

A Publication of The MEDICAL Group

סרטון

MEDICINE

רבעון בנושא סרטון | ספטמבר-נובמבר 2007 | גיליון מס' 5

**נטייה תורשתית
לסרטן:
הפרעות מולדות
ביציבות גנומית**

**הגנה על התפקוד
השחלתי בעזרת
LHRH agonist**

**שינויי תפיסה בטיפול
בליקמיה לימפוציטית
כרונית (CLL)**

**גושים ושאתות בשד
אצל ילדות ונערות**



דבר העורך



קוראים יקרים,

כבכל גליון של MEDICINE סרטן, גם בגליון זה התייחסנו למחלות סרטן שונות. מספר כתבות הוקדשו לסרטנים המכונים "נשיים": הגנה על התפקוד השחלתי בעזרת LHRH AGONIST, טיפולים מונעים בנשאות ובנשים בסיכון גבוה לחלות בסרטן שד ושחלות וגוש בשד אצל ילדה וצעירה מתבגרת. סרטן השד "זכה" לטיפול נוסף, בכתבה העוסקת בסרטן השד בגברים שאמנם אינו שכיח, אך גם אינו נדיר.

כתבות נוספות, עוסקות בטיפולים עדכניים בסרטן המעי הגס הגרורתי, בגידולי ראש צוואר, בגליבולסטומה רב-צורתית, בסרטן הריאות ובליקמיה לימפוציטית כרונית.

כמו כן, אני ממליץ לקרוא את הכתבה המקיפה העוסקת בנטייה תורשתית לסרטן: הפרעות מולדות ביציבות גנומית.

על הפיתוח הישראלי של גיון אימג'ינג – אנדוסקופיה באמצעות גלולה מצלמת – יש לשער שכבר שמעתם. כאן, תוכלו לקרוא על הטכנולוגיה שמאחורי הפיתוח ועל יתרונות הבדיקה.

לסיום, במסגרת הזרקור שאנו מפנים בכל גליון למרכז אונקולוגי אחר, התמקדנו הפעם במכון האונקולוגי במרכז הרפואי "סורוקה".

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

שנה טובה ובריאה לכולנו,

בברכה,

פרופ' אברהם קוטן,

מנהל המערך האונקולוגי בקריה הרפואית רמב"ם

מו"ל: פורום מדיה

עורכת: רינת אלון

עורך מדעי: פרופ' אברהם קוטן

עיצוב גרפי: מאיה בן דוד

מנכ"ל: שלמה בזאנו

מנהלת הפקה: מגי ליצ'י

מנהלת שיווק ומכירות: דנית אור

מחלקת כנסים: יעל קורח, תמר בקר

פורום מדיה בע"מ

רחוב הברזל 34 תל אביב

טל. 03-6493666 פקס. 03-6493667

כתובת למשלוח דואר:

ת.ד. 53378 תל אביב 61534

אין המערכת מתחייבת להחזיר כתבי יד

כל הזכויות שמורות לפורום מדיה בע"מ

אין להעתיק, לשכפל, לצלם, לתרגם ולאחסן במאגר מידע או

להפיץ מגזין זה או קטעים ממנו בשום צורה ובשום אמצעי,

אלקטרוני, אופטי או מכני ללא אישור בכתב מהמוציא לאור. כל

המידע, הנדענים והדעות הכלולים במגזין הנם לאינפורמציה בלבד

ואין לראות בהם המלצה או יעוץ לקורא, בין באופן כללי ובין

באופן אישי לצורך מתן טיפול רפואי. הכתבות המוגשות מטעם

הרחפים מייצגות את דעתם בלבד והנם באחריות המלאה. בכל

מקרה יש להוועץ לפני מתן הטיפול. הפרסום במגזין הנו באחריות

המפרסמים בלבד ואין המערכת אחראית על תוכן המודעות

ועיצובן.

אם ברצונך להסיר את שמך ממאגר ההפצה אנא

שלח את פרטיך, סלל כתובת,

לפקס: 03-6493667

6	נטייה תורשתית לסרטן: הפרעות מולדות ביציבות גנומית ד"ר מרק שילקרוט שכיחות ומאפיינים של סרטנים תורשתיים
14	הגנה על התפקוד השחלתי בעזרת LHRH agonist פרופ' זאב בלומפלד השיטות האפשריות לשמירה על פוריות עתידית בחולות סרטן
18	סרטן המעי הגס: טיפול שנוי במחלוקת ד"ר אפרים אידלביץ מחקרים אחרונים ופרוטוקולי הטיפול השונים
22	סרטן הריאות: מה חדש? ד"ר ארנולדו סיחון עדכונים בטיפולים הניתנים לחולים עם מחלה מוקדמת ומחלה מתקדמת
26	ילדה עם גוש בשד רעות רויזמן, יצחק רויזמן, יצחק ליפשיץ, אריה דורסט הגורמים, אופן האבחון וסוג הטיפול בגושים ושאותות בשד אצל ילדות ונערות
32	גליובלסטומה רב-צורנית - עדכונים ד"ר צהלה צוק-שינא הטיפול המשולב ב-GBM והגישות החדשניות לטיפול בהישנות המחלה
36	שינויי תפיסה בטיפול בליקמיה לימפוציטית כרונית (CLL) ד"ר רוזה רוכלמר התרופות החדשות לטיפול ב-CLL מעוררות תקווה להארכת תוחלת החיים ואף לריפוי המחלה
38	רפואה, מחקר, הוראה שירה נהיר אייזן המכון האונקולוגי במרכז הרפואי "סורוקה" מקיים קשר הדוק עם אוניברסיטת בן גוריון הסמוכה
40	ביחד או לבד: מתן ארביטוקס בגידולי ראש-צוואר ד"ר נועם אסנה, ד"ר רמי בן יוסף סקירת מחקרים אשר בדקו את השימוש בארביטוקס כקו ראשון ושני, כטיפול משולב או כתרופה בודדת
42	סרטן השד בגברים - לא שכית, אך גם לא נדיר רעות רויזמן, יצחק רויזמן, יצחק ליפשיץ, אריה דורסט עיקר הידע בנוגע למחלה, כמו גם גישות הטיפול, נלקחו מהטיפול בנשים הלוקות בסרטן השד
46	חסע אל הלא נודע ד"ר מתי וטרמן, פרופ' רמי אליקים אפשרויות האבחון הנרחבות המושגות בשימוש באנדוסקופיה באמצעות גלולה מצלמת
50	סרטן שד ושחלות: טיפולים מונעים בנשאים ובנשים בסיכון גבוה לחלות ד"ר אלה עברון המלצות למעקב ולטיפול מונע בנשים בסיכון ובנשים אשר חלו בסרטן שד ובסרטן שחלות



14



26



18

נטייה תורשתית לסרטן:
**הפרעות מולדות
ביציבות גנומית**

חסרים במנגנוני תיקון דנ"א אחראים לתכונות המאפיינות סרטנים תורשתיים ומבדלות אותם מסרטנים לא תורשתיים

ד"ר מרק שילקרוט

תורשתיים. בעוד שסרטנים לא תורשתיים מופיעים בגיל מבוגר יחסית, סרטנים כתוצאה מנטייה תורשתית מופיעים באוכלוסיות צעירות יותר. כך, גיל חציון משוכלל של הופעת סרטן מעי גס בתסמונת HNPCC (Hereditary non-polyposis colorectal cancer) הינו 43 שנים, ואילו גיל חציון משוכלל של הופעת סרטן מעי גס ספוראדי הינו 63 שנים.³ רוב גידולי העור במחלת Xeroderma pigmentosum מופיעים לפני גיל 30, להבדיל מגיל הופעתם המבוגר של הגידולים הלא תורשתיים.⁶ שילוב של חדירות גבוהה והורשה אוטוזומלית דומיננטית של הגנים האחראיים לנטייה תורשתית לסרטן, גורם לכך שבכל דור במשפחה בעלת נטייה תורשתית לסרטן יהיו מקרים של המחלה (תופעת Pedigree segregation). יש להיות ערים לכך שבחלק מהתסמונות של הנטייה התורשתית לסרטן, יכולים להופיע סוגי סרטן שונים. לדוגמה, במשפחה עם תסמונת HNPCC יכולים להיות מקרים של סרטן ריאתי הרחם, סרטן ריאתי הקיבה יחד עם מקרי סרטן מעי גס. סרטן תורשתי מתאפיין גם בתכונות מורפופתולוגיות ומולקולריות שונות מסרטן לא תורשתי. כך, סרטן מעי גס של תסמונת HNPCC נוטה להופעה בחלקו הימני של מעי גס. הפוליפים בהם צומח סרטן מסוג זה, מתאפיינים בתאים בעלי התמיינות גרועה והסנה על ידי לימפוציטים, דבר שאינו שכיח במקרי סרטן לא תורשתיים. תאי סרטן מעי גס בתסמונת HNPCC מתאפיינים בתופעה של אי יציבות של מיקרוסטליטים, הנובעת מפגם באחד ממנגנוני שמירה על יציבות DNA (פרטים בהמשך).³ סרטן שד כתוצאה ממוטציה ב- BRCA1 מתאפיין בשכיחות מוגברת של תאים בעלי התמיינות גרועה, ריבוי מיטוזות, מוטציות שכיחות ב-p53, היעדר ביטוי קולטן לאסטרונג

בניגוד לדעה הרווחת בציבור, המרכיב התורשתי במחלות סרטן אינו שכיח. הנטייה התורשתית לסרטן מתקיימת במיעוט מקרים של מחלות סרטן שכיחות כגון סרטני שד, ערמונית, מעי גס ועוד. הערכות שונות באוכלוסיות מגוונות, רב-לאומיות, מציינות שבכ-20% ממקרי סרטן מעי הגס יש מרכיב תורשתי ואילו בסרטן שד וסרטן שחלות בכ-5%-10% ממקרי המחלה קיימת נטייה תורשתית לסרטן.¹ באוכלוסיות לאומיות ובאוכלוסיות מבודדות, המרכיב התורשתי בתחלואה בסרטן יכול להיות בסדר גודל גבוה. יהודים ממוצא אשכנזי, הינם הדוגמה הידועה והמוכרת. שכיחות המוטציות בגנים BRCA האחראיים לנטייה תורשתית מולדת לסרטן שד ולסרטן שחלות באוכלוסיה יהודית אשכנזית, מגיעה לכ-2.5% ואילו שכיחות המוטציה I130K בגן APC האחראית לתסמונת FAP (Attenuated familial polyposis coli) ונטייה מולדת לסרטן מעי גס, מגיעה לכ-6% באוכלוסיה יהודית אשכנזית.³ 26%-41% ממקרי סרטן השחלות בנשים יהודיות אשכנזיות, נגרמים כתוצאה ממוטציות בגנים BRCA.⁴ במרבית מקרי הסרטן השכיחים המרכיב התורשתי אינו חד-גני, אלא תוצאה של יחסי גומלין בין הגנים השונים בעלי חדירות (penetrance) נמוכה ובין הגנים לסביבה. כך, נטייה תורשתית לסרטן שד, רק כמחצית מהמקרים נגרמים כתוצאה ממוטציה בגן בודד.⁵ בסרטן מעי גס תורשתי פחות משליש המקרים הינם תוצאה של מוטציה בגן בודד.³

סרטנים תורשתיים ולא תורשתיים

מחלות סרטן אשר התפתחו כתוצאה מנטייה תורשתית שונות במאפיינים אפידמיולוגיים, מורפופתולוגיים וקליניים מסרטנים לא

מחמצנות שנוצרות כתוצאה מפעילות מטבולית תקינה, גורמים לשינוי במבנה של כמיליון נוקליאוטידים ביום מתוך שלושה מיליארד נוקליאוטידים של הגנום האנושי¹¹. פרט לשינוי במבנה הנוקליאוטידים, יכול להיגרם נזק מבני לדנ"א דוגמת שבר/חיתוך של גדיל אחד או שבר של שני גדילים בו-זמנית. אם לא מתוקנים, השינויים במבנה הנוקליאוטידים והשברים של גדילי הדנ"א עלולים לפגוע בהכפלת דנ"א ו/או ביטוי חלבונים שונים בתא. כשמצטברות מספיק מוטציות בגנים של החלבונים האחראיים לגדילה, חלוקה ומות התא, התא עלול להפוך לסרטני. למגוון תיקון דנ"א יש ערך חיוני במניעה של טרנספורמציה של תא רגיל, לתא סרטני. כשהמגוונים האלה אינם פועלים כתוצאה ממוטציה נרכשת או מולדת, מתפתחת נטייה תורשתית לסרטן.

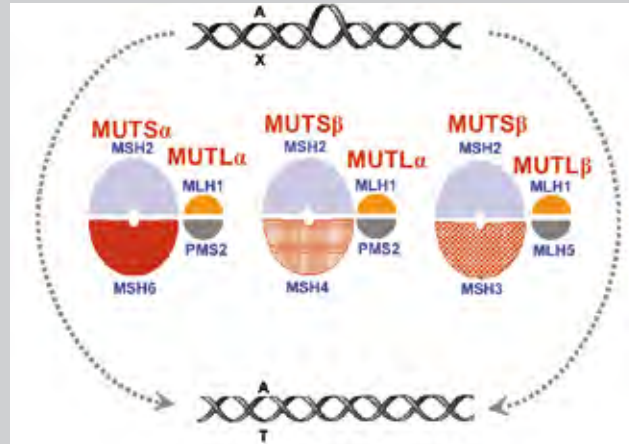
מנגנוני תיקון דנ"א

קיימים שישה מנגנוני תיקון דנ"א (לפרטים נוספים מומלץ לעיין בסקירות מצוינות של Hoeijmakers JH¹² ובפרקים רלוונטיים בספרי לימוד של Tannock Ian וחבריו ושל Robert Weinberg^{13,14}):

- ◀ תיקון ישיר של הנזק (direct reversal repair)
- ◀ חיתוך ותיקון של בסיס פגום (base excision repair, BER)
- ◀ חיתוך ותיקון של נוקליאוטיד פגום (nucleotide excision repair, NER)
- ◀ תיקון אי-דיוק של פעולת אנזימי הכפלת דנ"א (mismatch repair, MMR)
- ◀ תיקון של שבר דנ"א דו גדילי באמצעות רקומבינציה הגמולוגית (homologous recombination, HR)
- ◀ תיקון של שבר דנ"א דו גדילי באמצעות חיבור לא הומוולוגי של קצוות דנ"א (non-homologous end-joining, NHEJ)

תיקון ישיר של הנזק

תיקון ישיר של נזק לנוקליאוטיד מתבצע ללא חיתוך דנ"א וללא צורך בייצור דנ"א חדש. כך, אנזים MGMT (methyl guanine methyl transferase) מסוגל לתקן מתילציה בעמדה 6 של גואנין (methyl-O⁶-guanine). נוכחות מתיל-גואנין, אם לא מתוקנת, גורמת למוטציה בגדיל הנגדי של דנ"א: בזמן הכפלת דנ"א כתוצאה מהסעיית דנ"א פולימראז במקום ציטידין קומפלמנטרי, יהיה בגדיל הנגדי תימידין. כך, מתילציה של גואנין באמצעות מתן חד פעמי של N-methyl-N-nitrosourea לחולדה גרמה להחלפת ציטידין בתימיד בקודון 12 בגן



ציור 1. MMR (Mismatch repair). (לפי¹³, עם שינויים) בתיקון אי-דיוק של פעולת אנזימי הכפלת דנ"א המתבטאת באי יציבות של מיקרוסאטליטים, משתתפים שישה חלבונים אשר מתחברים למכלול. ביותר ממחצית מקרי HNPCC יש מוטציה ב-MLH1, בכ-40% מהמקרים יש מוטציה ב-Msh2 ובכ-10% יש מוטציה ב-Msh6. מוטציות ב-3 חלבונים אחרים של MMR, נדירות. ידועות מעל ל-300 מוטציות בגנים ל-MMR הגורמים ל-HNPCC. המוטציות בחלבוני MMR קיימות גם במקרים של סרטן מעי גס לא תורשתי. בבדיקה גנטית ל-HNPCC ניתן לבדוק תופעת אי-יציבות של מיקרוסאטליטים, /או לקבוע בצביעה אימונוהיסטוכימית של תאי הגידול האם חסר אחד מחלבוני ה-MMR השכיחים בתסמונת זאת (MLH1, Msh2). לאחר קביעת החלבון החסר, ניתן לקבוע את המוטציה על ידי ריצוף הדנ"א של הגן.

מחלות סרטן אשר התפתחו כתוצאה מנטייה תורשתית שונות במאפיינים אפידימיולוגיים, מורפולוגיים וקליניים מסרטיים לא תורשתיים. בעוד שסרטנים לא תורשתיים מופיעים בגיל מבוגר יחסית, סרטנים כתוצאה מנטייה תורשתית מופיעים באוכלוסיות צעירות יותר

(Bethesda) להערכת סיכוי ל-HNPCC3 (וכד'), או בשימוש במודלים מתמטיים של הערכת סיכון לקיום פגם בגן^{9,10}. שימוש בכלים אלה מחייב לדעת את מגבלותיהם. לפני ההפניה ליעוץ גנטי יש להסביר לחולה ולמשפחתו על משמעות המחלה ומשמעות היעוץ, ולהחתים את החולה ואת חברי משפחתו המעוניינים ביעוץ על טופס הסכמה מדעת. יש להדגיש באזני החולה ובני משפחתו, שלצד התועלת הצפויה מידיעת הנטייה התורשתית לסרטן, עלול להיגרם נזק. השימוש האפשרי בידיעת הפגם הגנטי הגורם לסרטן מצד הרשויות וגורמים מסחריים, בהיעדר חקיקה ברורה וחד-משמעית האוסרת על הפליה על רקע גנטי, כמו גם היעדר אכיפה יעילה, עלול להיסב נזק רב לחולה ולמשפחתו.

יציבות גנומית ומנגנוני שמירה על יציבות גנומית

סרטן נגרם כתוצאה משינוי במבנה של דנ"א. השינוי במבנה הכימי של בסיסי הדנ"א (נוקליאוטידים) נובע מפעולה של גורמים חיצוניים ופנימיים. קרינה מייננת, חומרים קרצינוגניים, נגיפים קרצינוגניים, תרכובות

והיעדר הכפלת גן של Her2 (Triple negative)⁷. מכלול זה של מאפיינים יכול להיות גם במקרי סרטן לא תורשתי, אך הוא אינו שכיח. כשעולה חשד לנטייה תורשתית לסרטן, יש לתעד את כל מקרי הסרטן במשפחה המורחבת (לפחות 3 דורות). התייעוד אמור לכלול סוגי סרטן, מקומות אנטומיים של סרטן, גיל הופעת הסרטן, ביטויים לא ממאירים של תסמונות הסרטן (דיסמורפיזם, נגעים בעור במקרה של תסמונת Cowden, אנגיומות ברשתית במקרה של תסמונת von Hippel - Lindau (וכד'). במקרה ועולה חשד לנטייה תורשתית לסרטן, מומלץ להפנות את החולה (Proband) לשירות גנטי המתמחה ביעוץ אונקולוגי. יש להימנע מלהפנות את החולה ישירות למבדקים מעבדתיים המוצעים למכביר לאוכלוסיה נרחבת על ידי חברות מסחריות. כדי להעלות את ה-Pretest probability של המבדק הגנטי, ניתן לברור את האוכלוסיה הנבדקת על ידי שימוש בהנחיות של איגודים רפואיים מקצועיים וארגונים שונים (כמו ההנחיות של רשת מרכזי סרטן כוללניים בארצות הברית, ה-NCCN, להפניה לבדיקת נטייה תורשתית לסרטן שד ו/או שחלות⁸, קריטריוני אמסטרדם ובתזדה

התנאי	הסיבה הגנטית	הסיבה המולדתית	הסיבה המולדתית	הסיבה המולדתית
סרטן שד ושחלות	BRCA1 BRCA2	רקומבינציה הגמולוגית (HR)	אברציה כרומוזומלית	סרטן שד ושחלות
HNPCC	MLH1, MSH2, etc	תיקון אי-דיוק של פגולת אנזימי הפגולת דנ"א (MMR)	אי יציבות מיקרוסאטליטים	סרטן מעי גס
Xeroderma pigmentosum	XP (ERCC1), CS	חיתוך ותיקון של נוקלאוטיד פגום (NER)	פגמים נקודתיים	סרטן עור
Ataxia telangiectasia	ATM	תיקון של שבר דנ"א דו גדילי	אברציה כרומוזומלית	לימפומה
AT-like	MRE11	תיקון של שבר דנ"א דו גדילי	אברציה כרומוזומלית	לימפומה
Nijmegen breakage	NBS1	תיקון של שבר דנ"א דו גדילי	אברציה כרומוזומלית	לימפומה
Werner	WRN helicase	רקומבינציה הגמולוגית (HR)	אברציה כרומוזומלית	סרטנים שונים
Bloom	BLM helicase	רקומבינציה הגמולוגית (HR)	אברציה כרומוזומלית	לימפומה, לוקמיה
Fanconi's anemia	FANCA...D	רקומבינציה הגמולוגית (HR)	אברציה כרומוזומלית	לוקמיה

טבלה 1. תסמונות של נטייה תורשתית לסרטן בהן קיימת אי יציבות גנומית, כתוצאה מפגם במנגנוני תיקון של דנ"א. פרט לתסמונת סרטן שד ושחלות ו-HNPCC (hereditary non-polyposis colorectal cancer), תסמונות של נטייה תורשתית לסרטן נדירות ובדרך כלל אוטוזומליות דומיננטיות. בחלק מהתסמונות מתקיימים ביטויים לא-סרטניים כגון סלאנגיאקטיות ב-ataxia telangiectasia, עור יבש של xeroderma או שינויים בעצמות השלד באנמיה של Fanconi, המאפשרות אבחון קליני של התסמונות.

תיקון של שבר דו גדילי באמצעות רקומבינציה הגמולוגית

בעקבות שבר דו גדילי בדנ"א ATM מזרחן את עצמו או החלבונים האחרים המשתתפים בתיקון דנ"א ועצירת מחזור התא, כגון BRCA1, p53, CHK2, PK ואחרים. ATM מזרחן ופעיל יוזם שתי פעולות חשובות מאוד: עצירת מחזור חלוקת התא בשלבים המוקדמים (שלב G1-G1-S) (ראה ציור מס' 2), ועוזר בגיוס חלבוני תיקון השבר הדו-גדילי של דנ"א.

מנגנון תיקון של שבר דנ"א דו גדילי באמצעות רקומבינציה (שחלוף) הגמולוגית (HR) פעיל בעיקר בשלבים S ו-G1 של מחזור חלוקת התא. התחברות מכלול של חלבונים, NBS1, RAD50, MRE11 לשבר דו גדילי, מייצרת קצוות "דביקים" של דנ"א המסוגלים להתחבר, בסיוע חלבונים נוספים, לדנ"א של הכרומוסום ההומולוגי. לאחר יצירת קצוות דביקים והתחברות חלבונים, כמו RAD52, RAD54, RPA ו-RAD51, נוצר מבנה של חלבון-דנ"א מורכב מאוד המסוגל להתחבר לדנ"א של הכרומוסום ההומולוגי, אשר ישמש בתבנית לייצור דנ"א חסר התפקיד המכריע בתהליך זה שייך לחלבון RAD51, אשר מתחבר לדנ"א בסיוע של BRCA2.

תיקון של שבר דו גדילי באמצעות חיבור לא הומולוגי של קצוות דנ"א

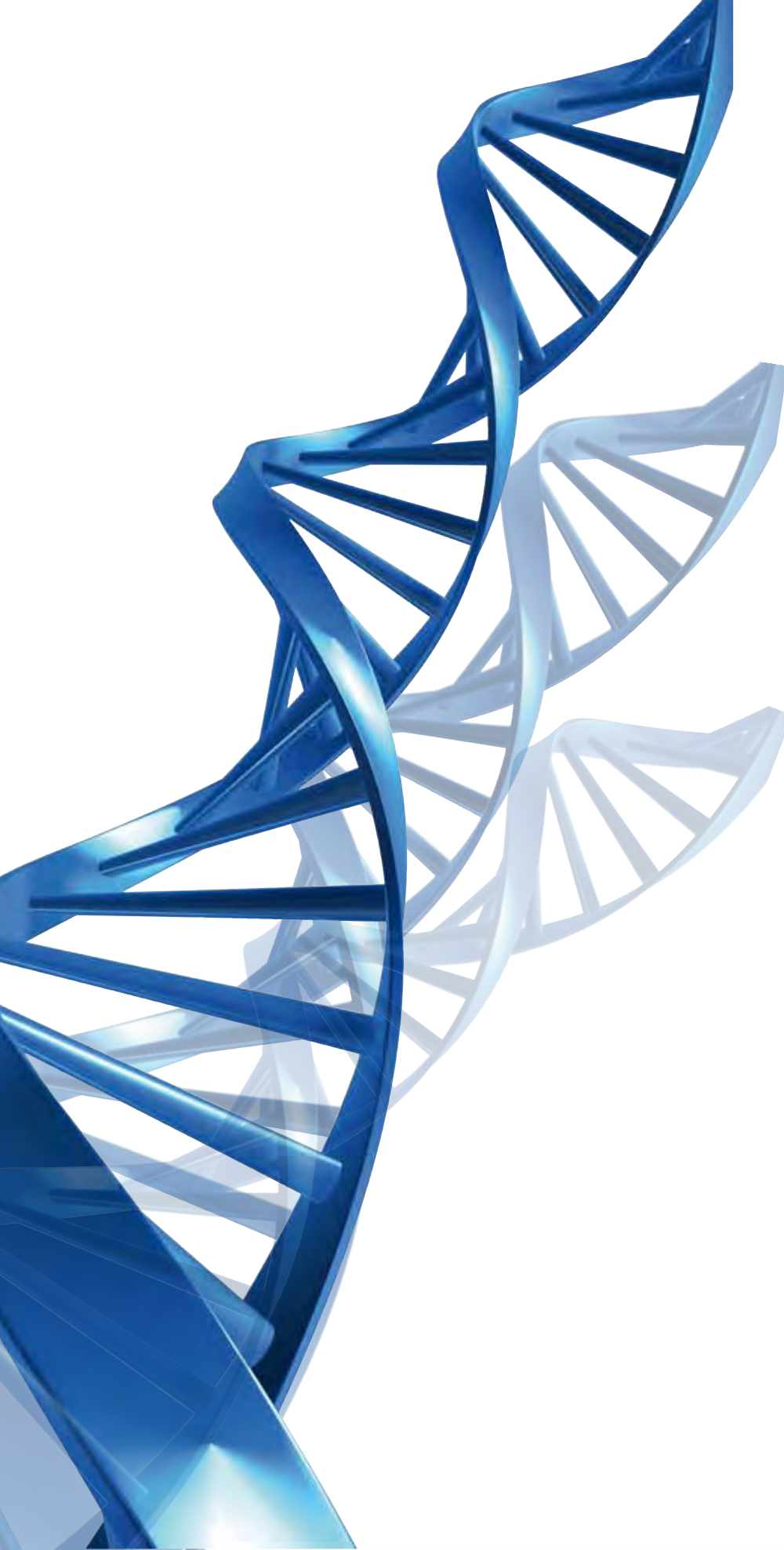
חיבור לא הומולוגי של קצוות דנ"א (NHEJ) מתחיל על ידי פרוטאין קינאז DNA-PK ומתבצע על ידי חלבוני Artemis, NBS1, MRE11, RAD 50, XRCC4

בסרטני מעי גס לא תורשתיים. במקרים אלה הפרוטומר של אחד מחלבוני ה-MMR (MLH1) עובר השתקה על ידי מתילציה. יש לציין במקרה זה שמאפייניו הקליניים והמורפוכימיקליים של סרטן מעי גס לא תורשתי דומים להפליא למאפייני HNPCC¹⁸. עוד פרט מעניין, הנוגע למנגנון ה-MMR בסרטני מעי גס לא תורשתי, מתייחס לכך שהיעדר MMR מקנה עמידות יחסית של תאי סרטן לציספלטין¹⁹. MMR מגביר את הנזק הנגרם לדנ"א על ידי ציספלטין, דבר הגורם לעצירת מחזור התא ומוות התא. מאידך, היעדר אי יציבות של מיקרוסאטליטים משמש כסמן פרוגנוסטי חיובי של רגישות סרטן מעי גס לטיפול משלים ב-leucovorin-15-fluorouracil²⁰.

שני מנגנוני תיקון הדנ"א הנותרים עוסקים בשברים של שני גדילי דנ"א. השבר הדו-גדילי נוצר בדרך כלל כתוצאה מקרינה מייננת, נזק חמצוני כתוצאה מפעילות מטבולית תוך תאית, ניסיון לא מוצלח לתקן שבר בגדיל אחד והכפלה לא תקינה של קצוות הכרומוזומים (טלומרים). אם לא מתוקן כהלכה, השבר הדו-גדילי גורם לעצירת מחזור התא ומוות התא במקרה הטוב, ובמקרה גרוע יותר להתמרה סרטנית. זיהוי השבר הדו-גדילי בדנ"א מתבצע על ידי מכלול חלבונים, כאשר השחקן המרכזי בו הינו חלבון ATM מקבוצת phosphatidylinositol 3-kinase, שהתגלה ואופיין על ידי פרוי¹⁷ יוסף שילה וקבוצתו מאוניברסיטת תל אביב.

ו-DNA ligase IV. להבדיל מתיקון הומולוגי של הדנ"א, החיבור הלא הומולוגי מכניס שינויים ברצף הדנ"א, ועל כן פחות מדויק, במיוחד אם הדבר מתבצע באזור מקודד של הגן.

פרט לחשיבות של שני מנגנוני תיקון שבר דו גדילי בתיקון נזקים לאחר קרינה מייננת וקרינה על סגולית, רקומבינציה הומולוגית וחיבור קצוות לא הומולוגי חיוניים לתיקון שינויים בדנ"א שנגרמו כתוצאה מתרכובות כימיות כמו alkylating agents וציספלטין. מתברר, שהיעדר BRCA1, חלבון מפתח של שני מנגנוני תיקון הללו, הופך את תאי גידול השד מנגנוני לרגישים במיוחד לציספלטין²¹, ואילו עיכוב מסלול פעולת BRCA1 על ידי מעכבי פרוטאין קינאזות H-9, wortmannin, alsterpaullone ו-curcumin הופכים את תאי גידול סרטן השד וסרטן השחלות בעלי עמידות נרכשת לציספלטין לרגישים לציספלטין שוב²². כמו-כן, מבחן סטטיסטי רב-משתנים של 205 חולות בסרטן שחלות הצביע על פרוגנוזה טובה יותר של חולות בסרטן שחלות בעלות מוטציה ב-BRCA1. לחולות אלו היו שיעורי הישנות ותמותה קטנים יותר בהשוואה לחולות ללא מוטציות ב-BRCA1²³. מחברי עבודה זו, מייחסים פרוגנוזה טובה יותר בחולות סרטן שחלות בעלות מוטציה ב-BRCA1 לרגישות מוגברת של מחלתם לציספלטין, אשר ניתן גם כטיפול משלים וגם כטיפול לפני הניתוח. אף על פי שהרגישות המוגברת של תאי סרטן שד ושחלות עם חסר BRCA1 לתכשירי פלטינה ידועה לפחות 7 שנים, עיון באתר אמריקאי של ניסויים קליניים, clinicaltrials.gov, מלמד שעד היום לא נערך ניסוי קליני אשר התייחס לנושא זה. כך, מעניין יהיה לבדוק האם הכללת תכשירי פלטינה בטיפול משלים בחולות לאחר ניתוח לסרטן שד בעלות מוטציה ב-BRCA1 יתרום להצלחת הטיפול? על חשיבות קורלאציה קלינית לתצפיות מעבדתיות מלמדת הסוגיה של הרגישות לקרינה של נשאות מוטציה ב-BRCA1 וחולות סרטן שד בעלות מוטציה ב-BRCA1. לכאורה, ניתן לחשוב שהיעדר פעילות BRCA תגרום לרגישות יתר לנזקי קרינה טיפולית וגם להופעת סרטנים מושרי קרינה. מתברר, שהקשר בין מוטציות ב-BRCA1 לרגישות לקרינה וליכולת של הקרינה המייננת לגרום למוטציות אינו פשוט כלל. בעוד שאין ויכוח על חשיבות BRCA1 ו-BRCA2 בתהליכי תיקון דנ"א לאחר השבר הדו גדילי²⁴, מספר עבודות מעבדתיות וקליניות הצביעו על היעדר רגישות לקרינה במקרה של מוטציות ב-BRCA. כך, Baeyens A וחבריו השוו את הרגישות לקרינה המייננת של הילמפוציטים מדמן של עשרים חולות סרטן שד ו-12 נשאות בריאות בעלות מוטציות



ב-BRCA ללימפומיטים של 78 נשים בריאות, ללא מוטציה. הם לא ראו הבדל ברגישות לקרינה (אשר נמדדה ביכולת ליצור מיקרונוקלאי לאחר מנת קרינה של 2 גריי ו-3.5 גריי בקצב גבוה ובקצב נמוך) בין הלימפומיטים של נשים בעלות מוטציות ב-BRCA וללימפומיטים של נשים ללא מוטציה.²⁵ מחקר זה, מצטרף לסדרה של מחקרים קליניים אשר לא מצאו הבדל ברגישות של נשאות מוטציות ב-BRCA לקרינה מייננת בצורת ממוגרפיה או צילומי חזה או לקרינה טיפולית²⁵⁻²⁷. כך, בעשרים ושתיים חולות סרטן שד מאוסטרליה, אשר פיתחו תגובה עורית קשה לקרינה מונעת לשד לאחר כריתת גוש לא נמצאו מוטציות ל-BRCA כלל.²⁶ בנוסף, המחקר האפידמיולוגי של Goldfrank D וחבריו על 160 נשאות מוטציה ב-BRCA בארה"ב לא הצביע על הקשר בין הקרינה של הממוגרפיה לסיכוי לפתח סרטן שד.²⁷ מאידך, מחקרים אחרים מצביעים על נטייה מסוימת של נשאות מוטציות ב-BRCA לפתח סרטן שד, כתוצאה מקרינה ברמה נמוכה בצורת צילום חזה.²⁸

מרבית מקרי הסרטן התורשתיים נובעים מפגם מולד בגן של חלבון המשתתף בתיקון דנ"א (ראה טבלה מס' 1). רוב תסמונות חסר במנגנוני תיקון דנ"א הן נדירות, דבר המצביע על חיוניות מנגנונים אלה להתפתחות תקינה של העובר. שתי קבוצות תסמונות חסר דנ"א שכיחות מאחרות – תסמונת סרטן מעי גס תורשתי לא פוליפואידי (HNPCC) וסרטן שד ושחלות תורשתי. לחלק מהתסמונות, יש מאפיינים לא סרטיים הקשורים בתפקיד של מנגנוני תיקון דנ"א בפעילות של מערכות שונות כגון מערכת החיסון, התפתחות עוברית וכד'. כך, אטקסיה בחולי אטקסיה-טלאנגיאקטזיה נובעת ממוות מוקדם של תאי Purkinje במוחן. מותם של תאים אלה, נובע מאי יכולתם לתקן דנ"א לאחר נזק חמצוני הנובע ממטבוליזם.¹³

לסיכום: הנטייה התורשתית לסרטן אינה שכיחה. היא יכולה לנבוע מאי יציבות בגנום הנגרמת כתוצאה מחסר במנגנוני תיקון דנ"א. סרטן שד ושחלות תורשתי יכול להיגרם כתוצאה מחסר פעילות של חלבוני BRCA המשתתפים בתיקון שבר דו גדילי של הדנ"א, ואילו סרטן מעי גס תורשתי יכול להיגרם כתוצאה מחסר במנגנון המתקן את האי-דיוק של פעולת אנזימי הכפלת דנ"א. חסרים אלה במנגנוני תיקון דנ"א, אחראיים לתכונות אפידמיולוגיות, קליניות, מורפופתולוגיות, מעבדתיות ומולקולריות המאפיינות את הסרטנים התורשתיים והמייחדות אותם מסרטנים לא תורשתיים.

**ד"ר מרק שילקרוט, המחלקה האונקולוגית,
הקריה הרפואית ע"ש רמב"ם, חיפה**

הרשימה הביבליוגרפית שמורה במערכת

הגנה על התפקוד השחלתי בעזרת LHRH agonist

השיטות האפשריות לשמירה על פוריות עתידית בחולות סרטן

פרופ' זאב בלומנפלד

כ-4% ממיליון וחצי מקרים חדשים של סרטן בארה"ב בשנת 2007, יהיו בחולים צעירים מגיל 35. תוך שלוש שנים, אחד מכל 250 מבוגרים יהיה ניצול של סרטן בגיל הילדות. הסיכון של כל אישה לחלות בסרטן בטרם הגיעה לגיל 35, הינו 2%. לאור ריבוי מקרי הסרטן בנשים צעירות, בתקופת הפרייה והריון לסיכוי הגבוה של 70%-90% מהן להבריאה מהמחלה ולשרוד שנים ארוכות, עלו בעשור האחרון המודעות, כמו גם הצורך לתת מענה לפרייה העתידי של נשים צעירות אלו, אשר עדיין לא מיצו את תכנית המשפחה והילודה שלהן. ללא כל התערבות עלולות כמחצית, או יותר, מנשים צעירות אלו, לסבול מכשל שחלתי מוקדם (מנופאוזה מוקדמת, Premature Ovarian Failure, POF) כתלות בגיל, מחלה, והפרוטוקול הטיפולי, כימותרפאוטי ורדיותרפאוטי (סוג וכמות). לפיכך, מרכזים רפואיים רבים בעולם ובארץ, מציעים לחולות אלו לפני טיפול גונדוטוקסי, אופציות שונות לשמירת פוריותן בעתיד. ביניהן: שאיבת ביציות לאחר גירוי שחלתי או אף ללא גירוי כלשהו, הפרייתן מחוץ לגוף והקפאת העוברים, הקפאת ביציות לא מופרות, הקפאת מקטעי שחלה (או אף שחלה שלמה) שהוצאו בלפרוסקופיה וטיפול באגוניסטים להורמון המשחרר גונדוטרופינים LHRH agonist. האפשרות לטיפול לא פולשני, העשוי למנוע את תופעות הלוואי הגונדוטוקסיות של הכימותרפיה, קסמה לחוקרים רבים.

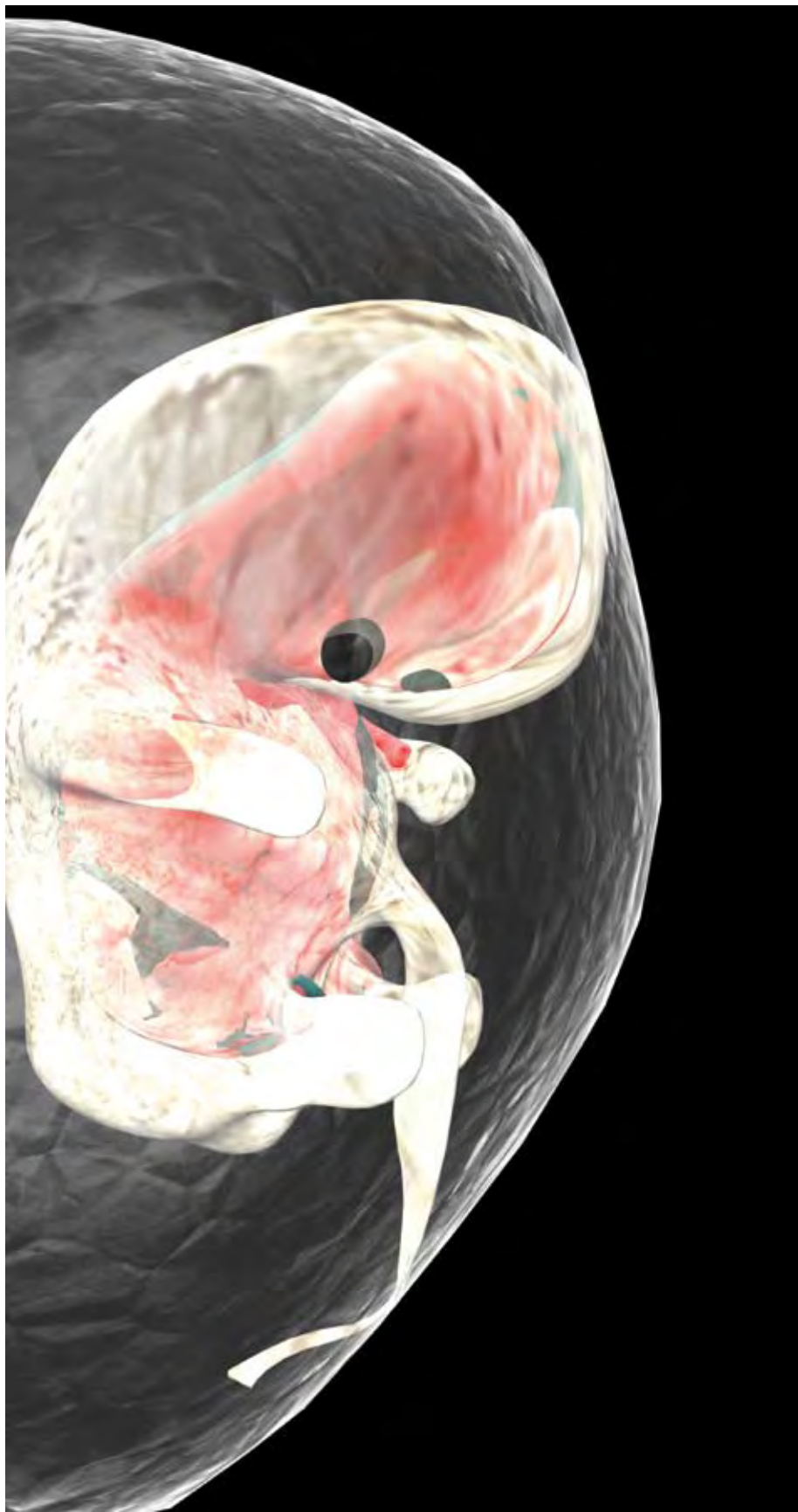
עבודות ומחקרים

Glode et al בדקו בשנת 1981, במכרסמים, את יעילות האגוניסטים ל-LHRH והסיקו שהם מונעים את הנזק הגונדוטוקסי שנגרם ע"י ציקלופוספאמיד. הועלתה טענה, ששחלות אנוש או

אלו של פרימאטים מכילות ריכוזים נמוכים יותר של רצפטורים ל-LHRH בהשוואה למכרסמים, ולכן לא ניתן להקיש שהתרופה תהיה יעילה באותה המידה בבני אדם. לפני למעלה מעשור, בדקו Ataya et al באופן פרספקטיבי מבוקר את מספר הזקיקים שנותרו בשחלות של קובות רוס, לאחר שטופלו במשך שנה וחצי בציקלופוספמיד, במקביל או איננו (פלצבו) במקום האגוניסט. הטיפול באגוניסט הוריד את אבדן הזקיקים השחלתיים מ-65% עם LHRH agonist בקבוצת הביקורת (כימותרפיה ואיננו), ל-29% בקבוצת האגוניסט וכימותרפיה, ואת האיבוד היומי של הזקיקים לפחות מחצי $P < 0.01$.

במחקר ארוך טווח של 15 שנות מעקב אחר 240 ילדים שטופלו לפני גיל 15 בתשלובת MOPP בשל מחלת הודג'קין נמצא, כי 83% מהבנים שטופלו בילדותם סבלו מ-Azoospermia, בעוד שרק 13% מהבנות סבלו מאי ספיקה שחלתית POF.

עבודה עדכנית יותר מלפני שנה, של Sklar ועמיתיו, אוששה ממצאים אלו בכך שמצאה שעור של 8% POF ב-2,819 נשים שטופלו בילדותן, או לפני גיל 18, בכימותרפיה – לפני הגיען לגיל 40. הואיל ומרבית הילדות שטופלו ב-MOPP בילדותן חזרו לבייך באופן מחזורי, לעומת רק כמחצית מהמבוגרות, היה הגיון רפואי לחקות ה-Milieu ההורמונלי הקדם-פוברטלי (Prepubertal) ע"י הזרקת LHRH-a ארוך טווח, מדי חודש, מלפני התחלת הטיפול הכימותרפי ועד סיומו במשך 4-6 חודשים. חיקוי ה-Milieu הקדם-פוברטלי נושא הגיון פתופיזיולוגי בנשים אך לא בגברים, כי באחרונים לא נשא הגיל הצעיר יתרון במניעת Azoospermia. במטרה להתחיל את הטיפול הכימותרפי עם השגת מצב היפוגונאדוטרופי, מומלץ להזריק את הזריקה הראשונה של LHRH-a ארוך טווח 7-10 ימים לפני התחלת הכימותרפיה. מאז 1990, המלצנו על הזרקת חודשית של (LHRH-a (D-TRP⁶-GnRH-a, Decapeptyl C.R., 3.75 mg, Ferring), לכל אשה צעירה בגיל 14-40, שהופנתה למרפאתנו לפני התחלת הכימותרפיה. בנוסף למחלות המטולוגיות (לימפומה, ליקמיה), סרטן השד או מחלות ממאירות אחרות, ניתן טיפול זה ליותר מ-20 נשים צעירות לפני טיפול פעימתי בציקלופוספמיד או כימותרפיה אחרת מקבוצת ה-Alkylating Agents ובמהלכו, עד ששה חודשים, במקרי Lupus Nephropathy או גלומרולונפריטיס אוטואימוני. תוצאותינו בחולות אלו מאד מעודדות, בדומה לתוצאות קבוצות אחרות בארץ ובעולם: ארה"ב, איטליה, ארגנטינה, צ'כיה, ספרד, הולנד ואוסטרליה. אותן חולות שלא הופנו למרפאתנו לפני התחלת הטיפול, או שהופנו לאחר שכבר החלו לקבל את הטיפול הכימותרפי, או שלא היו מעוניינות בטיפול ב-LHRH-a, שימשו כקבוצת ביקורת. בנוסף להקטנת שעור המנופאזה המוקדמת מ-37% בקבוצת הביקורת של חולות לימפומה מסוג הודג'קין לפחות מ-4% בקבוצת הטיפול ב-LHRH-a במטופלות שלנו, פרסמו לאחרונה מאירוב ועמיתיו בעבודה משותפת ממרכז שיבא בתה"ש והדסה עין-כרם, ירושלים, כי לטיפול ב-LHRH-a, היה יתרון נוסף בכך שנמנעו הדימומים המוגברים במהלך הווסת (Menorrhagia) באותן חולות שחוו תרומבוציטופניה משנית לכימותרפיה האגרסיבית. לא היה הבדל מובהק בין קבוצת הטיפול וקבוצת הביקורת ב: גיל, אבחנות, המנה המצטברת של כל תרופה כימותרפית ככלל, ובייחוד הכימותרפיה מקבוצת ה-Alkylating Agents, שעור החולות שקיבלו טיפול הקרנות, מנת הקרינה המצטברת או כל משתנה אחר. ההבדל



ב-0.03-1, P=0.03-1, 15.1%.

מאמר חשוב זה מכריך בבירור ובאופן מוחלט את החששות התיאורטיים והבלתי מבוססים דלעיל. בדומה לתוצאותנו החיוביות בטיפול ב-LHRH-a בחולות Lupus (SLE) המקבלות ציקלופוספמיד פולסטילי, מצאו Somers ועמיתיה מארה"ב, שמתן LHRH-a הוריד באופן מובהק הסיכון לפתח אי-ספיקת שחלות מוקדמת.

שימוש באנטאגוניסט במקום אגוניסט ל-LHRH עשוי למנוע את הצורך בהמתנה של שבוע עד 10 ימים הדרוש לעבור את ה-Flare Up Effect של האגוניסטים ולהגיע לדה-סנטיזציה היפופיזרית ול-Milieu היפוגונדוטרופי בעוד שמאירוב ועמיתיו מצאו שאנטאגוניסט היה יעיל, במכרסמים, כמו האגוניסט במניעת הנזק הגונדוטרופי של ציקלופוספאמיד, Danforth ועמיתיו פרסמו תוצאות הפוכות; לא רק ששני האגוניסטים שנבדקו על ידם לא היו יעילים במניעת הנזק הגונדוטרופי, האגוניסטים לשעצמם, אף ללא כימותרפיה, הפחיתו בכמעט 50% את מספר הזקיזקים הפרימורדיאליים בשחלות העכברות שטופלו בהם. ממצאים אלו יכולים, אולי, להסביר את תוצאות השגת הריון במטופלות הפריה חוץ גופית, IVF, שהיו ייחודיות יותר בשימוש באנטאגוניסטים, בהשוואה לאגוניסטים, לפי מספר לא מועט של עבודות מחקר.

כיצד ניתן להסביר את אופן הפעולה של ה-LHRH-a?

ניתן להציע מספר מנגנונים פתו-פיזיולוגיים:

1. חומרי הכימותרפיה, בייחוד אלו מקבוצת ה-Alkylating Agents פוגעים והורסים זקיזקים הנמצאים בשלבי גדילה ולכן יורדות רמות הורמוני המין המופרשים ע"י זקיזקים אלו. בשל ירידת רמות האסטרון ורמות האינהיבין, כתוצאה מהמשוב החוזר השלילי, יש עליה תגובתית ברמות ה-FSH וכתוצאה מכך הכנסת יותר זקיזקים למעגל החד-כווני של הבשלה ודיפרנציאציה. כתוצאה מכך, יותר זקיזקים נהרסים על ידי הטיפול הכימותרפי. "מעגל מכושף" (Vicious Cycle) זה יכול להישבר על ידי מתן LHRH-a עקב מניעת העלייה ב-FSH ולכן מניעת הגיוס של מספר רב של זקיזקים והגשתם "טרף" לכימותרפיה ההרסנית (ראו איור). כתמיכה באפקט השלילי של רמות גבוהות של LHRH-a על ידי מתן FSH-ל-10-15 אחת פיתחה POF. במאי השנה פורסמה בעיתון היוקרתי LANCET מטה-אנליזה (Metaanalysis) של 16 עבודות שכללו 11,906 חולות, של שימוש ב-LHRH-a בנשים צעירות עם סרטן השד מסוג חיוני ל-ER ו-PR. ממצאי מטה-אנליזה זו הראו ששימוש ב-LHRH-a בנוסף לטמוקסיפן, כימותרפיה, או שניהם גם יחד, הביא לירידה בהישנות המחלה ב-12.7%, והורדת התמותה במקרים בהם היתה הישנות

אופציה	יתרונות	חסרונות
1. הפריה חוץ גופית והקפאת עוברים IVF and Embryo Cryopreservation	- יעילה - זמינה ומקובלת קלינית	- לא מעשי באשה מאד צעירה - יכול להיות מסוכן במחלות המוחמרות ע"י אסטרונים גבוהים (סרטן שד, SLE)
2. הקפאת שחלה או מקטעיה והשתלה לאחר הבראת החולה - Autotransplantation	- פוטנציאל גבוה - יעילה בחיות (מכרסמים, כבשים) - רק שלוש לידות בנשים עד כה	- יעילות נמוכה באדם - מחקרית - סכנת החזרת תאים ממאירים - התפתחות נוגדנים כנגד שחלה
3. הקפאת שחלה והשתלתה בחיה Ovarian Cryo-preservation and Xenotransplantation	פוטנציאל גבוה	- מחקרית - סכנת העברת Zoonoses - יעילות נמוכה
4. הקפאת שחלה והבשלת זקיזקים מחוץ לגוף - Ovarian Cryo preservation and IVM	פוטנציאל גבוה	- הטכנולוגיה לא התפתחה עדיין - יעילות נמוכה באדם - מחקרית
5. אנאלוגים ל-LHRH	- יעילה, פשוטה, מיעוט תופעות לוואי. - אידאלי במקרים שבהם השיטה יעילה - תוצאות פרלימינאריות מעודדות	- לא יעילה בהקרנות - לא מאד יעילה במקרי כימותרפיה אגרסיבית כנהוג בהשתלת מח עצם BMT - מחקרית כמרבית השיטות האחרות

טבלה 1. השיטות העיקריות לשמירת הפוריות בחולות סרטן

היחיד היה בשעור ה-POF ובשעור החולות שחזרו לביץ ולווסת באופן עצמוני, לפי רמות ההורמונים הגונדוטרופיים, אסטרון ופוגסטון ואולטרהסאונד של הרחם והשחלות (זקיזקים שחלתיים, גופיף צהוב, עובי רירית הרחם). הריונות הושגו באופן עצמוני בשתי הקבוצות בחולות שחזרו לביץ, אך בעוד שבקבוצת הביקורת מרבית הריונות הופיעו בצולות המחלה שטופלו בגיל צעיר מ-26 שנה, היו בקבוצת הטיפול מספר הריונות עצמוניים גם בחולות שטופלו בגיל 30 ומעלה, דהיינו, ייתכן והטיפול ב-LHRH-a עשוי להאריך את חלון הפוריות במספר שנים נוספות בהשוואה לביקורת. לאחרונה, דווחו על הריון ספונטאני ולידה מוצלחת באישה בת 28 שעברה פעמיים השתלת מח עצם לאחר כימותרפיה אגרסיבית ובמקביל ל-LHRH-a להגנה שחלתית. למיטב ידיעתנו, זהו המקרה הראשון והיחיד של הריון ספונטאני ולידה של תינוקת בריאה לאישה לאחר שתי השתלות מח עצם. הסיכוי לכך, ללא LHRH-a, יהיו קלוש עד אפס.

במקרים מיוחדים בהם דורש מצב החולה התחלה מיידידת שאינה מאפשרת המתנה של שבוע, ניתן להתפשר ולהתחיל כימותרפיה מבלי להמתין להשגת דהסנטיזציה היפופיזרית (Pituitary Desensitization) המונחת בבסיס ההגיון הפיזיולוגי לטיפול זה. מנסינונו הפרהלימינרי בלמעלה מ-130 נשים שטופלו באנאלוג ל-LHRH, לא מצאנו הבדל מובהק ביעילות הטיפול באותם מקרים בהם המרווח בין ה-LHRH-a והתחלת הכימותרפיה היה פחות מ-10 ימים. הטיפול ב-LHRH-a אינו מגן בפני נזק קרינתי אלא רק כימותרפי, כפי שהוכח בניסויים בקופות חוס.

תוצאות מעודדות חיוביות פורסמו ע"י Pereyra Pacheco ועמיתיה מארגנטינה, שדווחו על חזרת הפעילות השחלתית בכל 12 הנשים הצעירות בגיל 16-20 בקבוצת ה-LHRH-a, לעומת ה-4 המטופלות בכימותרפיה דומה, באותו גיל, בקבוצת

ולאפיין, בשחלות מכרסמים תאי גזע גרמינטיים GSC (Germline Stem Cells) היכולים להביא להתחדשות מלאי הזקיקים והביציות. מאמרים אלו, אף שפורסמו בעיתונים יוקרתיים, מהשורה הראשונה, קומו חוקרים רבים וידועי שם שהתנגדו לאפשרות המהפכנית המוצעת. מכל מקום, באופן תיאורטי, אם התיאוריה תוכח כנכונה, ייתכן כי ה-LHRH-a עשויים להגן על תאי גזע גרמינטיים אלו ולאפשר חידוש מאגר הזקיקים השחלתיים. תואר, בספרות הרפואית, הרינונות ספוראדיים בנשים שלפי הפרופיל ההורמונלי היו מנופאחליות במשך מספר שנים, לאחר BMT וכימותרפיה נמצאת. בחולות שלנו נצפה כי בכשליש או יותר מהחולות שחזרו לבייץ, לוסת באופן סדיר, וחלקן אף הרו וילדו ספונטאנית, היו רמות גבוהות של FSH בשנה הראשונה שלאחר הטיפול הכימותרפי. לאחר מכן ירדו רמות הגונדוטרופינים לנורמה והחולות חזרו לבייץ וחלקן אף להרות ספונטאנית. ייתכן כי מרבית הזקיקים נהרסו על ידי הכימותרפיה וה-LHRH-a הגנו על תאי הגזע הגרמינטיים מהרס ע"י הכימותרפיה. תאי גזע אלו יצרו זקיקים ולאחר 6-12 חודשים נוצרו זקיקים בשלים שהפרישו אסטרוגן ואינהיבין, גרמו להורדת רמות הגונדוטרופינים לנורמה, וחזרו לבייץ. אכן, לפי הסכימה של Gougeon, הבשלת זקיק פרימורדיאלי עד לביוץ עשויה להימשך חודשים רבים, עד כמעט שנה.

לסיכום: מבלי להתחשב במנגנון ההגנה האפשרי של LHRH-a בפני כימותרפיה, ימים יגידו אם העבודות הפרוספקטיביות, כפולות הסמיות, המתבצעות כעת במספר מרכזים, יתמכו בתוצאות המעודדות, אם לא. הואיל ואף שיטה אינה מושלמת ואינה מספקת מענה אבסולוטי לבעיית הפוריות העתידית בחולות אלו, אנו ממליצים על שלוש השיטות: הפריה חוץ גופית והקפאת עובריים, הקפאת ביציות לא מופרות לנשים שאין להן בן-זוג, הקפאת מקטעי שחלה, ומתן LHRH-a במידה והתוצאות של העבודות הפרוספקטיביות תהיינה שליליות, לא נגרם כל נזק הואיל וה-LHRH-a מספק יתרון של הקטנת הדימום הווסתי המוגבר בזמן התרומבוציטופניה. במידה והעבודות הפרוספקטיביות המבוקרות תראינה שיש ל-LHRH-a ערך טיפולי, כפי שנמצא על ידינו ועל ידי אחרים, הרי שהימנעות מלהציע אלטרנטיבה זו כיום עלולה לעשות עוול לאותן חולות שעשויות ליהנות בעתיד מתוצאות הטיפול בהווה. לעניות דעתנו, שילוב כל השיטות עשוי לתת לחולות אלו סיכוי מרבי לשמירת פוריותן. ימים יגידו מה השיטה המועדפת. עד אז, יש לספק לחולות כל האינפורמציה ולעזור להן בכל שניתן, למען פוריותן בעתיד ובריאותן בהווה ובעתיד.

פרופ"ח זאב בלומפנלד, הפקולטה לרפואה, הטכניון, הקריה הרפואית לבריאות האדם, רמב"ם, חיפה

כי התקשרות ליגנד לרצפטורים של LHRH אפופטוזיס. יתרה מכך, הוכחה חותכת לאפקט ישיר של LHRH-a על השחלה, ללא קשר לרמות הגונדוטרופינים סופק השנה על ידי lmai ועמיתיו מיפן, שהראו כי טיפול בתאי גרנולזה שחלתיים In Vitro מנע את האפקט הטוקסי של Doxorubicin באופן תלוי במנה ובזמן.

4. אפשרות נוספת, מרתקת, סופקה על ידי קבוצת המחקר של Tilly מ-Harvard בבוסטון, ולפיה S-1-P (Sphingosine-1-Phosphate), שהינו חומר שומן, עשוי למנוע האפופטוזיס של תאי שחלה ולהגן בפני כימותרפיה ורדיותרפיה. בהזדקת S-1-P לבורסה שסביב שחלות מכרסמים, מצאו חוקרים אלו, כי נמנע לחלוטין האפקט הגונדוטרופי שהיה ל-Doxorubicin שהוזרק לחיות הניסוי והבקרה כשנאחזות, ללא ההשפעה המגינה של S-1-P נהרסו הביציות וה-DNA עבר פירוק מוחלט. מאוחר יותר מצאו Paris ועמיתיו כי אפקט מגן זה מאפשר שמירת הפוריות ובריאות הצאצאים ולידת צאצאים בריאים ופוריים. באופן תיאורטי תיתכן האפשרות כי ה-LHRH-a מעלה את הריכוז או הפעילות השחלתית של S-1-P ובכך מגן בפני האפקט הגונדוטרופי של הכימותרפיה. הסבר תיאורטי זה, כמובן, דורש הוכחה.

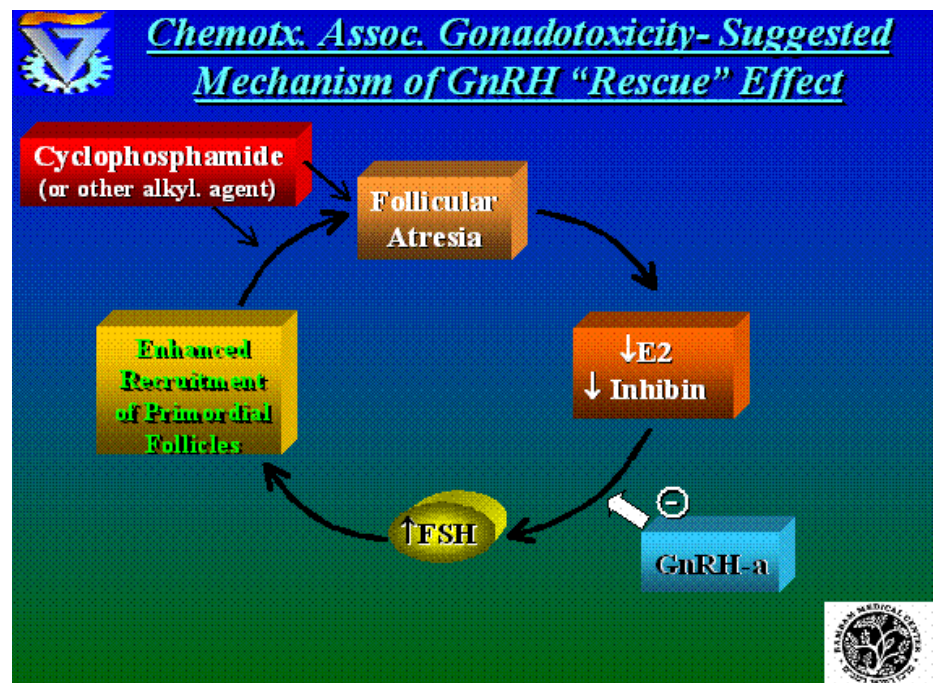
5. לאחרונה פירסמו Johnson & Tilly מספר עבודות מחקר בעיתונים יוקרתיים כגון Nature ו-Cell מאמרים מהפכניים הקוראים תיגר על הדוקטרינה המקובלת, על פיה, אין ביונקים יצירה De Novo של זקיקים שחלתיים וביציות. קבוצה זו של חוקרים טוענת כי הצליחה לזהות

שזקיקים פרימורדיאליים אינם תלויים כלל ב-FSH, הם כן תלויים ומושפעים על ידי פקטורי גדילה כגון ACTIN, 48MP, 7, ו-9 ואלו מופרשים על ידי זקיקים גדולים יותר, פרה-אנטראליים, מעבר לשלב של זקיקים שניוניים, ואלו, לכל הדעות, כן תלויים ברמות-FSH. מכאן, שמתן LHRH-a המדכא רמות הגונדוטרופינים, מונע הפרשת פקטורי הגדילה הנ"ל על ידי זקיקים בשלים יותר ובכך, באופן משני ונשאר יתר זקיקים במצב "רדום" ולכן מוגנים יחסית בפני האפקט הגונדוטרופי של הכימותרפיה, שהינו הרסני יותר בשלב של זקיקים "פעילים", בשלבי גדילה והבשלה. קבוצתו של אלכס צפירי ממכון ויצמן מצאה לאחרונה, במערכת של תרבית זקיקים מבודדים, כי גונדוטרופינים יכולים לגרום לאפופטוזיס של תאי Theca על ידי עליה בפעילות Caspase 3 ו-7. מכאן, שהורדת רמות הגונדוטרופינים ע"י LHRH-a יכול למנוע אפקט אפופטוטי לא רצוי זה.

2. הסבר אפשרי אחר הינו-הורדת הפרפוזיה השחלתית, משנית למצב ההיפואסטרוגני ובכך הקטנת המנה המצטברת של כימותרפיה המגיעה לשחלות. הסבר זה נתמך באפקט הואז-דילטטורי של אסטרוגנים על כלי הדם בכלל ועל כלי הדם למערכת הרבייה הפנימית, בפרט. בעבודה עדכנית נמצא ש-LHRH-a מוריד את הפרפוזיה והשטח האנדומטריאלי של כלי הדם שהורחב במתן אסטרוגנים במודל גירוי יתר שחלתי בחולדה.

3. נמצא, שלא רק במכרסמים אלא גם בבני אדם יש רצפטורים ל-LHRH-a בשחלות. בשורת תאי סרטן שחלה מצאו Grundker & Emons מגרמניה,

איור 1. מנגנון פעולה משוער של LHRH-a להצלת הזקיקים מנזקי כימותרפיה



סרטן המעי הגס: טיפול שנוי במחלוקת

בשלוש השנים האחרונות, חלה התקדמות עצומה בתחום הטיפול בחולי סרטן המעי הגס הגרורתי, בעיקר בכל הקשור לטיפול בתרופות ביולוגיות. אולם, עדיין נותרו שאלות ודילמות רבות אודות הטיפול הסיסטמי האופטימלי בחולים אלה. ד"ר אפרים אידלביץ סוקר את המחקרים האחרונים ואת פרוטוקולי הטיפול השונים

ד"ר אפרים אידלביץ

ההישגים והזמן הממוצע עד התקדמות המחלה היו זהים בשתי קבוצות המטופלים, אך ללא הטבה ברעילות בקרב החולים שטופלו עם הפסקות. על פי תוצאות של המחקרים OPTIMOX1/2^{4,5} התברר, שלמרבית החולים המקבלים פרוטוקול FOLFOX (5-FU, leucovorin, oxaliplatin), מספיקים שישה מחזורי טיפול עם יתרון מקסימלי והפסקת כימותרפיה מותרת. יחד עם זאת, המחקר הדגים כי המשך טיפול כימותרפי "תמיכתי" ב-5-FU/leucovorin ללא oxaliplatin, אחרי השגת יציבות או נסיגה של המחלה הגרורית, מביא לתוצאות טובות יותר מבחינת הזמן הממוצע שחולף עד התקדמות המחלה, בהשוואה עם הפסקה מוחלטת בטיפולים. החולים המתאימים ביותר לשיטה זו הם בעלי רמה תקינה של LDH, רמה של Alkaline phosphatase לא יותר משלוש פעמים מעל הנורמה, וגרורות רק באתר אחד בלבד של הגוף.

האם, על פי תוצאות מחקר OPTIMOX, שלא חקר שילובים של FOLFOX עם אחד מהתכשירים הביולוגיים, אפשר להסיק אותן המסקנות? מכיוון שאין תשובה ברורה לשאלה זאת בפרקטיקה היומיומית, מקובל היום שאחרי שהושגה יציבות או נסיגה של המחלה הגרורית, אפשר לעצור טיפול ב-irinotecan או oxaliplatin ולהמשיך ב-5-FU/leucovorin בהלכה ממושכת עם bevacizumab וחידוש של oxaliplatin או irinotecan בזמן התקדמות המחלה. שוב, אין לשיטה זו נתונים המבוססים על תוצאות מחקריות ונושא זה שנוי במחלוקת. ייתכן שדרושה בדיקה מחקרית רנדומלית נוספת.

במחקר נוסף, שבו נבדקה תוספת של bevacizumab לפרוטוקול IFL (irinotecan, leucovorin & 5-FU) בו ניתנו 5-FU בתדירות מהירה (bolus injection) אצל חולי סרטן מעי גס גרורתי בקו טיפול ראשון, הוכח, כי

"ותיקות" כגון 5-FU, leucovorin-1 methotrexate. תוצאות המחקר היו: התחלת הטיפול מיד לאחר אבחנת מחלה גרורית שיפרה את ההישגים הממוצעת בקבוצת החולים שהתחילו כימותרפיה רק אחרי הופעת הסימפטומים, מתשעה חודשים ל-14 חודשים, לעומת אלו שהתחילו טיפול מיד לאחר אבחנת הגרורות. מאז פרסום תוצאות המחקר, התחלת הטיפול מיד לאחר האבחנה של הסרטן המעי הגס הגרורתי הפכה לגישה סטנדרטית. האם ניתן להעביר באופן אוטומטי את תוצאות מחקר יחיד זה לסיטואציה של היום, כאשר התרופות ה"וותיקות" הוחלפו בחדשות, כגון כדורי xeloda או irinotecan-1 UFT, oxaliplatin, וכמובן תוספת התרופות הביולוגיות? ספק רב, אם התשובה מבוססת על נתונים מדעיים של מחקר פרוספקטיבי אקראי.

מחקרים

כיום, הטיפול האופטימלי בקו טיפול ראשון לחולי סרטן מעי גס גרורתי ומשך זמן מתן הטיפול לחולים אלה, עדיין שנויים במחלוקת. במחקר שבוצע בבריטניה בחולי סרטן מעי גס גרורתי חולקו החולים לשתי קבוצות. מחציתם קיבלו כימותרפיה ללא הפסקה עד להתקדמות המחלה, ומחציתם טופלו באותה כימותרפיה שהופסקה לאחר זמן מה וחודשה רק לאחר התקדמות המחלה. שיעור ההישגים בשתי קבוצות החולים היה שווה². הכימותרפיה במחקר זה כללה מתן oxaliplatin, leucovorin, 5-FU, raltitrexed. מחקר פרוספקטיבי אקראי נוסף שבוצע באיטליה³ בדק טיפול ממושך בפרוטוקול FOLFIRI (irinotecan, 5-FU, leucovorin) לעומת טיפול עם הפסקות (Intermittent therapy). כלומר, תחילת הטיפול באותו פרוטוקול FOLFIRI למשך חודשיים והפסקתו למשך חודשיים, וחזר חלילה. תוצאות

סרטן המעי הגס הוא הגידול השני בשכיחותו בקרב האוכלוסייה בישראל ומופיע בשיעור דומה אצל גברים ונשים. מדי שנה, מאובחנים בישראל יותר מ-3,000 מקרים חדשים של חולים בסרטן המעי הגס והחלחולת, כמחציתם מאובחנים בשלב הגרורתי או מפתחים בהמשך מחלה מפושטת, שסיכויי ההחלמה ממנה נמוכים מאוד. בשנה האחרונה, נפטרו ממחלה זו כ-1,900 גברים ונשים. עד לפני שלוש שנים, כלל הטיפול המקובל בחולי סרטן מעי גס גרורתי שני קווי טיפול עיקריים המשלבים תרופות כימותרפיות ומבוססים על irinotecan, oxaliplatin, 5-FU-1. ההישגים הממוצעת היתה 18-20 חודשים ורק כ-5% מהחולים עם גרורות ממקור של סרטן המעי הגס זכו לחיות חמש שנים, במידה שבוצע טיפול כירורגי בגרורות, עם או בלי שילוב כימותרפיה.

הטיפול הביולוגי

לאחרונה, פותח טיפול מסוג חדש. מדובר בקבוצת תרופות חדשה, ביולוגית, הנקראת Targeted Therapy – טיפול מונחה מטרה ישירות נגד אתר מסוים בתא הסרטני עצמו, או נגד גורמי צמיחה וגדילה של התא הסרטני וסביבתו. הטיפול הביולוגי מאופיין במעט תופעות לוואי ובשילוב עם כימותרפיה, מעניק שיפור נוסף בשיעור התגובה ובתוחלת החיים של המטופלים. שני תכשירים ביולוגיים מקובלים כיום לטיפול בסרטן המעי הגס, בארץ ובעולם: cetuximab-1 bevacizumab. ברוב החולים עם סרטן המעי הגס הגרורתי, אין סימפטומים של המחלה, וסוגיית זמן התחלת הטיפול – האם מיד לאחר שהתבצעה אבחנה של גרורות או לאחר הופעת הסימפטומים – נבדקה רק במחקר רנדומלי אחד¹ שבו השתמשו בתרופות



למרות שמחקר זה לא הראה הבדל בתגובה לטיפול בין קבוצות המטופלים, הושגה הטבה של זמן ממוצע עד ההתקדמות של המחלה לטובת שתי זרועות הטיפול ששילבו את bevacizumab.

תועלת בשימוש bevacizumab, כתוספת לטיפול הכימותרפי המקובל אצל חולי סרטן מעי גס גרורתי בקו טיפולי שני, תוארה במחקר ECOG 3200⁸. 829 חולים שטופלו בעבר ב- 5-FU או ב-irinotecan, חולקו באופן רנדומלי לשתי קבוצות. מחצית מהחולים קיבלו FOLFOX4 בלבד ומחצית שנייה של החולים קיבלו FOLFOX4 עם bevacizumab. הזמן הממוצע עד התקדמות המחלה בקבוצה שקיבלה bevacizumab+FOLFOX4 היה 7.3 חודשים לעומת 4.7 חודשים בקבוצה שקיבלה FOLFOX4 בלבד. זמן ההישרדות הממוצע היה 12.9 חודשים בזרוע של bevacizumab לעומת 10.8 חודשים בקבוצת החולים שקיבלו כימותרפיה בלבד. שימוש ב-bevacizumab כתרופה בודדת אצל חולי סרטן המעי הגס, ללא קשר לקו טיפולי, אינו מומלץ כיוון שלא הוכחה יעילות.

אחת הדילמות בטיפול בסרטן המעי הגס הגרורתי כיום, היא האם להמשיך את הטיפול ב-bevacizumab בקו הטיפולי הבא אחרי כשלוש קודם שכלל bevacizumab. עד כה, לא פורסם מחקר רנדומלי שבדק סוגיה זו ולכן, למרות ההיגיון ה"ביולוגי", אין מקום להמשיך טיפול עם bevacizumab אחרי כישלון בקו טיפולי קודם.

לא הודגם יתרון לתוספת bevacizumab בקו טיפול כימותרפי שלישי. על פי מחקר TRC-0301 שהיה רב מרכזי פאזה שנייה¹¹ ובו טופלו 350 חולים אשר מחלתם התקדמה אחרי שני קווי טיפול כימותרפי, שכללו הן irinotecan והן oxaliplatin ובמסגרת הקו השלישי הוסיפו להם bevacizumab. שיעור התגובה

FOLFIRI/bevacizumab זמן ההישרדות הממוצע בקבוצת החולים אשר קיבלו IFL/bevacizumab (modified) היה 18.7 חודשים. האם מתוצאות אלו אפשר להסיק מסקנות חד משמעיות שפרוטוקול FOLFIRI כקו טיפול ראשון לחולים עם סרטן מעי גס גרורתי פחות יעיל מפרוטוקול FOLFIRI/bevacizumab? לפי ההיגיון, כן, אך עד כה לא בוצע מחקר פרוספקטיבי אקראי שהשווה FOLFIRI לבד ל-FOLFIRI/bevacizumab. צירוף של bevacizumab לפרוטוקולים הכוללים oxaliplatin, נבדק במחקרים TREE-2 ו-ECOG 3200⁸.

במחקר הרנדומלי TREE-2 קיבלו 213 חולים בקו טיפולי ראשון תוספת של bevacizumab לאחד משלושה פרוטוקולים המבוססים על oxaliplatin, ו-5-FU אשר השתמשו בהם במחקר הקודם TREE-1⁹. במחקר זה, ניכר שיפור בשיעור התגובה אצל החולים שקיבלו את התוספת של bevacizumab בכל שלוש הזרועות. זמן ההישרדות הממוצע של הקבוצות שקיבלו bevacizumab היה 24 חודשים לעומת 18 חודשים ללא bevacizumab. ההשוואה היתה לא רנדומלית מול קבוצת החולים שקיבלו כימותרפיה בלבד, ללא מרכיב הביולוגי.

למרות השיפור הטוב ביותר בהישרדות שדווח עד כה, התוספת של מעכבי VEGF (Vascular endothelial growth factor) הגדילה את מספר הסיבוכים בדרגה 3 ו-4 כגון: יתר לחץ דם, פרפורציה של המעיין, שיבושים בריפוי של פצעים אחרי הניתוח.

ב-ASCO GI (2007)¹⁰ הוצגו תוצאות פרלימינאריות של מחקר XELOX-1, המשווה בין XELOX (capecitabine+oxaliplatin) ל-FOLFOX4, עם או בלי תוספת של bevacizumab.

לחולים שקיבלו את תוספת ה-bevacizumab היה שיעור תגובה טוב יותר בהשוואה עם כימותרפיה בלבד (IFL), 45% לעומת 35%. כמו כן, נצפתה הטבה ניכרת בפרק הזמן עד התקדמות המחלה – בממוצע 11 חודשים בזרוע של IFL + bevacizumab, לעומת שישה חודשים בזרוע הכימותרפיה לבד. בנוסף, הישרדות כללית ממוצעת של 20 חודש הושגה בזרוע של bevacizumab לעומת 16 חודש בזרוע של הכימותרפיה לבד⁶. לא היה הבדל משמעותי מבחינה סטטיסטית במספר החולים שפיתחו דימום בדרגה 3 ו-4 בשתי זרועות הטיפול (3.1% לעומת 2.5%). בעקבות תוצאות מחקר זה, שילוב של bevacizumab ו-5-FU אושר בארה"ב ובמדינות אחרות כקו טיפולי ראשון לחולים עם סרטן מעי גס גרורתי. לא נמצא סמן ביולוגי אשר יכול לחזות מראש תגובה לטיפול עם bevacizumab.

במחקר של Hurwitz et al⁶ השתמשו בפרוטוקול IFL אשר התגלה כרעיל יותר מבחינת מערכת העיכול (בהשוואה לפרוטוקול FOLFIRI בו 5-FU ניתן בהצלחה ממושכת), לכן, כיום השילוב המקובל עם irinotecan הוא FOLFIRI ולא IFL.

נתונים על שילוב של bevacizumab בפרוטוקול FOLFIRI התקבלו ממחקר BICC-C⁷ שכלל חולים עם סרטן מעי גס גרורתי שלא קיבלו כימותרפיה בעבר. שלוש זרועות הטיפול במחקר היו: FOLFIRI, מודיפיקציה של פרוטוקול IFL או capecitabine עם שילוב irinotecan. בזמן קיום המחקר בוצע תיקון (amendment) של המחקר והחולים קיבלו תוספת bevacizumab לפרוטוקול בזרועות FOLFIRI (61 מטופלים) ו-IFL "המשופר" (57 מטופלים). במחקר זה, הזמן הממוצע עד התקדמות המחלה היה 9.9 חודשים לקבוצת החולים שקיבלו

האובייקטיבית שדווחה על ידי החוקרים היה בסך הכל כ-4%, אך על פי דיווח של צוות מפקח בלתי תלוי, התגובה היתה רק 1%.

Cetuximab - ביולוגית עם יעילות מוכחת בכל קווי הטיפול

התחופה הביולוגית היחידה שהוכחה כיעילה, מאריכת חיים ומבטלת עמידות לכימותרפיה בחולי גידול המעי הגס בשלב הגרורתי לאחר כישלון של שני קווי טיפול קודמים היא Cetuximab (erbitux). תחופה זו היא נוגדן חד שבטי מסוג IgG1 המתקשר ישירות לקולטן EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) בתא הגידול. קולטן זה עובר שפעול מתמיד, המעניק לתא הסרטני יכולת חיות ממושכת ומגביר את קצב התחלקותו. Cetuximab נקשר ל-EGFR בחלקו החוץ תאי, חוסם קישור שלו ל-ligand הטבעי, כן גורם להפסקת דימרציזציה (dimerization), חיבור שני רצפטורים וכתוצאה מכך ל-down regulation, ומפריע לתהליכים של התחלקות, התרבות וגידול של התאים הסרטניים. התבטאות יתר של הקולטנים הללו (EGFR) הנמצאים על פני התאים הגידוליים קיימת בכ- 75%-82% מכלל גידולי המעי הגס¹³. מנגנון פעולה עיקרי נוסף של erbitux המאפיין גם נוגדים אחרים מסוג IgG1 – ובכך הוא שונה מנוגדן מסוג IgG2 (לדוגמה panitumumab) – נקרא ADCC (Antibody-Dependent Cell Cytotoxicity). בתהליך זה, מתרחש גיוס של תאי המערכת החיסונית, תאי הרג טבעיים (NK), הגורמים להרס (lysis) לתא הסרטני.

ב-2004 פרסמו תוצאות מחקר שבו נבדקו חולים בסרטן מעי גס גרורתי שטופלו בעבר irinotecan וב-5-FU ופיתחו עמידות לתרופות הללו. יש לציין, כי רובם הגדול אף טופלו בעבר גם ב-oxaliplatin¹². מחצית מהחולים קיבלו erbitux בלבד ומחציתם השנייה טופלו ב-erbitux+irinotecan. כ-11% מהחולים הגיבו לטיפול ב-erbitux בלבד ו-23% מהמטופלים חזרו להגיב לכימותרפיה עם irinotecan, שבעבר פיתחו לה עמידות.

מחקר רנדומלי אחר (NCIC CTG CO.17), שאורגן על ידי חוקרים מקנדה ומאוסטרליה, בדק את הטיפול ב-erbitux כתחופה בודדת אצל חולי סרטן מעי גס גרורתי בקו טיפול שלישי ואילך מול הטיפול התמיכתי הטוב ביותר. יותר מ-90% מהמטופלים שהשתתפו במחקר קיבלו בעבר לפחות שני קווי טיפול כימותרפי עם 5-FU, oxaliplatin, irinotecan. במחקר זה, cetuximab שיפרה באופן סטטיסטי משמעותי את תוחלת ואיכות החיים של המטופלים.

יעילות cetuximab, לאחר כישלון בקו טיפולי ראשון המבוסס על oxaliplatin, נבדקה על ידי Sobrero וחבריו במחקר שנקרא EPIC. 1,300 החולים קיבלו בעבר oxaliplatin ו-5-FU (13% קיבלו גם bevacizumab). במחקר זה

היתה רדומיציזיה בין כימותרפיה עם irinotecan לבד, שהינו הטיפול הסטנדרטי בקו טיפול שני ו-irinotecan+cetuximab. התוספת של cetuximab ל-irinotecan שיפרה באופן משמעותי את שיעור התגובה לטיפול ואת הזמן הממוצע עד להתקדמות המחלה. 47% מהמשתתפים במחקר זה בזרוע הכימותרפיה בלבד, לאחר שמחלתם התקדמה על irinotecan, קיבלו cetuximab כקו טיפול שלישי (cross-over). אציין במאמר מוסגר שכיום, ארגון מחקר ללא אפשרות להציע לחולים את כל האופציות הטיפוליות הקיימות מהווה דילמה לא פשוטה ונטולת פתרון. בשל כך, המדד של הישרדות כללית כמטרה ראשונית במחקרים הבודקים אפקטיביות של תרופה בטיפול חולים עם מחלה גרורית, אינו מהווה כיום מטרה רבת ערך. בכל זאת, בניתוח סטטיסטי אשר בוצע במחקר זה אחרי שהוצאו ממנו חולים שקיבלו cetuximab בקו טיפול שלישי כ-cross-over, בתקופה שלאחר גמר המחקר, ההישרדות הכללית של חולים שקיבלו cetuximab עם irinotecan היתה 10.2 חודשים לעומת 6.2 חודשים בזרוע של irinotecan בלבד.

יעילות cetuximab בשילוב עם פרטוקול FOLFOX4 כקו טיפולי ראשון נבדקה על ידי Taberero וחב'¹⁴. שיעור התגובה במחקר היה 81% (5% מהמטופלים השיגו תגובה מלאה). תוצאות דומות הודגמו במחקרים בפאזה שנייה שבדקו cetuximab בשילוב עם irinotecan ו-5-FU כפרטוקול AIO¹⁵ ושיעור התגובה היה 67%. שיעור השליטה והעצירה של המחלה במחקר זה היה 96% ובמחקר של Rougier וחב'¹⁶ – 83%.

התועלת של cetuximab בשילוב של פרטוקולים FOLFIRI או FOLFOX נבדקה במחקר פרספקטיבי אקראי של CALGB. מחקר זה הופסק מוקדם מהמתוכנן אחרי גיוס של 238 חולים בשל פרסום תוצאות המחקר של Hurwitz et al⁶. אחרי מעקב בן 16 חודשים, התגובה לטיפול של FOLFOX היתה 40% ושל FOLFIRI – 36%. תוספת של cetuximab הגדילה את שיעור התגובה לטיפול ל-60% יחד עם FOLFOX ול-44% יחד עם FOLFIRI¹⁷.

שיפור בשיעור תגובה לטיפול (Response Rate) חשוב במיוחד בפרוגנוזה של חולים עם גרורות בכבד בלתי ניתנות מלכתחילה, כיוון שהדרך היחידה לריפוי בסיטואציה זו היא להקטין את הגרורות ולהפוך אותן לניתחות. תוצאות של מחקר פרספקטיבי אקראי פאזה 3 קו ראשון עם erbitux, בשם CRYSTAL¹⁸, הוצגו ב-ASCO 2007 (Van Cutsem et al). מחקר זה, כלל יותר מאלף חולים בסרטן מעי גס גרורתי בלתי ניתני. מחצית מהחולים קיבלה FOLFIRI בלבד והמחצית השנייה של החולים קיבלה תוספת של cetuximab + FOLFIRI. במחקר זה נצפה, כי התוספת של cetuximab ל-FOLFIRI הגדילה מ-4.5% ל-9.8% את האפשרות לכריתה רדיקלית (RO) של גרורות בכבד. ל-cetuximab תופעות לוואי

מועטות, הכוללות תגובה אלרגית המצריכה מתן קורטיקוסטרואידים ואנטי-היסטמינים לפני העירוי הראשון, וכריחה דמוית אקנה שעלולה להופיע בדרגות חומרה שונות, מקלה עד חמורה. היום, קבלת אנטי-היסטמינים באופן פרופילקטי מומלצת לפני כל עירוי של cetuximab.

נעשו נסיונות לבדוק קורלציה בין עוצמת התבטאות הקולטן (EGFR) בגידול והסיכוי לתגובה ל-cetuximab, אך לא נמצא מתאם בין הפרמטרים הללו. המתאם הטוב ביותר המנבא תגובה לטיפול הוא עוצמת הפריחה בעור. כלומר, ככל שדרגת הפריחה חמורה יותר, כך שיעור התגובה לטיפול עם cetuximab גבוה יותר.

במחקר CRYSTAL, הזמן הממוצע עד התקדמות המחלה אצל חולים שפיתחו פריחה בדרגה 3 היה 11.3 חודשים, לעומת 9.4 חודשים בחולים שפיתחו פריחה בדרגה 2, וחולים ללא פריחה בכלל, אצלם פרק הזמן עד התקדמות המחלה עמד על 5.4 חודשים בלבד. כל הנתונים על cetuximab מצביעים שתכשיר ביולוגי זה יעיל בכל קווי הטיפול ואפילו בקו טיפול שלישי כתחופה בודדת.

קיים מידע רטרוספקטיבי המצביע על כך שגידולים בעלי מוטציה של K-RAS oncogene כלל לא מגיבים לטיפול ב-cetuximab, לעומת תגובה טובה ביתר הגידולים עם Wild Type K-RAS oncogene. מידע זה מצריך בדיקה נוספת מעמיקה, אך בהחלט יכול להוות כיוון נכון לפתח בדיקה שתנבא תגובה לטיפול ב-cetuximab. מ-113 חולים עמידים לכימותרפיה שקיבלו cetuximab+irinotecan, ההישרדות הממוצעת היתה 43 שבועות לאלה שהגידול שלהם היה "Wild-type K-RAS" לעומת 27 שבועות של אלה הנושאים K-RAS mutation. Hazard Ratio 0.62 או 38% הטבה בהישרדות החולים, עם Wild-type K-RAS¹⁹.

לסיכום: עדיין לא פשוט לתכנן טיפול במחלת סרטן המעי הגס הגרורתי. קיימת, למשל, דילמה איך לטפל בחולים מבוגרים. סוגיית הטיפול הטרנס ניתוחי בגרורות ניתוחות מלכתחילה שנויה עדיין במחלוקת, למרות התוצאות החיוביות של מחקר EORTC²⁰, מחקר פרספקטיבי ואקראי שהוצג ב-ASCO 2007. עדיין לא ברור האם חולים אחרי כריתה של גרורות בכבד או בריאות זקוקים לטיפול משלים, ואם כן איזה, והאם להוסיף או לא את התרופות הביולוגיות.

בשנים האחרונות חלה התקדמות עצומה בתחום הטיפול בחולי סרטן המעי הגס הגרורתי, אך עדיין נותרו שאלות ודילמות רבות על אודות הטיפול האופטימלי בחולים אלה.

ד"ר אפרים אידלביץ, היחידה לגידולי מערכת העיכול, מרכז רפואי קפלן, רחובות

הרשימה הביבליוגרפית שמורה במערכת

סרטן הריאות: מה חדש?

תמונת מצב של הטיפולים השונים הניתנים לחולים עם מחלה מוקדמת ומחלה מתקדמת - וצפי לעתיד

ד"ר ארנולדו סיחון

ורטן ריאות מהווה גורם מרכזי בתמותה מסרטן. בארה"ב, 25% ממקרי המוות מסרטן, הם כתוצאה מסרטן ריאות. גורם המחלה העיקרי (85%) הוא עישון, ולכן היא ניתנת למניעה. בעשורים האחרונים, לא חל שינוי בתוחלת החיים של חולים שאובחנו עם סרטן ריאות.

מניעה כימית

מחקר אפידמיולוגי שפורסם בחודש מאי 2007 ב-Chest, הראה תוצאות חיוביות אצל מטופלים בסטטינים להורדת כולסטרול. הסיכון לחלות בסרטן ריאות בקרב המטופלים בסטטינים מעל 6 חודשים, ירד ב-55%. יש לציין, שמדובר בדיווח החיובי הראשון על טיפול שהפחית את הסיכון להתפתחות סרטן ריאות אצל מעשנים (Chemoprevention). כמו כן, סטטינים גם עיכבו צמיחה של תאי סרטן במודלים in vitro ובחיות.

גילוי מוקדם

גילוי מוקדם של המחלה עשוי לשפר את הסיכוי לריפוי. עם זאת, שני מחקרים שפורסמו בחודשים האחרונים, הגיעו למסקנות שונות. מחקר שפורסם ב-NEJM באוקטובר 2006, דווח על שיפור ניכר בתוחלת החיים אצל חולים שאובחנו במסגרת CT screening. החוקרים הסיקו ש-screening יכול להוריד את התמותה מסרטן ריאות ב-80%.

מחקר אחר שפורסם ב-JAMA במרץ 2007 הראה ש-screening באמצעות CT העלה את שיעור הגילוי ושיפר את היכולת הטיפולית, אך לא שינה את שיעור התמותה הקשורה לסרטן.



השאלה המתבקשת היא, כיצד ניתן להסביר את הפערים בין המחקרים? יתכן, שהתשובה טמונה בהבדלים בהגדרת היעדים של המחקרים. המחקר השלישי בדק תמותה והמחקר החיובי בדק תוחלת חיים. הארכת תוחלת חיים לא מעידה על ירידה בתמותה מהמחלה. התשובה לשאלה "לסקור או לא לסקור?" צריכה להמתין לתוצאות של מחקרים פרוספקטיביים, המנוהלים בארה"ב ע"י ה-National Lung Screening Trial. עד פרסום התוצאות בשנים 2009-2010, לא תהיה תשובה לשאלה זו.

טיפול ראשוני: משחק מקדים?

ניסיון להעתיק את תוצאות המחקרים שהראו יתרון בתוחלת חיים עם טיפול כימי טרום ניתוחי אצל חולים עם מחלה מתקדמת, לחולים עם מחלה מוקדמת-נתיחה, לא הראה אותו יתרון. לכן, טיפול כימי טרום ניתוחי לא מומלץ לחולים עם מחלה נתיחה. המחקר נוהל ע"י חוקרים אנגליים ופורסם ביוני השנה ב-Lancet Oncology.

כימותרפיה מונעת לאחר כירורגיה

חולים עם סרטן ריאות מוקדם (שלבים 1-2) נמצאים בסיכון גבוה מאוד להישנות לאחר הטיפול הכירורגי הקורטיבי. מחקר שנוהל ע"י ה-CALGB-8 אצל חולים מנותחים בשלב 1B, הראה תועלת בטיפול כימי מונע רק אצל חולים עם גידולים מעל 4 ס"מ ולא אצל חולים עם גידולים קטנים יותר. הדיווח הראשון לאחר 4 שנות מעקב, הראה ש-71% מהחולים שקיבלו כימותרפיה נשארו בחיים, לעומת 59% מהחולים בקבוצה שעברה טיפול כירורגי בלבד. עדכון התוצאות במעקב ארוך יותר הראה צמצום הפער בין הזרועות ואיבוד היתרון הסטטיסטי, שנשמר רק אצל חולים עם גידולים הגדולים מ-4 ס"מ.

מחקר אחר של ה-NCIC בחולים עם גידולים בשלבים 1-2, שהשווה טיפול כירורגי בלבד מול טיפול כימי לאחר כירורגיה, הראה יתרון סטטיסטי מובהק בתוחלת החיים אצל החולים שקיבלו טיפול כימי לאחר הניתוח. כ-69% מהחולים שקיבלו כימותרפיה היו בחיים כעבור 5 שנים בהשוואה ל-54% מהחולים שעברו כירורגיה בלבד. אנליזה נפרדת של החולים בשלב 1 הראתה יתרון בתוחלת חיים רק אצל חולים עם גידולים מעל 4 ס"מ, בדומה לתוצאות המחקר של ה-CALGB-8. מחקר נוסף, צרפתי (ANITA), שגייס חולים בשלבים III-IV, הראה יתרון בתוחלת חיים רק אצל חולים עם מחלה בשלבים III-IV.

במטא-אנליזה שהוצגה בכנס ASCO האחרון על ידי Le Pechoux, נבדקו מספר מחקרים רנדומליים שחקרו מתן כימותרפיה לאחר הטיפול הכירורגי בגידולים בשלבים מוקדמים. הודגם יתרון בתוחלת

חיים וירידת סיכון לתמותה מהמחלה (HR) ל-0.88 אצל החולים שקיבלו כימותרפיה לאחר הניתוח, לעומת חולים שעברו ניתוח בלבד. לסיכום חלק זה: לחולים עם מחלה בשלב III-IV במצב תפקודי טוב, יש לתת טיפול כימי אדג'ובנטי לאחר הניתוח. מתן טיפול לאחר ניתוח בשלב 1B עדיין שנוי במחלוקת. אין מספיק מידע במחקרים לגבי הגישה בחולים מבוגרים מעל גיל 75. כיוונים לעתיד: מחקר פרוספקטיבי חדש של ECOG מגייס חולים עם סרטן ריאה בשלבים IIIA-IB bevacizumab לאחר ניתוח לטיפול כימי, בנוסף לטיפול (אווסטין) או לכימותרפיה בלבד.

טיפול במחלה מתקדמת

עם התקדמות ההבנה של תהליכים ביולוגיים בסרטן ריאות, הוכנסו לשימוש בשנים האחרונות טיפולים שמטרתם לפגוע במסלולים הקשורים בהתפתחות התהליך הסרטני. התרופות הביולוגיות הראשונות שאושרו לטיפול בסרטן ריאות מתקדם, שייכות למשפחת

ה-Tyrosine Kinase Inhibitors, ה-Erlotinib וה-Gefitinib. תרופות אלה, גורמות לנטרול של ה-Epidermal Growth Factor Receptor, שלו תפקיד מרכזי בתהליכים חיוניים להישרדות של התא הסרטני.

מחקרים פרוספקטיביים הראו, שתרופות השייכות לקבוצה זו מאריכות את תוחלת החיים של מטופלים ומשפרות את איכות החיים של החולים לאחר כשלון הטיפול הכימיים הסטנדרטיים. אין יתרון בשילובים של טיפולים ביולוגיים אלה עם כימותרפיה.

התגובה לטיפול במעכבי Tyrosine Kinase אינה תלויה בביטוי-יתר של הקולטן, אך לחולים עם מוטציות מסוימות בגנום סיכוי גבוה יותר להגיב לטיפול, מאשר לחולים ללא מוטציות.

תרופה ביולוגית נוספת מעכבת את ההיווצרות של כלי דם חדשים (Neovascularization) על ידי חסימה של גורם הגדילה של האנדוטל (VEGF) עם נוגדן חד שבטי - Bevacizumab (אווסטין).

לאחר הפרסום ב-NEJM (2006) שהראה לראשונה הארכה בתוחלת החיים של חולי סרטן ריאות גרורתי שטופלו בשילוב של שלוש תרופות (כימותרפיה בשילוב עם Bevacizumab), הוצג מחקר שני, אירופאי, שהראה תוצאות דומות עם שילוב של שלוש תרופות, אך במינון מוקטן של Bevacizumab - 7.5 מ"ג לקילוגרם משקל כל 3 שבועות, במקום 15 מ"ג שניתנו במחקר האמריקאי. בעקבות תוצאות אלה, אישר ה-FDA טיפול עם Bevacizumab בקו ראשון למחלה גרורתית.

דור חדש של תרופות המעכבות את תהליך ההיווצרות כלי דם חדשים בגידול וגם חוסמות את הקולטן L-EGF, אשר נכנסו לשלב ניסיוני הן

ה-Sorafenib וה-Sunitinib, שהראו יעילות בחולים עם מחלה עמידה לטיפולם סטנדרטיים. מחקר מעניין מקוריה, הראה שאפשר להתגבר על עמידות למעכב Tyrosine Kinase אחד, Gefitinib, ע"י טיפול במעכב אחר, Erlotinib. כ-10% מהחולים שלא הגיבו ל-Gefitinib הגיבו ל-Erlotinib והשיגו חציון תוחלת חיים מעל 5 חודשים.

הפרדיגמה הישנה

מטא-אנליזה אשר פורסמה ב-JNCI השנה על ידי חוקרים איטלקיים, הוכיחה יתרון בשיעור התגובה לכימותרפיה בשילוב עם ציספלטין בהשוואה לקרבופלטין אצל חולים עם מחלה מתקדמת (שלב IV-III). הסיכוי להגיב לציספלטין היה גבוה ב-37% בהשוואה לקרבופלטין. החוקרים מדגישים, שהיתרון לא הושג במחיר של עלייה בהיענות לתופעות לוואי קשות. מסקנת החוקרים הינה שציספלטין צריכה להיות התרופה המועדפת לשימוש במחלה מוקדמת וגם במחלה מתקדמת.

העתיד כבר כאן

שיטות האבחנה הנוכחיות לא מספיק מדויקות לשם בחירה של טיפול מתאים, קביעת פרוגנוזה מדויקת או הערכת הצורך בטיפול כימי לאחר ניתוח של מחלה מוקדמת. שימוש בטכנולוגיות של Microarray chips מאפשר לגלות קבוצות של גנים שאחראים להתנהגות אלימה יותר של המחלה. שימוש בשיטות כאלה, יאפשר התאמה של הטיפול לכל חולה בהתאם לתכונות הגנטיות הספציפיות של הגידול שלו.

בנוסף, יש התפתחויות בתחום של התאמת הכימותרפיה לחולים ספציפיים על פי ביטוי של אנזימים מסוימים, כגון ביטוי של ERCC1 ותגובה למתן ציספלטין.

סרטן ריאות תאים קטנים

לצערנו, אין חידושים רבים במחלה ה"קטנה" הזו. החידוש החשוב ביותר הוא שיש ירידה משמעותית בהיארעות המחלה בעשורים האחרונים והיא מהווה כיום רק כ-13% מגידולי הריאה.

מחקר של ה-EORTC בדק את ההשפעה של מתן טיפול קרינתי מניעתי למוח לחולים עם מחלה גרורתית, לאחר תגובה לטיפול כימי הראשוני. לאחר שנה, כ-27% מהחולים המוקרנים היו בחיים לעומת 13% מהחולים שלא קיבלו טיפול קרינתי מונע למוח. כיום, מומלץ לתת קרינה מניעתית למוח גם לחולים עם מחלה גרורתית.

ד"ר ארנולדו סיחון, סגן מנהל מכון אונקולוגי, מרכז רפואי אסף הרופא,

יכלדה עם גוש בשד

הגורמים, אופן האבחון וסוג הטיפול בגושים
ושאתות בשד אצל ילדות ונערות

רעות וויזמן, יצחק וויזמן, יצחק ליפשיץ, אריה דורסט

לקיות מלידה

הלקיות יכולה להתבטא ביותר מזוג שדים אחד ב-polythelia, supernumerary breasts, ובמספר רב של פטמות (polythelia).

טבלה מס' 1: סיווג לקיות שד בילדות ונערה מתבגרת

1. מומים מלידה
היעדר
מחבים
2. תיקון של תגובה פיזיולוגית
יתר גידול בילוד
א-תאימות
מיעוט יסודות הרקמה
יתר גידול בתולי
דילדול
זיבת חלב
3. התפתחות מינית טרם זמנה
התבגרות מינית מוקדמת של מבנה הגוף
בגרות מינית מוקדמת מדומה
וסת ראשונה טרם זמנה
4. נגעים דלקתיים
5. גידולים
טבים
ממאירים
6. חוסר התפתחות
זכרות מולדת עקב ריבוי ריקמת יותרת הכליה
לקיות התפתחות של בלוטת המין
תת-התפתחות בלוטות המין, ממקור בלוטת
יותרת המוח
חוסר שדיים
כריתה ניתוחית של הנבט
עיקור עקב קרני X
אנדרוגניות
עיקור ניתוחי
7. נגעים של הפטמה והילת הפטמה
8. נגעים חבלתיים

בילדה ונערה המתבגרת, ניתן לאבחן שינויים ברקמת-השד. בכל בדיקה פיסיקלית אצל הרופא יש לכלול בדיקות שד גם בגילאים הללו. ממצא של גוש בשד בגילאים הללו, מעורר דאגה רבה אצל החולה ואצל משפחתה.

גושים בשדיים אצל הנערה נדירים, יחסית. בדרך כלל הם טבים. פגמים בהתפתחות השד או תהליכים ממאירים נדירים ביותר בשד של הנערה ומקורם יכול להיות ברקמת השד או במשתנית. ההתפתחות התקינה של השד מתחלקת עפ"י Marshall & Tanner¹ לחמישה שלבים:

השלב ה-I – גיל החביון (בטרם התבגרות) (prepubertal stage) – אין התפתחות של רקמת השד מלבד הרמות הפטמה.

השלב ה-II – התפתחות ניצן השד (breast bud) מתחת להילה מורחבת.

השלב ה-III – הגדלה נוספת של השד עם היווצרות צורה של שד בשד קטן במידתו, אך ללא הפרדה של תצורת ההילה.

השלב ה-IV – הגדלה נוספת של הפטמה וההילה ויצירת התבלטות משנית מעל שטח פני השד.

השלב ה-V – שד בשל.

מבחינה מיקרוסקופית, מדובר בהתארכות ובהסתעפות של צינוריות החלב של השד והצטברות שומן ורקמת חיבור בין הצינורות. ברוב הילדות מתחילה התפתחות השד בגילאים 9-13 שנה, בד בבד עם הופעת הווסת או בהקדמה לסימני מין משניים אחרים. במספר ילדות, התפתחות השד יכולה להיות חד-צדדית, כשבחלב המקרים הללו לא נמצאה הפרעה אנדוקרינית. הגדלת השד מציינת רגישות של רקמת השד לרמה תקינה נורמאלית של האסטרוגן שבדם².

Capraro & Dewhurst³ סיווגו את הליקויים בהתפתחות השדיים בתקופת הילדות והתבגרות. מספר הפרעות מובאות בטבלה מס' 1.

בשדיים (amastia או amazia) או בהיעדר בטמות (athelia) החריגות יכולות להיות חד-צדדיות או דו-צדדיות. אם מצויה amastia, קיים עיוות בית החזה באותו צד, כמו: היעדר שרירי החזה, מומים בצלעות או Unilateral thelarche.

אי התפתחות השד

אי התפתחות של השד יכולה להיות במקרים של pituitary hypogonadism, gonadal dysgenesis, untreated adrenal hyperplasia, hermaphroditism. אי ההתפתחות יכולה להיות משנית לטיפול קרינתי במקרים של המאנגיומות, או במקרה של כריתת נבט השד ע"י כירורג שמישש "מסרה" באזור הפטמות (מעשה שלא יעשה!).

עיצוב התגובה הפיסיולוגית

היפרטרופיה נאטולית

בשבע הראשון או השני לחיים מתפתח ניצן השד. במספר מקרים קיימת הגדלה של שד אחד עם הפרשת נוזל בהיר מהפטמה. הפרשה זו נקראת "חלב מכשפות". נפיחות זו אינה תלויה במין הילוד, אלא בפעילות הגירוי ההורמוני שהתבצעה בהיות הילוד ברחם אמו.

כאבי גודש בשד בעת ההתבגרות

בעת התפתחות סימני מין משניים אצל נערות מתבגרות, ייתכנו כאבים באזור ניצני השד. לאחר בדיקה גופנית יש להסביר לערה ולאמה את אופי המימצא, אולם כל טיפול מיותר.

לעיתים, קיימים כאבים מחזוריים המתחילים לפני המחזור החודשי וחולפים לאחריו. השד נעשה תפוח ובבדיקה ידנית ניתן להבחין במבנה קישייר עדין. מצב זה הוא תגובה לתנודות ברמות ההורמונים. הטיפול הוא לבישת חזייה מותאמת ומתן משככי כאבים.

אי-סימטריה

אי-סימטריה יכולה להיווצר במהלך ההתפתחות התקינה של השד. ניצן השד יכול להתפתח בצד אחד לפני התפתחותו בצד השני.

הגדלה בתולית

במצב זה, קיימת במקרים נדירים הגדלה מסיבית של שני השדיים או של שד אחד בתקופת ההתבגרות. האטיולוגיה להגדלה הניכרת של השדיים אינה ידועה. המקרה הראשון של הגדלה בתולית תואר ב-1669. Durston⁴ תיאר אשה בת 23 שנה עם שדיים ענקיים במשקל של 104 פאונדים שגדלו באופן פתאומי. החולה נפטרה בעת ניתוח להקטנת שדיה. בתסמונת זו הגדלת השד היא סימטרית, הפטמה וההילה מתוחות והוורידים השטחיים מורחבים. בבדיקה הורגש גוש עם גבולות בלתי ברורים וקשירות רבות. לעיתים מתלוננות החולות על כאבי גב וכתפיים בשל המשקל הרב של השדיים.

מיקרוסקופית: היפרטרופיה של חומר המשתית עם

ניון כיסתי של הציונות ובצקת אינטרסטיציאלית. הגדלת השדיים יכולה להישאר קבועה אחרי שנה עד שלוש שנים. הגדלה המהירה יכולה להיות לפני תחילת הווסת. לא אובחנה הפרעה הורמונית בפעילות האסטרוגן בחולות אלו.

הטיפול מתבסס על עבודה של Mayl ואח'⁵: עיצוב ניתוחי של השד עם או בלי מניפולציה הורמונית.

גלקטוריה

תופעה זו מוגדרת כהפרשה עצמונית של חומר חלבי מהפטמה. הפרשה זו נובעת מעליה בהפרשת הפרולאקטין מיותרת המוח. רמת הפרולאקטין הגבוהה בדם מעכבת הפרשה פעימתית של הורמון משחרר גונאדוטרופין ובשל כך גורמת להפרעות במחזור החודשי, כמו אל-וסת או מיעוט וסת, הגם שהיפרפרולאקטינמיה יכולה להתבטא רק בגלקטוריה.

הערכת מצבה של האשה עם גלאקטוריה כוללת בדיקה חוזרת של רמת הפרולאקטין בדם ותיפקודי בלוטת התריס. אם קיימת עלייה משמעותית של רמת הפרולאקטין בדם, יש לערוך בדיקת שדות ריאה וטומוגרפיה מחשבית של האוכף התורכי בשאלה של קיום שאת טבה של יותרת המוח ופרולאקטינומה, נדיר יותר: קרניופרינגיאומו. בטיפול בתכשיר ברומוקריפטין רוב הנשים תקבלנה מחזור ביץ תקין.

באבחנה מבדלת, הפרשת פרולאקטין יכולה להיות גבוהה בהפרעות בתיפקוד בלוטת התריס, או עקב שימוש בתכשירים למניעת הריון או בתרופות הרגעה של מערכת העצבים המרכזית.

התפתחות מינית מוקדמת

התפתחות ניכרת של השדיים מתחילה אצל בנות החל מגיל 8 שנים, ולעיתים מהווה את הסימן הראשוני להתפתחות מינית משנית.

קיימות שלוש קבוצות נוספות של צעירות עם התפתחות מוקדמת של השד:

קבוצה ראשונה – Constitutional precocious puberty – מצביעה על התפתחות מינית מלאה: הגדלת השד, תשעורת הקשורה לגדילה מינית, וסת וכו'. לא ידוע על טיפול בנערות אלו.

קבוצה שנייה – התפתחות משנית מוקדמת מדומה (Pseudoprecocious puberty). במקרה זה נוצר אסטרוגן בכמויות עודפות בעטיה של שאת או לאחר מתן אסטרוגן. הטיפול במקרים אלה הוא כריתת השאת או הפסקת מתן אסטרוגן.

קבוצה שלישית – Premature thelarche – הגדלת השדיים ללא התבטאויות אחרות של התפתחות מינית. במקרה דנן אין צורך בטיפול. קיימת הורייט-נגד מוחלטת לביצוע ביופסיה מהשדיים. ב-50% מהמקרים תתרחש תסוגה עצמונית.

אבחנה מבדלת בין הקבוצה הראשונה (Constitutional Precocious puberty) לקבוצה השלישית (Premature thelarche) היא תצורת הגוף. בראשונה קיימת הגדלת ריפודי השומן בגן, הנותנת את צורת

"שעון החול" האופייני לאישה בוגרת, ואילו בקבוצה האחרונה אין צורה זו. בנוסף, בקבוצה הראשונה קיימת בשלות של הפטמה ואילו בקבוצה השלישית הפטמה אינה מתפתח.

Hemangiomas and Lymphangiomas – האבחנה נעשית ע"י בדיקה פיסיקלית או אולטרה סאונד.

נגעים מודלקים ואוטם ממוקם

נגעים מודלקים מתבטאים באודם מקומי של השד, עם היווצרות גוש מוגבל היטב. תופעה זו תוארה בצעירות רבות מתחת לגיל 20. התופעה נראית לעיתים כמו מצב של הריון. אוטם ברקמת השד מתבטא גם הוא בהיווצרות גוש – גם תופעה זו מוכרת בתקופת הריון, בעיקר בשליש האחרון או בתקופת ההנקה.

שלקתה⁶ Newman & Kahn דיווחו על צעירה בת 17 שנה, שלקתה 4 חודשים לאחר הלידה באוטם בפיברואדנומה, שהייתה קיימת בשד, ועברה כריתת הגוש.

נדיר למצוא מורסות בשד אצל נערה מתבגרת. בדיווח מ-**Los Angeles Children's Hospital** אובחנה אצל 1/4 מהחולות מתחת לגיל 18 שנה שטופלו בשל גוש בשד מורסה⁷. שתיים מהן היו בנות 6 ו-7 שנים.

שאתות

קשרים בשד אצל ילדות הם על פי רוב קשרים טבים. ממאירות השד נדירה ביותר.

שאתות טבות

פיברואדנומה היא שאת טבה אצל נערה מתבגרת ומהווה כ-3/4 מכלל השאתות בקבוצת גיל זו. השאת יכולה להיות גוש בודד או רב-מוקדי (25% מהמקרים) או דו-צדדי (25% מהמקרים).

הפיברואדנומה מסווגת היסטולוגית:

Pericanalicular

Juvenile mixed intracanalicular⁸

פיברואדנומה היא בעלת גבולות ברורים ותנועתית בבדיקת השד. היא נוצרת מהתשתית ומהציונות של החלק הרחיקני של מערכת הציונות בשד, ומוצגת בתגובת-יתר מקומית של רקמת השד לרמות אסטרוגן⁹. דווח על תסוגה עצמונית ב-10% מהפיברואדנומות¹⁰.

Naraynsingh ואח'¹¹ עקבו במשך 7 שנים אחר 658 צעירות בנות 13–17 שנה, עם שאתות טבות. השאתות סווגו על ידיהם כדלהלן:

551 – 77.6% פיברואדנומה

130 – 19.8% מחלה פיבר-כיסיתית

14 – 2.1% מורסה

1 – 0.2% נמק שומני

2 – 0.3% שאת עם תאים מגורענים

בסדרה זו לא היתה כל שאת ממאירה. מסקנותיהם: בשאתות שד אצל צעירות יש לעקוב אחר פיברואדנומות במשך כ-5 שנים לפני עריכת ביופסיה. גם Chamadol ואח'¹² דיווחו בסקירה על 123 צעירות עם 128 גושים בשדיים עד גיל 20, את החלוקה הבאה:

מ-Memorial Hospital הצביע על 5.5% של ביופסיות משד הצעירות שבהן נראה נגע זה²⁴. בניגוד לכך, הדיווחים בספרות הם של מקרים בודדים אצל צעירות, כמו הדיווח של Hendrick²⁵ על מקרה אחד של פאפילומה תוך-צינורית מתוך 209 נשים. הנגע הוא טב, והטיפול מתבסס על כריתתה מקומית.

Cystosarcoma phyllodes

נדיר מאד למוצאה בגיל הילדות ובגיל ההתבגרות. השאת מהווה 1% - 2% מכלל השאות בשד אצל הצעירה המתבגרת. הראשון שתאר את התסמונת היה Muller²⁷ ב-1838. מאז, נדרשת האבחנה בין שאת טבה לשאת ממאירה. השאת מצויה בשד אחד או בשני השדיים (ב-25%), ויכולה להגיע לגודל של עד 28 ס"מ. השם והציון הנכלל בשם מטעים, שכן הצורה הבשרית של השאת יצורתה כעלים תוך צינוריים, אינם בעלי אופי ממאיר.

יחד עם זאת, Norris & Taytlor²⁷ היו הראשונים שהשתתפו בקביעת דפוסים היסטולוגיים לאבחנה בין שאתות ממאירות. הסיווג התבסס על Cellular anaplasia, stromal findings, מידת פעילות החלוקה, הסתיידות מוקדית, ואם אמנם קיימת התנהגות ממאירה. בסדרה שלהם, מבין 94 חולות היו רק 3 מתחת לגיל 20 שנה.

Azzopardi²⁸ התייחס להבדלה בין השאתות הממאירות לבין השאתות הטבות על פי 4 מדדים:

1. דחיקת השוליים
2. גידול יתר של רקמת המשתית
3. שלוש או יותר מיטוזות
4. חוסר טיפוסיות תאית

מבין השאתות הטבות, נציין את זו שתוארה ע"י Orenstein וחב'²⁹ וזו שתוארה ע"י המחברים³⁰. Cystosarcoma phyllodes ממאירה נדירה מאד והתנהגותה הביולוגית דומה לסארקומת השד. היא יכולה להכיל יסודות גרמיים, סחוסיים שריריים, סיביים, שומנים או ריריים.

הגורות מתפשטות בדרך המטוגנית. Hoover וחב'³¹ תארו לראשונה ציסטוסרקומה פילוס ממאירה בילדה בת 10 שנפטרה מהמחלה עם גרורות מרחקות והישנות מקומית, לאחר שעברה כריתת שד. עוד מקרה של מוות מציסטוסרקומה פילוס של צעירה בת 15 תואר ע"י Turalba וחב'³².

גם המחברים דיווחו על מקרה מוות מציסטוסרקומה פילוס ממאירה³³. יש הממליצים על כריתה מקומית נרחבת של השאת במקרה של שאת טבה. הישנות מקומית היא בין 7.5%-10%. הטיפול בהישנות מקומית הוא ע"י כריתת שד פשוטה.

במקרה של שאת ממאירה ממליצים על כריתה רדיקלית וכימותרפיה לאחריה³⁴. לגבי טיפול קרינתי קיים ויכוח - יש הטוענים שבציסטוסרקומה פילוס אין כל ערך להקרנה, ואילו אחרים טוענים שהדבר תלוי בגודל השאת.

(cystot montgomery) Netroaereolar cysta בלקצה



סרטן שד ביכלות נדיר ביותר ומהווה פחות ב-1% מכלל סוגי הסרטן ביכלות ופחות מ-0.1% מכלל סרטני השד. ראשוניות ממאירות של השד הן נדירות ביותר מתחת לגיל 17 שנה. למרות נדירותן הן מעוררות עניין רב. משום השוני בהתנהגות הקלינית. חלקן בעלות מהלך קליני טב וחלקן מתפשטות במהירות וגורמות למות החולה

היא פאפילומטוסיס עלומים של השד. היא מאופיינת ע"י פאפילומטוסיס צינורי קשה בבגרות, כפי שראים במחלה פיברוכיסטיתית^{22,23}. הניתמונות היא של גוש יחיד הדומה לפיברואדנומה. פאפילומטוסיס עלומים יכול להתאים לאנאמנה משפחתית של סרטן שד ולחולות נטיה לפתח סרטן שד יותר מאשר לאחרות. Bazzocchi וחב'²² דיווחו על 13 חולות עם פאפילומטוסיס עלומים. 9 חתכי רקמה נבדקו שוב עפ"י המדדים קריאת הקריטריונים של Rosen וחב'²³, יחד עם 4 חולות חדשות נוספות, באפילומטוסיס עלומים.

פאפילומה תוך-צינורית

השאת שכיחה יותר בנשים בגיל פוריות מאוחרת או בתקופת הקמלות, אך מתוארת גם בצעירות. באחרונות הן מרחבות ותופשות את הצעירות ההיקפיים של השד במקרים לא שכיחים מתחת להילה ואז קיימת הפרשה, לעתים דמית, מהפטמה. דו"ח

65.2% - פיברואדנומה, 27.3% - מחלה פיבר-כיסתית, 6.2% - שגשוג עלומי, 3.1% - הרחבת צינוק, 1.5% - אדנומה, 5.1% - שאת פילודית, 0.8% - דלקת כרונית של השד, 0.8% - לייפית, 0.8% - גלאקטוצלה, 0.8% - פאפילומה תוך צינורית, 0.8% - הסנה ליקמית.

Cant וחב'¹³ דיווחו בסקירתם על 321 נשים קיום של: 217 - פיברואדנומה 67.6% - 54 - פיברואדנוסיס 16.8% - 46 - נגעים אחרים, כמו: תהליכים דלקתיים, נמק שומני, כיסות, גלאקטוצלה, ריקמת שומן, אדנומה, שאת פילודית 1.3% - 4 - קרצינומה

שינוי ממאיר בתוך פיברואדנומה נדיר ביותר ודווח על ידי Pick¹⁴. פיברואדנומה בבגרות דומה לזו של המבוגרים, אך צויה גם גדילה מהירה יותר, ללא כאבים. כינו זאת פיברואדנומה תאית של עלומים (Juvenile cellular fibroadenoma).

השאת נראית כריבוי תאים במשתית עם גוש סב-תעלתי ושגשוג אפיתלי. לשאת זו תכונה להופיע בו-זמנית ובמספר מוקדים¹⁵.

פחות מ-5% מהפיברואדנומות הן ענקיות. הגדרתן: שאת מעל 5 ס"מ או במשקל מעל 500 גרם. פיברואדנומה יכולה לתפוס בגיל ההתבגרות חלק גדול מהשד. עד היום תוארו פחות מ-50 שאתות ענקיות^{16,17}.

טיפול

אם נמצא גוש, יש לחכות שניים עד שלושה מחזורים של הוסת כדי לקבוע האם הגוש נעלם או נשאר. מכיוון שפיברואדנומות הן לעתים קרובות מחובות באותו שד⁹ ולאחר כריתה מוקדמת חלה חזרת השאת ב-10% עד 20% מהמנותחות לאחר כ-5 שנים, יש הממליצים על מעקב שמרני קליני וציטולוגי אחר גושים טבים בשד בנשים מתחת לגיל 25 שנה, דעה המקובלת גם על Preece¹⁸. יש הטוענים, שגישה תוקפנית של כריתת השאתות תגרס לניתוחים מרחבים במספר רב של חולות אך Cant וחב'¹³ כתבו כי "מעטים יקבלו זאת".

Bauer וחב'⁹ מציינים, שניתוח בשד אצל נערה מומלץ רק במקרים של אי-סימטריה של שני השדיים עם גדילה קבועה. הכריתה תבוצע רק לאחר התפתחות מלאה של שני השדיים.

הניתוח בפיברואדנומות עלומים הוא גדול וכולל כריתת השאתות וביצוע מאמפולקטיה, לפי הצורך. תוארה חולה אחת שעברה כריתת שד תת-עורית והשתלת תותבת סיליקון בפיברואדנומה ענקית במתבגרת⁹.

פיברואדנומת עלומים שונה מזו של המבוגרת והיא רב-בלוטנית וגדולה יותר. השאת גדלה מהר לאורך מספר חודשים, תוך הרחבת ורידים שיטחיים על פני השד, ומלווה באדום וחום מקומי^{20,21}. ממוגרפיה איננה יעילה בגיל זה, משום שרקמת השדיים צפופה ביותר ומונעת אבחון רדיולוגי נאות.

תסמונת נוספת שתוארה אצל צעירות בשנים האחרונות

חולות...³³ McDivitt-Stewart³⁹ דיווחו על 7 חולות בנות 3 עד 15 שנה, עם 5 שנות היוותרות בחיים כדי 100% של הסוג ההיסטולוגי של סרטן עלומים מפרש. Karl וחב'⁴⁰ תארו ילד בן 3 שנים עם קרצינומת עלומים מפרשה וגוררות לבית השחי, ואספו מהספרות 17 חולות מגיל 3 עד גיל 17 שנים. בכל החולות היתה המסה בשד אי-תיסמונית. ב-8 חולות בוצעה כריתה מקומית וב-2 – כריתת רביע בלבד. 4 עברו כריתת שד פשוטה ואחת קבלה הקתה לבית השחי לאחר ניתוח, אחת עברה כריתת שד רדיקלית מאוייכת ו-3 עברו כריתת שד רדיקלית. ל-2 מתוך ה-8 שעברו ביופסיות כריתה, חלה הישנות מקומית. בממוצע של 6.5 שנים לא אירעה הישנות מקומית, ובממוצע של 6.5 שנים לא אירעו מקרי מוות. המחברים ממליצים על כריתת שד פשוטה עם נטילת דגימה של קשיר למכה מבית השחי.

סרקומות נדירות ביותר בילדות. פייברוסרקומה (Fibrous hristiocyotoma) ממאירה היא העיקרית בסרקומה של השד.

שאתות ממאירות לא ראשוניות של השד

באופן נדיר ביותר, נמצאה גם לימפומה של השד בצעירות מתחת לגיל 20 שנה. מקרה אחד תואר ע"י Dixon וחב'⁴¹ בצעירה בת 17 שנה מתוך 15 חולות עם לימפומה ראשונית של השד. גם המחברים תארו צעירה בת 15 וחצי שנה עם המחלה.³³ בממוגרפיה ניתן לראות את הגוש של הלימפומה כגוש מוגדר היטב עם שוליים מוקפים שכבה דקה חלקה. נדיר מאד למצוא קרצינומה דלקתית של שד אצל צעירות. דווח על צעירה תאילנדית בת 12 שנה עם שאת זו בשד שמאל. החולה קיבלה טיפול הקרתני וכימוותרפיה, שכללה מותן אדריאמיצין וציקלופוספמיד. היא נפטרה כ-8 חודשים לאחר קביעת האבחנה.⁴²

Farrow & Ashikari³⁴ דיווחו על שני מקרים של מעורבות משנית של השד Metastaic embryonal rhabdomyosarcoma. גם המחברים דיווחו על נערה צעירה בת 13 שנה שחלתה במיאלומה נפוצה עם סימנים ראשוניים של המחלה, שהתבטאה בגוש בשד.⁴⁴

מקרים נוספים תוארו גם כגוררה אצל נערות ת-primary hepatocellular carcinoma, Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, neuroblastoma, alveolar rhabdomyosarcoma.

על ההפא המטפל לזכור, כי למרות האפשרות הנדירה ביותר של ממאירות בשד, הרוב המכריע של גושים בשדי צעירות מתגברות הוא טב. העמדה הטיפולית חייבת להיות שמרנית זהירה.

נעות חיומן, יצחק חיומן, מרכז רפואי חורב, חיפה

יצחק ליפשיץ, קופת חולים מאוחדת יחשלים
אריה דורסט, מרכז רפואי ביקור חולים יחשלים

מס'	גיל	תסמונת תיאור ומשך	סימנים מקדימים (גודל גוש)	ממצא היסטולוגי קישריות בית השחי	טיפול	מעקב
1	16	כאבים, הפרשה דמית, מפתמה שמאל, חיוורון, וסת בלתי סדיר	גוש בגודל 15X15X15 ס"מ, גלד	סרטן בלתי ממין קישריות לימפה חיוביות	ביופסיה ניתוחית ע"י חיתוך + הקרנה, טיפול כימי, כריתת שחלות, טיפול הורמוני	6/67 נפטרה ב-25/2/68
2	16		שני גושים בגודל 5 ס"מ, קיבוע של העור	סרטן בלתי ממין 13 קישריות חיוביות	כריתת שד מלאה מאוייכת	22/11/72 נפטרה ב-1/73
3	17	הגדלת שד ימין	גוש בגודל 3X4 ס"מ, גלד	סרקומה כיסיתית דמוית עלה ממאירה	ביופסיה כריתה חלקית ובעקבותיה כריתה נרחבת לאחר שנה אחת	8/82 נפטרה
4	16	הגדלת שד ימין במשך 5 חודשים, התכווצות העור, הפרשה דמית מפיטמת שד ימין	גוש בגודל 3X5X6 ס"מ, רגיש, הגדלת קישריות לימפה משמאל	לימפומה ממאירה	כריתת שד מלאה מאוייכת + הקרנה + טיפול	2/79 נפטרה ב-8/3/82
5	14	כאבים בשד שמאל, חום במשך 3 חודשים, שיתוק עצב הפנים משמאל	גוש בגודל 3X5X6 ס"מ, רגיש, הגדלת קישריות לימפה משמאל	לימפומה ממאירה	ביופסיה ע"י חיתוך + הקרנה וטיפול כימי	1/74 נפטרה ב-10/6/74
6	15	כאבים ונפיחות בשד ימין, כאבים בכתף ימין ולאורך רגל ימין, חום	גוש, רגישות, כתם קפה-בחלב בלחי ימנית	רבדומיסרקומה	ביופסיה ע"י חיתוך + הקרנה + טיפול כימי: 16.1.75, למינקטומיה L5-S2, כריתת השאת	10/74 נפטרה ב-5/3/76
7	15.5	כאבים ונפיחות בשד שמאל	גוש בגודל 7X6X7 ס"מ, רגיש	לימפומת ברקט	ביופסיה ע"י חיתוך + טיפול כימי	12/9/84 נפטרה

טבלה 2. פרטי החולות בסדרה

למות החולה. המחברים תארו 7 צעירות מישראל, בתקופה של כ-22 שנים, מגיל 14 עד 17, שאובחנו כלוקות בסרטן שד מסוגים היסטולוגיים שונים, חלקם ראשוניים וחלקם מישניים (ראה טבלה מס' 2).³³ Pirquet כפי שצוטט ע"י Haagensen³⁵, דיווח שמתוך 247 נשים עם סרטן שד היו רק 78 מתחת לגיל 20 שנה. ³⁶Bassler מצא בסקירת ספרות עולמית, שבכל המאה הנוכחית (עד לסקירתו ב-1978) דווח רק על 67 צעירות עם קרצינומה של השד. Stone ואח'³⁷ דיווחו על צעירה אחת עם קרצינומה של השד מבין 143 צעירות בנות 14 – 20 שנה עם גושים בשדדים. Oberman וחב'³⁸ אספו עד שנת 1972 כ-30 חולות בסרטן השד עד גיל 20. Haagensen³⁵ סקר ב-1955 את הספרות על סרטן השד בצעירות מתחת לגיל 20 שנה ומצא פחות מחצית התריסר חולות בקרצינומה של השד. המחברים תארו 2

האראולה – תתכן בבגרות חסימה של הבלוטה ע"ש מונטגומרי ותיווצר דלקת ב-62% או ציסטה ב-38%. הטיפול הניתן היו אוטוביוטי, עם מעקב קליני. Juvenile papillomatosis – הוא גוש שפיר ממוקם, נצפה אצל נערות בגיל 10. נראה כיבראדונמה. הטיפול היו כריתה מקומית. מקורו בחבלה בשד, בעיקר לאחר פגיעה ישירה בשד, או בשל חגורת בטיחות.

שאתות ממאירות

סרטן שד בילדות נדיר ביותר ומהווה פחות ב-1% מכלל סוגי הסרטן בילדות ופחות מ-0.1% מכלל סרטני השד.³⁴

שאתות ראשוניות ממאירות של השד הן נדירות ביותר מתחת לגיל 17 שנה. למרות נדירותן הן מעוררות עניין רב, משום השוני בהתנהגות הקלינית. חלקן בעלות מהלך קליני טב וחלקן מתפשטות במהירות וגורמות

גליובלסטומה רב-צורתית- עדכונים

הטיפול המשולב ב-GBM והגישות החדשניות לטיפול בהישנות המחלה

ד"ר צהלה צוק-שינא

גליובלסטומה רב-צורתית - GBM (glioblastoma multiforme) - היא גידול המוח הממאיר הראשוני הנפוץ ביותר, אשר מכה בשכיחות של כ-3 מקרים ל-100,000 בשנה. בשנת 2004 אובחנו בישראל 419 חולים עם גידולי מוח ממאירים, מתוכם 173 מקרים של GBM. זהו אינו רק הגידול השכיח ביותר אלא גם האלים ביותר - תוחלת החיים הממוצעת היא כשנה מזמן האבחנה, גם לאחר כריתה אגרסיבית וטיפול קרינתי. תוצאה עגומה זו לא השתפרה באופן משמעותי במשך 25 השנים שחלפו מאז שפורסמו תוצאות ה-Brain Tumor Study Group ב-1978. מחקרים רבים לא הצליחו להראות הארכה בהישרדות הממוצעת לאחר מתן טיפול כימותרפי, אולם התקבל רושם, שאומת בעבודות של מטה-אנליזה, שכ-10% מהחולים חיים פרק זמן ארוך יותר בעקבות טיפולים אלו. נסיונות לזהות מראש את החולים שגיבו טוב יותר לטיפול כימי על בסיס פרמטרים קליניים או פתולוגיים לא צלחו. הטיפול המקובל עד לשנים האחרונות היה כריתה נרחבת ככל שניתן, קרינה חיצונית, ומתן כימותרפיה (או לא) מקבוצת ה-Alkylating agents לאחר מכן.

השינוי המהותי בגישה הטיפולית הופיע בעקבות העבודה שנעשתה באירופה ע"י EORTC בשיתוף עם הקבוצה הקנדית NCIC ובה נמצא, כי מתן של

Temozolomide)

(TMZ) בחפיפה

לטיפול הקרינתי והמשך

בששה מחזורי טיפול

ב-TMZ, משפר הן את

ההשרדות החיצונית והן את

הסיכוי לחיות שנתיים מזמן האבחנה.

פרוטוקול טיפולי זה הפך לטיפול הבחירה

הראשוני ב-GBM.

טיפול משולב

במחקר ה-EORTC/NCIC גויסו 573 מטופלים מ-85 מרכזים במחקר אקראי שלב III, אשר השווה בין חולים שטופלו בקרינה בלבד: 60Gy ב-30 פרקציות, מול חולים שקבלו TMZ במינון של 75 מג/מ²/יום, שבעה ימים בשבוע, בכל תקופת ההקרנות (42-49 ימים) ובהמשך, לאחר הפסקה בת ארבעה שבועות מתום הטיפול המשולב, ששה מחזורי טיפול ב-TMZ במינון יומי של 150-200 מג/מ²/יום למשך חמישה ימים עוקבים, בכל 28

ימים. כל זאת, תוך כדי מעקב קליני והדמייתי רצוף.

תוצאות המחקר הראו יתרון מובהק בקבוצת החולים שקבלו

טיפול משולב עם השרדות חיצונית של 14.6 חודשים לעומת 12.1 בקבוצת הבקורת והשרדות בתום שנתיים של 26.5% לעומת 10.4% בקבוצה שטופלה בקרינה בלבד.

מתילציה של ה-promoter מביאה ל"השתקה" של MGMT, פוגעת ביכולת התא הסרטני לתקן DNA פגום ומשפרת את תוחלת החיים של חולי GBM המקבלים כימותרפיה מקבוצת ה-Alkylating agents.

נבדק הקשר בין מצב השתקת MGMT בגידול להשרדות החולים שגויסו למחקר הנ"ל וקבלו קרינה בלבד או טיפול משולב עם TMZ. מצב המתילציה של MGMT promoter נבדק באמצעות reaction. ב-45% מבין 206 חולים בהם נבדק MGMT promoter נמצאה מתילציה.

ללא קשר לאופן הטיפול, מתילציה הינה פקטור פרוגנוסטי חיובי ($p < 0.001$) במבחן log-rank; 0.32–0.61; confidence interval, 0.45 (hazard ratio). בחולים בהם נמצאה מתילציה בגידול נמצא יתרון ברור באלו שטופלו בקרינה בשילוב עם TMZ, השרדות חציונית של 21.7 חודשים לעומת 15.3 באלו שקבלו קרינה בלבד וההשרדות בתום שנתיים הייתה 46% לעומת 22.7% בהתאמה.

בהעדר מתילציה, ההבדל בין שתי קבוצות המחקר היה קטן ולא מובהק סטטיסטית.

הגישה המקובלת כיום במרבית המרכזים היא מתן משולב של קרינה ו-TMZ כטיפול ראשוני לאחר כירורגיה בחולי GBM. נראה, כי בעתיד הנראה לעין יתקבלו מסקנות ממחקרים נוספים שחלקם בשלבי גיוס חולים מתקדמים, כיצד להתייחס למצב המתילציה, האם לוותר על הטיפול המשולב או אולי להיפך – להעלות את מיון התורפה ולהאריך את משך הטיפול בה, דבר שיכול לכלול את ה-MGMT ולמנוע את תיקון הנזק התאי המוביל לאובדן התא שנעשה על ידי TMZ, כדי לקבל השפעה גדולה יותר על ההשרדות.

לא ניתן להשליך מתוצאות אלו על דרכי הטיפול בגליומות בדרגת ממאירות אחרת, בעיקר Anaplastic Astrocytoma ונדרשים מחקרים כדי לקבוע את הגישה הנכונה.

ספוגיות Gliadel אשר מכילות Carmustine, מושמות במיטת הגידול ומביאות לשחרור איטי של החומר, נמצאות בשימוש בהישנות GBM מאז 1996. בשנת 2003 הורחבה ההתניה לשימוש ב-Gliadel גם לטיפול ראשוני ב-GBM על סמך מחקר רב מרכזי, אקראי, כפול סמיות שבו נבדקו 240 חולים עם גליומה ממאירה (207 מהם עם GBM) אשר נותחו וטופלו אקראית בספוגיות שהכילו Carmustine או פלצבו ובהמשך קרינה כמקובל. הקבוצה שטופלה ב-Gliadel הראתה יתרון קל אך משמעותי סטטיסטית בהשרדות החציונית, 13.9 לעומת 11.6 חודשים. תופעות הלוואי היו דומות בשתי הקבוצות למעט הבדלים בדליפת CSF (5% לעומת 0.8%) וביתר לחץ תוך גולגולתי (9.1% לעומת 1.7%), שניהם לרעת קבוצת ה-Gliadel.

למרות העליה בתוחלת החיים באוכלוסיה ולמרות השכיחות הגבוהה יחסית של GBM באוכלוסיה המבוגרת, הגישה לחולים אלו בקבוצת הגיל של מעל 65 שנים, לא נחקרה כראוי וקיימות גישות שונות אם לטפל באורח שונה בגילאים השונים.

גם הקביעה מהו גיל מבוגר אינה מוסכמת ונעה בד"כ בין 65 ל-70 שנים. נמצא, כי על פי RTOG recursive portioning analysis מרבית החולים המבוגרים נמצאים בקטגוריה 6 עם זמן חציון חיים של 4 חודשים. למרות זאת, במחקר ה-EORTC/NCIC לא נמצא הבדל בין קבוצות הגיל 50–59 לעומת 60–69 באנשים ללא מחלות רקע קשות ובמצב תפקודי תקין.

חוקרים אחרים הציעו מתן פרוטוקולי קרינה מקוצרים בחולים מבוגרים במצב תפקודי ירוד, או מתן TMZ (חמישה ימים עוקבים כל ארבעה שבועות מבלי לתת קרינה לפני כן). לאחרונה פורסם ב-NEJM מחקר שבדק חולים בני למעלה מ-70 עם GBM או Anaplastic Astrocytoma שטופלו אקראית בקרינה במקטעים של 1.8Gy עד למיון כולל של 50Gy עם טיפול תומך, או בטיפול תומך בלבד. מטרת העבודה היו לבדוק את תוחלת החיים, הזמן עד להתקדמות המחלה, הסבילות לקרינה ואיכות חיים. גיוסו 85 חולים מ-10 מרכזים רפואיים שטופלו באחת משתי זרועות הטיפול. המחקר הופסק לאחר אנליזת הביניים הראשונה, אשר הראתה יתרון ברור לקבוצת החולים שטופלה בקרינה בנוסף לטיפול התומך. בסיכום נמצא שההשרדות החציונית בחולים (81 חולים עם GBM בגיל ממוצע של 73; טווח 70 עד 85) הייתה 29.1 שבועות בחולים שקבלו קרינה לעומת 16.9 באלו שקבלו טיפול תומך בלבד. לא נצפו תופעות לוואי חמורות בעקבות הקרינה ולא היה הבדל בין הקבוצות בהערכות הקוגניטיביות ובאיכות החיים.

ישנם כעת מספר מחקרים בשלבי תכנון וגיוס חולים, שינסו למצוא את דרכי הטיפול האופטימליות, פרוטוקולי הקרינה המתאימים ואופן שילוב טיפול כימותרפי בחולים המבוגרים.

הישנות GBM

קיימות שתי גישות חדשניות לטיפול בהישנות GBM. בראשונה, החדרה מקומית של חלבונים ורעלים באמצעות צנתר המונס סטריאוקטטית תוך שימוש ב-CED (Convection-enhanced-delivery) ובשניה, טיפול מונחה ובו מולקולות קטנות מעכבות את מחזור התא עם או בלי שילוב של תרופות ציטוטוקסיות. באמצעות CED ניתן להחדיר תרופות לנפח מוח יחסית גדול ברכוזים אחידים על ידי מיקרו-אינפוזיה בזרימה גבוהה, דבר היוצר מפל לחצים חיובי הדוחף את החומר אל החלל החוץ-תאי. קיימות שתי גישות עקרוניות לטיפול ב-CED, באחת מוחדר הצנתר לאיזור מיטת הגידול לאחר כריתה מקסימלית ובשניה מונס הצנתר ישירות אל הגידול. שיטות אלו מוגבלות לגידולים הניתנים לכריתה מלאה בגישה הראשונה ולגידולים בקוטר של עד 4 ס"מ בשיטה השנייה. בכל מקרה מדובר

בגידולים ממוקמים, קטנים יחסית, סופרה-סנטוריאליים ושאינם חוצים את קו האמצע. החומרים המוחדרים הם בד"כ חלבונים הנקשרים לרצפטורים על פני ממברנת תאי הגליומה הקשורים לטוקסין כלשהו (למשל Diphtheria או Pseudomonas). ההגיון שעומד בבסיס הטיפול ב-CED הוא שזהו טיפול ציטוטוקסי שאינו קשור לתהליכים אפופטוטיים, אינו תלוי במחזוריות התא ואינו יוצר עמידות לטיפול.

העמקת ההבנה בביוולוגיה המולקולרית תורמת להתפתחות גישה טיפולית חדשה. ביטוי יתר או מוטציה ב-Tyrosine kinases נמצא במספר רב של גידולים ותורם להתפתחותם והתפשטותם.

ה-EGFR (Epidermal growth factor receptor) הינו חלק מקבוצת Tyrosine kinases receptor שנקראים Her. אלו הם חלבונים טרנסממברנליים החשובים בתהליכי גדילת התא והתרבותו וכן בהשרדותו, תנועתיותו ועמידותו לטיפול קרינתי וכימי. מעכבי Tyrosine kinases יכולים לכגום בפעילות וגדילת הגידול, בשל תלות תאי הגידול בפעילות המתמשכת של Tyrosine kinase.

EGFR מוגבר או עובר מוטציה במספר רב של גידולי GBM. מנגנון הפעולה שלו לא ברור אך נמצא, כי למרות שכיחותו הרבה רק כ-10%–20% מהחולים מגיבים לטיפול במעכבי EGFR. במחקרים שנסו לבדוק את הקשר בין בטוי ה-EGFR, מוטציות חסר שלו (EGFRvIII) ו-PTEN (Tumor suppressor protein) לבין תגובה לטיפול נבדקו 49 חולים במחקר אחד ו-33 חולים בעבודה אחרת שטופלו במעכבי EGFR. נמצא, כי נוכחות EGFRvIII יחד עם PTEN קשורה באופן מובהק לתגובה קלינית לטיפול. לכן, חסר של PTEN הנצפה בכ-50% ממקרי ה-GBM מביא לעמידות הגידול למעכבי EGFR.

נתונים אלו הובילו לשתי מסקנות עקרוניות הנוגעות לטיפול מונחה. האחת, שמעכב מולקולרי יחיד אינו יכול להיות יעיל בטיפול ב-GBM בשל מנגנוני בקרת תא רבים ומורכבים שבגידול ויש צורך בשילוב של מספר תרופות להשגת יעילות (למשל Avastin+CPT-11). המסקנה השנייה היא שניתן יהיה לחלק את ה-GBM למספר תתי קבוצות ולחזות את סיכויי התגובה לטיפול על פי סימנים מולקולריים.

הטיפול בחולים עם GBM ממשיך להתפתח. המחקר של ה-EORTC/CIC שינה את טיפול הבחירה הראשוני באופן חד. סביר להניח, שכווני הטיפול הבאים יהיו טיפולים מונחים אם באמצעות CED, ואם באמצעות עיכוב מולקולות קטנות. הבנה מולקולרית עמוקה יותר תסייע לסווג הגידולים ולהתאמה מושכלת יותר של הטיפול בחולה הבודד.

ד"ר צהלה צוק-שינא, מרכזת תחום נוירי-אונקולוגי, מחלקה אונקולוגית, הקריה הרפואית לבריאות האדם, רמב"ם, חיפה

שינויי תפיסה בטיפול בליקמיה לימפוציטית כרונית (CLL)

ד"ר רזה וכלמר

התרופות החדשות לטיפול ב-CLL מעוררות תקווה להארכת תוחלת החיים ואף לריפוי המחלה

חולים מבוגרים יותר, כשערך החציון של גיל האבחנה הוא 65 שנה, וכיוון שהשכיחות של הימצאותן של מחלות נוספות עולה עם הגיל, החולים סובלים לעתים קרובות ממחלה נלווית. עלייה במספר ובחומרה של מחלות נלוות, קשורה לתוחלת חיים קצרה יותר אצל חולים הסובלים מ-CLL¹.

טיפול

מבחינה היסטורית, הגישה הטיפולית לחולים הסובלים מ-CLL הייתה להקל עליהם, בניסיון לשפר את התסמינים ולהפחית את עיקר המחלה עם רעילות מינימלית. השגת הפוגה מלאה לא היוותה מטרה ב-CLL. אך טיפול כימי סטנדרטי לא הוביל לריפוי, ואף טיפול לא האריך את תוחלת החיים. הגישה "הישנה" התבססה על טיפול בגורמי אלקילציה (Alkylating agents), לבד, או בשילוב עם תרופות אחרות. תוצאות טיפול בכלוראמבוציל (CHLB: leukan) שהיה גורם האלקילציה הנפוץ ביותר בשימוש היו לרוב השגה של הפוגה חלקית, כשהשגת הפוגה מלאה מהמחלה היו נדירות. הגישה "המודרנית" כיום מבוססת על הנחת היסוד כי חולים המשיגים תגובה מלאה (CR) יחיו קרוב לוודאי זמן ארוך יותר עם מרווחים גדולים יותר בהם המחלה אינה מתקדמת. מטרות הטיפול החדשים הן להגדיל את שיעור ההפוגות המלאות ולהאריך את משך ההפוגות, בתקווה להארכת תוחלת החיים.

אנלוגים של פורין

אנלוגים של פורין (Purine analogues), תרופות המעכבות סינתזה של DNA, הפכו זמינות לשימוש לראשונה בשנות ה-80, והם יעילים ביותר בטיפול ב-CLL. קבוצה זו של תרופות כוללת את פלודריבין (Fludara), קלאדריבין (Leustatin), פנטוסטטין (Nipent) וחומר חדש בשם קלופריבין (clofarabine). פלודריבין היא התרופה שנוקרה במידה הנרחבת ביותר

יותר של המחלה לתקופות זמן קצרות יותר בהן המחלה אינה מתקדמת ואפילו לתוחלת החיים הכוללת, כוללים: הימצאות של גרעות (deletions) או שינויים (מוטציות) בכרומוזום 11 (11q22.3) או בכרומוזום 17 (17p13), חוסר במוטציות סומטיות (גופניות) בביטוי הגנים של אימונוגלובלין מסוג V_H (שלא עברו מוטציה), ביטוי של V₃₋₂₁, ביטוי של ZAP-70 ציטופלסמי, זמן הכפלה קצר של לימפוציטים (>12 חודשים), רמות סחם גבוהות של מיקרוגלובלין מסוג β2 טימידין קינאז, רמות CD23 מסוי, וביטוי מוגבר על פני התא של CD38¹. נראה, כי החשוב ביותר מבין המנבאים הפרוגנוסטיים הוא התפתחותם או הימצאותם של ליקויים בכרומוזום 17p13 (האיזור בו נמצא הגן ל-p53) ו-11q22.3 (האזור בו נמצא הגן ל-ATM) אשר מזהה חולים שסביר כי מחלתם תתקדם במהירות, מחלה עמידה לטיפול ותוחלת חיים כוללת קצרה יותר.

לסמנים הביולוגיים המזכירים לעיל, יש פוטנציאל לשרת ככלי עזר בקבלת ההחלטות לטיפול, התחלת הטיפול במקרים אינדיבידואליים ובחירת הטיפול המתאים, עם דגש מיוחד על חולים העשויים להראות עמידות לתרופה או רגישות לתרופות מיוחדות.

מתי והאם לטפל

השאלה המרכזית ב-CLL היא מתי והאם לטפל. הטיפול מבוסס על רמת הפעילות של המחלה ורמת הסיכון לחולה. אין לטפל בשלבים מוקדמים ללא תסמינים של המחלה. יש לשקול טיפול עבור חולים הנמצאים בשלב מתקדם של המחלה, חולים עם תסמינים, או כאלה עם התקדמות מהירה של המחלה בשלבים מוקדמים. לפני שמחליטים על הטיפול, חשוב לקחת בחשבון את מצבו הרפואי הכללי של החולה, כולל מחלות רקע נוספות אשר עלולות להשפיע על תוצאות הטיפול². CLL מאובחנת בצורה אופיינית אצל

ליקמיה לימפוציטית כרונית (CLL) (Chronic Lymphocytic Leukemia), שגשוג שבטי של לימפוציטים בוגרים מסוג B, מהווה את סוג הליקמיה הנפוץ ביותר בעולם המערבי. לרוב החולים אין תסמינים בזמן האבחון. התסמינים מתגלים במהלך בדיקות דם שגרתיות, ולרוב בשלבים מוקדמים של המחלה. מסלול ההתקדמות הקליני של המחלה משתנה: חלק מהחולים נשארים במצב יציב שאינו דורש טיפול במשך שנים רבות, אחרים מראים התקדמות מהירה של השלב המוקדם של המחלה, בזמן שאחרים מאובחנים בשלב מחלה מתקדם. בקטגוריות האחרונות, תוחלת החיים של החולים היא קצרה יותר. השיטות הקלאסיות לאבחון השלבים הקליניים של המחלה של Rai (באמצעות הבריות) ושל Binet (באירופה) מבוססות על הימצאות של לימפוציטוזיס, לימפאדנופתיה, טחול מוגדל, ובשלבים מתקדמים יותר אנמיה ו/או טרומבוציטופניה. השלבים הקליניים מהווים את הבסיס לקביעת הפרוגנוזה בחולי CLL.

חציון תוחלת החיים של חולים הנמצאים בשלב סיכון נמוך של המחלה (שלב 0 לפי Rai ושלב A לפי Binet) קרוב ל-15 שנה. עבור חולים הנמצאים בסיכון ביניים (שלב I/II לפי Rai, שלב B לפי Binet), החציון הוא 7-5 שנים, בעוד שלרוב החולים הנמצאים בסיכון גבוה של המחלה (שלב III/IV לפי Rai, שלב C לפי Binet), תוחלת חיים של פחות מ-3-4 שנים. למרות העובדה שלשלבים הקליניים ניתן תוקף במחקרים רבים, הם אינם לוקחים בחשבון גורמים חשובים אחרים כגון הביולוגיה של הגידול ורגישות המחלה לטיפול, ואינם יכולים לנבא אצל מי מהחולים המחלה תתקדם ואצל מי מהם תהיה מחלה אינדולנטית.

גורמים ביולוגיים שאינם תלויים בשלבים הקליניים של המחלה, המוכרים כעת כקשורים לצורות אגרסיביות

כטיפול ב-CLL והיא זמינה בצורה של טבליות או בעירי תוך-וירי. לטיפול בפלודרין שיעורי תגובה ומשכי הפוגה טובים יותר מאשר גורמי אלקילציה⁴⁻². מעל ל-50% מהחולים העמידים לטיפול סטנדרטי מגיבים לפלודרין, ובשילוב עם ציקלופוספאמיד (FC) הטיפול פעיל יותר מטיפול בפלודרין לבד³⁻⁵.

המחקר MRC LRF CLL4 של קבוצת המחקר הבריטית⁶ שבו גויסו 777 מאובחני CLL חדשים שנחלקו באקראי לטיפול בכלוראמבוציל לבד, פלודרין לבד או שילוב של פלודרין עם ציקלופוספאמיד (FC) הראה, כי משלב הטיפול FC יעיל יותר מבחינת השגת שיעורי הפוגה המלאה (CR) והישרדות ללא התקדמות של המחלה (PFS)⁶. תוצאות דומות נצפו במחקרים אחרים⁷⁻⁴.

בקבוצת תוצאות מעודדות אלה, משלב FC הוצע כטיפול הבחירה ב-CLL. לריטוקסימב (Mabthera), נוגדן חד-שבטי המכוון לאנטיגן CD20 על תאי B, פעילות מוגבלת ב-CLL במינונים סטנדרטיים, אך יש לו אפקט סינרגיסטי עם FC. ריטוקסימב בשילוב עם FC (FCR) במחקר חד-זרועי פאזה II כטיפול התחלתי ב-224 חולי CLL מתקדמת או במצב הולך ומחמיר, השיג שיעור הפוגה מלאה (CR) של 70%⁸.

ניסוי קליני גדול, פאזה III, שמשווה FC לעומת FCR מתקיים בימים אלה באיחופה. בהקשר של השגת הפוגה מלאה, ישנה התקדמות ניכרת מאז שנות ה-70, כשהפוגה מלאה של כ-5% הושגה עם כלוראמבוציל, דרך שנות ה-80 כשפלודרין השיג בערך 25% שיעורי תגובה מלאה, לשנות ה-90 בהן הגיעו ל-40% שיעורי תגובה מלאה עם FC והעשור הנוכחי, המראה כנראה תוצאות טובות יותר עם משלב FCR.

מחלה שאריתית MRD (Minimal Residual Disease)

האם מספיק להשיג הפוגה מלאה? ההגדרה של המכון האמריקאי הלאומי לסרטן (NCI: National Cancer Institute, NIH, USA) להפוגה מלאה דורשת כי החולה יהיה ללא תסמינים, לא תהיה כל עדות למחלה, ספירת דם תקינה וללא צברים לימפואידיים במח העצמות-אבל מרשה נוכחות של עד 30% מהתאים המגורענים במח העצמות שהיו לימפוציטים⁹. במילים אחרות, על פי קריטריונים אלה, השגת הפוגה מלאה אינה דורשת סילוק מוחלט של המחלה.

בחולים המוגדרים ככאלה שהשיגו הפוגה מלאה על פי הקריטריונים של ה-NCI, עלול להישאר עדיין מספר משמעותי של תאי CLL. אוכלוסייה זו של תאים, או מה שמוגדר כמחלה שאריתית מינימאלית (Minimal Residual Disease), יכולה להתגלות על ידי שימוש בסורק תאים (Flow cytometer), או שיטות מולקולריות תוך שימוש ב-PCR לאלל ספציפי (Allele specific PCR). נוכחות של מחלה שאריתית מינימאלית תוביל באופן בלתי נמנע להישנות המחלה. מבחינה זו, הסרה של שאריתיות המחלה ממח העצמות תואמת באופן ישיר לשיפור בהישרדות¹⁰ ועשויה להוביל לריפוי אפשרי של CLL.

בעקבות טיפול כימי להישנות המחלה, הפגות

ממושכות מושגות רק בחולים שהשיגו MRD שלילי. לאחרונה, ישנו שימוש גובר ב-MRD כנקודת סיום (End point) של מחקרים טיפוליים וכעת, מספר מחקרים משתמשים בהערכת MRD בכדי להגדיר את משך הטיפול¹¹. טיפול סטנדרטי בגורמי אלקילציה אינו מסלק MRD, בעוד שבטיפול במשלבי פלודרין ניתן להשיג MRD שלילי אצל 28% מהחולים המטופלים במשלב FCM (פלודרין, ציקלופוספאמיד ומיטוקסנטרון) ו-40% מהחולים המטופלים במשלב FCR (פלודרין, ציקלופוספאמיד וריטוקסימב).

עמידות לפלודרין

חולים העמידים לפלודרין מהווים בעיה טיפולית. זוהי קבוצת חולי CLL שעברו טיפולים קודמים רבים, במיוחד חולים עם גרעות של 17p13 (הגן ל-p53) או 11q22.3 (הגן ל-ATM). חריגות גנטיות אלה קשורות לעמידות לטיפול בגורמי אלקילציה, פלודרין, וריטוקסימב (Mabthera), ולחולים אלה שיעורי תגובה נמוכים יותר ותקופות קצרות יותר של חיים ללא התקדמות של המחלה. לחולי CLL עם גרעות של p53 ישנה הפרוגנוזה הגרועה ביותר עם חציון הישרדות של פחות מ-12 חודשים. בעוד שבזמן אבחון המחלה היארעות הגרעות של p53 היא נמוכה, עם התקדמות המחלה ישנה עלייה בהיארעות כשניתן למצוא אותה אצל עד כ-30% מהחולים.

ישנו צורך בטיפולים אחרים שיפעלו דרך מסלולים אלטרנטיביים. טיפולים מסוג זה כוללים מינון גבוה של מתילפרידיניזולון (methylprednisolone), אלמטוזומב (MabCampath), השתלת תאי אב מתורם זר ותרחפות ניסיוניות (לדוגמה לנלידומיד (Lenalidomide), פלבופרידול (flavopridol) ואחרים.

אלמטוזומב (MabCampath)

אחת התרחפות החשובות ביותר במובן זה הוא הנוגדן אלמטוזומב, שהוא נוגדן חד-שבטי ממקור אנושי המכוון כנגד האנטיגן CD52 המבוטא על לימפוציטים רגילים וממאירים. אלמטוזומב אושר על ידי מינהל המזון והתרחפות האמריקאי (FDA) בהתבסס על מחקר ציר (pivotal trial) שהוכיח פעילות של תרופה זו כגורם בודד בחולי CLL עם מחלה עמידה לפלודרין¹². מחקרים אחרים אישרו גם הם את פעילותו של אלמטוזומב בחולי CLL שטופלו בעבר. נוגדן זה, שמסלק באופן יעיל תאי ליקמיה מהדם הפריפרי וממח העצם, יכול לסלק גם מחלה שאריתית (MRD).

אלמטוזומב יעיל בחולים עם מחלה עמידה לפלודרין ויכול לסלק תאים חסרי פעילות של p53^{13,14}, אבל יעיל פחות במחלה צוברת (קישריות לימפה הגדולות מ-5 ס"מ). הרעילות העיקריות קשורות לעירוי וכללות ציטופניה חיהומים מזדמנים (אופורטוניסטיים), במיוחד ריאקטיביזציה של CMV.

לאחרונה, דווחו תוצאות של מחקר רב-לאומי, אקראי, פאזה III המשווה טיפול קו ראשון עם אלמטוזומב מול טיפול הבחירה כלוראמבוציל (CAM307)¹⁵. למחקר זה גויסו 297 חולים שלא טופלו בעבר, כולל חולי CLL עם מחלה מתקדמת וחולים עם ליקוויים גנטיים.

שיעור ההפוגה המלאה בקרב הקבוצה שטפלה באלמטוזומב בלבד היה 24% (26% מהם השיגו MRD שלילי) לעומת שיעור הפוגה מלאה של 2% בחולים שטופלו בכלוראמבוציל (איש מהם לא השיג MRD שלילי). לחולים שטופלו באלמטוזומב היו תקופות ארוכות יותר של חיים ללא התקדמות של המחלה ותקופות ללא צורך בטיפול - אפילו בחולים עם ליקוויים ציטוגנטיים. רמת הרעילות הייתה דומה בשתי הקבוצות למעט ריאקטיביזציה של CMV, ללא שיעור תמותה נוסף באף אחד מהטיפולים. מחקרים הנערכים בימים אלה בוחנים את השימוש באלמטוזומב כטיפול חיזוק (Consolidation) במטרה לסלק MRD, בזמן שמחקרים אחרים בודקים שינויים במינון ובמספר המנות הניתנות במטרה להוריד את רעילות הטיפול תוך כדי שמירה על היעילות. יתרה מזו, משלבי טיפול נוספים בהן משולב הנוגדן ביחד עם תרחפות אחרות כגון פלודרין, ציקלופוספאמיד, ריטוקסימב, דקסמטזון, אוקסליפלטין, ציטרבין ואחרים נמצאים אף הם תחת מחקר.

תרופות חדשות

במבט לעתיד, נבדקת יעילותן של מספר תרופות חדשות ומגוונות כטיפול ב-CLL, כולל פלבופרידול (Flavopridol) המעכב חלבונים הקשורים למחזור החיים של התא, לנלידומיד (Revlimid), אנלוג של תלדומיד עם יכולת אימונומודולרית ותכונות אנטי-אנגיוגניות, אובלימרסן (Oblimersen) אוליגוןוקלאוטיד המכוון כנגד הגן bcl-2, נוגדן חד-שבטי המכוון כנגד CD23 (Lumiliximab), נוגדן חד-שבטי המכוון כנגד CD40 (CHIR-12.12), אסטרטגיות חיסוניות, קלופריין, דור שני של אנלוגים לפורינים המשלב את התכונות הרצויות של פלודרין וקלדריבין וכן השתלת של תאי אב מדם הקפי.

שני אנלוגים לפורינים, קלדריבין ופנטוסטטין עוברים כעת התערורות מחודשות בטיפול ב-CLL עם תוצאות מבטיחות מאוד (מקור).

לסיכום: הטיפול ב-CLL במהלך העשורים האחרונים התפתח מטיפול שמרני שמטרתו להקל על החולים עם תקווה מועטה להשגת הפוגה מלאה, לטיפול השואף לסלק את המחלה, להאריך את ההישרדות, ובסופו של דבר לריפוי המחלה. שיפור דרכי האבחון וזיהוי סמנים ביולוגיים תרמו רבות ליכולתנו לנבא אצל מי מבין החולים המחלה תתקדם ולא תגיב לטיפול, תוך תקווה, כי כל זה עשוי להוביל לבחירת טיפול אינדיבידואלי יותר בעתיד. מחקר בסיסי מתמשך בתחום הגנטי/מולקולרי של CLL, יוביל אף הוא, ללא ספק, לטיפול טוב, סלקטיבי וממוקד יותר.

ד"ר רוזה רוכלמן, מחלקה המטולוגית, מרכז רפואי שערי צדק, ירושלים

הכתבת מודה לפרופ' אהרון פוליאק, עבור ייעוץ ועריכה רבי ערך

הרשימה הביבליוגרפית שמורה במערכת

"לגל העלייה מרוסיה היתה השפעה רבה מאוד על התפתחות המכון – הרבה מאוד מן העולים נקלטו באזור הדרום, והדבר הביא לעלייה במספר החולים שהופנו אלינו", מספר פרופ' אריעז.

מבנה המכון וצוותו

השירות האונקולוגי למבוגרים ב"סורוקה" מורכב מארבע יחידות: מרפאה אונקולוגית, כולל מרפאה אונקולוגית רב-תחומית, בה מתקיימים דיונים מקצועיים רב-תחומיים (Tumor-Boards) ובמסגרתם מציגים מומחים ממחלקות ביה"ח השונות (כיורגיות וכד') את המקרים החריגים התערבות רב-מקצועית; מרפאות מעקב גדולה, אליה מגיעים כ-15,000 מטופלים בשנה; מערכת של אשפוז יום, המטפלת בכ-60 מטופלים ליום; שירות הוספיס בתוך המכון, בניהול של חפא הוספיס המתמחה בטיפול פליאטיבי בקהילה; יחידת קרינה, בה מטופלים כ-100 חולים ביום, בשני מאיצים; מחלקת אשפוז, של כ-25 מיטות, בה מטופלים גם בחולים לצרכי כימותרפיה וגם בחולי רדיותרפיה, המגיעים מרחוק, או כאלה שצריכים טיפול קרינתי במסגרת אשפוז. כמו כן, ניתן במכון האונקולוגי שירות של ברכתרפיה, בעיקר לגידולים גינקולוגיים. במכון 19 חפאים, מהם 13 חפאים מומחים ו-6

מודעות הולכת וגדלה בקרב אוכלוסיות אלה לצורך בקבלת שירותי רפואה, הוא אומר.

היסטוריה

עד אמצע שנות ה-80 היה שירות אונקולוגי מוגבל ביותר ב"סורוקה", במסגרתו פעלו שני אונקולוגים מומחים ומספר קטן של מתמחים. חולים, אשר נדרשו לעבור טיפול קרינתי, הופנו לבתי חולים במרכז הארץ. היועץ האונקולוגי הראשון של בית החולים, היה ד"ר חיים בירן.

כך היה המצב, עד אשר בשנת 1986 הגיע לבאר שבע פרופ' יורם כהן, אשר ייסד את המכון האונקולוגי במתכונתו בה הוא קיים כיום. עם הקמת המכון החדש, נרכש והוקם המאיץ הקוון הראשון בנגב. מאיץ נוסף נרכש בשנת 1996 ומאיץ שלישי ב-2004 (בשנה שעברה פורק המאיץ הראשון, עקב 'גילו' המתקדם).

פרופ' כהן שימש כמנהל המכון עד שנת 2002 וכיום הוא משמש כיו"ר האיגוד לאונקולוגיה, וכפרופ' אמריטוס של אוניברסיטת בן-גוריון.

בשנת 2004 נכנס לשימוש במכון רובוט חדש לטיפול בברכתרפיה ובמהלך השנתיים האחרונות הוכנסו לשימוש תוכנה לתכנון טיפול קרינתי ולבקרת טיפול קרינתי – במהדורה חדשה ומתקדמת, המאפשרת פגיעה מינימלית בתאים הבריאים.

העובדה שהמכון האונקולוגי במרכז הרפואי אוניברסיטאי "סורוקה" מהווה מרכז ייחודי המספק שירותים אונקולוגיים מקיפים לכל אזור הדרום, לא היתה קיימת לפני כשני עשורים.

המכון מהווה את מרכז הסרטן העיקרי בדרום הארץ ואחראי על מתן שירות אונקולוגי כוללני לחולים תושבי הנגב. מדי שנה, מטופלים במכון כ-1,250 חולים חדשים.

"אנו נותנים שירות לכל יישובי הדרום, כולל תושבי הפריפריה, אשר פעמים רבות מתקשים להסתדר עם התחבורה הקיימת לרשותם. לכן, במקרים שלחולה אין אפשרות לסעוד ולחזור באותו היום, אנו מאשפזים חולים לצרכי טיפול – קרינתי או כימותרפי, כאשר יש צורך לקיימו במשך מספר ימים בריכוז", אומר פרופ' שמואל אריעז, מנהל המכון האונקולוגי.

לדבריו, על אף העובדה שבאזור הנגב ישנה אוכלוסייה בדואית רבה, במכון מתקבלים מעט בדואים יחסית: "הסיבה היא שהתחלואה של סרטן בקרב אוכלוסייה זו היא יחסית נמוכה, זאת מכמה סיבות. ראשית, ידוע כי באוכלוסייה הערבית ישנה פחות תחלואת סרטן. שנית, המדובר באוכלוסייה צעירה יחסית, עם הרבה ילדים, וידוע ששיעור הסרטן קשור באופן ישיר לגיל. לגיל אנחנו איננו סבורים שהסיבה למיעוט בדואים אצלנו היא שהם אינם מגיעים לקבל אבחון וטיפול, מכיוון שהיום קיימת

רפואה, מחקר, הוראה

**שיתוף הפעולה ההדוק
בין המכון האונקולוגי
במרכז הרפואי
"סורוקה" ואוניברסיטת
בן גוריון הסמוכה,
מאפשר לחפאים
ולמחקר לכרוך**

שירה נהיר אייזן



צוות המכון האונקולוגי



המאיץ הקוון

מתמחים בשלבים שונים של התמחות, לצד מערך שלם של צוות מטפל. בין הרופאים הבכירים: ד"ר דימיטרי בוביל, המציג כעת בהכנות לקראת נסיעה להשתלמות בארה"ב, במעבדות חברת פייר – מלגה בה זכה לאחרונה מטעם האיגוד לאונקולוגיה וחברת פייר. ד"ר בוביל מתכנן לחקור שילוב של כימותרפיה עם מעכבי האנזים טירזין קינאז – תחום, שחקר עד כה ב"סורוקה". עם שובו, מתכנן ד"ר בוביל להמשיך את המחקר מטעם מלגה מקרן "בת שבע", שקיבל ל-3 שנים.

רופא בכיר נוסף, ד"ר קונסטנטין לבתקוב, חזר לאחרונה מהשתלמות ב-Royal Marsden Hospital שבלונדון, והוא מרכז היום את תחום הטיפול הקריני בתרטן הריאה – נושא בו השתלם במהלך שהותו שם.

ד"ר דוד גפן, מהרופאים המייסדים של המכון, הגיע ל"סורוקה" מארה"ב (שם עבר הכשרה ב-NIH) בשנת 1986 והוא מרכז במכון את תחום סרטן השד, במקביל להפעלת מספר רב של מחקרים קליניים; ד"ר מרגריטה טוקר, רופאה פנימאית עם מומחיות באונקולוגיה, היא האחראית על מחלקת האשפוז והמרכזת את תחום סרטן הקיבה במכון; ד"ר סופי מן וד"ר אלכסנדר גלחמן, מרכזים את תחום גידול דרכ העיכול; ד"ר ילילה דודניק מרכזת את תחום סרטן הריאה במכון.

נושא ייחודי נוסף, אותו מרכז ד"ר ליאוניד בוגומולני, הוא פיתוח הגליון האלקטרוני, המשמש למעקב אחר הטיפול הרפואי הניתן לחולה.

תוכנית מעקב לשיפור הטיפול הרפואי

"מדובר בגליון אלקטרוני לחולה האונקולוגי, המלווה אותו מהרגע שהוא דורך לראשונה במכון, לכל אורך הטיפולים ולאחר מכן במסגרת המעקב. אנו נכנסים לעידן חדש, שבמסגרתו לא מדקדק עוד לגליונות נייר וכל המידע מוקלד ומקודד במחשב. כל שנדרש הוא הקלדת מספר ת", על מנת לצפות בכל המידע המאוחסן במחשב", מספר רופא ארעד. לדבריו, בתי-חולים נוספים בארץ הביעו עניין בתוכנה, שפותחה יחד עם בית התוכנה "אלעד". "התוכנה מופעלת במכון מזה כארבעה חודשים ובעת אנו מצויים בשלב השיפורים והשדרוגים. המיוחד במערכת הזו, הוא שהיא עוקבת – בכל אחד מהשלבים – אחר המקומות 'הפיזיים' שהחולה עובר במכון. כל אחד מבטלי המקצוע שבמכון שלנו, המטפל בצורה זו או אחרת בחולה, יכול לפתוח את הגליון ולהוסיף נתונים, או לעיין בנתונים שאחרים רשמו", מוסיף רופא ארעד. עוד מאפשרת המערכת הכנסת פרטוקולים טיפוליים וכיום מחזים אליה למעלה מ-200 משלבי טיפול, הנמצאים בשימוש.

מחקרים ייחודיים: סרטן ורפואת סרטן בבדואיות

המכון האונקולוגי ב"סורוקה" שותף בפרטוקולים מחקריים במספר סוגי סרטן ומחזיק שירות מחקרי ואחות מתאמת מחקרים, לצורך כך.

"יש לנו כ-25 מחקרים קליניים שמתנהלים בו-זמנית ומספר פרטוקולים מחקריים עצמאיים, שאינם קשורים לחברות תרופות", אומר רופא ארעד. "הנושא העיקרי בו עוסקת מעבדת המחקר שלנו, הוא מנגנונים הקושרים את נגיף החצבת לסרטן. זאת, עקב העובדה שבמספר ממאירויות – בלמעלה מחצי מהחולים – מצאנו את נגיף החצבת בתאים הממאירים".

מדוע הנושא רלוונטי כיום?

"יתכן שהימצאות הנגיף במספר גידולים, יכולה לתמוך באטיולוגיה חדשה ובלתי מוכרת של אותם גידולים". מחקר מעניין נוסף בו הוחל לאחרונה במכון האונקולוגי, הוא מחקר של סרטן השד בשנים בדואיות מאזור הנגב. "למרות העובדה שצוינה לעיל, אודות מיעוט מקרי הסרטן בקרב אוכלוסייה זו, עדיין מעניין למפות מומים גנטיים במשפחות בדואיות, גם בגלל נשואי קרובים המאפשרים לזהות יותר קלות גנים מיוחדים שקיימים דווקא באוכלוסייה זו", אומר רופא ארעד ומוסיף כי קיימים דווקא לא מעט מחקרים וממצאים חשובים באוכלוסייה זו, אך אלה קשורים בעיקר לבעיות גנטיות אצל ילדים. "יש היום מדרך בעולם לזהות גנים האחראים לסרטן השד והדרך הטובה ביותר לזהותם היא באמצעות מחקר משפחות. אם קיימים גנים נוספים לאלו הידועים כיום, זוהי הדרך למצוא אותם, שכן באוכלוסיות אחרות הם נמלים בתוך האוכלוסייה וקשה יותר לזהות אותם". המחקר נמצא בשלבי ביצוע ועדיין אין תוצאות שניתן להציגן.

הקשר עם האוניברסיטה

המכון האונקולוגי שב"סורוקה", כמו גם שאר מחלקות ויחידות ביה"ח, מצוי בקשר טוב עם הפקולטה לרפואה שבאוניברסיטת בן-גוריון. מיקומה של הפקולטה בסמוך למתחם ביה"ח, בהחלט מסייע לשיתוף הפעולה.

"אנו מקיימים קשר מצוין עם מעבדות מחקר של הפקולטה לרפואה באוניברסיטה, כאשר כל רופא אצלנו מחובר למעבדת מחקר כלשהי שם ומשתתף – בין אם באופן פעיל ובין אם כשותף – במחקרים מעבדתיים, כאשר הכוונה היא לחזור נושא מחקר מעבדתיים בעלי יישום קליני. למשל, רופא יעקב גופס מצוות המכון שלנו, הנמנה גם על צוות האוניברסיטה, חוקר במעבדה שלנו בפקולטה לרפואה, צמחי מדבר והשפעתם על גידולים ממאירים. הוא מנסה למצוא חומרים מצמחי מדבר ולבדוק את השפעתם על גידולים, כאשר נושא המחקר העיקרי הוא מלנומה. במסגרת המחקר, מתבצע מיצוי החומר מהעלים, הדגרתו בתרביות רקמה, בדיקה להשפעה מעכבת ובחינה לאיזה מרכיב יש השפעה. עד כה, נוסתה השיטה על עשדות צמחים. המחקר נמצא ברמה המעבדתית ביותר.

דוגמה נוספת לשיתוף פעולה עם האוניברסיטה, היא מחקרה של ד"ר אולגה בלושיצקי. ד"ר בלושיצקי סיימה את עבודת מחקרה שלה בשנה שעברה וכבר פרסמה את עבודתה, שבדקה את ההשפעה של שני תכשירים נסיוניים – ויטמין D ו-Cetuximab – בסרטן הערמונית העמיד לטיפול הורמוני. העובדה פורסמה

לפני מספר חודשים בעיתון "In Vivo" ובעת ממוסרה הדוקטור את המחקר בשילוב של אותן תרופות יחד עם קרינה, כך שכיוון המחקר הוא יישום חדש בתחום הרדיוביולוגיה של סרטן הערמונית. ד"ר קרן רובינב, רופאה מתמחה אחרת, מפתחת היום שיטה לבדיקת פעילות של אנזים TOPOISOMERASE-2 בסרטן השד. כוונת המחקר היא לבדוק תגובה לטיפול בתכשיר הכימי אדריאמיצין, על-סמך רמת הפעילות של האנזים, מספר רופא ארעד.

"ככלל", הוא אומר, "קיימת אצלנו פעילות הוראה מאד ענפה, עם תוכנית מעניינת של הוראת אונקולוגיה לסטודנטים לרפואה של אוניברסיטת בן גוריון. כבר בשנה השנייה של הלימודים, נחשפים הסטודנטים לשבוע קליני באונקולוגיה. הם מכירים את הנושא כשהם לומדים על הסרטן במסגרת מדעי היסוד.

בשנה השלישית ללימודים אנו מעבירים קורס במסגרת לימודי המערכות – אודות מערכת מחלות גידוליות. בשנה החמישית מגיעים אלינו סטודנטים למשך כשבועיים, לשם חשיפה קלינית במכון ובמחלקה. השנה, אפילו נבחרו כמחלקת הוראה מצטיינת מתוך מחלקות ביה"ח, בדיוק שערך הסטודנטים עצמם".

עם זאת, רופא ארעד מצר על כך ש"בבית החולים שלנו מייצרים רופאים, אך רובם נמשכים למרכז הארץ".

כיצד מנסים למשוך אותם לענף?

"אנו מנסים למשוך אלינו רופאים בשל מספר אלמנטים ייחודיים: אפשרויות לקידום מקצועי ואקדמי מהירים יותר; קשר מצוין עם גורמי מחקר באוניברסיטה; נגישות גבוהה למעבדות מחקר. למי שמעוניין להתבטא ולהתפתח, הסינרגיה הזו בין האוניברסיטה וביה"ח מאפשר פוטנציאל אדיר להתפתחות, דבר שאינו קיים במקומות אחרים בארץ. כך למשל, הסטודנטים שלנו עושים עבודות תזה ומדי שנה יש כ-2 סטודנטים שעושים את עבודת ה-MD בהדרכתנו. בנוסף, האווירה אצלנו מצוינת, לדעתי: קשה לי 'למכור' את באר שבע כעיר מגורים, אבל יש בהחלט אפשרויות להתגורר באזור בסביבת מגורים טובה, ובבית פרטי, בעלות מאוד נמוכה לעומת מרכז הארץ. עומד, להבנים, מיתר – כל אלה הם מקומות מגורים מאוד אטרקטיביים לרופאים היום, שם הם יכולים לקבל – במחיר של דירה במרכז – בית עם גינה, מערכת חינוך משובחת, מרכזי ספורט, חוגים לילדים ואיכות חיים גבוהה – וכל זאת ללא פקקים ועם נגישות תחבורתית גבוהה. בלהבנים, למשל, נפתחה לאחרונה תחנת רכבת".

העתיד

היקף הפעילות ההולך וגדל במכון, מחדד את הצורך בהרחבת התשתית הקיימת. "כיום", אומר רופא ארעד, "אנו מסתכלים קדימה, לבנייתו של מגדל אונקולוגי חדש, שיקום – כך אנו מקווים – בתוך מספר שנים. זאת, כיוון שהתשתית שתוכננה והתאימה למצב שאפיין את אמצע שנות ה-80, היא כיום מוגבלת ואינה מתאימה עוד לטיפול בכה הרבה חולים, המגיעים אלינו מאזור גאוגרפי כה נרחב".

גידולים במערכת ראש צוואר מתפתחים מתאי האפיתל, המצפים את מערכות הנשימה והעיכול העליונות. כ-90% מהגידולים הינם קשקשיים, כלומר Squamous cell carcinomas וכ-60% מהחולים מאובחנים עם מחלה מתקדמת, דהיינו בשלבים III או IV, אשר מצריכה גישה טיפולית אגרסיבית.

אחד מתהליכי המפתח האחראים לגדילתם ולשגשוגם של תאים בגידולי ראש-צוואר הוא העברת סיגלים במשפחת חלבונים ה-EGFR. מדובר ברצפטור המבוטא ביתר במרבית החולים עם גידול קשקשי במערכת האנטומית של ראש - צוואר הפעלת הקולטן באמצעות ליגנד הנקשר לחלקו שמחוץ לממברנת התא, מפעילה שרשרת אותות (SIGNAL TRANSDUCTION) שמביאים לשגשוג התא הסרטני, פיזור הגורדני והישרדותו, בנוסף ליצירת כלי דם להזנתו. הוכח, שלבטי יתר של הקולטן בתאי הגידול יש מתאם חיובי עם מהלך מחלה אגרסיבי כולל שיעור גבוה של הישנויות מקומיות הישרדות נמוכה ללא מחלה והישרדות כללית נמוכה. הארביטוקס היוו נוגדן חד שבטי מסוג IGG1 הפועל כנגד הקולטן EGFR. קישור התרופה לרצפטור גורמת לירידה בביטוי ברקמה (DOWNREGULATION) ולירידה ברמת הפעלתו.

ממצאי מחקרים

מחקרים פרה-קליניים הוכיחו סינרגיזם בין ארביטוקס לבין קרינה ובין ארביטוקס לבין כימותרפיה ועל בסיס ממצאים אלו נחקר הטיפול המשולב גם בבני אדם, בשלב הטיפול הראשוני, הטיפול במחלה חוזרת וכן לאחר כישלון הטיפולים הקיימים. עבודתם של בור וחב¹ בגידולי ראש צוואר מתקדמים מקומית (LOCALLY ADVANCED) הוכיחה יתרון בהישרדות בעל מובהקות סטטיסטית. חולים, שטופלו בקרינה בשילוב עם ארביטוקס חיו כ-20 חודשים יותר מהחולים שטופלו בקרינה בלבד (חציון ההישרדות עמד על 49 חודשים לעומת 29.3 חודשים בהתאמה, P value = 0.03). בקבוצת הטיפול המשולב, הושגה שליטה על התסמינים המקומיים של המחלה, באזור הראש והצוואר, למשך זמן ארוך יותר בכ-10 חודשים בהשוואה לקבוצה שקיבלה קרינה בלבד (24.4 חודשים לעומת 14.9 חודשים, P value = 0.005) והוארך בכ-5 חודשים משך הזמן בו שרדו החולים ללא התקדמות מחלתם (17.1 לעומת 12.4 חודשים בהתאמה P value = 0.006). מעל לכל, נמצא שיעילותה הקלינית של התרופה שהוכחה סטטיסטית, לא לוותה בעלייה בעלת מובהקות סטטיסטית בתופעות הלוואי החריפות והמאוחרות בקבוצת החולים שהוקרו וטופלו גם בארביטוקס.

בדומה לתוצאות בעבודות שבדקו את היתרון שבטיפול משולב הכולל קרינה וכימותרפיה לגידולי ראש צוואר, למשל עבודתם של ברנייה וחב², ניתן לראות שהשילוב קרינה עם ארביטוקס השיג תוצאות הדומות בשיעור יעילותן לאלו של טיפולי קרינה בשילוב עם כימותרפיה, מבלי לגרום לעלייה בתופעות הלוואי של הטיפול הקרינות, כפי שגורמת הכימותרפיה על בסיס נגזרות הפלטינום (ציספלטין, קרבופלטין). החולים שמחלתם חזרה באתר המחלה הראשונית ואלו שמחלתם חזרה בצורת גרורות מרוחקות ממקום המחלה

סקירת מחקרים
אשר בדקו
את השימוש
בארביטוקס
כקו ראשון ושני,
כטיפול משולב או
כתרופה בודדת

ד"ר נועם אסנה, ד"ר רמי בן יוסף

ביחד או לבד: מתן ארביטוקס בגידולי ראש-צוואר

קונגרסים מסביב לעולם

13-11 באוקטובר

6th Annual Breast MRI in Your Facility

לאס וגאס, ארה"ב

radiologycme@med.stanford.edu

17-15 באוקטובר

Oncology Summit: From Discovery to Delivery

ארלינגטון, וירג'יניה, ארה"ב

mgreene@grmededinc.com

20 באוקטובר

8th Annual Advances in Oncology

סקרמנטו, קליפורניה, ארה"ב

gwenn.welsch@ucdmc.ucdavis.edu

28-26 באוקטובר

4th International Conference on

Thrombosis and Hemostasis Issues in Cancer

ברגמו, איטליה

info@bergamoconference.com

27-26 באוקטובר

Urologic Oncology Conference

יסטון, טקסס, ארה"ב

register@mdanderson.org

26 באוקטובר

Update in Surgical Oncology 2007

טורונטו, קנדה

ce.med@utoronto.ca

29 באוקטובר

Scotland Against Cancer

אדינבורו, סקוטלנד

info@biomedex.co.uk

31 באוקטובר - 3 בנובמבר

Small RNAs in Cancer

קיימברידג', מסצ'וסטס, ארה"ב

programs@aacr.org

4-2 בנובמבר

7th Annual City of Hope Women's

Cancer Conference

לאס וגאס, ארה"ב

jkagan@coh.org

4-2 בנובמבר

5th Meeting of the Asian Society

for Neuro-Oncology- ASNO-2007

איסטנבול, טורקיה

info@asno2007.org

פרופיל תופעות הלוואי היה דומה בשתי הקבוצות עם שיעור דומה של תופעות לוואי חמורות (דרגות 3-4) שעמד על 72% בקבוצת הארביטוקס מול 69% בקבוצת שללא ארביטוקס. שיעור מעט גבוה יותר של הקאות, שלשולים, פריחה ותגובות מקומיות לעירי כן הודגם בקבוצת המחקר. 9% מהחולים בקבוצת המחקר לעומת 6% מהחולים בקבוצת הכימותרפיה הפסיקו את הטיפול בגלל תופעות הלוואי, אולם לא נצפו מקרי תמותה כתוצאה מתופעות הלוואי אלא כתוצאה מהתקדמות המחלה.

היתרון בהשרדות תורגם ל-35% שיפור בחציון ההשרדות האבסולוטי. מחקר זה, היוו בין המחקרים הבודדים בגידולי ראש צוואר שהדגימו שיפור בהשרדותם של חולים עם גידולי ראש צוואר, שאינם ניתנים לטיפול דפניטיבי.

טיפול בארביטוקס כתופעה בודדת

לאחר שמחלה אשר חזרה מקומית או סיסטמית הפסיקה להגיב לטיפול כימותרפי על בסיס ציספלטין או קרבופלטין, יש מקום לטיפול בארביטוקס כתופעה בודדת. ממצאים אלו עלו ממחקר בבאזה II בו ניתן לחולים אלו טיפול על ידי ארביטוקס בלבד למשך 6 שבועות ומעלה⁴. אותם חולים שמחלתם התקדמה בכל זאת, הורשו להמשיך בטיפול משולב על ידי ארביטוקס ופלטינום. 53 מתוך 103 חולים שגויסו למחקר, טופלו בטיפול המשולב. שיעור התגובה לארביטוקס היה 13%, כאשר אצל 46% מהחולים הושגה שליטה כלשהי במחלה (החלה ממחלה יציבה, דרך תגובה חלקית וכלה בתגובה מלאה) וחציון הזמן עד להתקדמות המחלה עמד על 70 יום. במהלך הטיפול המשולב לא הושגה כלל תגובה אובייקטיבית, אך הושגו 26% שליטה בגידול וחציון זמן עד להתקדמות המחלה היה 50 ימים. חציון ההשרדות הכללית במחקר כולו היה 178 ימים. הטיפול נסבל היטב ותופעות הלוואי העיקריות למתן ארביטוקס בלבד היו פריחה עורית בכמחצית החולים ולרוב בדרגת חומרה קלה. חולה אחד נפטר במהלך המחקר כתוצאה מתופעות לוואי חריפות בזמן עירוי הארביטוקס. מסקנת החוקרים היתה, כי השימוש בארביטוקס בלבד גרם לתופעות לוואי מועטות והשיג תגובה זהה לזו שהשיג שילוב ארביטוקס עם פלטינום, בחולים אשר מחלתם החוזרת או הגורדתית כבר הפכה עמידה לפלטינום.

בהסתמך על תוצאות אלו, אישר ה-FDA האמריקאי את השימוש בארביטוקס בהתוויה זו, כך שקיים היום קו טיפולי שני יעיל, הכרוך בתופעות לוואי שאינן קשות כמו אלו שבטיפול הכימותרפי.

ד"ר נועם אסנה וד"ר רמי בן יוסף, המערך האונקולוגי, מרכז רפואי תל אביב

הרשימה הביבליוגרפית שמורה במערכת

הראשונית, נידונים למהלך מחלה סוער ואגרסיבי. באוכלוסיית חולים זו, חציון ההשרדות מרגע הישנות הגידול עומד על 6-7 חודשים בלבד ומשך הזמן ללא התקדמות הגידול הוא חודשיים בלבד.

בכנס האחרון של האיגוד האמריקאי לאונקולוגיה קלינית (ASCO 2007) דווחו תוצאותיו של מחקר אודות הטיפול בארביטוקס בשילוב עם ציספלטין או קרבופלטין ו-FUS כקו ראשון בחולים עם גידולי ראש צוואר חוזרים או גורדניים מסוג SCC ונמצא יתרון מובהק סטטיסטית של 35% בהשרדות של החולים, בהשוואה לטיפול הסטנדרטי שאיננו כלל ארביטוקס³. המחקר האירופאי ה-"EXTREME", היה מחקר השוואתי בבאזה III וזהו המחקר הראשון מזה שנים רבות שהראה יתרון בהשרדותם של חולים אלו, בהשוואה לטיפול המקובל המבוסס על נגזרות הפלטינום, עם או בלי פלואוראורציל.

במחקר נכללו חולים עם גידולי ראש צוואר קשקשיים, SCC, חוזרים או גורדניים, שלא ניתן היה לתת טיפול מקומי או דפניטיבי-מרפא למחלתם.

החולים עברו תדמציזיה למחזורי טיפול בני 3 שבועות, עם ובל ארביטוקס (במינון 250 mg/m² בשבוע הראשון ו-400mg/m² כל שבוע בשבועות העוקבים), בתוספת ציספלטין (100mg/m² ביום הראשון) או קרבופלטין (במינון לפי AUC 5 ביום הראשון), יחד עם FUS (במינון של 1000mg/m² ליום בימים 4-1 של הטיפול). הטיפול ניתן לפרק זמן מכסימלי של 6 קורסים, כלומר 18 שבועות.

222 חולים היו בזרוע שכללה ארביטוקס ו-220 חולים טופלו בזרוע ללא ארביטוקס. הטיפול עם ארביטוקס ניתן עד התקדמות המחלה או עד להופעת תופעות לוואי בלתי סבילות עבור החולה. לא אושר מעבר של חולים מזרוע טיפולית אחת לשנייה. מטרותו הראשונית של המחקר היתה להעריך את ההשרדות הכללית.

60% מהחולים אובחנו עם גידולים בדרגת התמיינות בינונית עד גבוהה. 80% מהם קיבלו קודם לכן טיפול קרינתי למחלה הראשונית ו-40% מהם אף קיבלו טיפול כימותרפי (לגידולים ראשוניים מתקדמים, יותר מ-6 חודשים לפני תחילת הטיפול במסגרת המחקר). כ-2/3 מהחולים קיבלו טיפול עם ציספלטין ו-1/3 טופלו עם קרבופלטין.

תוצאות המחקר הראו שחציון ההשרדות בקרב קבוצת החולים שטופלה על ידי ארביטוקס היה 10.1 חודשים, בעוד שבקבוצה שטופלה בכימותרפיה בלבד היה חציון ההשרדות 7.4 חודשים (עם מובהקות סטטיסטית של P value = 0.036). ההשרדות לאחר שנה עמדה על 39% בקבוצת הארביטוקס+כימותרפיה ו-31% בקבוצת הכימותרפיה. אנליזה סטטיסטית של החולים לא הדגימה קיומם של גורמים מנביא תגובה לטיפול בארביטוקס (כמו חשיפה קודמת לקרינה, לכימותרפיה או לסוג הכימותרפיה) אם כי היה יתרון מוחלט לתגובה טובה יותר אצל החולים שטופלו בציספלטין וארביטוקס, לעומת אלו שטופלו בקרבופלטין וארביטוקס.



סרטן השד בגברים

- לא שכיח, אך גם לא נדיר

**עיקר הידע בנוגע
למחלה, כמו גם
גישות הטיפול, נלקחו
מהטיפול בנשים
הלוקות בסרטן השד**

רעות חזמן, יצחק חזמן, יצחק ליפשיץ, אריה דורסט

Oרטן השד בגברים הוא מחלה בלתי שכיחה, אם כי לא נדירה. בשונה מנשים, סרטן השד בגבר מופיע בגיל מבוגר יותר ובדרך כלל מאובחן בשלב מתקדם יותר של המחלה. הסתמנות המחלה בגברים מבחינה ביולוגית דומה לזו שבנשים, והפרוגנוזה דומה אף היא בכל הקשור לנסיבות המחלה. הטיפול העיקרי הוא כריתה מלאה של השד, אם כי תואר מקרה של חולה בן 44, שעבר ניתוח משמר לאחר כריתת הגוש הסרטני מאחורי הפיטמה. הטיפול בקרינה והטיפול התרופתי המשלים, דומים למקובל בנשים.

"ההסטוריה" של המחלה

העירנות והמודעות למחלת סרטן השד בגברים מועטות ביותר, בגין הדעה הקדומה שסרטן השד פוגע בנשים בלבד. התייעוד הראשון של המחלה בגבר הופיע בפירוסיים שהתגלו על ידי Edwin Smith ושתוארכו כ-3,000 שנה לפנה"ס. דיווחים נוספים על מחלה זו ניתנו על ידי Francisco Arceos (1573-1493), Ambroise Pare (1590-1510), ו-Fabrizius Hildanus (1619-1537). את התיאור הקליני המפורט הראשון חיבר Poirier.

בשנת 1883 ומאז דווח על המחלה על ידי חוקרים נוספים.

אפידמיולוגיה

סרטן השד בגברים נדיר יחסית: הוא מהווה 2%-0.38% מכלל השאתות הממאירות בקרב גברים בהשוואה ל-23% בקרב נשים, ובסך הכל 2.4%-1.7% מכלל סוגי סרטן השד. בישראל, דווח בין השנים 1980-1997 על 470 גברים שלקו בסרטן השד. סרטן השד מהווה 0.2%-0.1% מכלל הסיבות לתמותה מסרטן בגברים. גיל החולים במחלה זו נע בין 5-93 שנה, ממוצע הגילאים הוא 65-67 שנה, והשכיחות של סרטן שד דו-צדדי הוערכה בשיעור של 1.4%.

Zani וחב' מתארים מקרה ראשון מאובחן היסטופתולוגית ל-lipoblastoma אצל תינוק בן 13 חודשים.

Cutuli מציין שמעל 35% הם גברים מבוגרים. Crew וחב' מצאו שכיחות גבוהה של סרטן השד אצל הגבר מקרב שחורי העור באוכלוסיית מחקר של אוניברסיטת קולומביה בניו-יורק.

גורמים אטיולוגיים לסרטן השד בגברים

לא ניתן להצביע על אטיולוגיה ברורה לסרטן השד בגברים, אך הועלו מספר השערות המבוססות על מקרים בחולים ושכיחות סרטן השד בקבוצות סיכון מוגדרות. קיימות קבוצות המצויות בסיכון מוגבר למחלה, כגון רווקים, יהודים, גברים שלקו במחלת שד טבה (benign) או בפתולוגיה באשכים, וכן עם עבר של טיפול בקרינה לבית-החזה.

הפתולוגיה

סוגיה שנויה במחלוקת היא האם סרטן השד בגברים-MBC (Male Breast Carcinoma) שונה

תרשים מס' 1: תרשים זרימה לטיפולם בשלבים השונים

מבחינה קלינית ופתולוגית מסרטן השד בנשים FBC (Female Breast Carcinoma). כל הסוגים ההיסטופתולוגיים הקיימים בסרטן שד בנשים דווחו גם בגברים, בכלל זה סרטן האבוביות (Lobular carcinoma), הנדיר מאד בגברים, לעומת כ-5%-8% בנשים. הסיבה לנדירות סוג זה של סרטן היא היעדר אוניות ובלוטות חלב בשד הגבר. אולם יוצאי-דופן הם גברים המקבלים טיפול באסטרואגן ברמות חריגות (עקב קבלת טיפול הורמוני לסרטן הערמונית או בגין תיסמונת קליינפלטלר).

המיון והסיווג ההיסטולוגי בגברים ובנשים זהה - לשלוש דרגות:

1. התמיינות טובה (Well differentiated).
 2. התמיינות בינונית (Moderately differentiated).
 3. ללא התמיינות (Undifferentiated).
- הסיווג ההיסטופתולוגי השכיח הוא Invasive ductal carcinoma, or שבו לוקים כ-90% מהחולים.

מחלת פג'ט בשד בגברים היא נדירה מאד, ועד כה ידוע על 32 דיווחים בלבד מהספרות הרפואית בנושא, לעומת שכיחות של 1%-5% מכלל הנשים הלוקות בסרטן השד.

סוגים נוספים הם:

Giant & spindle cell, Myxoliposarcoma, Small cell carcinoma, Cystosarcoma phylloides, Apocrine carcinoma, sarcoma & Fibrosarcoma.

DCIS (Ductal Carcinoma In Situ) בשד הגבר היא מחלה לא שכיחה. שיעור התנהוות המחלה הוא כ-7% (טווח 0%-17%) בגברים לעומת 20%-25% בנשים.

Torres וחב' מתארים שני חולי סרטן שד בגברים עם ממצא בארובות העיניים מהסוג infiltrative duct carcinoma.

הביטוי הקליני היה דיפלופיה ופרופטוזיס. McQueen וחב' מתארים חולה עם סרטן השד בגבר עם שני מוקדים ראשוניים של סרטן באותו שד.

Cutuli ממליץ בסרטן שד אצל הגבר על ביצוע Sentinel lymph node בשאת מעל 2 ס"מ או יותר. הוא מוסיף וכותב שגודל השד ומעורבות קשריות הלימפה הם המנבאים הטובים לחזרה מקומית ופיזור גרורתי.

Squillaci וחב' מתארים מקרה ראשון של Nodular fasciitis בשד אצל הגבר.

סמנים פרוגנוסטיים

הואיל וסרטן השד בגברים נותר מחלה לא שכיחה, עיקר הידע קשור לביולוגיה של המחלה, למהלכה הטבעי ולגישות טיפול שנקחו מהטיפול בנשים הלוקות בסרטן השד.

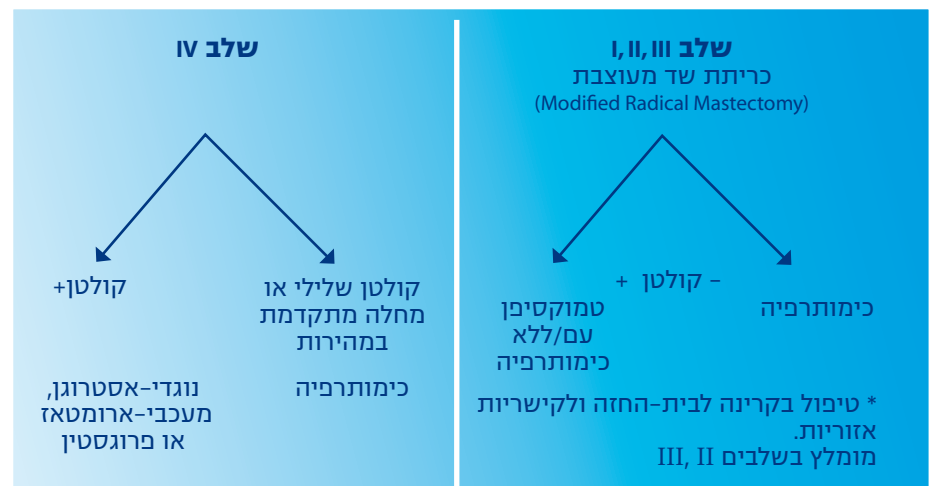
קולטנים לאסטרוגן ולפרוגסטרוגן

הקולטנים הללו בסרטן השד בנשים מדווחים בשכיחות של 30%-70% (ER, PR או שניהם). לעומתם, הימצאות ER מדווחת ב-91% ו-PR ב-96% Rayson וחב' ניסו להעריך את דרגת ההתבטאות והערך הפרוגנוסטי של קולטנים לאסטרוגן (ER), קולטנים לפרוגסטרוגן (PR), קולטנים לאנדרוגנים (AR) p53, bcl-2, cyclin D1, HER-2/neu, MIB-1 ו-1. בקבוצת חולים גברים עם סרטן השד. ברוב השאתות נמצאו ER (92%-75%), PR (54%-77%) AR (95%) ו-bcl-2 (94%).

Haraldsson וחב' סרקו את כל אזורי הקידוד ל-AR (Androgen Receptor) עבור מוטציות ב-34 גברים שחלו בסרטן שד. לא נמצאו מוטציות בשורות הנבט ל-AR, אך מספר החזרות ל-AR polyglutamine נטה להיות נמוך יותר בקרב נשאי המוטציה.

הסמנים c-erbB-2 (HER-2/neu) ו-p53 Wick וחב' השוו בין סרטן השד בשלב נמוך (MBC) לעומת סרטן ממוקם בשד אצל האישה (FBC) על-פי מדדים היסטולוגיים, אימונוהיסטוכימיים וציטומטריים. בקבוצת ה-MBC (גברים) נכללו 10 חולים ובקבוצת ה-FBC (נשים) נכללו 75 חולות תואמות של. מבין המדדים הציטומטריים נבדקה הפלואידיות של הדנ"א והתבטאות האונקופרוטאין c-erbB-2 (HER-2/neu) וחלבון p53 ולא נמצא הבדל בין המינים. כן נמצא הבדל סטטיסטי משמעותי בנגעים מדרגה 3 בשלב מוקדם, כשכל ה-MBC's על כל שלביהם הושו עם FBC's דומים. שיעור ההיוותרות בחיים ל-5 שנים לשלבים I ו-IIa 68% ו-60% ל-MBC ו-FBC, בהתאמה.

במחקר אחר דווח, שהסמנים p53 ו-c-erbB-2 נמצאו ב-46% וב-39% מהקרצינומות



עם זאת, למרות שבסדרות שונות דווח על שיעור איבחון של 80%-90% מהשאתות בממוגרפיה, הרי שהשיעור הנמוך של השאת בגברים אינו מצדיק ביצוע ממוגרפיה כבדיקת סקר. Jcw ו-Hires מדגישים שממוגרפיה בגברים יכולה להיות לעזר בהנחיית ביופסיה למסה חשודה.

טיפול

הניתוח המקובל כיום הוא כריתה נרחבת מעוצבת (Modified radical mastectomy).

למרות הדעות השונות, ניתוחים משמרי שד, המקובלים בנשים (כגון Lumpectomy) אינם אפשריים בגברים עקב מיעוט רקמת שד ושכיחות גבוהה למיקום מרכזי של השאת תחת הפיטמה.

במחקר שבוצע לאחרונה ב-Memorial Sloan Kettering הודגם, כי ניתן להתקין דגימה מבלוטת הזקיף (Sentinel node biopsy) בגברים החולים בסרטן השד בשלבים הראשונים של המחלה, בדומה לבעולה המבוצעת בנשים, תוך השגת תוצאות טובות.

הטיפול האונקולוגי

הטיפול האונקולוגי לאחר הניתוח תלוי בדירוג המחלה ומסוג לטיפול ברדיותרפיה, לטיפול בכימוותרפיה ולטיפול הורמוני.

רדיותרפיה – טיפול זה ניתן על פי רוב לאחר הניתוח. על פי דיווחים שונים הוא מקטין את ההישנות המקומית, אולם אינו משפיע על שיעור ההישרדות בחיים.

כימוותרפיה – הכימוותרפיה מבוססת על העקרונות המקובלים בנשים, משום שהשכיחות הנמוכה של המחלה מקשה על ביצוע מחקרים מבוססים כמו בנשים. הטיפול השכיח בקרב גברים הוא Cyclophosphamide: CMF fluorouracil-5, Dioxanone, Methotrexate. Begle וחב' דיווחו על שיעור הישרדות בחיים של 80% לאחר 5 שנים בחולים עם הסנות קישריות, בעוד שטיפול חד תרופתי שכלל Methotrexate, fluorouracil-5, Cyclophosphamide, Melphalan, הביא לשיעור הישרדות בחיים של 44%.

טיפול הורמוני – טיפול משלים, המתבסס על העובדה שמרבית השאתות בגברים הן עם קולטני ER. הטיפול מורכב מניתוח ומטיפול תרופתי, וחשיבותו העיקרית היא בהתמודדות עם ממאירות המשלחת גרורות.

הטיפול ההורמוני העיקרי בקו ראשון מתבסס על טמוקסיפן, שהודגמה בעקבותיו תגובה של עד 81% בחולים עם הקולטן ER ומהווה את טיפול הבחירה כיום. השפעות הלוואי של התרופה אינן קשות בדרך כלל, אם כי בדיווח משנת 1994 דווח ב-24 חולים על שיעור גבוה

שכיחות	גברים	נשים
שכיחות היא כ-0.38%-2% מכלל השאתות בגברים השכיחות היא כ-300-400 חולים חדשים בשנה	30% מכלל השאתות של הנשים. השכיחות היא 4,200 חולות חדשות בשנה	
טווח איבחון ראשוני נע בין הגילאים	51-86 ממוצע: 67 שנה	22-98 שנה ממוצע 48-50 שנה
גורמים אטיולוגיים אפשריים	1. חילוף חומרים לקוי של אסטרוגן 2. מתן אסטרוגנים 3. דדנות השדיים 4. תיסמונת קליינפלטר 5. אנאמנזה של חבלה בבית החזה – 29.6% 6. דלקת אשך זיהומית 7. הקרנה 8. תורשה 9. ממאירויות נילוות 10. יתר פרולקטינימה	1. אנאמנזה משפחתית 2. נגיפים 3. גורמים של מיבנה גוף: וסת בגיל מוקדם 4. הפסקת וסת מאוחרת, ולדנות, הולדת תינוק ראשון לאחר גיל 30, מיבנה גוף שמן 5. אנאמנזה של חבלה בבית החזה – 11.1% 6. מצב אנדוקריני 7. ברות (diet) 8. הקרנה 9. מחלת שד קודמת 10. מתן אסטרוגנים בשל אוסטאופורוזיס שמזיקה 11. ארץ לידה 12. שכבה חברתית-כלכלית גבוהה 13. אנאמנזה של סרטן ראשוני בשחלה

טבלה מס' 1: אפטימולוגיה ואטיולוגיה, השוואה בין סרטן שד בגברים למחלה זו בנשים

carcinoma בגבר, שבו זוהתה מוטציה שאינה מוכרת בגן ל-BCRA1.

Machado וחב' בדקו 210 משפחות עם סיכון גבוה לגלות בסרטן השד/שחלות. 17 משפחות היו חיוביות למוטציה insAlu 157-156 C.

במחקר שבוצע בישראל, נמצא כי מוטציות בשורת הגנים BRCA2/BRCA1 גורמות לסרטן השד בגברים, וקבוצת סיכון עיקרית היא אשכנזים עם אנאמנזה משפחתית של המחלה.

Satrs-m-Hoang ואחרים מדגישים שחולה בסרטן שד אצל הגבר חייב במעקב צמוד ורצוף משום האפשרות לסרטן שד שני-ראשון או לסרטן ראשוני נוסף.

בדיקות עזר לאיבחון

בדיקת הממוגרפיה יכולה לסייע באבחנה מבלדת בין דדנות השדיים (Gynecomastia) לבין סרטן השד. סימנים רדיולוגיים כוללים גוש מוגדר היטב, צדדי לפיטמה, שוליים חדשים ולעיתים עם הסתיידויות קטנות, בהשוואה לדדנות השדים, הנראים כגוש עגול, סדיר וסימטרי מאחורי הפיטמה. הועלו ארבעה מדדים לדדנות השדיים כפי שאלה מודגמים בממוגרפיה: (1) צינוריות מורחבות (2) שגשוג הצינוריות המחקקות אדנוזיס (3) צינוריות קטנות עם שגשוג המשתית (4) החלפה בריקמת שומן בלבד.

Dershaw וחב' מצינים את הסימנים הממוגרפיים לממאירות השד בקרב גברים: גוש עם הסתיידויות חשודות, הסתיידויות חשודות ללא גוש, משיכה לאחר של הפיטמה, שריעות קישריות-לימפה ועוד. המחברים דיווחו על חולה שעבר כריתת שד ובממוגרפיה נמצא שאת (Tumor) סמויה בשד השני, שלא אותרה. במישוש בבדיקה ידנית.

בגברים, בהתאמה. כן נמצא מתאם בין צפיפות כלי הדם הקטנים בשאת לפרוגנוזה גרועה.

הגורם הגנטי

בניתוח גנטי-מולקולתי נגרס, שהגן ל-BCRA ממלא תפקיד חשוב בסרטן שד בגברים עם אנאמנזה משפחתית של המחלה, אך מוטציות ב-BCRA2 נמצאו גם בגברים חולים ללא אנאמנזה של סרטן השד, כפי שנמצא במחקרם של Araldsson וחב'.

Araldsson וחב' בדקו את כל אזורי הקידוד ל-BCRA2 עבור מוטציות ב-23 גברים שחלו בסרטן שד ללא אנאמנזה משפחתית של המחלה. חמש מוטציות שונות ב-BCRA2 אותרו ב-7 מתוך 34 החולים (21%), ומקור כל המוטציות היה בשורות הנבט. 3 חולים נשאו את אותה מוטציה (delG4186) שאותרה מוקדם יותר בשתי משפחות שבדיות, שנשים רבות בהן לקו בסרטן השד. תוצאות ניתוח ההפלוטיפים תמכו בקיומה של שושלת משותפת שנשאה את המוטציה delG4186. מוטציה אחת (delG4186) נמצאה בגבר שנשא COOH-terminal polymorphic stop codon (Lys3326ter).

הגן האחראי לסרטן השד הוא הגן ל-BCRA2 על פני כרומוסום 13q12-12. במשפחות רבות עם תאחיזה (linkage) ל-BCRA2 (BRCA2-linked families) אותרו גברים שלקו בסרטן השד.

עדויות ספורות קושרות את הימצאות מוטציה בגן BRCA1 לסרטן השד בגבר. דווח על שתי משפחות (דנית ואמריקאית), שמספר החולות בסרטן השד בהן קשור ככל הנראה במוטציה זו, ובשתייהן דווח על גברים שלקו אף הם במחלה. בדיווח גרמני פורט על מקרה נדיר של Lobular

פרוגנוזה

סרטן השד בקרב נשים וגברים מסווג על פי American Joint (AJCC) Committee Clinical Staging. על פי סיווג זה, שלב השאת, גודלה ומצב קשירות הלימפה האזוריות חשובים בהערכת הפרוגנוזה של החולה.

מקובל להניח, שסרטן השד בגברים מצוי בשלב מתקדם יותר בעת קביעת האבחנה. חלק ממחברי מאמר זה אף סבורים, כי הפרוגנוזה בגברים גרועה יותר ותלויה בעיקר בשאלה אם קישירות-הלימפה נגועות.

ממוצע גיל הגברים החולים בסרטן השד גבוה ב-10-15 שנה מזה של נשים. לפיכך, אם משקללים גם את גורם הגיל, הרי שרוב המחברים מעריכים כי הפרוגנוזה זהה לזו של נשים או גרועה ממנה. דיווחים חדשים סותרים את הדעה הרווחת, שהפרוגנוזה הכללית של סרטן השד בגברים גרועה מזו של נשים, ובהשוואה קפדנית בין נשים לגברים בהתאם לשלב איבחון המחלה, מוצאים שאין הבדל מובהק בין המינים.

חשיבות המדדים האחרים בגבר כגון (ER, pootive c-erbB-2, p53) כקובעי פרוגנוזה, מוטלת בספק. במחקרים ספורים שנבדקו בהם הסימנים לא נמצאה השפעה מובהקת של גודל השאת, שלב המחלה או שיעור ההיוותרות בחיים לאורך זמן. עם זאת, משמעות פרוגנוסטית נמצאה במדידת שיעור צפיפות כלי הדם המיקרוסקופיים בשאת.

מאחר שהמחלה נדירה מאד, ייתכן שרוב הסדרות לא היו נרחבות מספיק כדי להעריך את המולקולה או הסמן הפתולוגי הרלבנטי, ולכן קשה לייחס לאותם מדדים משמעות פרוגנוסטית.

lredal וחב' מדגישים את החשיבות במסירת אינפורמציה ותמיכה לחולי סרטן השד אצל הגבר.

לסיכום: סרטן השד בגבר הוא מחלה בלתי שכיחה, אם כי לא נדירה. בשונה מנשים, סרטן השד בגברים מופיע בגיל מבוגר יותר, ובדרך כלל מאובחן בשלב מתקדם יותר. הסתמנות המחלה בגברים דומה מבחינה ביולוגית ומבחינת הפרוגנוזה לזו שבנשים. הטיפול העיקרי הוא כריתה מלאה של השד, ללא ניתוח משמר שד, הנהוג בנשים. הטיפול בקרינה והטיפול התרופתי המשלים דומים אף הם בעקרונותיהם למקובל בנשים הלוקות במחלה.

רעות חיימון, יצחק חיימון, מרכז רפואי חורב, חיפה
יצחק ליפשיץ, קופת חולים מאוחדת ירושלים
אריה דורסט, מרכז רפואי ביקור חולים ירושלים



1. התסמינים עד לקביעת האבחנה	בין מחצית שנה לשנתיים
2. השד הנגוע בשאת	שמאל < ימין
3. המיקום השכיח	ב- 85.7% מרכזי
4. התכייבות בשד	ב- 31.6%-7.9%
5. בצקת השד	ב- 5.3%
6. אודם השד	ב- 10.5%-7.9%
7. מעורבות עור השד	ב- 78.9%
8. Satellites	ב- 20%
9. בצקת הזרוע	ב- 7.4%
10. מעורבות החיתולית (פסציה) העמוקה	ב- 36.7%
11. הפרשה דמית מהפיטמה	ב- 16%-3.7%
12. שריעות קישירות-לימפה, או קישירות-לימפה קבועות או מכויבות	ב- 22%-5.1%
13. גרורות מעל עצם הבריח	ב- 7.7%
14. גרורות מרוחקות	ב- 25.9%
15. דירוג בעת האיבחון	רוב השאתות - T2
16. סוגי השאתות	כל השאתות
17. שכיחות הממאירות הדלקתית	ממאירות דלקתית שכיחה יותר בגברים- 2%
18. סרטן דו צדדי	2.5%-1.4%
19. שאת ראשונית נוספת	שכיחות נמוכה יותר בגברים בהשוואה לנשים
20. קולטן לאסטרוגן	85%-80%

טבלה מס' 2: סימנים ותסמינים של סרטן השד בגברים

הטיפול הסופי להיות כריתת שד מעוצבת (Modified radical mastectomy) בדומה למקובל באישה. השאת רגישה לקרינה מייננת. טיפול בקרינה לקישירות-הלימפה האזוריות בדופן בית החזה ניתן לחולים עם עדות למחלה בקישירות-הלימפה בבית-השחי או לחולים עם מחלה מקומית מפושטת המצויים בסיכון מוגבר להישנות המחלה.

המלצות הטיפול התרופתי המשלים (Adjuvant therapy) דומות למקובל בנשים, בשלבי מחלה דומים. בחולים עם שאתות בעלות קולטנים להורמונים אפשר לתת טיפול נוסף בטמוקסיפן, עם או ללא כימוטרפיה. בחולים ללא עדות לקולטני הורמונים, מומלצת כימוטרפיה בלבד.

בחולים עם מחלה המשלחת גרורות יש לנהוג באופן הבא: אם אין קולטנים להורמונים או אם המחלה מתקדמת במהירות, מומלצת כימוטרפיה בלבד (ללא כריתה נרחבת של השאת). אם קיימים קולטני הורמונים, מומלץ טיפול בנוגדי אסטרוגן, במעכבי ארומטאז או בפרוגסטין.

מהרגיל של השפעות הלוואי הבאות: ירידה בחימום המיני (29%), השמנה (25%), גלי חום (21%) ודיכאון (17%). כ-20% מהמטופלים הפסיקו את הטיפול עקב השפעות הלוואי. קו טיפול הורמוני שני כולל כריתת אשכים או Luteinizing hormone - releasing hormone agonist, אם או ללא טיפול נוגד-אנדרוגנים. התגובה המדווחת לטיפול נעה סביב 40% בחולים עם הקולטן ER וכיום מומלץ לשלבם בטיפול בגברים עם ER שנשנתה מחלתם לאחר טיפול בטמוקסיפן וללא מעורבות איברים פנימיים המסכנת חיים.

Anriola וחב' הוסיפו את מעכב הארומטאז לחולי סרטן השד אצל הגבר. תוצאות ראשוניות מראות ירידה ברמת ה-Oestraohioe חולים עם סרטן שד גרורתי שטופל ב-Letrogole. סיכום הטיפול - גוש חשוד בשד הגבר חייב לעבור בירור, שיקלול דגימת רקמה איבחנית בשאיבת מחט עדינה (FNA) או בהתקנת ביופסיה. אם החולה לוקה בסרטן חודרני, על

מסע אל הכלא נודע

ד"ר חתי וטרמן, פרופ' רמי אליקים

אפשרויות האבחון הנרחבות המושגות בשימוש באנדוסקופיה באמצעות גלולה מצלמת

- (1) דימום ממערכת העיכול ממקור לא ברור.
- (2) חשד למחלת קרוהן.
- (3) חשד לגידול במעי הדק.
- (4) סריקה לגידולי המעי הדק בתסמונות פוליפחיס משפחתיות.
- (5) בירור ממציאם לא תקינים בבדיקות דימות של המעי הדק.
- (6) חשד לפגיעה תרופתית במעי הדק.
- (7) בירור במחלת צליאק שאינה מגיבה באופן מלא לדיאטה ללא גלוטן.

יש לציין, כי בשנת 2006 הוכללה אנדוסקופיה באמצעות גלולה מצלמת בסל הבריאות במדינת ישראל בהוריות של חיפוש דימום במערכת העיכול ממקור לא ברור וכן בחשד למחלת קרוהן, כאשר החשד הקליני גבוה ובדיקות דימות אחרות של המעי הדק ותקנות בסקירה זו נזון בהוריות לבדיקה הנכללות בסל הבריאות וכן בבדיקת הוושט על ידי גלולה ייעודית לושט.

דימום ממערכת העיכול ממקור לא ברור (Obscure gastrointestinal bleeding)

דימום ממערכת העיכול שמקורו לא נמצא לאחר בירור אנדוסקופי והדמייתי מכוון, נחשב דימום ממקור לא ברור ומהווה 5% מכלל מקרי הדימום למערכת העיכול⁴. בעיה זו מהווה אתגר אבחוני מורכב הוריה זו לבדיקת הגלולה המצלמת הינה המבוססת והוותיקה ביותר מאז הדיווח הראשון ע"י Lewis וחב⁵ אשר על ידי מנהל המזון והתרופות האמריקני השימוש בגלולה לאיכון דימום גלוי או סמוי ממערכת העיכול, כאשר גסטרוסקופיה וקולונוסקופיה לא העלו מקור ברור ואכן, לאנדוסקופיה באמצעות גלולה יתרונ מובהק על פני אנדוסקופיה, עם ערך אבחוני מוסף של 39%-90% על פניה ועל בדיקות דימות אחרות של המעי הדק^{6,7}. במטא-אנליזה של 13 מחקרים סוכמה התועלת הקלינית של הגלולה המצלמת ב-56% לעומת 26% של אנדוסקופיה עם רווח מוסף (incremental yield) של 0.3⁸. רגישות הבדיקה נעה בין 89%-92% משמעותית טובה יותר מכל בדיקה אחרת וסגוליותה היא 95% לערך. בסקירה מסכמת של מומחים במסגרת הכינוס הבין לאומי על אנדוסקופיה באמצעות גלולה מצלמת ב-2006, הומלץ על אנדוסקופיה באמצעות גלולה מצלמת כבדיקת הבחירה לפני אנדוסקופיה ו/או צילומי בריום של המעי הדק, לאחר שמקור דימום סמוי או גלוי ממערכת העיכול לא אוק בגסטרוסקופיה/קולונוסקופיה חוזרת כמתואר באיור 2⁹. העדויות התומכות בשימוש באנדוסקופיה באמצעות גלולה מצלמת בחולים בסובלים מאנמיה מחוסר ברזל, פחות מבוססות. עם זאת, מספר מחקרים הראו תועלת בבדיקה זו לעומת צילומי בריום לאחר שקולונוסקופיה שכללה סקירת האילאום הסופי וגסטרוסקופיה עם ביופסיות מהתריסרון ומהקיבה היו שליליות^{10,11}. אלגוריתם לבירור של אנמיה מחוסר ברזל הכולל אנדוסקופיה באמצעות קפסולה, מובא באיור 3.

גילוי מחלת קרוהן של המעי הדק

מחלת קרוהן הינה מחלה דלקתית כרונית עם מעורבות של רירית מערכת העיכול ו/או מעורבות טרטס-מוראלית. למרות שכל חלק של מערכת העיכול עלול להיות מעורב במחלה, הרי שלמעלה מ-70% מהחולים מראים מעורבות של המעיין הדקים וב-1/3 מהמקרים קיימת מעורבות מוגבלת לאיליום הסופי בלבד. בהיעדר Gold standard, אבחנת המחלה נשענת על שילוב של ממצאים

אנדוסקופיה של המעי הדק באמצעות גלולה מצלמת דווחה לראשונה לפני 7 שנים ע"י צוות חוקרים מישראל (גיון אימג'ינג, יקנעם)¹. בשנת 2001 אישר מנהל המזון והתרופות האמריקני (FDA) שימוש בגלולה המצלמת על מנת לאתר פתולוגיות במעי הדק. ואכן, בדיקה זו, המצלמת שימוש בטכנולוגיה מתקדמת, נתקבלה מאז בהתלהבות עצומה. מעל 600 פרסומים בעיתונים מדעיים על השימושים השונים בגלולה ויעילותה התפרסמו, פותחו טיפוסים שונים של גלולות וההוריות לשימוש בה התרחבו. מעריכים, כי לכחות 500,000 מטופלים עברו אנדוסקופיה באמצעות גלולה מצלמת עד היום.

מדי הגלולה המצלמת

מדובר בכמוסה במימדים של 11 מ"מ על 26 מ"מ, המורכבת ממקור אור, עדשה, רכיב דמוי העשוי ממוליך-למחצה, סוללה ומשדר², (ראה תמונה 1). הציפי החלק לחלוטין ומבנה הכמוסה מאפשרים בליעה קלה יחסית ומינעת הידבקותה לדופן מערכת העיכול. הגלולה נעה לאורך מערכת העיכול באמצעות הניע הטבעי מהפה לפי הטבעת. גלולה טיפוסית מכילה סוללה המאפשרת 8 שעות עבודה, צילום של 2 תמונות בשניה דרך שדה ראייה של 140° והגדלה של 8:1. בסופו של דבר, משודרות 50,000-60,000 תמונות. התמונות משודרות ונקלטות באמצעות מערכת של 8 חיישנים המוצמדים באמצעות מדבקות לדופן הבטן ומשם למקלט. תוכנת דוח, עבוד תמונות ונתונים, RAPID, מעבדת תמונות אלה לסרט וידאו באמצעות מחשב בתחנת עבודה. עם השנים נוספו חידושים כגון צפייה בשתי תמונות במקביל, תוכנה לזיהוי תוכן דמי בחלל המעי, ומערכת איכון הגלולה לאורך מערכת העיכול – כולם נועדו להקל על הצפייה בסרט ולמקם את הממצאים העולים בו². עבור המטופל מדובר בבדיקה קלה יחסית, הנעשית בדרך כלל באופן אמבולטורי. לאחר 10-12 שעות צום, החולה בולע את הגלולה. לאחר כשעתיים מותר לשתות נוזלים צלולים ולאחר 4 שעות – לאכול ארוחה קלה. החולה אינו מרותק ויכול לנוע בחופשיות במשך 8 שעות הפעולה של הגלולה. קיימת מחלוקת האם כדאי להוסיף הכנת מעי באמצעות תכשירים פרקינטיים ו/או משלשלים (לדוגמה, מרחק) על מנת לשפר את איכות הצפייה ולהבטיח מעבר של הגלולה בעת פעולה לאורך כל המעי הדק, שכן בערך ב-20% מהפרוצדורות הגלולה מפסיקה לפעול לפני ההגעה למעי הגס². ככל הנראה, הכנת מעי מביאה לשיפור באיכות הצפייה באילאום המרוחק וייתכן שגם מעלה את שיעור הבדיקות השלמות, אולם אין עדיין הסכמה לגבי סוג ההכנה, יכולתה לעלות את כמות הממצאים המתגלים, עיתוי המתן שלה והמיון הנוח³.



תמונה 1. הגלולה המצלמת.

ההוריות לביצוע הבדיקה

ההוריות הקיימות לביצוע אנדוסקופיה של המעי הדק באמצעות גלולה מצלמת כלולות כיום²:

מהתירסיריון¹⁸. יתר על כן, קיימות הוריות נוספות לבדיקת המעי הדק באמצעות גלולה מצלמת. כאשר חולים במחלת צליאק עם דיאטה קפדנית וטולת גלוטן, מתפתחים סימפטומים מדאגים היכולים להצביע על ממאירות כגון: ירידה במשקל, אנמיה, דימום, הישנות תת-ספיגה, חום וכאבי בטן או כאשר בדיקות דימות אינן תקינות (למעט היצרות)¹⁸. יש לציין, כי נחוצה מומחיות יחסית בגילוי ממצאים המתאימים למחלת צליאק באמצעות אנדוסקופיה עם גלולה מצלמת וכן כי גוף העדויות על חשיבות הבדיקה בחולים אלה אינו מבוסס כל צרכו עדיין.

גלולה מצלמת של הוושט (PillCam Eso)

לאור הנוחות היחסית שבשימוש באנדוסקופיה באמצעות גלולה מצלמת, ובייחוד בהיעדר הצורך בשימוש בחומרים מטשטשים, נעשים מאמצים להרחיב את השימוש בגלולה המצלמת לאזורים אחרים במערכת העיכול. בשנת 2005 אושר על ידי ה-FDA שימוש בגלולה מצלמת חדשה המיועדת לוושט. גלולה זו שונה במעט מהגלולה למעי הדק, שתוארה לעיל. היא מכילה שני ראשים מצלמים ובעלת יכולת לצלם 14 תמונות בשניה, זאת על מנת להגדיל את כמות האינפורמציה הנקלטת במעבר הקצר-יחסית, של הגלולה בוושט. השימוש בה נועד לסריקה של האוכלוסייה לגילוי שינויים של אפיתל על שם ברט, שהוא מצב טרום-סרטני, בחולים עם צרבת ממושכת, החשודים למחלת ההחזר הקיבתי-וושטי (GERD, Gastro-Esophageal Reflux). יש לציין, כי כ-7% מהאוכלוסייה סובלת מצרבת יומית, שהיא סימפטום הקשור בבירור בסיכון מוגבר להתפתחות שינויים במעבר וושט-קיבה, הנקראים אפיתל ע"ש ברט. מצב זה מגביר פי 60-30 את הסיכון להתפתחות סרטן של הוושט באוכלוסייה זו והוא מצוי בשכיחות של 10% בחולים עם צרבת תכופה¹⁹. במחקר רב-מרכזי מארה"ב, גרמניה וישראל שכלל כ-106 חולים, השוותה יעילותה של הגלולה המצלמת לעומת אנדוסקופיה בחולים עם סימפטומים GERD כרוניים. לגלולה המצלמת נמצאה רגישות של 97%, סגוליות של 99% עם ערך ניבוי חיובי של 97% וערך ניבוי שלילי של 99%²⁰. מחקרים קטנים יותר, שכללו 58-100 חולים, נמצאו רגישות בינונית של 67% וסגוליות 84%-87%^{21,22}. לבדיקה זו לא נמצאו סיבוכים מיוחדים, היא אינה מצריכה הרדמה ואף לא צום ועל כן הפוטנציאל לשימוש בה באוכלוסייה הסובלת מ-GERD ממושך הוא גדול. עם זאת, נחוצים מחקרים גדולים יותר על מנת לקבוע את יעילותה בגילוי GERD ואת יחס העלות-תועלת שבשימוש בה.

אוכלוסייה נוספת הזקוקה לבדיקת סריקה של הוושט הינה אוכלוסיית הסובלים משחמת הכבד. היארעות דליות בוושט מוערכת ב-5% בשנה בחולי שחמת, מהם 5%-10% יהפכו לדליות גדולות עם סיכון משמעותי לדימום, היכול להיות קטלני. הנחיות האיגודים האמריקני והאירופי לחקר הכבד ממליצות

בעבר היו תלונות של כאבי בטן, דמם, או תלונות חסימתיות הגורם העיקרי לבירור וגילוי של גידולים במעי הדק, הרי שכיום, לעיתים קרובות מתגלים גידולים כאלה בעת בירור דימום למערכת העיכול ממקור לא ברור. מעל ל-80% מהגידולים המתגלים על ידי הגלולה המצלמת נמצאו במהלך בדיקה בהוריה של בירור דימום ממקור לא ברור. שכיחות מציאת גידולים במעי הדק, מהם 60% סרטניים, במהלך בדיקה לאיכון דימום נעה בין 6.3%-12.3% בסדרות שונות^{15,16}. קיימות עדויות ראשוניות שגילויים של גידולים באמצעות הגלולה המצלמת מביא גם לשיפור בתוצאות הקליניות של גידולים אלה¹⁶. עם זאת, אם מופיעות תלונות חסימתיות, נראה כי הבירור הראשוני בחשד לגידול במעי הדק צריך להיות באמצעות אנדוסקופיה, Double Balloon Enteroscopy או לחלופין לבצע בדיקה מקדימה עם גלולת מעבר (PATENCY)¹⁵.

שימושים נוספים לגלולה המצלמת בהערכת המעי הדק

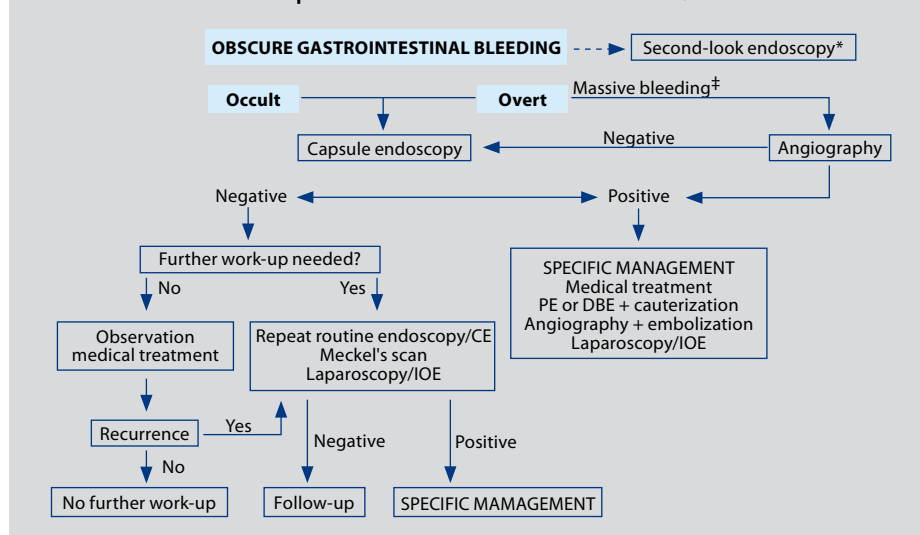
בשנים האחרונות נמצא לגלולה המצלמת תפקיד גם בבירור ומעקב בחולים במחלת הכרסת (צליאק). הבירור המקובל כיום הוא שילוב של חשד קליני, בדיקות סרולוגיות כגון IgA tissue Transglutaminase and Emdomysial Antibodies (tTG, EMA) וחיובית מהתירסיריון. ממצאים באנדוסקופיה באמצעות גלולה מצלמת כגון איבוד מראה הרירית הנורמלי, השטחת ויל, רירית דמוית מוזאיקה וכדומה נמצאו בקורלציה לממצאים ההיסטולוגיים האופייניים למחלת צליאק, בייחוד כאשר קיימת בביופסיה אטרופיה מוחלטת של הוויל¹⁷. נראה, שלגלולה המצלמת יכולת לאבחון מחלת צליאק כאשר החשד הקליני גבוה (נוכחות נוגדנים אופייניים או סימפטומים מתאימים) וביופסיות מהתירסיריון שליליות או שאינן חד משמעיות (שכן בדיקת הקפסולה יכולה לאבחון מחלה כתמית או מרוחקת יותר) או כאשר החולה אינו מוכן או אינו יכול לעבור גסטרוסקופיה וביופסיות

קליניים, אנדוסקופיים, רדילוגיים, אימונולוגיים וביוכימיים בשילוב עם היסטולוגיה. בדיקות הדימות השונות סובלות מחוסר ספציפיות של הממצאים המתגלים. לעיתים, מתעכב מתן טיפול תרופתי מתאים בשל אי-רגישותן היחסית של בדיקות דימות של המעי הדק באמצעות חומר ניגוד ביהוי נגעים דלקתיים מוקדמים וכן היעדר כיסוי "אנדוסקופי" של המעי הדק מעבר לאיליוס הסופי, התירסיריון והג'לונם המקורב. מאז כניסת גלולה המצלמת לשימוש דווחו מספר רב של מחקרים שהשוו אנדוסקופיה באמצעות גלולה מצלמת לצילומי מעבר מעיים דקים עם בריום, CT בטן, אנדוסקופיה לאבחנת מחלת קרוהן. רוב המחקרים האלה הראו יתרון לגלולה המצלמת לאבחנת מחלת קרוהן במקרים חשודים. במטה אנליזה של 9 מחקרים שכללו 250 נבדקים שחלו במחלת קרוהן או בחשד למחלת קרוהן, נמצא כי התועלת מקפסולה היתה משמעותית גדולה יותר לעומת צילומי בריום: 63% לעומת 23%, בהתאמה. יתרון ברור נמצא באותה מטה אנליזה ב-4 מחקרים שכללו 114 נבדקים לקפסולה לעומת אנדוסקופיה: 61% לעומת 46%. גם בבדיקת CT אנדוגרפיה ו-CT אנדוקלייזיס של המעי הדק היו משמעותית פחות טובות לעומת הגלולה המצלמת - עם תוספת תועלת של 30% לעומת 69%, בהתאמה¹². לאחרונה הוצע אלגוריתם לבירור של חשד למחלת קרוהן כאשר קולונוסקופיה עם אילאוסקופיה נכשלה או היתה שלילית (ראה איור 4). בנוסף, נמצא לגלולה המצלמת שימוש גם ביהוי הישנות של המחלה^{12,13}. לגלולה המצלמת יתרון גם בקביעת אבחנה סופית של סוג מחלת המעי הדלקתית בחולים עם דלקת במעי הגס בלבד. כך, לדוגמה, נמצאה ב-5/20 חולי קוליטיס לא-ברורה אבחנה של מחלת קרוהן עם מעורבות המעי הדק, שלא זוהתה קודם¹⁴.

גידולים במעי הדק

גילויים של גידולים במעי הדק עבר שינוי משמעותי בשנים האחרונות מאז נכנסה הגלולה המצלמת לשימוש. אם

איור 2. הגישה לחולה עם דימום ממערכת העיכול ממקור לא ברור



(PATENCY CAPSULE) בגודל הגלולה האמיתית, הנמסה במקרה של היצרות ויצאת מפרוקת. במקרה של חשש ניתן לתת גלולה זו. אם הופרשה בשלמות, ניתן ללא בעיה לתת את הגלולה האמיתית. אם הופרשה שלא בשלמות, אזי אין לתת את הגלולה הרגילה.

התפתחויות בעתיד

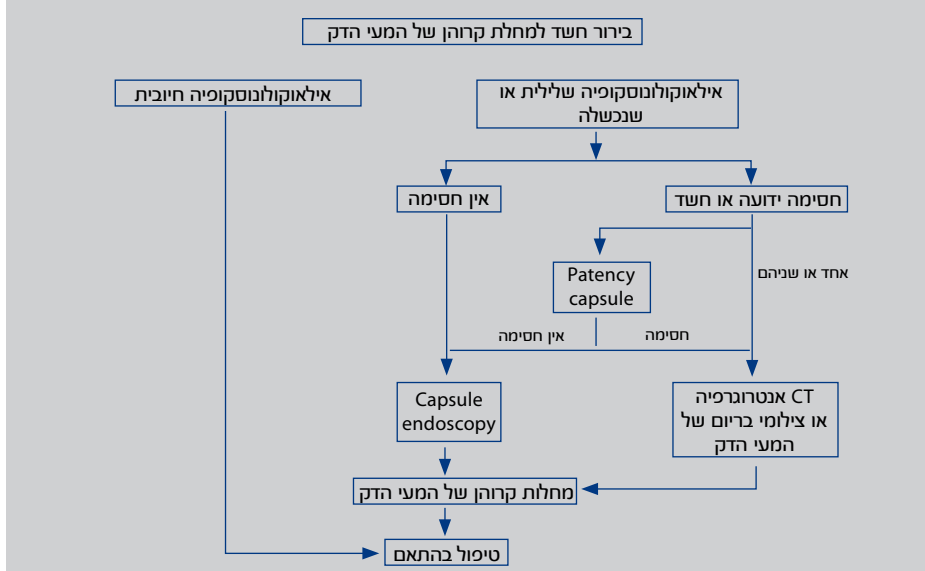
כל פרצדורה רפואית, גם האנדוסקופיה באמצעות גלולה מצלמת אינה קופאת על שמריה. לאחרונה הוצג לראשונה שימוש בגלולה חדשה לדימות המעי הדק, עם זווית ראייה משופרת של 156° המכפילה את השטח הנראה ועם הארה דינאמית השומרת על בהירות אופטימלית של התמונה. גלולה זו אמורה לספק מידע מלא יותר על פתולוגיות במעי הדק²⁷. בשנה האחרונה, התפרסמו עבודות על טיפוס גלולה מסוג חדש, PillCam Colon, המיועד לגילוי פוליפים וסרטן במעי הגס. בעבודה הראשונה, שכללה 36 חולים שעברו קולונוסקופיה בחשד לגידול או פוליפ במעי גס ובלעו בבוקר הבדיקה גלולה מצלמת, הצליחה הגלולה המצלמת לגלות ממצאים ב-19/25 מהמשתתפים שבהם נמצאו ממצאים בקולונוסקופיה, ו-10/13 מהממצאים המשמעותיים שנתגלו בקולונוסקופיה (77%)²⁸. הרגישות שנמצאה הייתה 77% עם ערך ניבוי חיובי של 59%. בעבודה רב-מרכזית פרוספקטיבית גדולה יותר שבה נבדקו 84 מטופלים במסגרת בדיקת סריקה לסרטן המעי הגס, מעקב לאחר כרייתת פוליפ במעי הגס או סימפטומים הקשורים המערכת העיכול התחתונה, נמצאו ממצאים משמעותיים ב-84/20 משתתפים בגיל ממוצע של 57²⁹, מתוכם 70% זוהו על ידי הגלולה המצלמת ו-80% על ידי קולונוסקופיה רגילה. הגלולה זיהתה 76% מכל הפוליפים שנמצאו, שיעור גילוי הנופל רק במעט מקולונוסקופיה (80%). עם זאת, סבלה הגלולה משיעור גבוה יחסית של גילוי כוזב-33%, לעומת קולונוסקופיה רגילה. עבודות ראשוניות אלה מהוות ממצאים מעודדים ראשוניים לקראת יישום נרחב יותר של טכנולוגיה זו במעי הגס, יישום שמשמעותו ביחס לאוכלוסיית המטופלים עצומה לאין ערוך לעומת ההוריות המבוססות כיום לבדיקה באמצעות גלולה מצלמת. בעתיד, מתוכננים להתפתח טיפוס גלולה עם יכולות הגדלה ברמה מיקרוסקופית, יכולה נטילת דגימה ביוכימית או אימונולוגית מחלל/רירית המעי ויישומים נוספים. אין ספק, שבשנים הקרובות אנו עתידים להתבשר על יישומים אבחנתיים חדשים ומשמעותיים, המבוססים על טכנולוגיה זו.

ד"ר מתי וטרמן¹, פרופ' רמי אזיקים²
¹המכון הגסטרואנטרולוגי, המרכז הרפואי
רמב"ם ו²הפקולטה לרפואה ע"ש ברוך
רפפורט, הטכניון - מכון טכנולוגי לישראל,
חיפה

איור 3. בירור אנמיה מחוסר ברזל על פי ICCE 2006



איור 4. בירור חשד למחלת קרוהן כאשר אילאוסקופיה נכשלה או שלילית



התערבות כירורגית או אנדוסקופית. שיעור ההיארעות של סיבוכי רצני זה תלוי מאוד בסיבה לבדיקה. הוא נע בין 0% ב-773 מתנדבים בריאים ל-1%-5% בחולים עם דימום ממערכת העיכול ממקור לא ברור, 1.4% בבדיקה בחשד למחלת קרוהן, ו-13% בחולים עם מחלת קרוהן מוכחת²⁶. שיעורי היארעות גבוהים יחסית קיימים גם בבדיקות בחשד לאנטריטיס כתוצאה מהקרנות, חשד לגידול והשיעור הגבוה ביותר, 21%, בחשד לחסימת מעיים דקים. בסה"כ עומד שיעור ההיארעות של סיבוכי זה על 0.75%. אם עולה חשד להיעצרות של גלולה יש לחזור על צילום בטן לאחר שבועיים, אלא אם מתפתחים תסמינים של חסימת מעיים (יש להדריך את המטופל על כך). אם הגלולה עדיין נמצאת יש להוציאה בשיטה כירורגית או אנדוסקופית, פרצדורה שמבטיחה לא רק את הוצאת הגלולה אלא גם טיפול בפתולוגיה במערכת העיכול שגרמה לעצירתה. יש לציין, כי לא דווח עד כה בספרות על מקרה של חסימת מעיים חדה כתוצאה מעצירת קפסולה²⁶. בשנים האחרונות יצרה החברה גלולת דמה

על סקירת כל חולי השחמת לגילוי דליות בוושט, עם צורך באירדיקציה של דליות גדולות. יש לחזור על הבדיקה כל 1-3 שנים, בהתאם להופעת דימום או דקומפנסציה של מחלת הכבד. לפיכך, יכולים חולי השחמת ליהנות מבדיקה לא-פולשנית לגילוי דליות, מה גם שחולים אלה רגישים במיוחד לטשטוש ולסכנת אנצפלופתיה הפטית כתוצאה ממנה. ב-3 מחקרים שכללו 21-97 חולים, נמצאו לגלולה המצלמת רגישות של 81%-100% וסגוליות של 87%-100% בגילוי של דליות בוושט^{23,24,25}. עדויות מוקדמות אלה מציבות לגלולה המצלמת מקום חשוב במעקב הבדיקות הלא-פולשניות לגילוי פתולוגיות ושטיות. עם זאת, מובן שיש לחכות לעדויות מבוססות יותר.

הסיבוכים הכרוכים באנדוסקופיה באמצעות גלולה מצלמת

הסיכון העיקרי הכרוך בבליעת גלולה מצלמת הוא עצירתה במעיים, המוגדרת כנוכחות הגלולה לאורך זמן במערכת העיכול אלא אם תוצא באמצעות

סרטן שד ושחלות:

טיפוליים מונעים בנשאות ובנשים בסיכון גבוה לחלות

ד"ר אלה עברון

סגנון חיים: מספר עבודות בדקו את הקשר בין הנקה, מספר ילדים, שימוש בגלולות למניעת הריון וגורמים נוספים לבין שכיחות סרטן השד בנשאות. ככלל, לא נמצא קשר עקבי וברור בין הגורמים השונים לבין התפתחות המחלה.

מה לגבי נשים בסיכון גבוה שחלו בסרטן שד?

נמצא, שאצל נשאות שחלו בסרטן שד ועברו טיפול משמר שד כולל הסרת הגידול וקרינה, שיעור הישנות המחלה בשד המטופל דומה לשיעור ההישנות המקומית אצל חולות לא-נשאות, ועומד על 10%-15% ב-10 שנים. נמצא גם, שהסרה מונעת של הטפולות וטיפול בטמוקסיפן הכחיתו את שיעור ההישנות המקומית אצל החולות הנשאות. מאידך, שיעור התפתחות סרטן בשד הנגדי היה גבוה בהרבה אצל הנשאות: כ-30% ב-10 שנים לעומת 3% בלבד אצל חולות לא-נשאות. מסיבה זו ממליצים לנשאות חולות בסרטן שד, אשר עוברות הסרה מלאה של השד החולה, לשקול הסרה מונעת גם של השד הנגדי.

בדומה לנשאות בריאות, הסרה מונעת של הטפולות מומלצת גם לנשאות שחלו בסרטן שד, לשם הורדת הסיכון להישנות המחלה וגם למניעה ראשונית של סרטן שחלות.

אצל חולות סרטן שד לא-נשאות, שאין להן קרובת משפחה מדרגה ראשונה עם סרטן שחלות, אין הוריה להסרה מונעת של השחלות. אצלן לא נמצא שיעור מוגבר של סרטן שחלות ולא נמצא שניתוח להסרתן משפיע על מהלך המחלה או על ההישרדות.

לסיכום: לנשים בסיכון גבוה לסרטן שד/שחלות ובפרט לנשאות מוטציה בגנים BRCA1/2, מומלץ מעקב לגילוי מוקדם מגיל צעיר. המעקב כולל בדיקת שדיים, ממוגרפיה ואולטרסאונד פעם בשנה וכן MRI שנתי לנשאות. מומלץ לשקול הסרה מונעת של השדיים, עם או בלי שיחזור.

לנשאות מומלץ לעבור ניתוח להסרת הטפולות עם סיום הילודה ועד אז, להיות במעקב גינקולוגי הסלל בדיקה ואולטרסאונד וגינאלי פעמיים בשנה וכן בדיקת Ca-125 בדם.

לנשאות שחלו בסרטן שד ועוברות הסרה מלאה של השד החולה, מומלץ לשקול גם הסרה מונעת של השד הנגדי. כמו כן, מומלץ להן לעבור ניתוח להסרת הטפולות.

ד"ר אלה עברון, מנהלת שרות סרטן השד, מרכז רפואי אסף החפא, צריפין

טיפוליים מונעים סרטן לנשאות הסרה מונעת של הטפולות (שחלות וחצוצרות)

הסרה מונעת של הטפולות מונעת כמעט לגמרי התפתחות של סרטן שחלות בעתיד. אצל מיעוט קטן (1%-2%) מהנשאות עלול להתפתח סרטן ראשוני של הצפק (הקרם המצפה את חלל הבטן), שהיא מחלה דומה לסרטן שחלות. בנוסף, הסרה מונעת של הטפולות אצל נשאות בגיל הפוריות, מורידה ב-50% בערך את הסיכון שלהן לחלות בסרטן שד. מסיבות אלה, ממליצים לנשאות לעבור הסרה מונעת של הטפולות לאחר שסיימו ללדת, כבר מגיל 35. עם זאת, הירידה החדה ברמות האסטרוגן בגוף בעקבות הסרת השחלות, כרוכה ברוב המקרים בתופעות קשות של גיל המעבר כגון גלי חום, יובש בנרתיק, שינויים במצב הרוח ודלדול העצם. נמצא, שטיפול הורמוני חלופי לצעירות אלה הפחית בהרבה את התופעות הנלוות להפסקת התפקוד השחלתי, מבלי לפגוע ביעילות של הניתוח להורדת הסיכון לסרטן השד. לכן, מקובל להציע טיפול הורמוני חלופי לנשאות צעירות שעוברות הסרה מונעת של השחלות.

הסרה מונעת של השדיים

אצל נשים צעירות בסיכון גבוה לסרטן שד, הסרה מונעת של השדיים מורידה משמעותית את הסיכון לחלות בסרטן שד, בשיעור של 90% ויותר. נשים, אשר שוקלות לעבור ניתוח, חוששות מהתחלואה הכרוכה בו, מהתוצאה הקוסמטית, מאובדן תחושה בשדיים המשוחזרים ומהפגיעה בניתוח. הבחירה בניתוח להסרת השדיים, עם או בלי שחזור, היא מאוד אישית ותלויה בחוויות האישיות של האישה וכן בקנה התרבותי שלה. כך, למשל, בהולנד בוחרות בניתוח כמחצית מהנשאות ואילו בארה"ב ובארץ – רק מיעוט. יש להזכיר, שלא נמצא (עדיין) יתרון בהישרדות בחיים אצל נשים בסיכון גבוה שעברו הסרה מונעת של השדיים. ניתן לשלב שחזור מיידי של השדיים בניתוח שנעשה להסרתם. קיימות שיטות שונות לשחזור, אשר כוללות העברת שתל עצמי מהבטן או מהגב או שימוש בתותב. הבחירה בסוג השחזור תלויה בתנאים הגופניים של האישה ובהעדפותיה ועשית בשיתוף עם הפלסטיקאי המשחזר והכירוג המנתח.

טיפוליים מונעים נוספים

טיפול מונע תרופתי: תפקיד הטמוקסיפן במניעת התפתחות סרטן השד בנשאות, אינו ברור. יש עדויות לכך שטיפול מונע מוריד את שיעור סרטן שד אצל נשאות של מוטציה BRCA2. הנושא עדיין שנוי במחלוקת.

שים עם סיפור משפחתי של סרטן שד ו/או סרטן שחלות, נמצאות בסיכון גבוה לחלות בסרטן שד ושחלות. בעשור הקודם, התגלו שני גנים – BRCA1 ו-BRCA2, שמוטציה בהם קשורה לתסמונת משפחתית של סרטן שד ושחלות. בקרב משפחות יהודיות אשכנזיות ועיראקיות יש שכיחות גבוהה יחסית של מוטציה בגנים אלו. לנשים הנושאות את המוטציה סיכון גבוה מאוד – כ-80% – לחלות בסרטן שד ו-40% – לחלות בסרטן שחלות במהלך חייהן. גידולי השד והשחלות אצל נשאות מופיעים בגיל צעיר יחסית (בממוצע כ-10 שנים לפני הופעת המחלה אצל לא נשאות), וסרטן שד דו-צדדי שכיח יותר.

כיום, ניתן לבדוק ולגלות את המוטציות, דבר המאפשר מעקב הדוק וטיפולים מונעים לנשים הנמצאות נשאות. אנו ממליצים על בדיקה גנטית לנשים יהודיות ממוצא אשכנזי או עיראקי, שחלו בעצמן בסרטן שד בגיל צעיר או שחלו בסרטן שחלות, או שיש במשפחתן מספר חולות עם גידולים אלה. התורשה של המוטציות אוטוסומלית, לכן, כאשר נמצאת מוטציה אצל פרט במשפחה, הסיכון לכל קרובת/ משפחה מדרגה ראשונה לשאת את המוטציה עומד גם כן על 50%.

מעקב לגילוי מוקדם של סרטן אצל נשאות

סרטן שד: בשל הגיל הצעיר של הופעת גידולי שד אצל נשאות, מומלץ להתחיל בבדיקת השדיים כבר מגיל 25-30. המעקב כולל בדיקה ידנית על ידי כירורג פעמיים בשנה. מאחר ורקמת השדיים דחוסה יותר אצל נשים צעירות ובשל אופי הגידולים אצל נשאות, בדיקת הממוגרפיה אינה רגישה מספיק לאבחנה מוקדמת אצלן. נמצא, שבדיקת MRI של השדיים פעם בשנה הגבירה מאוד את היכולת לאבחן גידולים קטנים בשלב מוקדם ולכן ממליצים על מעקב שנתי עם MRI לנשאות. הבדיקה אף נכנסה לסל הבריאות הישראלי בהתוויה זו. מקובל להוסיף גם בדיקת אולטרסאונד שדיים פעם בשנה.

סרטן שחלות: ברוב המקרים, המחלה מתגלה בשלבים מתקדמים, ואין למעשה אמצעים יעילים לגילוי מוקדם של סרטן שחלות. מסיבה זו, מומלץ לנשאות לעבור ניתוח להסרה מונעת של הטפולות עם סיום הילודה. עד אז, מומלץ מעקב גינקולוגי כולל בדיקה ידנית ואולטרסאונד וגינאלי פעמיים בשנה, וכן מעקב אחר הסמן Ca-125 בדם.