיטה הקלאסית.

במידה וניתן לכרות את כל הגרורות הנראות ב-CT ריאות, אפשר להגיע להארכה משמעותית של תוחלת החיים בחלק ניכר מן המקרים, ואף לרפא עד 30%-40% מן הילדים האלה. פרוגנוזה אצל ילדים עם הישנות גוררתית בריאות תלויה בכמה גורמים:

מתי אובחנה הישנות (מוקדם או מאוחר). כיום מקובל לחשוב שהישנות ריאתית אשר ואבחנה 18-24 חודשים לאחר קביעת אבחנה ראשונית של OS, מהווה גורם פרוגנוסטי טוב יותר מאשר הישנות מאובחנת מוקדם יותר. הישנות חד צדדית מקנה יותר סיכויים להבראה מהישנות בשתי הריאות.



Typical rentgenologic and grossly resected appearance of OS (left) and ES (right)

תהליך האבחנה

בדומה לחולים עם OS, רוב הילדים עם ES מתלוננים על כאב מקומי ונפיחות באזור הגידול. לעיתים, חולים אלה מקשרים הופעת כאב לחבלה קטנה קודמת. חלק קטן מהילדים עם ES יסבול מחום סובפברילי, חוסר תיאבון וירידה במשקל. בדיקה גופנית מגלה בדרך כלל נפיחות, כאב מקומי והגבלה בתנועה בגפה המעורבת. בדיקות דם רגילות כמו ספירת דם וכימיה, לא מוסיפות דבר לאבחון.

צילום רגיל ברוב המקרים הוא מאוד אינפורמטיבי ומאפשר לחשוך בכיוון של גידול ממאיר. רוב המקרים של ES מערבים דיאפיזה של עצם (בניגוד למטפיזה אצל חולים עם OS). עקב לחץ על קליפת העצם על ידי הגידול, היא מגיבה בצורה של ONION APPEARANCE SKIN הנראה בצילומי עצם פשוטים. לפעמים אפשר לראות שבר פתולוגי וסימני התפשטות של תהליך גידולי אל תוך הרקמות הרכות. למעשה, בדיקות הדמיה אשר מתבצעות אצל חולים עם חשד ל-ES לא שונות מאלה שמבצעים אצל ילדים עם חשד ל-OS. לאחר ברור גורתי מתבצעת ביופסיה, רצוי על ידי אותו אורטופד עם ניסיון בתחום של אורטופדיה אונקולוגית, אשר בעתיד גם יבצע ניתוח דפיניטיבי (כריתת הגידול). לפעמים מתבצעת ביופסיה מחטית (CORE NEEDLE BIOPSY) על ידי רנטגנולוג עם בקרה של US או CT, אך הימצאות באותו זמן של אורטופד-אונקולוג חשובה ביותר, כדי לאבטח כריתת גידול עתידית עם טרקט (ROUTE) אשר נוצרת בעת הביופסיה וקרוב לוודאי מזהמת על ידי תאי גידול. כמות החומר שמקבלים בעת ביופסיה צריכה להיות מספקת גם לביצוע צביעות רגילות וגם לביצוע בדיקות במעבדה ציטוגנטית ולביולוגיה מולקולרית.

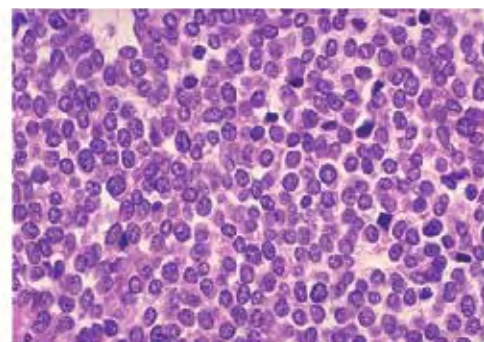
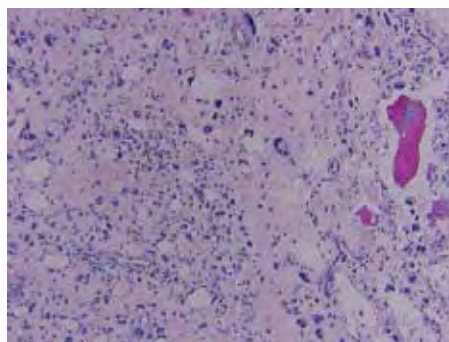
הטיפול

הגישה הטיפולית לחולים עם ES דומה לזו של OS. מקובל לתת טיפול כימותרפי גם לפני וגם לאחר ביצוע טיפול מקומי. תרופות יעילות בחולי ES הן, VINCRISTIN, DOXORUBICIN, ETOPOSIDE (VP-16), CYTOXAN ו-IFOSFAMIDE. אלה התרופות של קו ראשון אשר נכללות בפרוטוקולים שונים העוסקים בטיפול בחולים עם OS. מקובל לאחר מספר קורסים כימותרפיים (4-6), לבצע בדיקות הדמיה חוזרות על מנת להעריך מחדש את מצבו של החולה ולעזור למנתח לתכנן ניתוח. בעת הניתוח מתבצעת כריתה שלמה של הגידול עם הכנסת תותבת פנימית. אצל ילדים אשר עדיין לא סיימו תהליך גדילה, מכניסים תותבת מוארכת (EXPANDBLE PROSTHESIS). תותבת כזו אפשר להאריך בשיטה זו או אחרת בהתאם לקצב הגדילה של הילד בעתיד, על מנת לשמור על שיוויון הגפיים. הכנסת תותבת מוארכת פחות רלבנטית אצל מתבגרים ומבוגרים צעירים אשר כבר סיימו את תהליך הגדילה. לאחר הניתוח, נמשך טיפול כימותרפי עד סיום הפרוטוקול. להבדיל מ-OS, תאי ES רגישים מאוד לקרינה ולכן במקרים בהם שוליים ניתוחיים לא חופשים מתאי גידול, יש צורך להוסיף גם טיפול קרינתי כהשלמה לניתוח. בחלק מהמקרים, כאשר אין אפשרות טכנית לבצע כריתה מלאה (למשל אצל חולים עם ES בחוליות), טיפול קרינתי הוא האמצעי היחיד לבצע טיפול מקומי בחולים האלה. מנת הקרינה תלויה בגודל השארית, תוך עקרון לתת מנה כוללת של קרינה גדולה יותר במקרים עם שארית מקרוסקופית (נראית לעין) ומנה יחסית קטנה יותר במקרים עם שארית מיקרוסקופית (נראית רק במיקרוסקופ). בשנים האחרונות, חלק ניכר של מרכזים רפואיים

העוסקים בחולים עם OS, מנסים לתת טיפולים כימותרפיים שכוללים מתן תרופות במינונים מאוד גבוהים, עם החזר תאי אב שנאספו מאותו חולה מדם היקפי או מוח עצם קודם לכן. בבסיס טיפול זה נמצאת המחשבה שמתן כימותרפיה במינונים מעל המקובלים תאפשר לחסל תאים ממאירים רזידואליים, שקרוב לוודאי נשארים בגוף החולה לאחר טיפולים כימותרפיים במינון סטנדרטי וייתכן שכבר פיתחו עמידות מסוימת לתרופות, אשר ניתנו בשלבים הקודמים של הטיפול. הפרוטוקול המקובל בשנים האחרונות, שמשלב גישה קלאסית עם מתן כימותרפיה במינונים גבוהים, נקרא EUROEWING 99 והתוצאות הראשונות אשר דווחו לא מכבר בכנסים רפואיים, מאפשרות בהירות להגיד שגישה זו יכולה להיות יעילה בחולים עם מחלה גרורתית בריאות בלבד וכנראה לא מקנה שום יתרון נוסף לחולים אחרים עם OS, בהשוואה עם טיפול סטנדרטי עם 5 התרופות שצוינו קודם.

גורמים פרוגנוסטיים:

1. מצב גרורתי בעת קביעת אבחנה ראשונית (הגורם הפרוגנוסטי החשוב ביותר).
 2. אחוז הנמק של הגידול לאחר מתן טיפול כימותרפי טרום ניתוחי.
 3. גודל הגידול (יותר או פחות 200 cc³). כיום ישנן טכניקות ניתוחיות, אשר מאפשרות לבצע כריתות של גידולים גדולים מאוד עם מיקום לא נוח, כמו למשל OS של אגן או של גידולים כאלה הממוקמים על יד ע"ש. לכן, חשיבות של גורם זה כמו החשיבות של מיקום הגידול, היא פחות משמעותית מבעבר.
 4. כפי שצוין קודם לכן, המצאות תאים ממאירים בדם היקפי ו/או מוח עצם, מהווה גורם פרוגנוסטי חשוב מאוד גם כן.
- כיום, אפשר להגיע לריפוי של חולי OS לא גרורתיים בכ-70%-60% מהמקרים. כל החולים, אלה עם OS ואלה עם ES, חייבים להמשיך מעקב במרפאות אונקולוגיות למשך זמן ממושך לאחר סיום הטיפולים, על מנת לזהות ולטפל בזמן בסיבוכים לטווח ארוך. ילדים אלה סובלים ממגוון רחב של סיבוכים אורטופדיים, לבביים, אנדוקריניים (כולל בעיות פוריות) ואחרים.



Typical pathologic pictures of OS (left) and ES (right)

ד"ר סרגיי פוסטובסקי, אונקולוג והמטולוג ילדים, הקריה הרפואית רמב"ם, חיפה

ברכיתרפיה של הערמונית

הטיפול בברכיתרפיה – שיטת קרינה בה מושתלים איזוטופים רדיואקטיביים בבלוטת הערמונית – מתאים לקבוצת ייחודית של חולים ומשיג תוצאות המשתוות לתוצאות המושגות על ידי כריתה וטיפול קרינתי חיצוני

ד"ר אליהו גז

סרטן הערמונית מהווה גורם שני לתחלואה ממחלות הסרטן. שכיחות המחלה גדלה פי 4 מאז שנות השמונים, בשל אבחון מוקדם ללא תסמינים קליניים של מחלה. השימוש הנרחב בבדיקת הדם (PSA Prostatic Specific Antigen) תרם משמעותית לכך. למרות העלייה בשכיחות המחלה, לא נצפתה עליה בתמותה. הגישה הטיפולית בחולים בסרטן הערמונית בשלב מקומי בכלל ובקבוצה עם מאפיינים פרוגנוסטיים טובים בפרט, נתונה במחלוקת. יש המצדדים בטיפול ניתוחי וקרינתי ויש המצדדים במעקב אקטיבי (active surveillance) וטיפול, כאשר מתפתחים תסמיני המחלה.

ברכיתרפיה של הערמונית

ברכיתרפיה היא שיטת קרינה בה איזוטופים רדיואקטיביים מוחדרים לאיבר. אחד העקרונות בטיפול הקרינתי הוא ריכוז מנת קרינה באיבר המטרה, במידה המספקת להשיג השמדה של תאי הסרטן מבלי לגרום נזק לאיברים הסמוכים. ברכיתרפיה יכולה לתת מענה אופטימלי להשגת מטרה זו, בתנאי שהגידול תחום באיבר וקיימת נגישות להשתלת המקורות. הברכיתרפיה הקדימה את הקרינה החיצונית ובפועל הייתה הטיפול הקרינתי הראשון בסרטן הערמונית. ההיסטוריה של הברכיתרפיה התחילה עם גילוי הרדיום בשנת 1910 במכון Curie שבפריז. מחטי הרדיום הוחדרו לשופכה בחולה בסרטן הערמונית. בהמשך, ב-1917 נעשתה ההשתלה הראשונה של

מקורות רדיום לבלוטה ע"י Barringer. החדרת המחטים לבלוטה הודרכה ע"י אצבע בחלחולת. ניסיונות שנעשו לאחר מכן במשך 30 שנה לא צלחו, בשל תופעות הלוואי המשמעותיות של הרדיום במערכת השתן והעיכול.

ההתעניינות בברכיתרפיה של הערמונית התחדשה בתחילת שנות החמישים, לאחר הכנסה לשימוש קליני של שני מקורות רדיואקטיביים, זהב (^{198}Au) ויוד רדיואקטיבי (^{125}I). בשנת 1952 תיאר Flocks השתלה של זהב רדיואקטיבי ובשנת 1972 תיאר Whitmore השתלה של יוד 125 . על פי שיטתו של Whitmore, ההשתלה בוצעה בניתוח בשני שלבים. תחילה נעשה ביתור בלוטות הלימפה האגניות ובהמשך ההשתלה. בהשתלה השתמשו בגרגירי יוד 125 . מספרם ומיקומם של גרגירי היוד בערמונית נקבעו בזמן הניתוח, לפי הערכת נפח הבלוטה. נפח הערמונית נקבע לפי מדדי הערמונית. המחטים נושאי גרגירי היוד 125 הוחדרו לבלוטה בגישה מאחורי עצם הבושת, כאשר עומק ההחדרה נקבע על ידי האצבע בחלחולת. המחטים הוחדרו לבלוטה במישורים מקבילים ובריווחים של 0.5–1.0 ס"מ. שיטת טיפול זו היתה פופולארית במשך תקופה ארוכה בשל יתרונותיה התיאורטיים ובשל המגבלות של הטיפול הקרינתי החיצוני והטיפול הניתוחי דאז. פרסום התוצאות לאחר 11 שנה חציון משך מעקב, הנוחיל אכזבה. ב-21% בלבד מהחולים הושגה בקרה מקומית של הגידול בחמש השנים הראשונות. בדיעבד ניתן לומר, שהסיבות לכישלון נבעו מטכניקת השתלה לא נכונה שבעטיה מנת הקרינה

תמונה מספר 2: התנאים בהם נעשית ההשתלה



בערמונית לא היתה הומוגנית ואזורים מסוימים לא "כסו" כראוי. כמו כן, הבחירה של החולים לא התאימה לשיטה זו של טיפול. בעקבות פרסום התוצאות הללו, זנחה שיטת הברכיתרפיה בסרטן הערמונית. פיתוח מכשור קרינה בכלל ובפרט המאיצים הקווים עם רמות אנרגיה גבוהות והשיפור בטכניקות הניתוחיות, "תרמו" לכך. בפועל, כריתה רדיקלית של הערמונית וטיפול קרינתי חיצוני "שלטו" במשך כשני עשורים בטיפול בחולים בסרטן הערמונית.

בסוף שנות השמונים חודשה ההתעניינות בברכיתרפיה של הערמונית. שני מרכיבים חדשים תרמו לכך: פיתוח מכשור אולטרא סאונד ותוכנות מחשב להדמיה ותכנון קרינה. בדיקת אולטרא סאונד עם מתמר חלחולי נתנה הדמיה זו ובהמשך תלת ממדית של בלוטת הערמונית. הבדיקה אפשרה מדידה מדויקת של נתוני הרוחב, האורך והגובה של הבלוטה וכן חישוב הנפח. כמו כן, בדיקת האולטרא סאונד אפשרה זיהוי מדויק של מקום השופכה, גבולות הבלוטה, שלפוחיות הזרע, דופן החלחולת

הברכיתרפיה העכשווית של הערמונית כוללת את השלבים הבאים: קביעת נפח, מנח וצורת הבלוטה, תכנון ההשתלה וההשתלה. בעבר שלבים אלו נעשו בנפרד בפרקי זמן שונים. היום ניתן לבצע את כל השלבים ביחד בחדר הניתוח

תכנון ההשתלה נעשה לפי הכללים הבאים: נפח איבר המטרה כולל את הערמונית עם תוספת של 3 מ"מ שוליים, פרט לשוליים האחוריים הגובלים עם החלחולת והשוליים העליונים הגובלים עם כיס השתן.

המנה לערמונית תלויה בסוג האיזוטופ. בהשתלה עם יוד 125 המנה הסטנדרטית היא 145Gy ובהשתלה עם פלדיום המנה היא 125Gy. בכדי להימנע מנזק קרינתי לשופכה ולחלחולת מנת הקרינה הנקבעת לשני אברים אלו תוגבל. המנה לשופכה לא תעלה על 150% מהמנה הנרשמת לערמונית ולחלחולת כך שהמנה בנפח 2 סמ"ק לא תעלה על 200Gy.

בברכיתרפיה של הערמונית עם יוד 125 ופלדיום 103 המקורות מושתלים לצמיתות. המקורות מושתלים באמצעות מחטים המודרכות ע"י מתמר אולטראסאונד בחלחולת. המקורות הרדיואקטיביים מגיעים בשתי צורות – כגרגירים בודדים או קשורים בסרט. בהשתלה הנעשית בשלבים נפרדים משתמשים בסרטים ובהשתלה הנעשית בישיבה אחת ומשתמשים בגרגירים בודדים. השיטה בה כל השלבים נעשים בישיבה אחת עדיפה. החולה עובר הרדמה אפידוראלית אחת בלבד ותנחת החולה קבועה.

כחודש לאחר ההשתלה נעשית בדיקת CT אגן לצורך דוזימטריה (תמונה מספר 3). בבדיקה זו מזוהים

ובסיס כיס השתן. יתרה מזו, השתלת הגרגירים בערמונית הודרכה ע"י האולטרא סאונד.

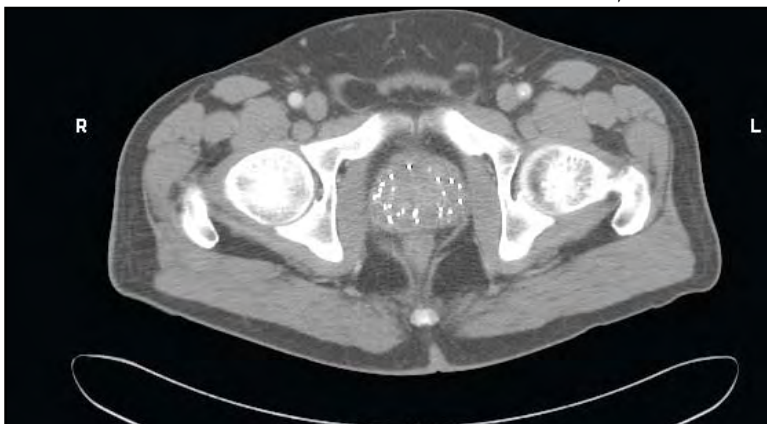
השילוב של אולטרא סאונד ותוכנות להדמיה תלת ממדית ולתכנון השתלה שיפרו משמעותית את איכות ההשתלה. יישום טכנולוגיות חדשות בברכיתרפיה של הערמונית נעשה במרכז הרפואי Seattle. התוצאות הראשוניות בשימוש בטכנולוגיות מודרניות אלו היו מעודדות מאד. מנת הקרינה בערמונית הייתה גבוהה וההומוגנית ואילו בכיס השתן ובשופכה הגובלה משמעותית והתוצאה – בקרה מקומית טובה והפחתת תופעות הלוואי בחלחולת ובכיס השתן.

הברכיתרפיה העכשווית של הערמונית כוללת את השלבים הבאים:

קביעת נפח, מנח וצורת הבלוטה, תכנון ההשתלה וההשתלה. בעבר שלבים אלו נעשו בנפרד בפרקי זמן שונים. היום ניתן לבצע את כל השלבים ביחד בחדר הניתוח. הברכיתרפיה נעשית בחדר הניתוח, לרוב בהרדמה אפידוראלית ובתנוחה ליטוטומיה.

בשלב Prostate Volume Study (תמונה מספר 1) הערמונית נסרקת לאורכה ולרוחבה באמצעות מתמר אולטרא סאונד חלחולי. הסריקה הרוחבית נעשית בריווחים של 0.5 ס"מ ובכל חתך רוחבי מסומנים השוליים החיצוניים של הבלוטה. תוכנת האולטרא סאונד מחשבת לפי סימונים אלו את הנפח של הערמונית. נתוני הבדיקה מעובדים לתכנון ההשתלה.

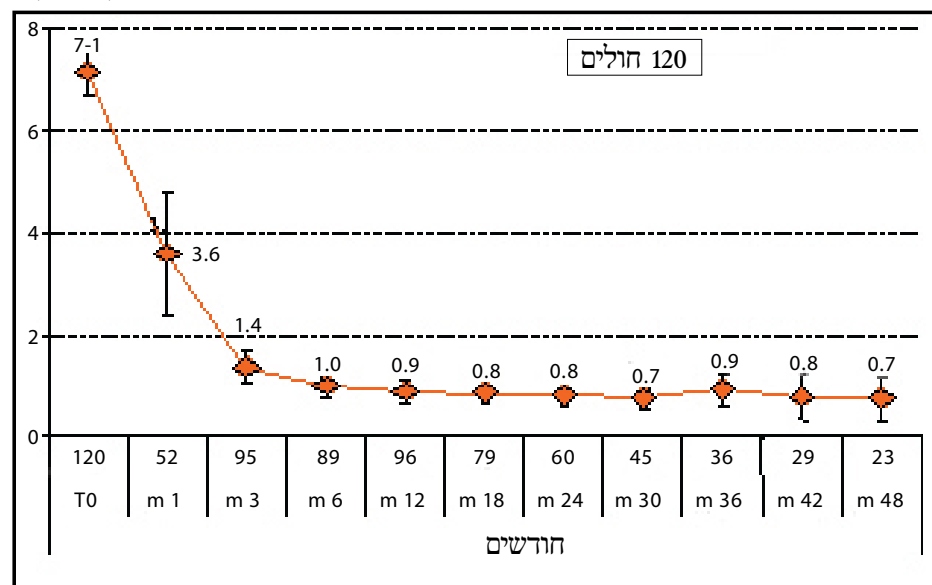
תמונה מספר 3: חתך רחבי של Pelvis CT Scan



תמונה מספר 1: סריקה רחבית של הערמונית ע"י מתמר אולטרא סאונד חלחולי



תמונה מספר 4: רמת PSA לאחר בריכתריפיה

PSA
נוגורם למ"ל
(ממוצע)

תופעות הלוואי של הברכתריפיה הן בעיקרן אורניריות ונובעות מהגדלה זמנית בנפח הערמונית. בדרך כלל הפרעות חולפות תוך מספר שבועות. כ-10% מהחולים עלולים לפתח אצירת שתן והזדקקות לקטטר בכיס השתן

והאמריקאיים לברכתריפיה, טיפול זה מתאים לחולים עם המשתנים הבאים: דרגת התמיינות של הגידול Gleason 6 ומטה, רמת PSA בסרום קטנה מ-10 ננוגרם למ"ל ושלב מחלה T1-T2a. כמו כן, נפח מכסימלי של הערמונית 50 סמ"ק ובלוטת שלמה (ללא P-TUR). בחולים עם דרגת התמיינות של Gleason 7 ו/או רמת PSA מעל 10 ננוגרם למ"ל, ברכתריפיה בלבד אינה הטיפול האופטימלי ויש צורך בשילוב עם קרינה חיצונית.

בשימוש בברכתריפיה של הערמונית שני איזוטופים יוד 125 ופלדיום 103. ההבדלים הפיסיקאליים ביניהם הם: זמן מחצית החיים שונה – 60 יום ליוד 125 ו-17 לפלדיום 103 וקצב הקרינה ההתחלתי שונה – 7Gy/hour ביוד 125 ו-19 Gy/hour לפלדיום 103. רמת אנרגיית הפוטונים בשניהם דומה, 21KeV. בממוצע, בשל תכונותיהם הפיסיקליות השונות, יש הממליצים להשתמש בפלדיום בגידולים עם דרגת התמיינות נמוכה וביוד 125 בגידולים בדרגת התמיינות גבוהה.

הגרירים, מיקומם ומספרם נבדק. נבדקת מנת הקרינה שניתנה בפועל לערמונית, לחלחולת ולכיס השתן. בשל הקושי בזיהוי השופכה בבדיקה ללא הכנסת קטטר, לא נעשית בחינת המנה לאיבר זה. הטיפול בחולים בסרטן הערמונית נקבע בהתאם לגורמי הסיכון והם: דרגת התמיינות הגידול שמדרגת על פי הסולם ע"ש Gleason, שלב מחלה מקומי על פי TNM classification ורמת PSA בסרום נמדדת בנוגורם למ"ל. בהתאם לגורמי הסיכון מחולקת אוכלוסיית החולים לשלוש קבוצות. בשימוש קליני מספר מונוגרמים המשקללים את המשקל היחסי של כל גורם ומדרגים את החולה בהתאם לקבוצת הסיכון. המונוגרם המפורסם והשימושי הוא של PARTIN מ-Johns Hopkins Medical Institutions. מונוגרם זה מבוסס על נתונים קליניים ופיתולוגים של למעלה מ-5000 חולים, שעברו כריתה רדיקלית של הערמונית.

ברכתריפיה של הערמונית מתאימה לקבוצה ייחודית של חולים. לפי המלצת האיגודים האירופיים

הניסיון הקליני עם ברכתריפיה

הניסיון הקליני בברכתריפיה של הערמונית עם יוד 125 ופלדיום 103 נרחב דיו. תוצאות של 12 שנות מעקב של המרכז הרפואי סיאטל פורסמו לאחרונה ומראות, כי תוצאות הטיפול משתוות לאלו המושגות על ידי כריתה רדיקלית של הערמונית. בימים אלו מושלם בצרפת מחקר פרוספקטיבי השוואתי הבודק ברכתריפיה לעומת כריתה רדיקלית של הערמונית. תופעות הלוואי של הברכתריפיה הן בעיקרן אורניריות ונובעות מהגדלה זמנית בנפח הערמונית. בדרך כלל ההפרעות חולפות תוך מספר שבועות. כ-10% מהחולים עלולים לפתח אצירת שתן והזדקקות לקטטר בכיס השתן. אצל רובם הגמילה מהקטטר עצמונית. במקרים ספורים, דווח על נדידת גרגירים לריאות, ללב ולעמוד השדרה. בניגוד לקרינה חיצונית, תופעות הלוואי הקריניות בחלחולת מעטות.

השימוש בברכתריפיה בסרטן הערמונית גדל בצורה משמעותית במיוחד בחמש השנים האחרונות. בפועל, שיטה זו מחליפה בהדרגה את הכריתה הרדיקלית. בארץ, ברכתריפיה של הערמונית נעשית בשני מרכזים. הראשון שהתחיל בכך היה המרכז הרפואי תל אביב והשני רמב"ם בחיפה. ברמב"ם נעשו למעלה מ-150 השתלות ותוצאות ראשוניות של PSA לאחר ההשתלה ב-120 חולים מוצגות בתמונה מספר 4. רמת PSA לאחר ברכתריפיה יורדת לערכים מתחת ל-0.1 ננוגרם למ"ל תוך זמן ממוצע של שלושה חודשים.

לסיכום: ברכתריפיה היא שיטת קרינה בה מושתלים איזוטופים רדיואקטיביים בבלוטת הערמונית. הודות לטכנולוגיות החדשות והמתקדמות, מנת הקרינה בבלוטת הערמונית הומוגנית וגבוהה. שיטה זו מתאימה לקבוצה ייחודית של חולים. תוצאות הטיפול משתוות לאלו המושגות על ידי כריתה רדיקלית של הערמונית וטיפול קרינתי חיצוני. ברכתריפיה הסיכון לפגיעה באונות, בשליטה על השתן ובחלחולת קטן ביותר.

ברכתריפיה מהווה אלטרנטיבה לניתוח וקרינה חיצונית בחולים בסרטן הערמונית בשלב מוקדם.

ד"ר אליהו גז, היחידה לרדיותרפיה, המכון האונקולוגי, הקריה הרפואית רמב"ם, חיפה



איכות חיים תוך כדי כימותרפיה: APREPITANT

הטיפול המונע ב- APREPITANT, משפר את מצבם של החולים הסובלים מבחילות ומהקאות מישניות לטיפול הכימותרפי

ד"ר אזקיל פלכטר

מחזור הדם ונזל השדרה, גורמים לשפעול מרכז ההקאה באמצעות שחרור סרטונין, דופמין והחומר P, וכן על ידי תאים כרום-אפיניים במערכת העיכול, באמצעות עצב ה- VAGUS.

חומר P

חומר P הינו אחד הפפטידים ממשפחת הטכיקינינים הנמצאים במוח ובמערכת העיכול. חומר זה קשור לבחילות והקאות, מוטליות של המעינים, רגישויות ויסצראליות ושינויים התנהגותיים. הוא וקולטני NK_1 , NK_2 , NK_3 , הינם מולקולות מרכזיות במנגנון הפתו-פיזיולוגי של בחילות והקאות. במחקרים בחיות ניתן למצוא רמת חומר P גבוהה במוח ובקיבה לאחר מתן כימותרפיה, כגון: FOLFOX, CYCLOPHOSPHAMIDE, CISPLATIN, תשלובת AC (5FU-LEUCOVORIN-OXALIPLATIN), טיפול קרינתי, מצבי דחק או לאחר בליעת חומרים רעילים. העליה ברמת חומר P בדם גוברת במשך הזמן ומגיעה לשיאה

בשנים האחרונות התרכז המחקר בנושא ביולוגיה מולקולארית והפתו-פיזיולוגיה של מנגנון הבחילה וההקאה. התגלו החומר P וקולטני NK_1 (קולטנים ל-NEUROKININ, קולטן המחובר לחלבון G). גילויים אלה נתנו פתח לפריצת דרך, אשר נטעה תקווה חדשה בליבותיהם של חולים, הסובלים מ-CINV.

פתו-פיזיולוגיה

בחילה והקאה היא תהליך מורכב, הכולל כמה גורמים: מערכת העצבוב של המעינים, מסלול עצביים עולים ויורדים ומערכת העצבים המרכזית, ויוצר אינטראקציות רבות בין קולטנים שונים ומולקולות פעילות. מרכז ההקאה נמצא בגזע המוח וכולל שלושה חלקים: AREA POSTREMA, NUCLEUS TRACTUS SOLITARIUS ו-DORSAL MOTOR VAGAL NUCLEUS. כולם קשורים לתגובת ההקאה. התרופות הכימותרפיות והמטאבוליטים המגיעים דרך

בחילה והקאה הן תופעות הלוואי השכיחות ביותר במתן כימותרפיה.

במהלך השנים האחרונות חלה התקדמות במחקר וטיפול בבחילות ובהקאות המישניות לכימותרפיה (CINV = chemotherapy induced nausea and vomiting). מחלקים את הבחילה וההקאה כתוצאה מכימותרפיה למופע מוקדם (לפני הטיפול), חריף (עד 24 שעות לאחר מתן הטיפול) או מאוחר (מעבר ל-24 שעות ממתן הטיפול).

הטיפול ב-CINV במהלך 20 שנים האחרונות כולל חוסמי קולטן- H_1 , חוסמי קולטן ל-DOPAMIN ותרופות כנגד לקולטן- $5-HT_3$. טיפולים אלו הורידו באופן מהותי את שכיחות ה-CINV (החריף והמוקדם) אבל לא השפיעו על המופע המאוחר של ה-CINV. תוספת DEXAMETHASONE שיפרה את המצב אבל לא בצורה מלאה, במיוחד כשמדובר במתן טיפולים על בסיס CISPLATIN או במישלב AC (אדריאמיצין ציטוקסן).

קונגרסים מסביב לעולם

14-15 ביוני, טולוז, צרפת

Novel Targeting Drugs and Radiotherapy: From the Bench to the Clinic
inscription@molecular-radiotherapy.com

20-23 ביוני, אופטיה, קרואטיה

5th Central European Oncology Congress
danijela@penta-zagreb.hr

21 ביוני, פילדלפיה, ארה"ב

Update on Breast Cancer: Coverage of the 2007 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting
pennmcme@mail.med.upenn.edu

30 ביוני-7 ביולי, נוציה, איטליה

Cancer in Women
sandra@continuingeducation.net

30 ביוני-1 ביולי, סנטה מוניקה, קליפורניה, ארה"ב

Second Annual Biological Basis of Breast Cancer Conference
jmccown@thebcce.com

8-12 ביולי, סן פרנסיסקו, ארה"ב

International Congress of Radiation Research
register@mdanderson.org

14-15 ביולי, קייב, אוקראינה

Genomics and Oncology-2007
markov@nbscience.com

22-15 ביולי, אנקוראג', אלסקה

Hot Topics at Sea: Multidisciplinary Management of Hepatic, Pancreatic and Biliary Malagancies
cmenet@jhmi.edu

31 ביולי-4 באוגוסט, איי אמליה, פלורידה, ארה"ב

17th Annual Hematology Oncology Reviews
cme-jax@mayo.edu

בשנים האחרונות התרכז המחקר בנושא ביולוגיה מולקולארית והפתו-פיזיולוגיה של מנגנון הבחילה וההקאה. התגלו החומר P וקולטני α_4 (קולטנים ל-NEUROKININ) ובכך התרחשה פריצת דרך, אשר נתנה תקווה חדשה לחולים

לאחר 48 שעות ממדת הטיפול.

על פי ממצאים אלה ניתן לסכם, שטיפול נגד חומר P או קולטני α_4 הינו טיפול יעיל נגד בחילות והקאות חריפות ומאוזרות. הואיל והקולטנים α_4 ו- α_3 קשורים ליתר מוטיליות של המעיין, נבדקת דרך חדשה כאפשרות תיאורטית לטיפול ב-IRRITABLE BOWEL SYNDROME, כנגד שלשולים ורגישויות בטן.

APREPITANT (Emend)

מבנה כימי

5 - [2R,3S]-2- [(1R)-1[3,5bis(trifluoromethyl)phmly]ethoxy]-3-(4-fluorophenyl)-4-morpholinyl]methyl]-1,2-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one

פרמקוקינטיקה

הפרמקוקינטיקה של APREPITANT הינה בלתי ליניארית. לאחר מכן פומי, ספיגתו היא בין 65%-60%, ללא קשר לאוכל. החומר עובר מטבוליזם בעיקר דרך ציטוכרום CYP3A4. ל-APREPITANT ישנם 7 מטבוליטים פעילים וזמן מחצית החיים הוא 9.4-13.2 שעות. החיבור ללחבונים הוא 95% עם נפח חלוקה של כ-70 ליטר. החומר חוזר היטב לרקמת המוח ומופרש בחלב בגשים מניקות.

תופעות לוואי

עור- רגישויות יתר בעור הן נדירות מאד.

מערכת העיכול- שלשולים ב-10% מהמטופלים.

כבד- עליה בטרסאמינאזות ב-6% מהמטופלים, ללא משמעות קלינית.

מערכת העצבים- תשישות ב-18% מהמטופלים.

מערכת הנשימה- גיהוק ב-11% מהמטופלים.

במקרה של הפרעות בתפקודי כליות או בתפקודי כבד, אין צורך לשנות את המינון.

אינטראקציות עם תרופות אחרות

מכיוון ש-APREPITANT הוא מעכב CYP3A4, הוא עלול לגרום לעליה ברמת במודיאזמינים, ASTEMIZOLE, CISAPRIDE, CLARITHROMYCIN, DEXAMETHASONE, PREDNISONE, DILTIAZEM, ETOPOSIDE, IFOSFAMIDE, IRINOTECAN, PACLITAXEL, VINCA ALCALOIDS, WARFARIN-1 FENTANYL, PAROXETINE, PHENYTOIN

עם עליה ב-APREPITANT. מוריד את יעילותם של תכשירי אסטרוגן ופוגרטרון.

התוויות

טיפול מונע לבחילות והקאות מישני לכימותרפיה או לאחר ניתוח, כאב שיניים, דיכאון, מיגרנה, איבוד משקל, בחילות, נאוראלגיה פוסט-הרפטית.

המלצות לשימוש באונקולוגיה

על פי הקווים המנחים של גופים אונקולוגיים בינלאומיים - ASCO, NCCN, MASCC (Multinational Association - of Supportive Care in Cancer) - מומלץ לתת טיפול מונע לבחילות ולהקאות מישניות לכימותרפיה לחולים המקבלים את הטיפולים הבאים, והנחשבים כקבוצת סיכון גבוה להתפתחות בחילה והקאה:

HIGH RISK	מישלב AC
	מישלב EC
	Altretamine
	Cyclophosphamide > 1,500 mg/m ²
	Carmustine > 250 mg/m ²
	Cisplatin 50 mg/m ²
	Dacarbazine
	Mechlorethamine
	(Procarbazine oral)
	Streptozocin

מזן התרופה

יום ראשון: PO APREPITANT 125 mg

PO/IV DEXAMETHASONE 12 mg

IV 1mg או PO GRANISETRON 2 mg

או IV PALONOSETRON 0.25 mg

או PO 16-24 mg או IV ONDANSETRON 8-12 mg

ימים שני-שלישי: PO APREPITANT 80 mg

PO DEXAMETHASONE 80 mg

יום רביעי: PO DEXAMETHASONE 8 mg

ד"ר אזקיל פלכטר, המכון האונקולוגי, הקריה הרפואית

היבטים נפשיים של מחלת הסרטן

פרופ' שולמית קרייטלר

ההתמודדות עם מחלת הסרטן, כרוכה
בהיבטים נפשיים רבים – מחרדה ודיכאון,
ועד אדישות ואפתיה

לכל מחלה גופנית יש היבטים נפשיים שמעורבים בהופעת המחלה, בהתמודדות עמה, בהחלמה ממנה ובהסתגלות לחיים בתקופה שלאחריה. במחלת הסרטן היבטים אלה בולטים במיוחד, אולי אף חזקים במיוחד ובכל מקרה כרוכים במודעות רבה מצד כל המעורבים – המטופלים עצמם, בני משפחתם ומקורביהם, ואף המטפלים. המודעות המוגברת להיבטים הנפשיים הכרוכים במחלת הסרטן, היא כנראה גם הסיבה לכך שמקצוע הפסיכואונקולוגיה הוא המקצוע הבולט ביותר במסגרת הפסיכולוגיה הרפואית, הן מבחינת מספר העוסקים בו והן מבחינת הפעילות המחקרית והעניין שהוא מעורר בחוגי אוכלוסיה נרחבים.

מצוקות נפשיות בשלבים שונים

התגובות הנפשיות אצל המטופלים שונות בשלבי המחלה השונים וכמובן גם אצל חולים שונים. הפחדים וההרתעות מהמחלה מופיעים כבר לפני המחלה והם מהווים את אחת הסיבות לכך שבמקרים רבים, אבחנות המחלה נדחית לשלבים מתקדמים יחסית. מחקרים הראו כי חולים רבים אבחנו אצל עצמם סימנים שנראו להם כמעידים אולי על מחלת הסרטן ועל כן הם לא פנו לבדיקת רופא ולא סיפרו על כך לאיש. לעיתים, החולה מופיע אצל הרופא הרלבנטי לטיפול במחלה כאילו במקרה וגם לא ממש מדווח על הסימפטומים שמטרידים אותו, כי הם מעוררים פחד רב מדי. לאחר שהחולה הגיע כבר לרופא ונמצא בשלב הבדיקות, הפחדים גוברים עוד יותר, מכיוון שעצם הכניסה לשלב הבדיקות מעידה על כך שהרופא התייחס ברצינות לסימפטומים ויש בכך עדות כי קיים סיכון מסוים של גילוי המחלה. עד לסיום הבדיקות וקבלת האבחנה, חייו של המטופל נמצאים במעין הפסקה. הוא מנהל אמנם את חייו, אך בנתק רגשי מסוים מן המתרחש. השלב הזה, שעשוי להימשך שבועות אחדים, מסתיים עם קבלת אבחנה ברורה. אם האבחנה מעידה על מחלה ממארת, יש בכך משום הגשמת הנבואה הרעה בבחינת "מה שיגורתי בא עלי", וכתוצאה מכך הלחץ והמצוקה של המטופל מתגברים בבת אחת. המטופל מצוי אז בסכנה נפשית רצינית. מאחר ומחלת הסרטן עדיין נתפסת על ידי מטופלים רבים כפסק דין מוות ודאי ומיידי, יש מטופלים שנקלעים לתגובה נפשית קשה של תחושות חוסר מוצא, אין אונים וייאוש תהומי. תחושות אלה מועצמות לעיתים גם עקב זיכרונות שמתעוררים אצל מטופלים שונים על מקרי מחלה של קרובי משפחה או ידידים, שחלו במחלה לפני שנים רבות וסבלו קשות. סקרים מראים כי בשלב זה, יש מטופלים שמן הראוי אף לשמור עליהם ממעשי

ייאוש. לאור זאת, בשלב ראשוני זה יש חשיבות רבה לתמוך במטופל, להרגיעו, להדגיש כי חלה התקדמות ברפואה ובטיפולים בתחום זה בשנים האחרונות (כך שהזיכרונות מלפני עשרות שנים אינם משקפים יותר את המציאות הנוכחית) ובעיקר להתמקד – כפי שנעשה גם ברוב המקרים – באפשרויות הטיפול ובהתחלה מהירה של הטיפול. העיסוק בנושא הטיפול משנה את פרספקטיבת הייאוש ומעביר את המטופל ממיקוד על הרגשות והעולם הפנימי של החרדות למיקוד על העולם החיצוני של הפעולה וה"סידורים" למיניהם. אמנם, גם הדיון בטיפולים והציפייה להם, ולעיתים גם הצורך לנקוט בהחלטות בתחום זה, כרוכים באי וודאות וחששות רבים, בעיקר משום שהחולה ובני משפחתו נחשפים לעשות כל מה שניתן, לברר את כל המידע שקיים לגבי המחלה והטיפולים ולקבל את הטיפול הטוב ביותר האפשרי – אך עקב התקווה המלווה את ההתמקדות בטיפול לשיפור המצב ולפתרון הבעיה, קל יותר, במובן מסוים, להתמודד עם קשיי ההחלטה והציפייה לטיפול מאשר עם החרדות ופחדיו המוות. מחקרים הראו, כי רוב המטופלים מגיבים בתגובת דחק חריפה בשלבים של קביעת האבחנה ותחילת הטיפולים, אך בלמעלה מ-70% מהמקרים חלה רגיעה מסוימת אחרי שבועות אחדים.

אם האבחנה מעידה על מחלה ממארת, יש בכך משום הגשמת הנבואה הרעה בבחינת "מה שיגורתי בא עלי", וכתוצאה מכך הלחץ והמצוקה של המטופל מתגברים בבת אחת. המטופל מצוי אז בסכנה נפשית רצינית

מצד שני, מן הראוי לציין כי יש חולים שאינם מגיבים כה קשה בשלב הראשוני של האבחנה ותחילת הטיפולים. הסיבות לכך הן שיטות התמודדות יעילות, התנסות בעבר במשברים קשים ולעיתים אף ציפייה מראש כי אי פעם הם יחלו בסרטן. כאשר המחלה אמנם מופיעה, מסתיימת תקופת הציפייה הקשה שעצרה במובן מסוים את התקדמות מהלך החיים.

בתקופת הטיפולים עצמה הקשיים הפיזיים הם כה בולטים, שתשומת ליבו של המטופל ממוקדת בעיקר בהישרדות ובתפקוד היומיומיים. בתקופה זו, נהנים רוב המטופלים מתמיכה של בני משפחה וידידים, שעוזרת מאד בהתמודדות. משבר מסוים נוצר שוב עם סיום שלב הטיפולים,

שמחייב את המטופל להמשיך את חיי היומיום שלו בלי ביקורים שכיחים בבית החולים, לרוב בעצמו, ללא תמיכה קרובה של בני המשפחה, ולהתמודד עם סימפטומים גופניים שונים שנשארו כתופעות לוואי של הטיפולים והמחלה. הקשיים הנפשיים האופייניים לשלב זה, הם התמודדות עם הפחדים שהמחלה תחזור, נקיטת ההחלטה הפנימית האם החולה נמצא במצב של חולה או בריא ועימות עם פחדים ממוות, שעשויים לעלות מחדש עם הירידה בקשיים הפיזיים. העימות עם פחדים המוות משולב עם הצורך שעולה לעיתים קרובות לארגן מחדש את החיים לאור בדיקה מחודשת של היעדים, המשאלות והצרכים הישנים והחדשים שהאדם נעשה מודע להם, תוך כדי מאבקי ההישרדות בעת הטיפולים. משבר קשה נוסף השונה מקודמיו, עלול להתעורר במקרה שהמחלה חוזרת. בשלב זה, החולה כבר אינו תמים ובלתי מנוסה כמו בתחילת התהליך וסכנת הייאוש גדולה יותר. החולה מברר אפשרויות טיפול תוך ידע והתמצאות גדולים יותר ובמקרים רבים חלה התחלה של השלמה עם קיצור טווח החיים. השלב של סיום הטיפולים האקטיביים, כשמתברר לחולה כי למעשה כבר אין לרפואה הרבה מה להציע לו מבחינת טיפולים בעלי סיכוי מסוים של הצלחה, הוא עבור חלק מהמטופלים בעל אופי משברי, אך לא באותה מידה או באותו אופן כמו בשלב ההתחלה. המטופל בשלב זה הוא למוד ניסיון, לרוב גם מוחלש במידה רבה, שחוק ותלוי בבני משפחתו, שעשויים למלא תפקיד מאד אקטיבי בהחלטות הננקטות.

בעיות מיוחדות שחולי סרטן מתעמתים איתן

רוב החולים בני התרבות המערבית, ואולי אף בני תרבויות אחרות, מתעמתים בשלב כלשהו של מחלתם עם בעיות אופייניות מסוימות. חשוב לציין לפחות אחדות מהן, אפילו אם בקצרה, כדי להגיע לכלל הבנת עולמו של חולה הסרטן. בעיה מרכזית אחת נוגעת ליחסיו הבינאישיים של המטופל. במקום ראשון מבחינה זו מצויה המשפחה. הטיפולים והמחלה מחייבים לעיתים קרובות שינוי בהתנהלות המשפחה. החולה לפעמים אינו מסוגל ואינו מעוניין למלא את תפקידיו הקודמים במשפחה, ועקב כך משתנה גם המעמד שלו, לטוב או לרע. בעיות עשויות לצוץ גם לגבי העבודה. לעיתים המטופל אינו מסוגל או – אם העבודה תובענית ואולי אף לא מספקת – אינו מעוניין להמשיך בעבודתו הקודמת או באופן שבו עבד קודם לפני מחלתו. שינויים

בתחום העבודה כרוכים גם בשינוי תפקיד ומעמד, ולעיתים אף בקשיים כלכליים. בתחום היחסים הבינאישיים, הכוללים גם קשרים עם ידידים ומכרים, חלק מהידידים מתרחקים עקב קושי לחוש בסבלו של החולה, כמו גם אי רצון או אי יכולת לתמוך ולעזור.

הקשרים הבינאישיים תלויים גם במידה בה החולה חושף מידע על מצבו. אם החשיפה היא מלאה, קל יותר לידידים לשמור על קשר עם המטופל, אבל הוא מצידו עשוי לחוש מצידם רחמים והתחשבות מיוחדת, שנתפסים על ידו לעיתים כהשפלה. עצם חשיפת המידע עשויה להוות בעיה עבור מטופלים רבים. למי, מתי וכמה מידע רצוי לחשוף? כשיש במשפחה ילדים צעירים, או הורים מבוגרים בעלי בריאות רופפת, ישנה לעיתים נטייה לגנון עליהם ולהסתיר את כל, או חלק, מהמידע, דבר שמסבך את החולה ומשפחתו בקשיים בהמשך הקשר עם הזולת, ולעיתים בהעלמת האמת.

מאחר והגוף הוא חלק בלתי נפרד מהדימוי של ה"אני", שינויים גופניים עשויים לפגוע בתדמית המטופל בעיני עצמו, בתחושת הנוחות שלו בעולם ובזהות העצמית שלו מבחינת מיהו, ומהו ומהם מקומו ותפקידו בחברה

בעיות נוספות

בעיות מסוג אחר קשורות לחיים הפנימיים של המטופל. בעיות קשות עשויות להתמקד בדימוי הגופני של המטופל, בעיקר אם המחלה או הטיפולים גרמו לשינויים זמניים מסוימים (כגון נשירת השיער בעת הטיפולים) או מתמידים יותר (כגון סטומה, אובדן איבר חיצוני כמו שד או איבר פנימי כמו רחם ושחלות). מאחר והגוף הוא חלק בלתי נפרד מהדימוי של ה"אני", שינויים גופניים עשויים לפגוע בתדמית המטופל בעיני עצמו, בתחושת הנוחות שלו בעולם ובזהות העצמית שלו מבחינת מיהו, מהו ומהם מקומו ותפקידו בחברה.

בעיות הזהות מביאות לעיתים בעקבותיהן בעיות קיומיות עמוקות יותר, המתייחסות לתהיות המטופל מהו תפקידו בחיים, האם מילא את תפקידו, האם ניצל כראוי את מתנת החיים שקיבל, האם עמד בדרישות, מילא את הציפיות וכו'. בבעיות מסוג זה, אם צוות, רצוי לדון בעזרת איש מקצוע,

על-מנת להבטיח שהמטופל לא ישקע בדיכאון. חשבון נפש מהסוג הזה כרוך לעיתים בביורו השאלה 'מדוע דווקא אני חליתי?' 'במה אני אשם?' 'איזה מעשים או התנהגויות שעשיתי או לא עשיתי תרמו לכך שחליתי?' העיסוק בשאלות כאלה מחזק ע"י האמונה הרווחת כי החולה עצמו תרם בצורה כלשהי להופעת המחלה, וכי התנהגותו יכולה להשפיע לטובה על מהלך המחלה. מבלי לנקוט בהקשר הנוכחי עמדה בשאלה האם ישנה השפעה של משתנים פסיכולוגיים על הופעת ומהלך המחלה, ברור כי ההשפעות הללו אינן מתרחשות באמצעות אמונות פשטניות והתנהגות "טובה".

תגובות רגשיות

הסימפטומים הרגשיים מהווים את קבוצת הסימפטומים הפסיכולוגיים הבולטים ביותר אצל חולי סרטן. רוב הסימפטומים הרגשיים הם שליליים. אין זאת אומרת שאין גם תגובות רגשיות חיוביות של אופוריה, שלווה והשלמה בדרגה זו או אחרת, אך אלה שכיחות פחות מהתגובות השליליות וכל מקרה אינו מגיעות לרוב לתשומת לב הצוות המטפל. נדון בתופעות הרגשיות העיקריות.

חרדה

חרדה היא מצב רגשי שכיח ביותר אצל מטופלים. החרדה יכולה להופיע כמצב חריף או כתחושה יותר קבועה ויציבה. הסימנים של החרדה בחולה הסרטן דומים לסימנים אצל כל אדם אחר וכוללים פחדים, מתח, קשיי שינה ואי שקט, עד לדרגת פאניקה. החרדה קשורה בעיקר ללא-נדוד. גורמים לה המצב הנוכחי, שנתפס כמצב כרוני ללא החלמה; אי הוודאות לגבי המהלך העתידי של המחלה; שינויים גופניים וסימפטומים שונים – עקב המחלה ועקב תרופות למיניהן – שאינם מוכרים לחולה ונחווים כמאיימים. השאלה הקבועה שמזינה את החרדה היא 'מה יהיה איתי?' גורם עיקרי לחרדה במקרים רבים, הוא הפחד מהמוות.

חרדת המוות היא מרכיב חשוב בחרדה אצל חולי סרטן. המוות מעורר פחדים אצל רוב בני האדם, כי הוא מהווה את הלא-נדוד הגדול. מחקרים שנעשו מצביעים על כך, שרוב בני האדם חוששים הן ממצב טרום-המוות (למשל סבל, כאבים), הן מעצם אקט המוות (למשל, סבל, כאבים, חנק) והן מהמצב שלאחר-המוות (למשל, חוסר היכולת לתקשר עם האהובים עליהם, שהייה או כליאה במקום סגור, ביולו לנצח בעולם שממה עוין, פגישה עם דמויות

עליו. לעיתים, יש בחולה אשמה אפילו על כך שחלה ועדיין לא הבריא. ניתן לציין, כי הבעיות הקשורות לתחושת האשם הן לרוב סבוכות ולא קלות לפתרון ללא עזרה של איש מקצוע מיומן.

אדישות ואפתיה

תחושות אלה עשויות גם הן להופיע לעיתים. האפקט הבולט הוא חוסר עניין וחוסר מעורבות, למרות שהאפתיה יכולה לבטא גם עייפות, תשישות ושחיקה.

כעס וזעם

כשהם מלווים ברוגז ועצבנות, יכולים כעס וזעם, אך הם, להוות סימפטומים רגשיים בולטים בשלבי מחלה שונים. הכעס יכול להתבטא בצורה מילולית ואף פיזית כנגד אובייקטים שונים, כולל הגורל הלא-צודק, הרופאים והצוות המטפל, בני המשפחה ואנשים אחרים שעשו או לא עשו מעשים שהקשו עליו בעבר.

סיפוק ותחושת עוצמה

על רקע הרגשות השליליים הללו, מן הראוי לציין כי יש לא מעט מטופלים שתוך כדי מאבקם במחלה ובקשיים הגופניים והנפשיים, מגלים בתוכם כוחות וכישורים שלא היו מודעים להם. בעזרת כוחות אלה הם מתגייסים למילוי משאלות שהוזנחו בעבר ולהשגת יעדים שכרוכים לעיתים בשינויים מהותיים באורח חייהם ומביאים לידי רגשות של התעלות, סיפוק רב מהחיים ותחושות כוח ועוצמה. זה, כנראה, הרקע לכך שמטופלים אלה מרגישים כי אילולא המחלה הם לא היו משיגים את מה שהשיגו ולא היו ממצים באותה מידה את יכולתם ואת החיים.

פרופ' שולמית קרייטלר, המחלקה לפסיכולוגיה, אוניברסיטת תל-אביב. ראש היחידה לפסיכואונקולוגיה, המרכז הרפואי תל-אביב

תקווה, וכן ירידה בערך עצמו. התחושות האלה, שעשויות להיות מעורבות גם ברחמים עצמיים, ניזונות בעיקר מאין-האונים שהחולה עשוי לחוש. אין האונים הוא פן אחר של אובדן השליטה – על עצמו, על רגשותיו, על גופו, על יכולת החשיבה שלו, וכמובן על סביבתו. לעיתים, חוסר השליטה מתבטא גם בעצב על כך שלא יוכל להמשיך לתמוך במקורביו.

אלמנט רגשי חשוב בדיכאון הוא יאוש, שעשוי להעניק לדיכאון ציביון ייחודי. היאוש נבנה לעיתים מהתחושה כי האדם לא הספיק לבצע או לסיים מטלה שהיתה חשובה לו ביותר.

מרכיב נוסף בדיכאון הוא האבל על עצמו. יש מקום להניח כי אבל מסוג זה, שאותו חווים הן החולה והן קרוביו, הינו חלק בלתי נפרד מההתנתקות מהחיים וממה שהם מהווים עבור האדם.

בשנים האחרונות, מדובר לעיתים על דמורליזציה כסימפטום רגשי אופייני לחולי סרטן מסוימים. אדם השרוי בדמורליזציה דומה לאדם מדוכא השרוי במצוקתו, אך נבדל ממנו בכך שהוא מאופיין באי-מסוגלות תפקודית, בעוד שהמדוכא מאופיין באי היכולת לחוש הנאה. דמורליזציה אינה חייבת להופיע ביחד על רקע דיכאון. המוטיב העיקרי בדמורליזציה הוא העדר תקווה, ולכן דמורליזציה מוליכה לפרוגנוזה רעה במחלות וקשורה אך למחשבות אובדניות ולרצון למות.

הסבל הוא מושג נוסף שמתבלט בעת האחרונה בקשר לחולי סרטן. הסבל מוגדר כמצב של מצוקה חמורה, הקשורה עם אירועים שמאיימים על שלמות האדם ועל כבודו.

אשמה

אשמה היא רגש שמופיע לעיתים די קרובות אצל חולי סרטן, ומתקשר לתחושה שהאדם לא הספיק ולא ביצע די בחייו, שלא עמד בדרישות שהוצבו לפניו, שלא נתן מספיק מעצמו לאנשים האהובים

מהעבר שאיתן יש "חשבונות לא סגורים", הענשה בעבור חטאים שבוצעו בעולם הזה).

חרדה קיומית, הקשורה לעצם קיומנו כבני אדם, היא המרכיב השני החשוב בחרדה. חרדה קיומית קשורה יותר לחיים ולספקות שעשויים להתעורר אצל האדם, למשל האם זיהה נכון את תפקידו בחיים והאם מילא אותם באופן נאות. המושג של חרדה קיומית נעוץ בגישה האקזיסטנציאליסטית, שלפיה האדם הוא הקיים היחיד בעולמנו שקיומו מקדים את הפונקציה שלו, ולפיכך הוא זה שאמור לגלות או להגדיר במהלך חייו מהו תפקידו ולהגשימו הלכה למעשה. התפקיד עשוי להתקשר לכשרונות ולהזדמנויות הפוטנציאליות שהיו לאדם לפי תפיסתו, לציפיות חברתיות ותרבותיות ולציפיות משפחתיות (בעיקר של הוריו ובני המשפחה שהקים הוא עצמו). אנשים שסובלים מחרדה קיומית חשים שהם לא הגשימו את התחייבויותיהם בעולם הזה, ושהם מהווים כשלון ואכזבה לעצמם ולסביבה.

נוסף על כך, מופיעים לעיתים פחדים מסוימים, כגון פחד מהבדידות, פחד מלהוות נטל בלתי-נסבל על בני המשפחה, פחד מדחייה על ידי האנשים האהובים והקרובים ואפילו מנטישה על ידם.

דיכאון

ההערכה היא כי 25% עד 75% מהחולים נמצאים בדיכאון. השוני הרב בהערכה נובע מכך שחלק מהסימפטומים המשמשים לרוב לאיבחון דיכאון, ניתנים לייחוס למצב הרפואי בעיקר בעת הטיפולים, ביניהם חוסר תיאבון, קשיי שינה וקשיי ריכוז. הדיכאון שעשוי להופיע אצל חולי סרטן, לא קשור בהכרח לנטיות דיכאוניות במהלך החיים. הדיכאון שמופיע לעיתים הוא מעין תערובת של מצוקה, עצב, יאוש, צער על פרידה צפויה מאנשים אהובים ומהחיים בכללותם, אכזבת המטופל מעצמו ומאחרים, תחושת אין-אונים וחוסר-

שהחולים ירגישו כמו בבית...

רבים אינם יודעים זאת, אך מבחינות רבות בולט המכון האונקולוגי בצפת: האוכלוסיה המגוונת, החדשנות בתחום המחקר ואפילו המבנה בו הוא שוכן, הן רק חלק מהנקודות אליהן נתוודע בהמשך

שירה נהיר אייזן

המכון האונקולוגי שבביה"ח "זיו" בצפת מכסה אזור גיאוגרפי רחב ידיים, וקולט את כל אוכלוסיית אצבע הגליל – החל ממטולה, דרך קריית שמונה, חצור הגלילית, צפת, טבריה, תושבי רמת הגולן וכרמיאל והכפרים בגליל המערבי. לשם השוואה, אם תושבי הפריפריה של בניה"ח במרכז נאלצים להרחיק כ-15 ק"מ עד לביה"ח הקרוב, הרי שכאן מדובר על מרחק, שיכול להגיע ל-60 ק"מ ויותר. "למרות חוסר הנוחות הכרוך במרחק הרב", מעיד פרופ' ג'מאל זידאן, מנהל המכון, "ציבור המטופלים הוא בדרך-כלל מאוד נחמד ולבבי ואינו מהסס להודות ולהביע את הערכתו לעבודת הצוות הרפואי, אותה הם רואים כשליחות".

כרחוק הנקודות על המפה זו מזו, כך שונים המטופלים, המתקבצים להם יחדיו בבניין המכון האונקולוגי, זה מזה. האוכלוסיה מעורבת, ומורכבת מכ-70% יהודים, ובכללם עולים חדשים מברית המועצות לשעבר ואיתוניה, וכ-30% בני מיעוטים מכל הדתות – מוסלמים, נוצרים, צ'רקסים ואחרים. אבל כאן, נופלות המחיצות. "כשהמטופלים באים ומחכים בתור", אומר פרופ' זידאן, "נוצרת מעין כימיה ביניהם. מי שיגיע אלינו לביקור, יראה איך אנשים בני כל הדתות והעדויות יושבים, שותים קפה ביחד ומשוחחים. יותר מכך – אנשים עוזרים אחד לשני. אם צריך, לדוגמה, לקחת חולה למעבדה, מתנדבים רבים מבני משפחות החולים; מי שמכין שתייה, מציע לכולם. החולים גם מבקרים האחד את השני – בני הקיבוצים נוסעים לכפרים, ולהיפך".

עם זאת, הוא מציין שחולים רבים (בעיקר בסרטן השד ובסרטן המעי הגס), במיוחד במגזר הערבי, מגיעים

למכון בשלב מתקדם יחסית של המחלה. הדבר מתרחש, לדעתו, משתי סיבות עיקריות: חוסר היענות לבדיקות שגרתיות, ובעייתיות מסוימת בשירותי הבריאות במגזר זה (יתכן ומדובר בעומס עבודה רב, אשר אינו מאפשר ביצוע סקירה לגילוי מוקדם). "זו



פרופ' ג'מאל זידאן

עובדה מצערת מאוד, כיוון שידוע שהצלחת הטיפול תלויה רבות בשלב הגילוי".

למעט טיפול בקרינה (רדיותרפיה) ושירותים אונקוכירורגיים ספציפיים, כגון נירוכירורגיה וכירורגית חזה, מציע המכון האונקולוגי בביה"ח "זיו" את מגוון השירותים עבור החולה האונקולוגי, ובכללם בדיקות הדמיה (רנטגן, CT אנגיו, MRI נייד שמגיע ליחידה כל כמה ימים, איזוטופים למעט בדיקת PET שאינה קיימת בצפת, וכו'); שירותי מעבדות מתקדמים הכוללים את כל הבדיקות הנדרשות, כולל סמני סרטן; כל טיפול כימי שקיים, וכן טיפולים ביולוגיים (עליהם יפורט בהמשך); וכל זאת כמוזן תוך שיתוף פעולה צמוד עם מחלקות האשפוז בביה"ח, במסגרתו נערכות

מדי שבוע ישיבות אודות חולים.

הצוות הרפואי במכון כולל 2 רופאים בכירים, 2 רופאים זוטרים ו-3 אחיות מוסמכות, שכולן עברו קורס מיוחד באונקולוגיה. עוד במכון עובדת סוציאלית, שירות פסיכולוגי הפועל יומיים בשבוע, מתנדבות שמגיעות כמעט מדי יום ועוזרות לחולים ושתי מזכירות.

"גם הצוות שלנו מגוון", מחייך פרופ' זידאן. "מכל העדות, מכל העמים ולמרות זאת – מגובש מאוד. למרות שכל אחד בא מרקע שונה, יש לכולנו מטרה משותפת, אשר מגשרת על השוני התרבותי".

כמו כן, מקיים המכון קשר הדוק עם "הוספיס גליל עליון" המתמחה בטיפול תומך. זהו שירות ייחודי, המאפשר לחולים הסובלים ממחלה מתקדמת, לשהות בקרבת מקום למשפחתם.

מחקרים ומעבדות מתקדמים

מעבר לשירותים שתוארו לעיל, מתבלט המכון האונקולוגי במספר תחומים, שהבולטים בהם הם הפן האקדמי והמחקרי, ושירותי המעבדה המתקדמים.

"אנחנו שותפים בפרוטוקולים בינלאומיים רבים למחקרים קליניים לבדיקת תרופות חדשות ותשלובות טיפוליות חדשניות לחולי סרטן, לפעמים אפילו כמרכז בלעדי בארץ", מתגאה פרופ' זידאן. "כמו כן, אנו משתתפים במחקרים מעבדתיים, שמטרתם לעקוב אחר שינויים בחולי סרטן ברמת המעבדה; במחקרים ב-Cell Scan – גילוי מוקדם של סרטן הערמונית בעזרת מכשיר Cell-Scan; מחקר בתחום סרטן השד שמטרתו גילוי מוקדם של המחלה בנשים בריאות (Screening) וגילוי מוקדם של הישנות המחלה בחולות שטופלו ונמצאות במעקב; מחקרים



לקורס אונקולוגיה לאחיות, וב-1994 התחלנו להגדיל את היקף הטיפולים הכימיים ואז הוכרנו כשירות אונקולוגי במסגרת מרפאות חוץ, שפעל מתוך שני חדרים ולאחר מכן גדל לשלושה. ב-1997 קיבלנו הכרה כיחידה עצמאית ושנתיים לאחר מכן הפכנו למכון, מספר פרוץ' זידאן.

לפני ארבע שנים עבר המכון לבניין חדש ומרווח, בסיועם של מספר גופים, ביניהם האגודה למלחמה בסרטן ומשרד הבריאות וכן הודות לתרומות שגייס פרוץ' זידאן עצמו בארה"ב. "גם מנהל ביה"ח, ד"ר אוסקר אמבון, תמך ונתן יד וכתף לכל הנושא הזה, וכולנו יחד הצלחנו להרים פה מכון לתפארת", הוא מוסיף.

המכון החדש, הממוחשב לחלוטין מבחינת מרשמים, ניהול תורים וכיו"ב, שוכן בבניין מרווח ופונקציונלי, המציע לחולים אווירה ביתית ותנאים נוחים. בית המרקחת, אשר נבנה – בהתאם למתבקש מתקני משרד הבריאות – בתוך המכון האונקולוגי עצמו, צמוד לחדר טיפולי היום, כך שהרוקח מעביר את התרופות שהכין דרך הדלת אל האחיות, ללא שום צורך בניוד-יתר. לרווחת החולים ובני משפחותיהם יש מטבחון נפרד. "דאגנו לאפשר זאת לחולים, כדי שיהיו להם תנאים מינימליים וכדי שיוכלו להרגיש אצלנו כמו בבית", מעיד פרוץ' זידאן על תפיסת המכון, התואמת גם את תפיסת עולמו האישית: "אנו סבורים, שכל מי שמטפל בחולים, צריך לעשות זאת עם חיוך על השפתיים. אנחנו משתדלים להשרות אווירה נעימה וביתית על החולה", הוא מסכם.

מרוחקים, אומר פרוץ' זידאן ומוסיף כי השירות מגובה גם בעבודות מחקר שפורסמו וממשיכות להתפרסם בעיתונות הבינלאומית. מבחינה אקדמית, מספר פרוץ' זידאן כי בשש השנים האחרונות התפרסמו לפחות 20 עבודות של המכון בעיתונות הבינלאומית.

פרופ' זידאן: "ב-1994 התחלנו להגדיל את היקף הטיפולים הכימיים ואז הוכרנו כשירות אונקולוגי במסגרת מרפאות חוץ, שפעל מתוך שני חדרים ולאחר מכן גדל לשלושה. ב-1997 קיבלנו הכרה כיחידה עצמאית ושנתיים לאחר מכן הפכנו למכון"

במו ידיו הקימו

עד שנת 1989 ניתן השירות האונקולוגי בביה"ח זיו על ידי יועצים, שהגיעו פעם בשבוע מביה"ח רמב"ם בחיפה. "בשנת 1989 התחלתי לבוא לכאן פעם בשבוע (מביתו שבבית ג'אן, שגא.), הוא מספר, "לאחר שסיימתי התמחות ברמב"ם. אחרי שנה וחצי התחלתי לבוא פעמיים בשבוע, כאשר את הייעוץ נתתי במסגרת מרפאות החוץ. לאט לאט הנפח גדל, ואפילו התחלנו לטפסך טיפול כימי במסגרת מרפאות חוץ. אז נשלחה האחיות הראשונה במכון

אודות טיפולים רדיואקטיביים במחלות סרטניות, כמו למשל: טיפול עם יוד רדיואקטיבי בחולים עם סרטן בלוטת התריס וטיפול בחומרים רדיואקטיביים לטיפול בגרורות בעצמות, ועוד", הוא מספר.

תחום מחקר נוסף ביחידה, הוא תחום הטיפולים הבילוגיים (בתרופות דוגמת הרצפטין ואוסטין). "בחלק מהגידולים – ובמיוחד בסרטן השד – יש הבדלים ביולוגיים בין הגרורות לבין גידול האם שלהן", מסביר פרוץ' זידאן. "אנו בודקים זאת כעת, במקביל לפרסום עבודות בנושא בעיתונות המובילה, ואף נתנו טיפולים על-סמך תוצאות כאלה, כאשר חלק מהחולות הגיבו יפה מאוד לטיפול".

מקור נוסף לגאוה הן מעבודות המחקר והבדיקות המיוחדות המבוצעות במכון.

"יש לנו מעבדת מחקר, בשיתוף עם המכון הפתולוגי של ביה"ח, אשר בנוסף לבדיקות הרגילות המבוצעות בה, היא מאפשרת גם בדיקה של קולטנים ספציפיים דוגמת HER2. כמו כן, היינו מהראשונים שהכניסו את בדיקת ה-CISH.

בנוסף, מקיים המכון שירות אונקו-גנטי והוא אחד מששת המכונים היחידים בארץ (מתוך 21), העוסקים בכך ומוכרים על-ידי האגודה למלחמה בסרטן". השירות האונקו-גנטי פועל בשיתוף עם פרוץ' זידאן פרידמן מ"שיבא", אשר מגיע אלינו מידי תקופה מסוימת, ויחד אנחנו מקבלים חולים שזקוקים לבדיקות גנטיות, כמו למשל בדיקות לגילוי BRCA1 ו-BRCA2, ביצוע בדיקות גנטיות לסרטן המעי הגס וכדומה. באמצעות שירות זה, החולים לא נדרשים לנסוע במיוחד למכונים

פטריות

כמקור לחומרים אנטי-סרטניים

חלקי הפטרייה השונים מכילים חומרים אנטי סרטניים, אשר נחקרים במעבדות ברחבי העולם

הילה טובי-שוורצמן, יהודית ברטוב-טל,
נסלי דותן, פרופ' ואסר שלומון,
ד"ר ג'מאל מחאג'נה

Inonotus -1 Lentinus edodes (Shiitake) ו-obliquus (Chaga) מהוות בסיס למחקרים רבים ודווח רבות על פעילותן הרפואית במדע המודרני. לפני כארבעים שנה, הבחינו חוקרי סרטן ביפן כי שכיחות סרטן הקיבה והמעיים בכפרים של מגדלי פטריות נמוכה יחסית בהשוואה לשכיחות מחלות אלו בקרב האוכלוסייה היפנית. החוקרים יחסו זאת לתזונתם העשירה בפטריות ולחומרים אנטי קרצינוגניים שהפטריות מכילות. החוקר היפני Ikekawa ועמיתיו דיווחו על פעילות אנטי סרטנית של פוליטכרידים, אשר הופקו מגופי פרי של פטריות שונות. בעקבות גילוי זה פותחו שלושת התרופות הראשונות מפטריות רפואיות, שלושתן הופקו מפוליטכרידים: Schizophyllan, Krestin

והורמונליות בגוף האדם. לדוגמה, חומר שהופק מ-Tremella ssp jelly mushrooms). הידוע בשם acidic glucuronoxylomanan, מעורר את תאי האנדוטל המצפים את כלי הדם, פועל כנגד סוכרת, אנטי דלקתי, מוריד את רמת הכולסטרול, גורם לפעילות אנטי אלרגית ושומר על תפקוד הכבד. קבוצות מחקר שונות בעולם זיהו מרכיבים פעילים שונים מפטריות רפואיות. רוב הידע על פטריות רפואיות הינו מהמזרח הרחוק. סין, יפן, קוריאה, רוסיה, ארצות הברית וקנדה הן בעלות המסורת הוותיקה ביותר לשימוש בפטריות מאכל למטרות רפואיות בכלל, ולמאבק נגד סרטן בפרט. פטריות כמו Ganoderma lucidum (Reishi), המובילה בתחום הפטריות הרפואיות,

משך דורות רבים, אותרו מיני פטריות שונים למאכל, לתוספות מזון, לרפואה, לפרמקולוגיה ולקוסמטיקה. מאגר המינים האדיר של פטריות נאמד בכ- 160,000 מינים, מתוכם כ-15,000 מיני פטריות בסיסה או בשמם האחר פטריות קובע (Basidiomycetes). ממאגר עצום זה רק כ-2,000 מינים בטוחים לשימוש, כ-650 בעלי פעילות פרמקולוגית, אך רק 20 מינים נמצאים כיום בשימוש.

פטריות בסיסה הינן בעלות ערך תזונתי ותכונות רפואיות רבות. חומרים מפטריות בסיסה הוכחו פעילים כנגד פטריות, חיידקים וגופים והם מיושמים בהיקף נרחב. יתר על כן, חומרים מפטריות בסיסה מנוצלים ברפואה להפעלת תגובות תאיות



פטריית גנדרמה (Ganoderma lucidum) הידועה בשם ריישי (Reishi) ביפן ובשם לינג צ'י (Ling Chi) בסין, ותוצריה המסחריים הידועים בתכונותיהם הבריאותיות

טבלה 1. תכשירים אנטי-סרטניים אשר פותחו ביפן:

שם התכשיר	Krestin	lentinan	sonifilan
קיצור	PSK	-	SPG
שם מסחרי	krestin	lentinan	Schizophyllan
הפטריה	Coriolus versicolor (L.: Fr.) Lloyd	Lentinus edodes (Berk.) Sing	Schizophyllum commune .Fr.:Fr
המקור	mycelium	Fruit body	Medium product
התרכבות	β -glucan-protein	β -glucan	β -glucan
משקל מולקולרי	100,000	500,000	450,000
סוג הסרטן המטופל	Cancer of digestive organ, lung and breast	Cancer of stomach	Cervical cancer

ו-**Lentinan** (ראה טבלה מס' 1).

מחקרים שמטרתם איתור פעילות אנטי-סרטנית מפטריות, נמשכים זה יותר מארבעים שנה. עד היום הותגלו חומרים פעילים רבים השונים זה מזה במבנה ובהרכב הכימי. בין החומרים נכללים פוליסכרידים, בעיקר β -D-glucan, חלבונים, גליקופורטאינים, לפידים ומרכיבים שונים בעלי משקל מולקולרי נמוך.

החומרים הפעילים

לנתנין (**Lentinan**) הינו חומר המופק מגוף הפרי של פטריית כובע **Lentinus edodes**, מתמוסס במים ופעיל כנגד גידולים סרטניים. הוא בעל פוטנציאל גדול כנגד גידולים סרטניים מגוונים ביותר, שמקורם כימי וויראלי. לנתנין יכול להאריך את חייהם של חולי סרטן הקיבה וגם לחזק את המערכת החיסונית. מאז גילוי הנתנין, פותחה באופן מסחרי קבוצת פוליסכרידים המייצבים סרטן כמו סכיזופילן, שהאריך את חייהם של חולי סרטן ראש וצוואר. קרסטיין, שהראה פעילות רפואית נגד סרטן הקיבה, הוושט, הלוע, המעי הגס, החלחולת (**rectum**) וסרטן הריאות, נכלל בתוכנית הבריאות היפנית. מחקרים אחרונים דיווחו שקרסטיין (**PSK**) דיכא סרקומה ברקמת הריאות, סרטן הפרוסטטה באדם, וגוררות לימפטיות של לויקמיה בעכבר. בשנת 1999, הגיע המסחר בקרסטיין ל-25% מכלל המסחר ביפן בתרופות כנגד מחלות סרטן, וגובה המכירות בקרסטיין הגיע עד-350 מליון דולר. תכשיר דומה לקרסטיין שפותח בסין וידוע בשם **PSP** (**Polysaccharide peptide**) הופק מזן מיוחד של **Trametes versicolor** הידוע בשם **COV-1** והוא ניתן לחולי סרטן כדי לשפר את מערכת החיסון בגוף לפני ואחרי טיפולים כימותרפיים.

וטיפולי קרינה.

בשנים האחרונות התברר מנגנון פעילותם האנטי סרטנית של חומרים אלו וכיום מוסכם כי פעילותם עקיפה וזאת על ידי הפעלה והגברה של מערכת החיסון הפונדקאי (**Immunomodulatory**), יותר מאשר פעילותם הציטוטוקסית.

בעקבות עבודות אלו החלה התעניינות מרובה בפטריות השונות כמקור לחומרים אנטי-סרטניים הן ביפן והן בסין. מעבדות רבות בעולם החלו לחקור פעילות אנטי-סרטניות של חלקי הפטרייה השונים. נחקרו מיצויים מגופי פרי, מתפטיר וממצעי הגידול של מינים רבים. ברבות מהפטריות אותרה פעילות אנטי-סרטנית אולם ברוב המקרים הפעילות הייתה כתוצאה מנוכחותם של פוליסכרידים.

מלבד פוליסכרידים, מתברר כי פטריות מסנתזות מטבוליים משניים בעלי משקל מולקולרי נמוך אשר פעילותם משפיעה על מטרות מולקולאריות ספציפיות. מסריקת מיצויים שונים של פטריות כנגד תאי סרטן מסוגים שונים במערכות אל תאיות זוהו מספר חומרים אורגנים בעלי משקל מולקולרי נמוך, אשר יכולים לשמש כבסיס לטיפולים נגד סוגי סרטן שונים. חומרים אלה כוללים תרכובות של גליקוליפידים כמו **shizonellin**, תרכובות כמו **shikimic acid** ו-**oudemansins**, תרכובות הידועות כפנולים ארומטיים כמו **armillasirin** ו-**omphalone**, תרכובות של נוקליאזידים כמו **agrocybin** ו-**xerulin**, תרכובות של **clitocine** ו-**nebularine**, תרכובות של **cyathin** ו-**striatal**. סטרולים בכלל וארגוסטרול בפרט נמצאים במספר פטריות כגון: **Lentinus edodes** (Shiitake) ו-**Polyporus umbellatus** (Chorei). נגזרות של ארגוסטרול נמצאו

בגוף הפרי של הפטריה **Cordyceps sinensis** והן בעלות יכולת לעכב תאי סרטן שונים.

מחקר מקומי בפטריות

חברת **MyCure** אשר הוקמה לאחרונה, פועלת בחממת מיט"ב שבקרית שמונה במטרה לפתח מטבולים משניים מפטריות עם פעילות אנטי סרטנית לטיפול בסרטן **CML**. המטרה היא לפתח תרכובות מפטריות בעלות משקל מולקולרי נמוך, אשר מבקרות מטרות מולקולאריות הנחוצות להתפתחותם של תאים סרטניים ומשפיעות בצורה ישירה על תאי הסרטן המשרים אפופטוזיס (תמונה מבוקרת של תאים), מעכבים התחלקות או מעודדים הבשלתם של התאים הסרטניים.

מחקר החברה מתבסס על סרטן הדם מסוג **CML** (**chronic myeloid leukemia**). סרטן מסוג זה נגרם כתוצאה משיחלופים בחומר הגנטי ואיחוי של שני גנים: **BCR** (**breakpoint cluster regions**) והגן **ABL** הנמצא על כרומוזום 9. הגן שנוצר ממיזוג זה, **Bcr-Abl**, משועתק לחלבון אונקופרוטאין, טירוזין קינאז המופעל ללא בקרה וגורם להתמרה הממאירה. בישראל יש כ-3,220 חולי סרטן הדם על סוגיו השונים, מתוכם 1,229 חולי לויקמיה מיאלואידית וכ-318 חולי לויקמיה מסוג **CML**. לא ידוע באם רקע אתני, גיאוגרפי או גנטי יכול לגרום לעליה בשכיחות המחלה. גם גורם המחלה אינו ידוע לחלוטין אך פקטור סיכון הוא חשיפה לקרינה מייננת. לפני מספר שנים החל השימוש בתרופה מולקולרית לטיפול ב-**CML**. תרכובת המוצא קרויה **CGP57148** הידוע כיום כ-**Gleevec** (שמות נוספים: **STI571** או **Imatinib mesylate**). תרכובת זו הינה בעלת יכולת סלקטיבית גבוהה ביותר כנגד תאים אשר מבטאים **BCR-ABL**. היא פותחה לראשונה כנגד מעכבי רצפטורים של טסיות הדם אשר מעבירות פקטורי גדילה (**PDGF-R** **platelet derived growth factor** **receptor**), אך גם נמצאה כבעלת פוטנציאל לעיכוב באופן סלקטיבי את פעילות הטירוזין קינאז של **Abl** כולל **Bcr-Abl**. טירוזין קינאז **Bcr-Abl** הינו קינאז הפעיל בצורה קבועה. קינאז זה מתפקד ע"י קשירה של **ATP** והעברת פוספט ממולקולה זו לשיירי הטירוזין ממגוון הסובסטרטים שלו. מצב זה גורם לזרחון חלבונים שונים בתאים המילואאידים, המביאים בסופו של דבר להתפתחות המחלה הסרטנית. **Gleevec** פועל כמעכב תחרותי ל-**ATP** ומונע קשירת ה-**ATP** לטירוזין קינאז

ב-Gleevec אלא לכל מעכבי פעילות Abl הנמצאים כיום בשוק. ע"פ אנליזות מבניות נראה, כי מוטציה משנה את הטופולוגיה של אזור קשירת ה-ATP במולקולת ה-Bcr-Abl. החלבון המוטנטי שומר על יכולתו לקשור ATP ולכן יפעל כאנזים המזרחן חלבוני מטרה, אולם מאבד את יכולתו לקשור את התרופה Gleevec.

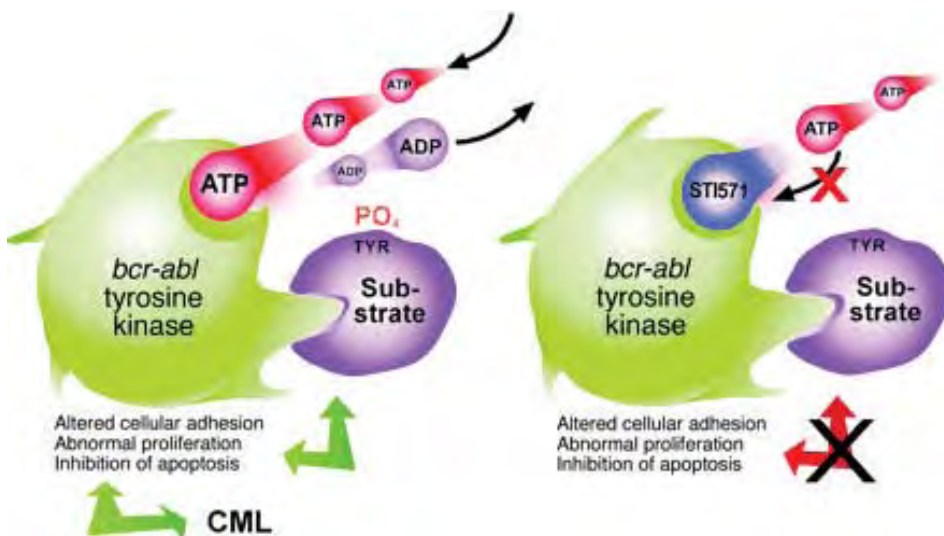
חברת MyCure נמצאת בעיצומו של מחקר לפיתוח מעכבים למולקולת ה-Bcr-Abl שמקורו מבטריות רפואיות ובעל משקל מולקולארי נמוך. ניסויים במערכות אל-תאיות הראו שמטבולים משניים מבטרים לעיכוב הפעילות האנזימטית של האנזים Bcr-Abl מגזע הבר וגם המוטנטי, כולל המוטציה הבעייתית T315I. מטבולים משניים אלו לא הראו שום רעילות לעכברים בתנאי מעבדה, אולם הם היו יעילים בעיכוב גדילת תאי סרטן ה-CML בעכברים. תכשירים אלו הם בעלי פוטנציאל להיות מפותחים כתרופה למחלת CML ובמיוחד לחולים שפיתחו עמידות נרכשת ל-Gleevec, כולל העמידות המוחלטת הנמצאת במוטציה T315I.

הילה טובי-שורצמן (1,2,3), יהודית ברטוב-טל (1), נסלי דותן (1), פרופ' ואסר סלומון (3,2) ד"ר ג'מאל מחאג'נה (1,2)

(1) מיג"ל, מרכז ידע גליל עליון, קריית שמונה, (2) חברת MyCure, חממת מיט"ב, קריית שמונה, (3) המכון לאבולוציה, אוניברסיטת חיפה, חיפה

הרשימה הביבליוגרפית שמורה במערכת

איור מס' 2: תאור סכמטי של מכניזם הפעולה של Gleevec



למרות האפקטיביות הגבוהה של Gleevec בטיפול בשלב הכרוני של מחלת ה-CML, עם הזמן מפתחים החולים עמידות נרכשת לתרופה זו. ישנם מספר מנגנונים מולקולאריים האחראים להתפתחות עמידות זו, אולם הגורם הנפוץ ביותר מתקבל עקב שינויים גנטיים נקודתיים בחלקו הקטליטי של האנזים Bcr-Abl.

המוטציה הבעייתית ביותר הינה מוטציה T315I אשר מפריעה לקשירתה של Gleevec לאתר המטרה ב-Bcr-Abl. דבר היוצר עמידות מוחלטת ל-Gleevec. מוטציה זו בעלת עמידות מוחלטת לא רק לטיפול

ב-Bcr-Abl ובכך מעכב את פעילותו. בהעדר פעילות של טירוזין קינאז, סובסטרטים התלויים לפעילותם בפעילות הקטליטית של Bcr-Abl אינם משופעלים ולכן פעילותם הגורמת להתנהגות הסרטנית נמנעת ובסופו של דבר גדילת התאים מעוכבת, בחלקם יבשילו לאחר התמיינותם ובסופו של תהליך תאים סרטניים אלו עוברים אפסטוזיס (ראה איור מס' 2). ניסויים קליניים מוכיחים את יכולתה ה-Gleevec לגרום לנסיגה של המחלה אצל חולי CML בשלב הכרוני שלה, יחד עם זאת חולים במצב מתקדם של המחלה בד"כ אינם מגיבים לטיפול תרופתי זה.



דוקסיל- שימוש בהישנות של שאת שחלה אפיתליאלית

דוקסיל הינה תרופה כימותרפית ממשפחת האנטרציקלינים, הניתנת כטיפול קו שני לחולות שאת השחלה. ד"ר יהודה בן דוד מציג ספרות רלוונטית וכן פרטים קליניים של חולות אשר טופלו על ידו בתרופה זו

ד"ר יהודה בן דוד

של השחלות וחולה אחת סבלה משאת רירית הרחם, שהתפשטה לנרתיק.

כל החולות עברו הערכה קלינית ובדיקות דימות, לקביעת מידת התפשטות המחלה.

הטיפול בדוקסיל ניתן במינון של 50 מ"ג/מ² אחת לחודש ומהמנה השנייה המינון הופחת לכדי 75% מהמנה הראשונה.

בארבע חולות נצפתה תגובה מלאה לטיפול, ללא עדות למחלה פעילה. בחולות אלה הטיפול נמשך גם כעת. בארבע חולות אחרות נצפתה תגובה חלקית בלבד. שלוש חולות נפטרו מהמחלה ובנותרות המחלה פעילה. על רקע מיעוט תופעות הלוואי, במהלך הטיפול הכימותרפי נמשכה שגרת החיים של המטופלות באורח רגיל בדרך כלל.

התוצאות שניצפו בסדרה מצומצמת זו של חולות במחלקתנו, דומות לתוצאות שפורסמו במספר מחקרים שבחנו את התגובה לדוקסיל בשאת השחלות.

לסיכום: השימוש בדוקסיל כקו שני בשאת אפיתליאלית של השחלה, נותן סיכוי משמעותי לתגובה ולנסיגה של הגידול. מאידך, הטיפול מאפשר המשך חיי שגרה ופגיעה מיעזרת באיכות חיי המטופלות. הטיפול ניתן בתדירות של אחת לחודש וניתן להאריך המרווח בין הטיפולים לכדי ששה שבועות. עקב מיעוט תופעות הלוואי, ניתן להמשיך את הטיפול לאורך חודשים ארוכים.

דוקסיל

דוקסיל היא תרופה כימותרפית ממשפחת האנטרציקלינים, הנתונה בתוך ליפוזומים זעירים שעברו תהליך של ציפוי על ידי פוליאתילן גליקול. ציפוי זה גורם לתרופה להישאר במחזור הדם למשך תקופה ארוכה מאד.

הליפוזומים נעים במחזור הדם ודולפים ממנו דרך פרוצות הנמצאות באנדותרל של כלי הדם החדשים שנוצרו בגידול ומצטברים בעיקר באזור מיטת הגידול, שם מתפרקת המעטפת השומנית ומשחררת את החומר הפעיל דוקסורוביצין.

דוקסורוביצין אינו מצוי בצורתו החופשית במחזור הדם, אלא כלא בתוך הליפוזום. עקב כך נמנעות תופעות הלוואי הקשות הידועות של דוקסורוביצין, כמו פגיעה בשריר הלב ונשירת שיער. כמו כן, חומרת תופעות הלוואי ההמטולוגיות והגסטראינטסטינליות, נמוכה.

בשתי עבודות פרוספקטיביות נבדקה ההישרדות לטווח ארוך של חולות עם הישנות שאת אפיתליאלית של השחלה. בעבודה האחת נבדק ההבדל בין טקסול לטופוטקן ונמצא בו יתרון לטופוטקן (חציון הישרדות של 63 מול 53 שבועות, בהתאמה). בעבודה השנייה הישוו בין טופוטקן לדוקסיל. נצפה יתרון לדוקסיל (ירידה בסיכון לתמותה של 18% בקבוצה המטופלת על ידי דוקסיל וירידה של 30% במטופלות שהשאת שלהן הוגדרה כרגישה לפליטונם).

בשנתיים האחרונות טיפלנו במחלקת נשים בבי"ח "העמק" בשלוש עשרה חולות עם שאת ממקור גינקולוגי. מרבית החולות סבלו משאת אפיתליאלית

שאת השחלה היא גורם התמותה מספר אחת מכלל הממאיויות הגניקולוגיות בקרב נשים בארה"ב ובישראל, והיא גורם התמותה החמישי בשכיחותו מכלל השאותות בנשים. כ-80% משאותות השחלה האפיתליאלית מתגלים בשלב מתקדם וכתוצאה מכך שיעור ההישרדות לטווח ארוך עומד על כ-20%.

הטיפול בשאת השחלה האפיתליאלית מבוסס על שילוב של ניתוח לכריתת הרחם והטופלות וכל מסת הגידול, וטיפול כימותרפי.

הטיפול הכימותרפי המקובל מזה למעלה מעשור בקו ראשון הוא טקסול + קרבופלטין. שיעורי התגובה לטיפול זה עומדים על כ-80%.

במרבית החולות נצפית הישנות השאת השחלתית בחלל הבטן, או מחוץ לבטן תוך כשנתיים. במקרים אלה הדעות חלוקות באשר לסוג הטיפול הכימותרפי הרצוי.

מעת ששאת השחלה שבה ומופיעה, מטרת הטיפול הינה פליאטיבית ביסודה, דהיינו הארכת משך חיי המטופלת, תוך שמירה על איכות חיים טובה ככל שניתן.

בעבודות שונות הישוו את שיעורי התגובה לתרופות כימותרפיות שונות בטיפול בקו שני בשאת השחלות. טופוטקן, Docetaxel, ג'מצטאבין ואחרות משמשות כטיפול קו שני. התרופות נבדלות בעיקר בשיעור ההיארעות של תופעות הלוואי והרבה פחות בשיעור התגובה לטיפול. במרבית העבודות מדווח על שיעור תגובה של כ-30% -20% בקו שני.

ד"ר יהודה בן דוד, מנהל היחידה לגינקולוגיה אונקולוגית, מרכז רפואי העמק, עפולה

חדשות אחרונות

גיא כהן

מתח גורם להתפתחות מחלת הסרטן

חוקרים מבית הספר לרפואה באוניברסיטת "וויק פורסט" גילו כי הורמון הקשור למתח, אפינופריין, מחזק את ההתנגדות של תאים סרטניים בסרטן הערמונית והחזה.

המחקר נערך בהנהגתו של ד"ר ג'ורג' קוליק, מומחה לביולוגיה של התא, וכוונתו היתה לבדוק האם יש קשר ישיר בין הורמונים הקשורים למתח לבין השינויים בתאים סרטניים. "למחקרים קודמים, שהסתמכו על נתונים סטטיסטיים ולא על בדיקות, היו תוצאות מנוגדות" אומר קוליק. "אנחנו שאלנו אם מתח קשור לסרטן ומהו המכניזם של התא. לא היתה הוכחה חד משמעית שהמתח משנה את התא הסרטני. המחקר עשוי להיות בעל חשיבות עבור חולים במצבי מתח שילמדו לשלוט בו והוא עשוי לעודד פיתוח טיפול שיחסום את השפעת האפינופריין".

כמות המלינין בשיעור חוזה את הסיכון למלנומה

מדידת כמות המלינין בדגימות שיער מסוגלת לחזות את הסיכון למלנומה, כך עולה מדו"ח שפורסם בגיליון מאי של הירחון האמריקאי לאפידמיולוגיה. "מדידת כמות המלינין כאינדיקציה נצברת לפינוטיפ (המופץ החיצוני) של העור, יכולה לסייע בקבלת החלטה לביצוע סריקות של העור ולהימנעות מחשיפה לאור השמש" אומר ד"ר סטפנו רוסו ממכון "פידימונט" לסרטן שבטורינו, איטליה.

ד"ר רוסו ועמיתיו מדדו את ריכוזי המלינין בשיער ב-3 דרכים שונות ובדקו האם מדובר בגורם סיכון למלנומה. המחקר התבסס על נתונים מקיפים מחולי סרטן העור ב-14 מרכזים אירופאים. הם גילו, כי כרומטוגרפיה נוזלית של חומצת PTC שבוצעה אחרי חמצון המלינין, השיגה את התוצאות הטובות ביותר. אחרי יומי גורמים כמו צבע שיער, צבע עיניים וכמות השומות, הסיכוי למלנומה כשיריח חומצת PTC היה נמוך מ-85 ng/mg, היה 4.4%.

ספקטרוסקופיה סמוכה לאינפרא-אדום, אותה תיארו החוקרים כ"מדויקת פחות, אבל דרך מהירה וזולה יותר למדידה", הצביעה על שיעור של 2.3%, אבל ההבדל הסטטיסטי לא היה מהותי בניכוי גורמי הסיכון האחרים. ד"ר רוסו אומר שהקבוצה בראשותו

תמשיך לחקור את השיטה הזו.

החוקרים הדגישו כי שיטת הגילוי באמצעות חומצת PTA "פותרת אפשרויות לחקר תפקידו של המלינין כסיבה לגידולים בעור אצל האוכלוסייה הכללית. נמשיך ונחקר אמצעים לגילוי ריכוזי מלינין כגורם מתרע מפני גידולים סרטניים שונים" אמר ד"ר רוסו.

טיפול הורמוני חלופי (HRT) קשור לסיכון לחלות בסרטן השד

סוגי הגידולים המופיעים בחזה לאחר טיפול הורמוני חלופי בתקופה שלפני ואחרי הפסקת הווסת, נוטים להיות מסוכנים יותר מאלו המופיעים לאחר טיפול חלופי באסטרוגן בלבד, קובע מחקר שנערך בבית החולים האוניברסיטאי במלמן, שוודיה.

החוקרים, בראשותו של ד"ר סיגנה בורגקוויסט, בדקו 12,583 נשים בתקופה שלפני או אחרי הפסקת הווסת, שהתיק הרפואי שלהן הצביע על קשר למרכז סרטן ארצי. ל-513 נשים מתוך הקבוצה, היתה הסטוריה של סרטן השד לפני שהצטרפו למחקר. במהלך 4 שנים ומחצה של מעקב, אובחנו 332 מיקרים נוספים של סרטן השד.

מבין 2,369 הנשים שקיבלו טיפול הורמוני חלופי, 1,347 השתמשו בטיפול משולב, 984 רק באסטרוגן ו-38 דיווחו על שימוש בפרוגסטין בלבד. התגלו יותר מקרים של סרטן השד אצל קבוצת המשתמשות בטיפול הורמוני חלופי מאשר אצל אלו שלא קיבלו טיפול, אבל טיפול באסטרוגן לא גרם לעליה משמעותית במקרי סרטן השד. טיפול הורמוני משולב הוכיח קשר לעליה בכמות הגידולים מסוגים שונים.

מחקר זה מתווסף לנתונים שנאספו בארה"ב, אשר מצביעים על קשר בין הירידה בתחלואה בסרטן השד בארה"ב לבין הירידה בקבלת טיפול הורמוני בגיל המעבר. המחקר אמנם אינו מוכיח קשר סיבתי בין שתי המגמות, אולם הנתונים מראים על קשר קרוב לוודאי בין טיפול הורמוני חלופי לסיכון לחלות בסרטן השד.

על פי ד"ר ב. ראבדין ממרכז הסרטן אנדרסון באוניברסיטת טקסס, מגמת הירידה בתחלואת סרטן השד בארה"ב שהסתמנה בשנת 2003, התמידה בשנת 2004. כך נבלמה עליה שנמשכה כ-20 שנה.

הירידה בתחלואה באה לאחר ירידה של 38% בהיקף הצריכה של טיפול הורמוני חלופי, בעקבות פרסום מחקר רחב היקף שמצא כי טיפול הורמוני חלופי בנשים לאחר גיל המעבר מעלה את הסיכון לחלות בסרטן השד ב-24%.

יתרה מזאת, מגמת הירידה נובעת בעיקר מירידה של 14.7% בגידולים מהסוג התלוי בהורמונים. בגידולים שאינם תלויי הורמונים, הירידה שנצפתה הגיעה רק ל-1.7%.

ד"ר ראבדין מציין כי "הסיכון לחלות בסרטן השד כתוצאה מהשימוש בהורמונים הוא קטן יחסית, ועבור נשים מסוימות בעלות סימפטומים של גיל המעבר היתרונות מצדיקים את הסיכון. זהו רק מרכיב קטן של הפאזל, שיכול לאפשר לנשים להעריך את הסיכונים והיתרונות של טיפול הורמוני חלופי".

ספירת תאי לימפה יכולה לחזות סיכויי הישרדות אצל ילדים חולי לוקמיה מסוג ALL או AML

"לאחרונה התגלה קשר בין ספירת תאי לימפה לבין אבחון סרטן אצל מבוגרים, אבל הקשר הזה לא התגלה מעולם באוכלוסיית הילדים", כך אמר ד"ר ג'ילרמו דה-אנגלו ממרכז אנדרסון לסרטן באוניברסיטת טקסס שביוסטון, על מחקר שנערך לא מכבר, בו שימש כחוקר ראשי.

המחקר נערך על 171 חולים בגיל 21 או פחות, שטופלו במרכז בין השנים 2005-1995. ספירת תאי הלימפה שבועיים לאחר הטיפול הכימותרפי דורגה כגבוהה או כנמוכה ביחס לערך האמצעי של הקבוצה, 350 תאים למיקרו-ליטר. בקבוצת חולי ALL, ספירה גבוהה נמצאה אצל 87% מהשורדים לאחר שש שנים וספירה נמוכה, רק אצל 55%. בקרב קבוצת החולים ב-AML, נמצאה ספירה גבוהה אצל 85% מהשורדים לאחר חמש שנים וספירה נמוכה, רק אצל 28%.

"יש לנו בדיקות שמסוגלות לחזות את סיכויי ההישרדות של צעירים חולי לוקמיה, אבל ספירת תאי הלימפה מספקת מידע שלא ניתן למצוא בדרכים אחרות" אמר ד"ר דה-אנגלו. "ספירת הדם הכללית, הכוללת את ספירת תאי הלימפה, היא בדיקה ביולוגית ולא יקרה שיכולה לסייע באבחנה בארצות מתפתחות".