

**סרטן**

# MEDICINE

כתב עת רפואי בנושא מחלת הסרטן | מרץ-מאי 2008 | גיליון מס' 7

A Publication of The **MEDICAL** Group

## הטיפול ההורמוני בסרטן שד גרורתי

- ◀ תחלואה נסתרת בסרטן:  
בני זוג מטפלים
- ◀ סרטן הלב: גידול אלים, קשה לטיפול
- ◀ סרטן הערמונית: בדיקות סקירה לגילוי מוקדם
- ◀ הטיפול המקדים כריתת גרורות כבדיות



**מו"ל:** פורום מדיה

**מנכ"ל:** שלמה בואנו

**עורכת:** רינת אלוני

**עורך מדעי:** פרופ' אברהם קוטן

**עיצוב גרפי:** רונן סאס



## דבר העורך

### קוראים יקרים,

בחזית המאבק נגד הרשימה הכוללת את המלצות הוועדה המיוחדת בנושא של הבריאות לשנת 2008 עומדים האונקולוגים, המתעמלים על כך שטכנולוגיות אשר הומצאו על ידם, לא נכללות בסל לשנה הקרובה.

פאנל בנושא סל התרופות והביטוחים המשלימים, התקיים במסגרת הוועדה השנתית ה-2 לעדכונים בטיפול במחלת הסרטן, שהתקיימה בתחילת חודש מרס בתל אביב. הכתבה "לא משלים, לא מושלם", מסקרת את אשר התרחש בפאנל זה. עוד בגליון, כתבות על סרטן השד: ד"ר הדסה גולדברג כותבת על הטיפול ההורמוני בסרטן שד גרורתי. פרופ' אילן רון סוקר מחקרים אשר בדקו את יעילות התרופה הביולוגית טייקרב; סרטן הערמונית: ד"ר אלי רזנבאום מנסה לענות על שאלה מרכזיות בטיפול בחולים בסרטן הערמונית: האם להסתפק בביצוע בדיקות סקירה לגילוי מוקדם של סרטן הערמונית ובמעקב פעיל בלבד, או לטפל במחלה; סרטן הבלב על גידול אלים וקשה לטיפול כותב ד"ר רון אפלבוים, תוך סקירת אמצעי הטיפול הנהוגים כיום; סרטן המעי הגס: ד"ר עינת שחם-שמואלי מונה את היתרונות במתן טיפול כימי בטרם ניתוח לכריתת גרורות כבדיות ומתייחסת לשיקולים המעורבים במתן הטיפול ולמשלבי הטיפול המומלצים; דלקת כבד נגיפית מסוג B: על התפתחות זיהום ב-HBV לאחר טיפול כימוטרפי, התרופות הקיימות והגישה למניעה תוכלו לקרוא בכתבה של פרופ' יעקב ברוך ופרופ' רן טור-כספא.

רפואה אבחונית תפקודית: ד"ר מיגל גורנברג הכין סקירה מבוססת ראיות על השימוש ב-PET-CT באונקולוגיה. ד"ר אלי שלום מוסיף סקירה של חומרי דימות לבדיקות PET.

אני ממליץ לכם לקרוא את העבודה על תחלואה נסתר בסרטן, המתייחסת להשפעת מחלת הסרטן על בני זוג המטופלים בחולים ומדגישה את מצוקתם. "מבחינה קלינית, קיים צורך לסייע למטופלים בתפקידם החדש והדורשני: חשוב גם להיות רגישים למשמעות שהמטופלים מביאים לתפקיד זה בהתבסס על סגנון ההתקשרות שלהם" מציינים הכותבים. כדאי להיות מודעים לכך.

נסיים, כהרגלנו, בזרקור המופנה אל אחד המרכזים האונקולוגיים בארץ והפעם: המכון האונקולוגי במרכז הרפואי ע"ש ברזילי באשקלון.

נשמח לקבל את הערותיכם והארותיכם לגליון זה,

לכתובת: rinat@themedical.co.il

בברכה,

**פרופ' אברהם קוטן**

**מנהל המערך האונקולוגי בקריה הרפואית רמב"ם**

**משתתפים:** ד"ר רון אפלבוים, ד"ר מיגל גורנברג, ד"ר אלי רזנבאום, ד"ר הדסה גולדברג, פרופ' אילן רון, ד"ר אלי שלום, ד"ר עינת שחם-שמואלי, פרופ' יעקב ברוך, פרופ' רן טור-כספא, ד"ר ברקת שיף-קרן, ד"ר מיכל בראון, פרופ' מריו מיקולינסר, אן רייסל, אנדרו וולש, פרופ' גארי חדין, שירה נהיר אייזן

**סמנכ"ל:** רינת בואנו

**מנהלת שיווק ומכירות:** דנית אור

**מנהלת הפקה:** מגי ליצ'י

**מחלקת כנסים:** יעל קורח, תמר בקר

**מזכירות כנסים:** קלודט בואנו

**פורום מדיה בע"מ**

**רחוב הברזל 34 תל אביב**

**טל' רב-קווי. 03-7650500**

**פקס. 03-6493667**

**כתובת למשלוח דואר:**

**ת.ד. 53378 תל אביב 61534**

**אין המערכת מתחייבת להחזיר כתבי יד**

כל הזכויות שמורות לפורום מדיה בע"מ

אין להעתיק, לשכפל, לצלם, לתרגם ולאחסן במאגר מידע או להפיץ מגזין זה או קטעים ממנו בשום צורה ובשום אמצעי, אלקטרוני, אופטי או מכני ללא אישור בכתב מהמוציא לאור. כל המידע, הנתונים 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 הרופאים מייצגות את דעתם בלבד והנם באחריותם המלאה. בכל מקרה יש להוועץ לפני מתן הטיפול. הפרסום במגזין הנם 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**

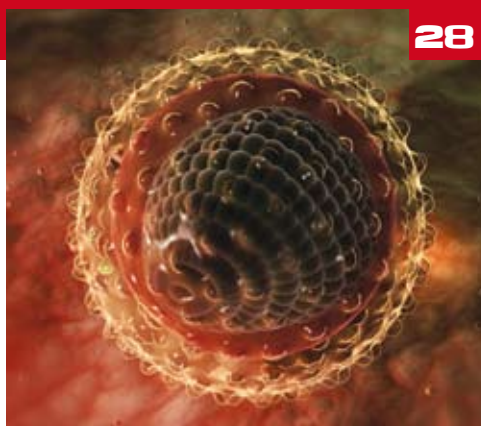
**n.l.u**



|           |                                                                                                                                                                                                      |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>6</b>  | <b>לא משלים, לא מושלם</b><br>דיון בנושא סל התרופות וביטוחי הבריאות המשלימים<br>רינת אלוני                                                                                                            |
| <b>10</b> | <b>הטיפול ההורמוני בסרטן שד גרורתי</b><br>לטיפול ההורמוני יש תפקיד מפתח בטיפול בנשים עם גידולי שד המבטאים קולטנים לאסטרוגן ו/או לפרוגסטרון<br>ד"ר הדסה גולדברג                                       |
| <b>12</b> | <b>אופק טיפולי חדש לחולות סרטן השד הגרורתי</b><br>סקירת מחקרים אשר בדקו את יעילות התרופה הביולוגית טייקרב<br>פרופ' אילן רון                                                                          |
| <b>14</b> | <b>הטיפול המקדים כריתת גרורות כבדיות</b><br>היתרונות במתן טיפול כימי בטרם ניתוח, משלבי הטיפול המומלצים והשיקולים המעורבים במתן הטיפול<br>ד"ר עינת שחם-שמואלי                                         |
| <b>20</b> | <b>סרטן הערמונית: בדיקות סקירה לגילוי מוקדם</b><br>לטפל, או להסתפק במעקב?<br>ד"ר אלי רוזנבאום                                                                                                        |
| <b>24</b> | <b>גידול אלים, קשה לטיפול</b><br>סקירת אמצעי הטיפול הנהוגים כיום בסרטן הלב<br>ד"ר רון אפלבוים                                                                                                        |
| <b>28</b> | <b>מניעת ריאקטיבציה של דלקת כבד נגיפית מסוג B לאחר טיפול כימותרפי</b><br>התפתחות זיהום ב-HBV, התרופות הקיימות והגישה למניעה<br>פרופ' יעקב ברוך, פרופ' רן טור-כספא                                    |
| <b>30</b> | <b>תחלואה נסתר בסרטן: בני זוג מטפלים</b><br>סקירת מחקרים, אשר בדקו את השפעת מחלת הסרטן על בני זוג המטפלים בחולי סרטן<br>ד"ר מיכל בראון, פרופ' מריו מיקולינסר, אן רייזל, אנדרו וולש, פרופ' גארי רודין |
| <b>36</b> | <b>השימוש ב-PET-CT באונקולוגיה</b><br>סקירה מבוססת ראיות<br>ד"ר מיגל גורנברג                                                                                                                         |
| <b>40</b> | <b>בדיקות PET: חומרי דימות</b><br>חומרים המשמשים לדימות מולקולרי<br>ד"ר אלי שלום                                                                                                                     |
| <b>42</b> | <b>טיפול ותמיכה</b><br>זקור על המכון האונקולוגי במרכז הרפואי ע"ש ברזילי באשקלון<br>שירה נהיר אייזן                                                                                                   |
| <b>44</b> | <b>טיפול בכאב בחולים אונקולוגים עם תרופות אופיואידיות</b><br>ד"ר ברקת שיר-קורן<br>למעלה מ-20 שנה של סולם WHO - האם החולים עדיין סובלים?                                                              |



44



28



14

# לא משלים, לא מושלם



זמן קצר לאחר שוועדת סל הבריאות לשנת 2008 הגישה את המלצותיה, התקיים פאנל בנושא סל התרופות במסגרת הוועידה השנתית ה-2 לעדכונים בטיפול במחלת הסרטן, שהתקיימה בתחילת חודש מרס בתל אביב. הפאנל הונחה על ידי פרופ' ברוך קליין ונטלו בו חלק ראובן כוגן, פרופ' משה ענבר, פרופ' רפאל קטן וד"ר בלה קאופמן

## רינת אלוני



**פרופ' ברוך קליין:**  
"כולנו מכירים את ההרגשה כשעומדים מול חולים ומסבירים להם שהתרופה שהם צריכים אינה כלולה בסל. אני עומד יום יום מול החולים ושומע בכי"



**ראובן כוגן:**  
"יומני לחשוב שאפשר להכניס את כל התרופות לסל. אין גבול לטכנולוגיות. התקציב לא יכול לעקוב אחר כולן. נעשה איזון בין מה שקיים לבין מה שצריך, באמצעות מנגנוני התעדוף השונים"

### משתתפי הפאנל:

ראובן כוגן, רכז רפואה, אגף התקציבים, משרד האוצר; פרופ' משה ענבר, מנהל המערך האונקולוגי, המרכז הרפואי ע"ש סוראסקי, תל אביב; פרופ' רפאל קטן, מנהל המערך האונקולוגי, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר; ד"ר בלה קאופמן, מנהל היחידה לסרטן השד, המערך האונקולוגי, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר.  
מנחה הפאנל:  
פרופ' ברוך קליין, מנהל המערך האונקולוגי, המרכז הרפואי מאיר, כפר סבא.

מצילת חיים, תיכנס להגדרה זו. עצם האפשרות לתת ביטוח נוסף של תרופה מצילת חיים רק למי שיכול להרשות זאת לעצמו, משמעה ביטוח שנוגד בחטא וטוב שנזכרו לבטל זאת.

פרט לכך, ישנו היבט נוסף, של תחרות בין הקופות, אשר גורם לכך שהקופות מפתחות ביטוחים נוספים. התוצאה הינה שביטוח מתקדם של הקופה, מתחרה בביטוח הבסיסי שלה. אני רואה בכך ניגוד עניינים, משום שכדי לעודד רכישת ביטוח מתקדם, יכולה הקופה להקשיח את התנאים לקיום הביטוח הבסיסי ומי שיסבול מכך הם, כמובן, החלשים.

מי ילחם את מלחמת השכבות החלשות? המאבק לא צריך להתמקד בהרחבת סל שירותים נוספים, אלא בהכנסת התרופות החשובות לסל. ובהקשה זה אנו, האונקולוגים, מאוכזבים מאד מהחלטות ועדת הסל."

**פרופ' קליין:** "אבל תסכימי אתי שאין שוויון. מי שיש לו, מקבל ומי שאין לו, לא מקבל."

**פרופ' ענבר:** "לא הבנתי מדוע ביטלו את הביטוח המקדים של קופות החולים, לפני שידעו מה יכלול הסל. בסופו של דבר נקבע סל, שרובנו רחוקים מלהתלהב ממנו. הציבור נפגע. (פונה לכוגן): מה אכפת לך מה אני עושה בכסף שלי? אם אני רוצה לרכוש ביטוח משלים? חלק מהחולים נפגע בגדול, חלק יפגע בעתיד."

**פרופ' קטן:** "אני רוצה לחדד את השאלה שבעטיה התכנסנו. כולנו מסכימים שצריך להרחיב את הסל ככל שניתן. יש קונצנזוס על כך. אבל, יש גם קונצנזוס על כך שאין מדינה בעולם שמכסה את כל התרופות האפשריות. תמיד יש שוליים נוספים, שחלק יסכימו להתאמץ ולרכוש, וחלק לא. אם כבר צריך ביטוח נוסף, נשאלת השאלה מי יהיה הגוף המבטח. עד כה, עשו זאת קופות החולים. משרד האוצר החליט שלא ימשיכו בכך."

**פרופ' ענבר:** "אז למה אישרו קודם?"

**פרופ' קטן:** "מי שרוצה בביטוח הנוסף הן חברות הביטוח הפרטיות. הן כבר מצפות לכך בשמחה. אני שואל: על מי אפשר יהיה יותר לסמוך? על קופות החולים, או על חברות הביטוח? מי יתחשב יותר בחריגים? מי יותר מיומן לנהל ביטוחים כאלה? האם לא עדיף, אחרי הכל, להשאיר את הביטוח המשלים בידי קופות החולים?"

**ד"ר קאופמן:** "בגלל ניגוד אינטרסים ובגלל שקופות החולים ממומנות על ידי הציבור, יוצרו שתי רמות טיפול. מדוע צריכה קופת חולים להתעסק בביטוח פרטי? לא יתכן שגוף ציבורי יתעסק בביטוח פרטי, במקביל למתן שירות ציבורי עליו הוא מופקד."

פתח את הדיון ראובן כוגן, בסקירה היסטורית קצרה. "משנת 1997 ועד 2007, סיפקו הביטוחים המשלימים של קופות החולים בעיקר שירותי בריאות משלימים, אשר באו לידי ביטוי בתוספת פיזיותרפיה ותרופות שלא נכנסו לסל. בשנת 2007, אושרה תכנית פלטינס של שירותי בריאות כללית, שהכניסה רובד ביטוחי נוסף של מתן תרופות מצילות חיים. זה היה הצעד הראשון במהפכה, שרק בדעיכה התבררה כמהפכה בביטוחי הבריאות המשלימים. מספר חודשים לאחר מכן, יצאה מכבי שירותי בריאות עם תכנית מתחרה, שכללה אף היא רובד ביטוחי נוסף של תרופות מצילות חיים. חודשיים לאחר מכן, באוגוסט אשתקד, החליט לבטל את פרק התרופות בתכנית השב"ן בשל הטענה כי תרופות אלה צריכות להינתן לכלל החולים, לא רק לאלה שידם משגת לשלם עבור ביטוח מיוחד.

ההחלטה עוררה סערה ולאחר דיונים רבים, הושגה פשרה: הקצאת תקציב נוסף לסל התרופות, כדי ליצור נגישות לכלל האוכלוסיה לתרופות אלה, בהתאם לדרוג ההעדפות של ועדת הסל. ב-27.12.07, במסגרת חוק ההסדרים, אושר הביטול בתכנית הביטוח של קופות החולים."

**פרופ' קליין:** "זה איננו ביטוח לכלל האוכלוסיה".  
**ראובן כוגן:** "השאיפה היא לביטוח ציבורי ולא פרטי. לכן, חייבת להיות רגולציה עמוקה בתחום הבריאות."

יומני לחשוב שאפשר להכניס את כל התרופות לסל. אין גבול לטכנולוגיות. התקציב לא יכול לעקוב אחר כולן. נעשה איזון בין מה שקיים לבין מה שצריך, באמצעות מנגנוני התעדוף השונים."

**פרופ' קליין (פונה לד"ר קאופמן):** "לא היית רוצה שכל החולות שלך יקבלו את התרופות הטובות ביותר?"

**ד"ר קאופמן:** "הייתי רוצה שכל החולות יקבלו את התרופות הטובות ביותר, לא רק החולות שלי."

הביטוח המשלים מכסה עלות של מנתחים, טיפולי הפריה וכו'. ל-21 אחוז מכלל האזרחים אין ביטוח כזה. זאת ועוד, יש פלחי אוכלוסיה מסוימים כמו קשישים וערבים, בהם אחוז המבוטחים בביטוח משלים, נמוך ואני מדברת על הביטוח המשלים ברובד הבסיסי ביותר.

בשנת 2007 התווסף ביטוח, שהשתרש בביטוח תרופות מצילות חיים. כיום, מתוך כלל המבוטחים בקופות החולים, ל-25 אחוז בלבד יש את הביטוח הזה. מדובר באבסורד – ביטוח משלים נועד לספק ביטוח משלים, לא בסיסי. לא יתכן שתתפרק

אינה כלולה בסל. אני עומד יום יום מול החולים ושומע בכי. מה שאני לא מבין, זה למה אין נתונים אמיתיים על מחירי התרופות ועל מספר החולים?"

**ד"ר קאופמן:** "הפעם אנחנו בהחלט מסכימים. **ראובן כוגן:** "קיים ויכוח בנוגע לנתונים. הוויכוח בוועדת המשנה לסל התרופות הוא על מספר החולים. קיימים שני מאגרי מידע: הנתונים המוגשים על ידי חברות התרופות והנתונים שמגישות קופות החולים. הדיון סובב סביב השאלה האם הקופות מגזימות בהערכות שלהם ומנגד, האם חברות התרופות שמרניות. כך שקשה לדעת מה מספר החולים האמיתי, אשר יתורגם למספר המשוער של חולים הזקוקים לתרופה מסוימת."

כמו כן, קיימת שאלה בנוגע למחירי התרופות. מהו המחיר הראוי לתמחר תרופה בעת כניסתה לסל? אם רוצים לקיים מערכת ציבורית שתתן מענה לכך. בפועל, מערכת היחסים בין הממשלה והקופות בעניין זה, היא של קניית סיכונים.

המחיר שנקבע לתרופה הוא מחיר מצוטט מ-7 מדינות באירופה ועל פיו נקבעת נוסחה, המושפעת מגורמים נוספים: יש גנריקה, אין גנריקה. יש תרופות מתחרות או לא, ועוד.

אסור לשכוח גם שכל קופת חולים משלמת עבור התרופה בהתאם לקשר שלה עם חברת התרופות. אני לא חושב שצריך לשנות מודל זה."

**פרופ' קליין:** "מדוע, בכל זאת, אי אפשר לדעת את מספר החולים שמקבלים תרופה מסוימת, כדי שנוע לתכנן להבא?"

**ראובן כוגן:** "אני מתנצל שאני לא יכול לספק נתוני אמת. משרד הבריאות עוסק בכך. הנושא נדבק בוועדת ממשלה שהוקמה בשנת 2006. מדובר במידע רגיש של קופות החולים. כשנראה את מסקנות הוועדה, נהיה יותר חכמים."

**ד"ר קאופמן:** "כרגע, יש חוסר שקיפות מוחלט. מרגע שסכסך מתקצב לתרופה מסוימת, לא יודעים מה עלה בטווח. אולי יצליחו לבנות כאן מנגנון שקיפות."

**פרופ' ענבר:** "אני לא בטוח שהבנתי נכון - האם ככל שהקופה תוריד מחירים מול חברת התרופות, יהיה יותר כסף ליותר חולים?"

**ראובן כוגן:** "בעבר, היה קיים במשרד הבריאות אגף אספקה, אשר תפקידו היה, בין היתר, לרכוש תרופות וציוד באופן מרוכז לבתי החולים. בשנת 1998 הוחלט להפסיק עם הרכישה המרוכזת, בגלל חוסר יעילות. גוף ממשלתי לא הצליח להתמודד מול השוק הפרטי. כמו שלא הצליח, לא יצליח גם רכש מרוכז של תרופות לקהילה."

**פרופ' ענבר:** "בשטח, אנחנו צריכים להתמודד עם המציאות מול החולים. בכל פגישה שיש לי עם חולה, מחצית מהזמן מוקדשת לנושא הסל - תרופות שיש בסל, תרופות שאין בסל. לכל קופה התרופות שלה ואנחנו צריכים להכין טבלאות בגלל שאי אפשר לזכור הכל."

**פרופ' ענבר:** "המילה 'פרטי' אינה מילה גסה. לעולם לא נשיג מה שנרצה. מדוע משנה לך שיהיה גם ביטוח פרטי? מה גם שמשרד האוצר אישר זאת מראש."

**ראובן כוגן:** "שר הבריאות אישר את הביטוח הפרטי המשלים, לא משרד האוצר. צריך לשאול שלוש שאלות בעניין הביטוח הפרטי: שאלה רפואית - האם תושבי ישראל צריכים לקבל היום את מה שהומצא אתמול בהוטלולו? שאלה ציבורית - האם גוף בריאות ציבורי צריך לשווק גם פוליסות פרטיות? שאלה מבנית - האם ברמה המבנית, אנו רוצים שקופות החולים יתנהלו בניגוד עניינים כל כך משמעותי."

**ד"ר קאופמן:** "במאי 2005 היתה פריצת דרך מהפכנית כשהתחילו לתת הרצפטין כטיפול מונע. מכבי נתנה את התרופה לכל החולות. אם היה אז ביטוח משלים - הקופה לא היתה נותנת לכולן, אלא רק למבוטחות הביטוח המשלים."

**פרופ' ענבר:** "לא הייתי אף פעם מהוטלולו, ואנחנו בהחלט לא מדברים על תרופות מהוטלולו, אלא על תרופות שאנחנו שומעים עליהן דברים מבוססים בכנסים. הייתי הראשון שנתן בארץ מבטרה כי שמעתי על כך באחד הכנסים בהם השתתפתי. כולנו אנשים רציניים, מבינים בתרופות. אנחנו מדברים על תרופות בעולם מעריץ מוכח ומבוקר. אנחנו מבקשים להכניס לסל רק מה שנראה לנו חיוני. אני משער שכן נהגים גם האלרגולוגים, ההמטולוגים ושאר הרופאים המומחים, המבקשים את טובת החולים שלהם. לדעתי, החליפו את הביטוחים הפרטיים, שנתנו מענה טוב, בפתרון בינוני ומטה, המגולם בסל התרופות."

**פרופ' קטן:** "אני מסכים עם דברי פרופ' ענבר. צריך שיהיו מכסימים תרופות בסל. אנחנו מבינים שחלק לא יכנס לסל מסיבות תקציב ולכן השאלה היא מי יתן את הביטוח של התוספת הזו. קופות החולים, שהן מלכ"ר, ולא רודפות אחרי הכסף ולכן, אולי יותר טוב שהביטוח המשלים יינתן דרכן. מצד שני, יש, כמובן, בעיה של אי שוויון בין המבוטחים ועלויות להיות רעות חולות של נידוד אינטרסים. בסיכומי של דבר, אני עדיין מעדיף להיות בידיים שלהן מכיון שעל קופות החולים חלה ביקורת ציבורית."

**ד"ר קאופמן:** "נקודה נוספת היא שסכומי הביטוח הנגבים כיום אינם פעוטים. אני יכולה להשוות את המשך שיווק הביטוחים המשלימים על ידי הקופות לערוצי הספורט בתשלום, אשר רוקנו לאט לאט מתוכנו את ערוץ 5."

**פרופ' קליין:** "אבל הסכמנו הרי שאין שוויון." **ד"ר קאופמן:** "אז תלחם שיהיה לכולם."

**פרופ' קליין:** "אני נלחם." **ד"ר קאופמן:** "לא מספיק."

**פרופ' קליין:** "כולנו מכירים את ההרגשה כשעומדים מול חולים ומסבירים להם שהתרופה שהם צריכים



**פרופ' משה ענבר:**  
**"לא הבנתי מדוע ביטול את הביטוח הממדי של קופות החולים, לפני שידעו מה יכלול הסל. בסופו של דבר נקבע סל שרובנו רחוקים מלהתלהב ממנו"**



**ד"ר רינה קאופמן:**  
**"בגלל ניגוד אינטרסים יוצרו שתי רמות טיפול. מדוע צריכה קופת חולים להתעסק בביטוח פרטי? לא יתכן שגוף ציבורי יתעסק בביטוח פרטי במקביל למתן שירות ציבורי עליו הוא מופקד"**



**פרופ' רמיה קטן:**  
**"אני שואל: על מי אפשר יהיה יותר לסמוך? על קופות החולים, או על חברות הביטוח? מי יתחשב יותר בחריגים? מי יותר מיומן לנהל ביטוחים כאלה?"**

## ד"ר הדסה גולדברג

**ס**רטן השד הוא השכיח מבין הממאיריות בנשים. בקרב כ-30 אחוז מהנשים שלקו בממאירות זו, יופיע פיזור גרורתי בשלב כלשהו במהלך החיים, אשר יגרום במוקדם או במאוחר למוות.

הגישה הטיפולית בכל תהליך ממאיר נחלקת בין השלב בו קיים סיכוי לריפוי מלא ובין השלבים בהן המחלה חשוכת מרפא. נקודת מפנה זו, שונה מתהליך סרטני אחד למשנהו. בסרטן השד, כל עוד המחלה מוגדרת כמקומית-אזורית, דהיינו, היא מוגבלת לשד ולכליטות בית השחי, התהליך הינו בר-ריפוי וממלא יינתן למטופלת טיפול שעצימותו תגבר ככל ששלב המחלה מתקדם והסיכון להישנות המחלה גדל. עם הופעת גרורות מרוחקות, התהליך אינו בר-ריפוי עוד ויעדי הטיפול משתנים בהתאם. מטרת הטיפול בסרטן שד עם פיזור גרורתי מרוחק כוללת ניסיון להארכת חיים ובעיקר שיפור ושימור איכות החיים. כיוון שכך, הופך השיקול של מועד הרעילות מטיפול למרכיב חשוב בתהליך בחירת הטיפול המטבי לחולה עם סרטן שד גרורתי.

בכ-60-70 אחוז מגידולי השד מבטאים תאי הגידול קולטנים להורמוני המין הנקביים, אסטרוגן ו/או פרוגסטרון (ER; Estrogen Receptor) במרבית הגידולים הללו, מהווה אסטרוגן גורם צמיחה חיוני לתא הסרטני והיקשרות הורמון זה לקולטן שלו הנה תהליך הכרחי לשגשוג התאים ולהתרבותם. הקומפלקס הנוצר בין האסטרוגן לקולטן שלו, נקשר לאתרים יעודיים על פני ה-DNA ומשרה חלוקה של התא. אמצעים תרופתיים המונעים מתאי הגידול את האסטרוגן, ימנעו שגשוג הגידול ואף יגרמו למוות מתוכנן (apoptosis) של התאים ולהצטמקות הגידול. בשל תלות זו בטכונות ההורמון, רגישים גידולי השד המבטאים קולטנים להורמוני המין לטיפולים הורמונליים, שמטרתם להרחיק את האסטרוגן מסביבת התאים הסרטניים. הטיפול ההורמוני כולל מגוון אמצעים ותכשירים ויתרונותיו מרובים וכוללים יעילות רבה ומיעוט תופעות לוואי קשות. יתרה מכך, מספר עבודות העלו כי גידולי השד המבטאים קולטנים להורמוני המין, רגישים פחות לטיפול כימותרפי בהשוואה לגידולים שאינם מבטאים קולטנים אלו. לטיפול ההורמוני יש כיום תפקיד מפתח בטיפול בנשים עם סרטן שד. יש להדגיש כי הטיפול ההורמוני יעיל רק כלפי גידולי שד המבטאים קולטנים לאסטרוגן ו/או פרוגסטרון (ER+ and/or PR+) ועל כן חיוני לקבוע בכל גידול סרטני של השד, האם הוא מבטא קולטנים אלו אם לאו.

# הטיפול ההורמוני בסרטן שד גרורתי

**לטיפול ההורמוני יש תפקיד מפתח  
בטיפול בנשים עם גידולי שד המבטאים  
קולטנים לאסטרוגן ו/או לפרוגסטרון**

## אפשרויות הטיפול ההורמוני בסרטן שד גרורתי

במהלך העשורים האחרונים הושקעו ברחבי העולם מאמצים מרובים במטרה לפתח תכשירים שמטרתם למנוע יצירת הקומפלס בין האסטרוגן לקולטן שלו ובכך לעכב צמיחת גידולי השד המבטאים קולטנים להורמוני המין. התכשירים הכוללים בטיפול ההורמוני בסרטן שד מתחלקים לשלוש קבוצות עיקריות:

1. תכשירים נוגדי אסטרוגן אשר פעולתם מתבססת על מניעת הקשורת האסטרוגן לקולטן הספציפי לו.
2. תכשירים ואמצעים אשר מונעים היווצרות של האסטרוגן בגוף המטופלת.
3. פרוגסטנים.

### תכשירים נוגדי אסטרוגן

בקבוצה זו כלולים שני תכשירים עיקריים: **טמוקסיפן (Tamoxifen)** המייצג את קבוצת התרופות Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs). תכשיר זה משמש שנים רבות כחלק מהטיפול בסרטן שד, הן במסגרת הטיפול המשלים, הן כטיפול מניעתי עבור נשים עם סיכון גבוה לפתח סרטן שד והן כחלק מהטיפול בסרטן שד גרורתי. לטמוקסיפן מבנה דמוי אסטרוגן והוא מהווה מעכב תחרותי להורמון זה. בהיקשרו לקולטן ER, הוא מונע היווצרות הקומפלס אסטרוגן-ER ובעקבות זאת, מעכב שגשוג תאי הגידול. תכשיר זה מתאים לכל מטופלת עם גידול ER+/PR+, בלא תלות בגיל החולה או במידת התפקוד השחלתי שלה. במשך כ-25 שנים היווה טמוקסיפן את טיפול הבחירה בסרטן שד גרורתי המבטא קולטנים להורמוני המין וגם כיום, לאחר הופעת תכשירים הורמונליים חלופיים יעילים, שמור לטמוקסיפן מקום של כבוד בארסנל הטיפולים במחלה זו. רעילותו של טמוקסיפן נובעת מהעובדה שלתכשיר זה גם פעילות דמוית אסטרוגן באתרים שונים בגוף. כתוצאה מכך, עולה הסיכון להופעת תהליכים טרומבואמבוליים ולעלייה בשכיחות סרטן ירית הרהם. **פסלודקס (Fulvestrant; Faslodex)** מקבוצת ה-Selective Estrogen Receptor Down-regulators (SERDs). תכשיר זה נקשר אף הוא לקולטן לאסטרוגן אך בנוסף משרה פירוק מהיר של הקולטן התלוי בפעילות פרוטאזומית. אפקט זה אמור להעצים את ההשפעה האנטי-אסטרוגנית של תכשיר זה. בסרטן שד גרורתי נמצא, כי לפסלודקס השפעה דומה בעוצמתה לזו של מעכבי ארומטז אשר יידונו בהמשך. תכשיר זה ניתן בזריקה חודשית לשריר כיוון שאינו נספג במעי. מלבד זאת, רעילותו מועטה.

### מניעת סינתזת אסטרוגן

כידוע, כמות האסטרוגן הנוצר בגוף האישה משתנה באופן בולט בתלות בגיל האישה. בגיל המעבר,

דועך בהדרגה ייצור ההורמון על ידי השחלות ובהגיע האישה לחדילת אורח מלאה, מפסיקות השחלות להוות מקור להורמוני המין הנקבים. גם בשלב זה קיים ייצור של כמויות מזעריות של אסטרוגן, בעיקר בכבד, ברקמות שומן ואף ברקמת הגידול עצמו. די בכמויות אלה, כדי לכלכל את צורכי הגידול הסרטני המבטא קולטנים להורמוני המין ואשר תלוי באסטרוגן על מנת לשגשג. מטבע הדברים, הטיפול ההורמוני המתבסס על מניעת ייצור האסטרוגן, שונה בנשים צעירות שרמת האסטרוגן בדמן גבוהה, לעומת הנשים לאחר חדילת אורח, אצלן רמת האסטרוגן נמוכה מאד.

**מניעת סינתזת אסטרוגן בנשים צעירות:** מטרה זו מושגת על ידי הפסקת הפעילות השחלתית. שתי דרכים קיימות לצורך השגת מטרה זו - א. באמצעות הסרה כירורגית של שתי השחלות בגישה לפרוסקופית. ב. באמצעות עיקור כימי המושג על ידי מתן תכשיר מקבוצת ה-GnRH-agonists, המדכא את פעילות השחלות בהשפעה היפופיזית. יתרון של העיקור הכימי נעוץ בעובדה שהוא הפך ויתאים בעיקר בנשים צעירות מאד. שיטת טיפול זו כרוכה בתסמיני גיל המעבר ועלולה להשפיע באופן בולט על איכות חיי המטופלת.

**מניעת סינתזת אסטרוגן בנשים לאחר חדילת אורח:** ייצור האסטרוגן מושג על ידי שרשרת תהליכים אנזימטיים, שהאחרון שבהם מאקטב על ידי האנזים ארומטז, המשרה הפיכת האנדרוגנים לאסטרוגן. בעשור האחרון, פותחו מספר תכשירים המעכבים את האנזים ארומטז ובאופן זה מונעים יצירת אסטרוגן. יש להדגיש, כי טיפול זה מתאים רק לנשים לאחר חדילת אורח. כיום מאושרים לטיפול שלשה תכשירים שהם מעכבי ארומטז: **Letrozole** ו-**Anastrozole** שהם תכשירים לא סטרואידליים ו-**Exemestane** - תכשיר סטרואידלי על פי מבנהו. ל-3 התכשירים הללו רמת פעילות דומה בעוד השוואת פרופיל הרעילות של שתי תת הקבוצות עדיין נבדקת. מעכבי הארומטז נמצאו יעילים מטמוקסיפן כקו טיפול ראשון במחלה גרורתית, אם כי תרומתם היחסית להישרדות המטופלות שולית. הרעילות הכרוכה בטיפול במעכבי ארומטז מועטה בדרך כלל, אך עלולה לכלול כאבי עצמות ופרקים ותלונות הקשורות במערכת העיכול. טיפול ממושך בתכשירים אלו עלול לגרום לידידה בצפיפות העצם ויש לתת על כך את הדעת.

### פרוגסטנים

תכשירים אלו, כגון Megace, פעילים בסרטן שד גרורתי ושימשו בעבר כקו טיפול שני לאחר טמוקסיפן אך נדחקו לשוליים עם הופעת תכשירים חדשים ויעילים יותר. במטופלת שמחלתה מגיבה היטב לתכשירים הורמונליים שונים ניתן לשלב גם פרוגסטנים כקו טיפול מתקדם.

## תכנון הטיפול המיטבי לסרטן שד גרורתי

אפשרויות הטיפול בסרטן שד גרורתי סללות טיפול כימותרפי, טיפול הורמוני, או טיפול ביולוגי. בחירת הטיפול המיטבי מותנית בטדמים שונים וביניהם מצבה הכללי של המטופלת והאם מחלתה סרוכה. בסכנת חיים מיידית, מאפייני הגידול, סלל קולטנים להורמוני המין וביטוי יתר של הקולטן HER-2, גיל החולה והתפקוד השחלתי שלה ועוד. יש לזכור כי מודר במחלה גרורתית, אשר תביא בסופו של דבר למות החולה ועל כן ייבחר האמצעי שיחיה יעיל אך גם פחות רעיל מבין האפשרויות הקיימות בכל שלב בטיפול.

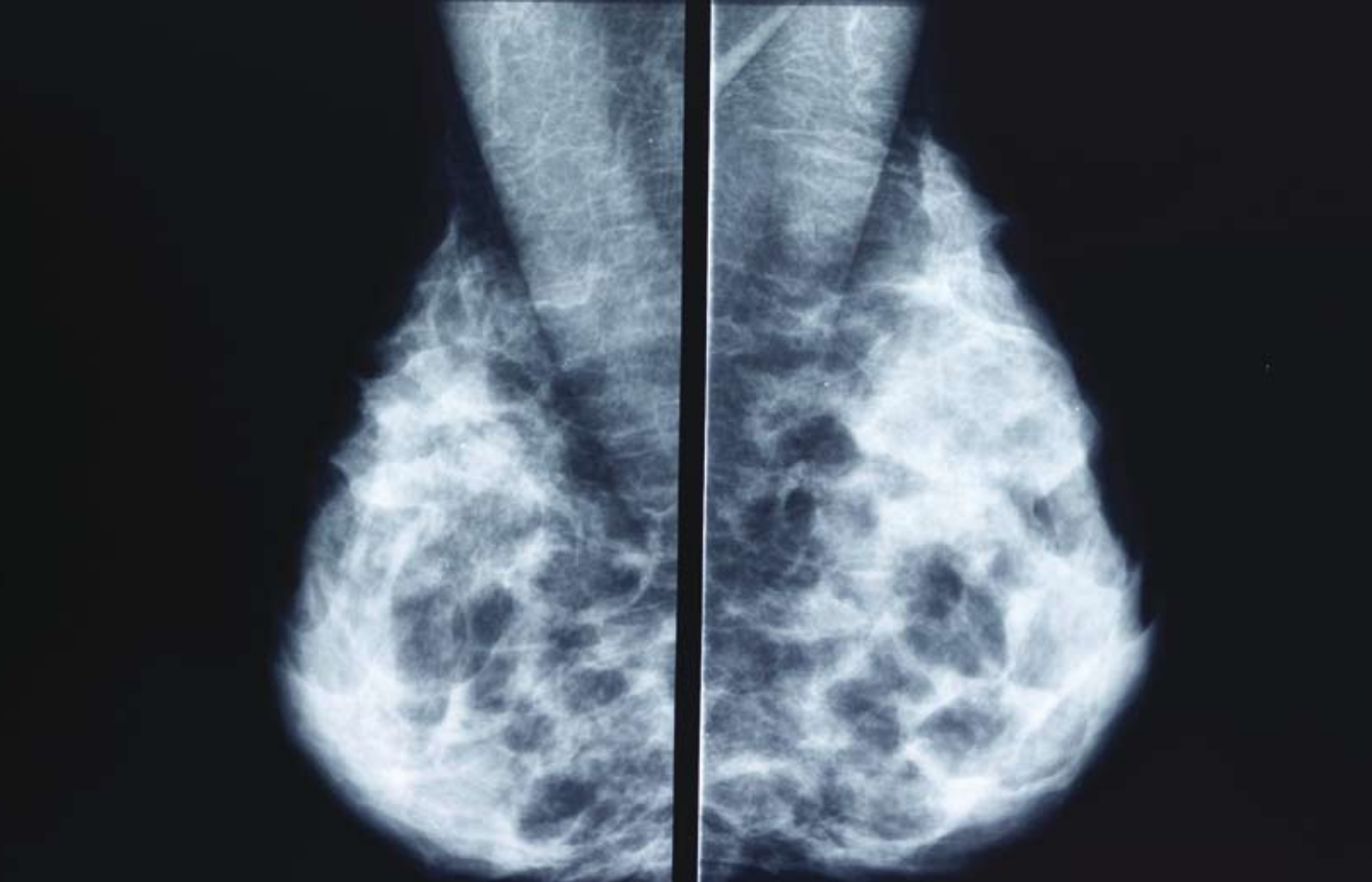
מסיבה זו, מהווה הטיפול ההורמוני בחירה ראויה בסרטן שד גרורתי המבטא קולטנים להורמוני המין, כל עוד המחלה אינה כרוכה בסכנת חיים מיידית, כיוון שהטיפול מכון המטרה המיועד כלפי הצייר ההורמונלי של התא הסרטני מספק יתרון מבחינת היחס בין תועלת לרעילות. בחירת טיב הטיפול ההורמוני מותנית בתפקוד השחלתי, בתכשירים הקודמים שניתנו במסגרת הטיפול המשלים, במרווח הזמן שחלף מהאבחון ועד להופעת התהליך הגרורתי וברקע הרפואי של המטופלת.

בשל אופייה הכרוני של מחלה זו ניתן הטיפול בטור, דהיינו, משהופיעה עמידות לתכשיר הורמוני אחד ניתן לעבור לתכשיר חלופי וחוזר חלילה. זאת, כל עוד מתן התכשיר הקודם הצביע על פעילות אנטי טרנטית. דהיינו, אם נצפתה נסיגת המחלה או עצייתה ל-6 חודשים לפחות בעקבות קו טיפול הורמוני אחד, יש מקום להמשיך בהורמונותרפיה כקו שני בעקבות התקדמות המחלה תחת הקו הקודם.

**בנשים עם שחלות מתפקדות,** דיכוי השחלות עם GnRH-analogues בתוספת טמוקסיפן עדיף על כל אחד מהם בנפרד ועל כן מומלץ כקו הטיפול הראשון באוכלוסיית נשים זו. אם נצפתה תגובה לתשומת זו ניתן לעבור, משנשתה המחלה, לקו טיפול הורמוני שני שיכלול megace או לחלופין השריית בולת כימית או כירורגית בתוספת מעכבי ארומטז. רק משכלול כל האופציות ההורמוניות או במידה הגידול עמיד מלסתחילה, ראוי לעבור לטיפול כימותרפי.

**בנשים לאחר חדילת אורח,** ניתן להתחיל באחד ממעכבי הארומטז, בשל היתרון הקל בתגובה לקבוצת תכשירים זו על פני טמוקסיפן כקו ראשון. כיוון שלמעכבי ארומטז אין יתרון משמעותי בהישרדות הכללית, הרי שגם מתן טמוקסיפן כקו טיפול ראשון הנו בחירה ראויה ובתנאי שלא ניתן בטיפול המשלים או שמרווח הזמן מהטיפול המשלים גדול. התרופה החלופית יכולה לשמש כקו טיפול שני. לאחר מכן אפשרי טיפול ב-faslodex או ב-megace. גם באוכלוסיית נשים זו, המטרה היא לדחות את הצורך במתן טיפול כימותרפי ככל האפשר.

**ד"ר הדסה גולדברג, מנהלת המכון האונקולוגי,  
בית החולים לגליל המערבי, נהריה**



# אופק טיפולי חדש לחולות סרטן השד הגרורותי

## סקירת מחקרים אשר בדקו את יעילות התרופה הביולוגית טייקרב

פרופ' אינר הון

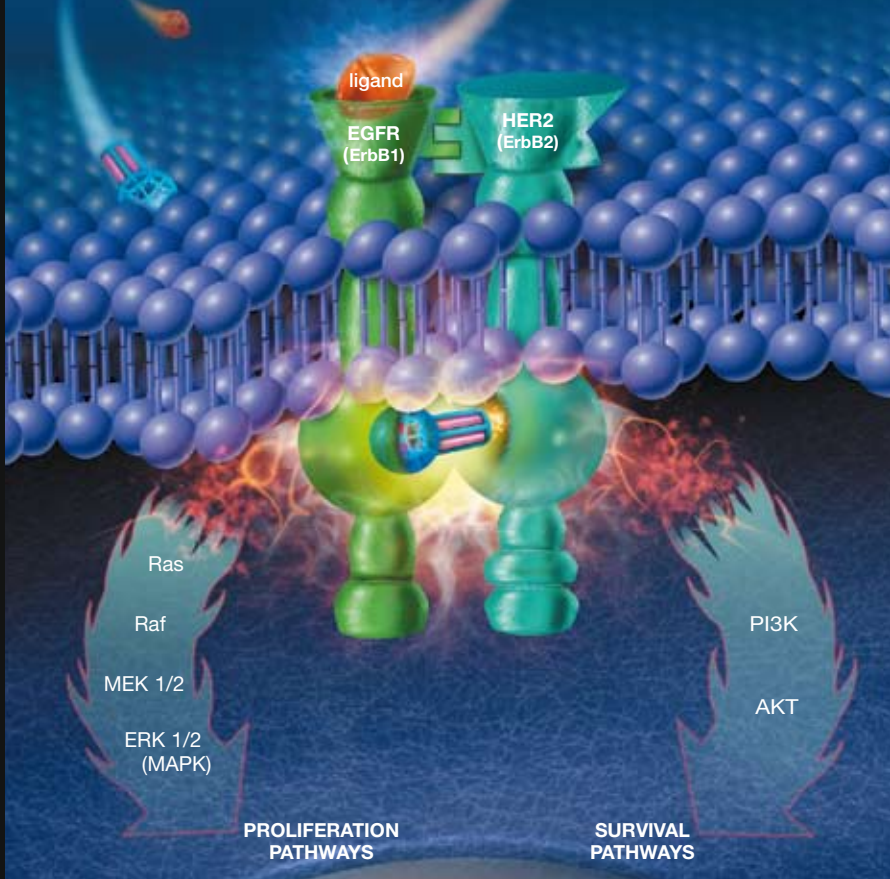
**ט**ייקרב היא תרופה חדשה לטיפול בסרטן שד מתקדם וגרורותי, אשר אושרה על ידי מנהל המזון והתרופות של ארצות הברית, FDA, לפני כשנה, בטיפול בסרטן השד וניתנת ללקיחה בבליעה, ככדורים. הטיפול בה אינו מצריך אשפוז או עידוי. זוהי תרופה ביולוגית, ממוקדת מטרה, שהחומרים הפעילים בה תוקפים באופן ישיר רק את הקולטנים בתוך התא הסרטני ואינם פועלים על תאים אחרים, בשונה מטיפול כימותרפי. מעגן התרופה מבוסס על תהליך עיסוב פעילות ייחודי של הקולטנים ErbB1 ו-ErbB2, הנמצאים בגידולים הסרטניים המבטאים קולטנים אלו. המעגן מעכב את שגשוג התאים הסרטניים ובכך עוצר את המחלה מהתקדמותה. הטיפול בטייקרב ניתן בשילוב עם כימותרפיה.

מחקר קליני שהתפרסם בשנה שעברה בכתב העת הרפואי 'New England Journal of Medicine', דיווח על תוצאות מוצלחות לטיפול הביולוגי בטייקרב בשילוב עם התרופה הכימותרפית קסלודה (Xeloda), בחולות בסרטן שד מתקדם. המחקר נערך על ידי צוות חוקרים בינלאומי במספר מרכזים רפואיים ברחבי העולם והשתתפו בו 324 נשים מארצות הברית, אירופה וישראל, כולן חולות בסרטן שד גרורותי, בעלות קולטני ErbB2, המבטאים את התאמת הטיפול למחלה. נשים אלו היו במצב מתקדם של המחלה ולאחר כשלון הטיפול בתרופות אחרות. במהלך המחקר נבדקו שתי זרועות טיפול: זרוע המחקר עם מתן טיפול משולב של טייקרב וקסלודה, לעומת מתן טיפול

של קסלודה בלבד לקבוצה השנייה. מתוצאות המחקר עלה, כי הטיפול המשולב הכפיל את הזמן עד להתקדמות נוספת של המחלה בהשוואה לטיפול בקסלודה בלבד, וזאת מבלי לגרום לעלייה ברעילות או לנזקים ללב. חציון זמן התקדמות המחלה בחולות שקבלו טיפול משולב של טייקרב עם קסלודה היה 38 שבועות, לעומת 19 שבועות במטופלות שקיבלו קסלודה בלבד. משמעות התוצאות הינה כי הוספת טייקרב לכימותרפיה מאפשרת, בחולות המתאימות, לדחות פי 2 את זמן התקדמות המחלה ולמנוע התדרדרות נוספת למשך זמן ארוך יותר. עם זאת, עדיין אין תוצאות מעקב באשר להארכת תוחלת החיים בקרב חולות אלו. גם נתונים חדשים יותר שהוצגו בדצמבר

## One Molecule, Two Receptors, Many Pathways

Investigating a small molecule, dual inhibitor of EGFR (ErbB1) and HER2 (ErbB2) that binds intracellularly to inhibit tyrosine kinase activity



ברחבי הארץ במסגרת תוכנית נגישות מיוחדת לתרופה, המבוססת על עיקרון ה-Expanded Access Program. במסגרת תוכנית זו, מטופלות נשים עם סרטן שד מתקדם או גרורותי, אשר נמצאות מתאימות לקבל את התרופה, ללא תשלום.

**לסיכום:** על פי הערכה, כ-25 אחוז מחולות סרטן השד הגרורותי הן בעלות ביטוי יתר של ErbB2. חולות אשר כשלו בטיפול המקובל יוכלו להרוויח מהטיפול המשולב בטייקרב עם קסלודזה. כאמור, לפני כשנה אישר ה-FDA, בהליך מזורז, את התרופה והיא הוגשה לרישום בישראל במשרד הבריאות ואף לדיני סל התרופות 2008 אולם נסך להזים לא נכנסה לסל.

**פרופ' אילן רון, אונקולוג בכיר, המרכז הרפואי תל אביב**

**רשימת מקורות**

1. New England Journal of Medicine, December 2006
2. Breast Cancer Research and Treatment, December 2007
3. נתוני המחקר הוצגו במהלך כנס השנתי בשיקגו, ארצות הברית, שהתקיים ב-2007 ASCO (American Society of Clinical Oncology)

2007 ופורסמו לאחרונה בכתב העת הרפואי Breast Cancer Research and Treatment<sup>2</sup>, הראו שוב תוצאות חיוביות עם יתרון בתונו ההישרדות של 22 אחוז ויתרון בחציון זמן התקדמות המחלה של 25 שבועות בטיפול המשולב של טייקרב וכימותרפיה לעומת 17 שבועות בטיפול כימותרפי בלבד. כמו כן, נצפתה ירידה משמעותית, עם מובהקות סטטיסטית, של מעורבות גרורותית במערכת העצבים המרכזית באותן חולות שקיבלו את השילוב של כימותרפיה וטייקרב.

במחקר נוסף שנערך לאחרונה במרכז לחקר הסרטן בקולוראדו, ארצות הברית, במסגרת קונ בפרז, בקליניקה האוניברסיטאית של מינכן גרמניה ובמרכז הרפואי אריקס נטיאן שבאתונה שביוון<sup>3</sup>, בהשתתפות 241 נשים החולות בסרטן השד עם גרורות במוח שמחלתן המשיכה והתקדמה גם לאחר שעברו טיפול קרינתי למוח, נמצאה נסיגה משמעותית בגרורות במוח לאחר שטופלו בטייקרב. לכל הנשים שהשתתפו במחקר היה ביטוי יתר של החלבון ErbB2 בגידול השד, דבר אשר העיד כי הן מתאימות לקבל טיפול בטייקרב. הטייקרב ניתן להן בצורת כדורים בבליעה, תוך ניהול מעקב קפדני אחר מצב מחלתן. כאשר נבדקו הנשים החולות ונבחנו תוצאות הטיפול, נמצא כי בקרב 19 מהחולות שהשתתפו במחקר (7 אחוז) חלה נסיגה של 50 אחוז בגרורות במוח ולא התפתחו גרורות בשאר אזורי הגוף. אצל 46 נשים נוספות (19 אחוז) חלה נסיגה של 20 אחוז. בקרב 102 חולות (42 אחוז) מבין המשתתפות במחקר דווח על יציבות במחלה למשך כ-8 שבועות ואצל 48 חולות נוספות (20 אחוז) נעצרה המחלה למשך כ-6 חודשים מיום תחילת הטיפול. מהמחקר עולות ראיות קליניות ליכולתה של התרופה להחזיר למערכת העצבים המרכזית ולפעול בה. טיפול בגרורות במוח לאחר כישלון של טיפול קרינתי הינו בעייתי, הואיל ומרבית התרופות הכימותרפיות והביולוגיות אינן חודרות למוח ומכאן שהן חסרות פעילות שם.

## פעילות מסוקדת

המהפכה האמיתית בחקר סרטן השד היא ביכולת להתאים לכל גידול את הטיפול המתאים, הגנר לפי האפיונים של כל גידול סרטני ספציפי. "סרטן השד" הוא שם כללי שניתן לקבוצה גדולה של מחלות. בשנים האחרונות, הטיפול בסרטן השד עובר מיקוד ובמקום לבדוק מדרים אנטומיים כמו גודל הגידול וקיום או היעדר גרורות לאיברים אחרים בגוף, כפי שהיה נהוג בעבר, הטיפול בסרטן נקבע כיום לפי מאפיינים רקמתיים- מולקולאריים, גנטיים ופאתולוגיים, שקובעים את מידת רגישותו של הסרטן לטיפולים ביולוגיים או הורמונליים. הטיפולים התרופתיים החדשים מתמקדים במה שאפשר לכנות כלוחמה ביולוגית הורמונלית נגד סרטן השד, ונעזרים ממנה.

# הטיפול המקדים כריתת גרורות כבדיות

מתן טיפול כימי בטרם ניתוח,  
מהווה אפשרות טיפולית  
יעילה, הנפוצה בתקופה  
האחרונה. סקירה זו מתייחסת  
ליתרונות באפשרות זו, למשלבי  
הטיפול המומלצים ולשיקולים  
המעורבים במתן הטיפול  
ד"ר עינת שחם-שמואלי



הניתוח והטיפול הבתר-ניתוחי. שיעור התמותה, אשר בעבר עמד על 15 אחוז, אינו עולה כיום על 3 אחוז. למרות הניתוח, רבים מהחולים יסבלו ממחלה חוזרת. גורמים היכולים לנבא חזרה של המחלה לאחר ניתוח כריתת גרורות: מרווח זמן קצר משנה בין ההסתמנות הראשונית לבין הופעת הגרורות, מספר גרורות  $\leq 3$ , גרורות בגודל  $\leq 5$  ס"מ, רמת סמני סרטן גבוהה, מעורבות קשרי לימפה בגידול הראשוני, דרגת התמיינות נמוכה.

בשנות ה-60'-70' של המאה הקודמת, פורסמו לראשונה נתונים אודות הישרדות ארוכת טווח (20-25 אחוז ל-5 שנים) המושגת בניתוח לכריתת גרורות כבדיות. מאז, הולכים ומתרחבים הפרסומים וכיום, למעשה, ההישרדות ל-5 שנים היא 40 אחוז ומעלה. בסדרות השוואתיות, שיעור ההישרדות של אוכלוסיות חולים עם גרורות כבדיות אשר לא עברו ניתוח כריתת גרורות, לא עלה על 5 אחוז ל-5 שנים. שיעור ההישרדות הגבוה המושג כיום אפשרי, בין השאר, הודות לשיפור טכניקות

סרטן המעי הגס, הגידול השני בשכיחותו וגורם התמותה מספר שנים מסרטן בארץ, מאובחן בשיעור של 3,200 מקרים חדשים בישראל בשנה. למרות העלייה במודעות למחלה ולחשיבות הגילוי מוקדם, כרבע מהחולים סובלים מפזיור גרורתי בעת האבחנה הראשונית, וכ-50 אחוז מהחולים המאובחנים בשלבים II-III של המחלה, יפתחו גרורות בהמשך מהלך מחלתם. הכבד הוא האיבר הגרורתי השכיח ביותר ובשליש מהחולים זהו האיבר היחיד הנגע בטרודות.

## טיפול כימי משלים בנוסף לניתוח

בניסיון לשפר את הפרוגנוזה של החולים ולמנוע חזרה של המחלה לאחר הניתוח, מקובל להוסיף טיפול כימותרפי. הרציונל - חיסול מוקדים מיקרומטסטים, בכבד או מחוצה לו, אשר לא נכללו בכריתת הניתוח. עבודה ותיקה אחת (Kemeny 1999) הראתה כי תוספת הולפז 5FU לעורק הפטי וסיסטמית לאחר הניתוח, משפרת הישרדות לעומת ניתוח בלבד. עבודה נוספת (Portier 2006) הראתה שיפור בזמן עד לחזרת המחלה (אך לא בהישרדות הכללית) ע"י תוספת 5FU סיסטמי - טיפול הנחשב תת-מיטבי למחלה גרורתית. במטה אנליזה (Uzzan, ASCO GI 2008) המסכמת 9 מחקרים, נצפה שיפור בזמן עד לחזרת המחלה ובהישרדות הכללית, לטובת תוספת טיפול כימי. מעטים הפרסומים לגבי שימוש במשלים מודרניים יותר, המכילים אירינותקן, אוקסליפלטיין וטוגנרים. זאת, נידמה, עקב העובדה כי השימוש במשלים כאלה כטיפול משלים לניתוח, הפך לרווחת הכלל בשל יעילותם המוכחת במחלה גרורתית.

## טיפול מקדים לכריתת הגרורות

לאחרונה, גובר השימוש בטיפול מקדים לפני כריתת גרורות. היתרונות של גישה זו:

1. הפיכת גרורות שאינן נתיחות לגרורות נתיחות וברות ריפוי.
2. הקדמת הטיפול במוקדי המחלה המיקרומטסטיים, אשר יוביל לשיפור הפרוגנוזה.
3. יצירת "חלון ביווגי" בו יבחנו מהלך המחלה ותגובתה לטיפול ויבחרו באופן מושכל חולים אשר יפיקו תועלת מרבית מניתוח כריתת הגרורות. במידה ומתרחשת התקדמות מחלה (תוך או חוץ כבדית) בפרק הזמן בו ניתן הטיפול המקדים, אזי חולה זה לא היה מפיק תועלת מניתוח כריתת הגרורות מלכתחילה.
4. השגת שיעורים גבוהים יותר של כריתת שלמה וללא שוליים נגועים.
5. צמצום היקף הכריתה הנדרש ושימור נפח גדול יותר של רקמת כבד תקינה.

## הגדרת נתיחות והפיכת גרורות לא נתיחות לנתיחות

כ-85 אחוז מהחולים הסובלים מגרורות בכבד מוגדרים כלא נתיחים. בעבר, הנתיחות התבססו

על משתנים כגון: גודל הגרורות, מספרן, פיזורן בשתי האונות, סמיכות לכלי דם. כיום, הודות לטכניקות כירורגיות משופרות והבנה מעמיקה של אנטומיית הכבד, הגדרת הנתיחות מתבססת על תנאי מרכזי אחד - שימור נפח מספיק של רקמת כבד (30 אחוז) מתפקדת לאחר הניתוח. מקובל לשלב בניתוח טכניקות של כירורגיה אנטומית - כריתת סגמנט/אונה שלמה, וכירורגיה לא אנטומית - כריתת ממוקדת של איזור ללא הגדרה אנטומית חדה, או ביצוע כריתת מורכבת מפוצלת במספר שלבים. כמו-כן, מקובל לשלב התערבויות טרום ותוך ניתוחיות (כגון: אמבוליציה של ויד לציור היפרטרופיה מפצה של האונה הנותרת). הגדרת הנתיחות, אם כן, היא סובייקטיבית ותלויה ביכולת ובניסיון הצוות המנתח מחד ובכמות ואיכות רקמת הכבד המשומר, מאידך.

טיפול כימותרפי עשוי להפוך גרורות אשר נחשבו בתחילה כבלתי נתיחות לגרורות הנחשבות לנתיחות. סקירה גדולה (Adam 2004) מצאה, כי חולים גרורתיים לכבד ובלתי נתיחים אשר הפכו לנתיחים הודות לטיפול כימותרפי, השיגו שיעור הישרדות ל-5 שנים של 33 אחוז, שיעור מרשים המתקרב לשיעור ההישרדות של חולים אשר הוגדרו כנתיחים מלכתחילה.

שיעור החולים אשר מחלתם הכבדית הופכת מלא נתיחה לנתיחה הודות לטיפול הכימותרפי המקדים, הוא בסביבות 10-15 אחוז בסדרות השונות. חשוב לציין, כי מרבית הסדרות כלולות קבוצות לא נבחרות של חולים, כלומר מדובר בדרך-כלל בגרורות באתרים שונים ולא דווקא בגרורות המוגבלות לכבד. כמו-כן, מרבית הסדרות פורסמו לפני עידן השימוש הנרחב במשלים המודרניים, הכוללים לא רק אירינותקן או אוקסליפלטיין אלא גם נוגדן: בוציזומב (אבסטיין) או צטוקסימב (אריבטוקס). משערים, כי השימוש במשלים אלה יביא להעלאת שיעור החולים ההופכים מלא נתיחים לנתיחים עד לכדי 20 אחוז.

## טיפול המקדים כריתת גרורות נתיחות

מקומו של הטיפול המקדים במקרה של גרורות נתיחות מוטל עדיין בספק, למרות היתרונות המצוינים לעיל. המחקר הרנדומלי היחיד (Nordlinger 2007) אשר פורסם עד כה בקבוצה של חולים עם גרורות נתיחות, השווה שתי זרועות: ניתוח בלבד מול ניתוח בתוספת כימותרפיה

פריאופרטיבית (טרום ניתוחית ובתר ניתוחית) ע"י תשלובת אוקסליפלטיין 5FU+ בהזלפה ממושכת. תוצאות המחקר, כפי שפורסמו עד כה, הראו כי תוספת טיפול כימותרפי פריאופרטיבי הביאה ליתרון בזמן עד לחזרת המחלה (אך עדיין לא בהישרדות הכללית). מחקר זה מוכיח, כי מתן טיפול מקדים לפני כריתת גרורות נתיחות הוא אפשרי ובטוח, ואינו כרוך בסיכון יתר או בסיכונים בתר-ניתוחיים עודפים. אכן הגוף של מחקר זה היא העובדה שלא כלל זרוע ביקורת נוספת אשר טופלה בטיפול בתר ניתוחי בלבד, ולכן קשה יהיה להסיק לגבי התזמון העדיף של הטיפול הכימי.

## בחירת משלב ומשך הטיפול המקדים

בבואנו לבחור את הטיפול המקדים האופטימלי, עומדים לנו עניני מספר שיקולים חשובים, ביניהם: בחירת הטיפול היעיל ביותר, בעל הסיכוי הגבוה ביותר להשיג נסיגה משמעותית של הגרורות ובכך לאפשר ניתוח, ומצד שני בחירת טיפול אשר לא יהיה רעיל מדי ולא יגביר את שיעור הסיכונים הניתוחיים. מכאן, החשיבות הגדולה שיש לבחירת משלב התרופות ומשך הטיפול המקדים שניתן.

שיקולי יעילות: בעבודות הרבות והשונות אשר בחנו טיפול במשלב אירינותקן+פלואורופירימידין או במשלב אוקסליפלטיין+פלואורופירימידין כקו ראשון בחולי סרטן מעי גס גרורתי, נצפו שיעורי תגובה כללית דומים מאוד (40-50 אחוז). במחקרים (Colucci 2005, Tournigand 2004) בהם הושוה שני המשלבים בצורה אקראית זה מול זה, הושגו שיעורי תגובה כללית זהים. בקרב קבוצות אשר טופלו במשלב שכלל אוקסליפלטיין, שיעור ניתוח לכריתת הגרורות היה גבוה יותר. במחקר (Falcone 2007) בו נעשה שימוש במשלב משולש אירינותקן+אוקסליפלטיין+פלואורופירימידין, הושגו שיעורי תגובה כללית מרשימים (66 אחוז), וב-36 אחוז מהמטופלים הפכה המחלה לנתיחה, אך במחיר של רעילות גבוהה. במחקרים הרבים המשלבים טיפול בכימותרפיה ותוספת של נוגדן, אבסטיין או אריבטוקס, הושגו שיעורי תגובה של 45 אחוז ומעלה.

מכאן עולה, כי לרוב יבחר טיפול מקדים המכיל משלב של פלואורופירימידין עם אירינותקן או אוקסליפלטיין, בתוספת נוגדן. בישראל הנוגדן היחיד המאושר לשימוש כטיפול קו ראשון למחלה גרורתית הוא האבסטיין ולכן לרוב נבחר בו. קיימים בהחלט נתונים בספרות על שילוב אריבטוקס כטיפול

# קונגרסים מסביב לעולם

15-19 באפריל, ברלין, גרמניה

European Breast Cancer  
Conference - EBCC-6  
EBCC6@fecs.be

22 באפריל, הרשי, פנסילבניה, ארה"ב

Update on End-Stage Renal Disease  
ContinuingEd@hmc.psu.edu

26 באפריל, שיקגו, אילינוי, ארה"ב

5th International Chicago  
Lymphoma Symposium  
icls2008@icsevents.com

2-7 במאי, קליפורניה, ארה"ב

American Radium Society 90th  
Annual Meeting Laguna Niguel  
info@americanradiumsociety.org

10-15 במאי, קולולי, גמביה 2008

Cytokines  
england@mangosee.com

13-16 במאי, לאס וגאס, נבדה, ארה"ב

10th Annual International Symposium  
on Multidetector-Row CT  
radiologycme@med.stanford.edu

30 באפריל, ניו הייבן, קונטיקט, ארה"ב

Prostate and Urologic Cancers  
Symposium

2 במאי, רוצ'סטר, ניו יורק, ארה"ב

Update in Neuro-Oncology  
office@cpe.rochester.edu

## הערכת התגובה לטיפול והגישה ל-Complete response

מקובל להעריך את התגובה לטיפול אחת לחודשיים ולדווח ע"פ הדמיית CT והגדרות שיטת RECIST (המכמתת את אחוז הנסיגה על פי הקוטר המירבי של הגידול). יתכן ושיטות הדמייה אחרות כגון PET, בה מודגמת התגובה לטיפול לא רק על פי נסיגת מימדי הגידול אלא גם על פי ירידה בקליטת ה-FDG (הגלוקוז המסומן), יוכיחו עצמן כמדויקות יותר בהערכת התגובה לטיפול. יתכן, שטכניקת ה-PET יכולה אף להקדים ולנבא תגובה לאחר פרק זמן הקצר מחודשיים, דבר אשר יקל על האונקולוג בהתאמת טיפול אופטימלי עבור החולה, תוך הימנעות ממתן ממושך של טיפול רעיל ולא יעיל.

היעלמות הדמייתית של המחלה ב-CT, PET, (Complete response) היא חלומו של אונקולוג אך הסיטוט של הכירורג, אשר אינו מסוגל לאתר את האזור שעליו לכתוב ("שיחזור" אתר הגרורה על פי CT טרום טיפולי, רחוק כמובן מלהיות אופטימאלי). היעלמות הדמייתית אינה, בהכרח, מצביעה על ארדיקציה של הגרורה. בדיקה פתולוגית של איזור הגרורה אשר נעלם הדמייתית מגלה מחלה פעילה בלמעלה משליש מהמקרים. במידה והאזור אינו נכרת, שיעורי החזרה המקומית גבוהים - 83 אחוז ומעלה (Benoist, 2006). לפיכך, במידה ומדובר בגרורות אשר אינן נתיחות מלכתחילה - מקובל להפנות את החולה לניתוח ברגע בו המחלה הופכת לנתיחה, ולא לנסות להשיג תגובה מקסימלית או אפילו היעלמות של הגרורות.

**לסיכום:** הטיפול המקדים כריתת גרורות דורש גישה מולטי-דיספלינרית ושיתוף פעולה הדוק בין האונקולוג, הכירורג והרדיולוג. ההחלטה לגבי הטיפול המתאים עבור כל חולה "נתפרת" לא רק על פי מופע הגרורות אלא גם על פי התגובה לטיפול, מהלך המחלה ומיומנותו של הצוות המטפל.

ד"ר עינת שחם-שמואלי, רופאה בכירה,  
השירות לגידולי מערכת העיכול, המרכז  
הרפואי ת"א ע"ש סוראסקי

בקו ראשון המניב שיעורי תגובה דומים ושיעורי נתיחות גבוהים. בדיווחים מהשנה האחרונה עולה, כי התגובה לטיפול בארכיטוקס תלויה בקיום Kras תקין בגידול, כלומר בחולים בהם גן זה מוטנטי לא תביא תוספת ארכיטוקס לנסיגה משמעותית יותר בגידול. לכן, יתכן כי בעתיד הפרופיל הגנטי של הגידול יקבע את משלב התכשירים בהם נבחר להשתמש בטיפול המקדים.

**שיקולי רעילות:** לתרופות ציטוטוקסיות עלולה להיות השפעה הפטור-טוקסית. הודגמו שתי פגיעות עיקריות לרקמת הכבד בטיפול הכימותרפי:

1. Steatohepatitis - פגיעה בהפטוציטים, יצירת תגובת דלקת ופיברוזיס. תופעת לוואי האופיינית יותר לשימוש באיריניקאן.

2. Vascular dilatation - פגיעה סינדרואלית, דימום או סתימה של ענפי וריד הכבד. תופעת לוואי האופיינית יותר לשימוש באוקסליפלטיין.

לא ברור איזו מצוות הפגיעה הכבדית הנ"ל תורמת לעלייה בשיעור הסיבוכים הנתיחותיים, אם כי לפחות סקירה אחת גדולה הצביעה על שיעור תמותה בתר-ניתוחית גבוהה בקרב חולים אשר סבלו מסטאטהפטיטיס.

בנוסף, השימוש הנרחב באבסטין, נוגדן אשר מנגנון פעולתו אנטי-אנזימטי, העלה חשש מתופעות לוואי של קושי בריפוי פצע ועיסוב רגציה והיפרטרופיה קומפנסטורית של הכבד לאחר הניתוח. הידע המצטבר מראה, כי כאשר מבוצע ניתוח 6 שבועות או יותר ממתן העירי האחרון של אבסטין, אין, למעשה, עלייה משמעותית בשיעור תופעות הלוואי הללו.

**שיקול לגבי משך הטיפול:** ככל שהטיפול המקדים מתארך - עולה הסיכון להצטברות תופעות לוואי משמעותיות. במקביל, עולה הסיכוי לפיתוח שבטי תאי גידול העמידים לטיפול וכתוצאה מכך סיכון להתקדמות המחלה, למרות הטיפול. התקדמות המחלה תוך כדי טיפול הינה סימן מנבא גרוע ולרוב מהווה הורית נגד, לפחות חלקית, לניתוח כריתת גרורות. לאור כל זאת, הטיפול המקדים כריתת גרורות אמור להיות מוגבל בזמן ומניסיון מצטבר בר"כ אינו עולה על 3-4 חודשים. במידה ומדובר בגרורות אשר אינן נתיחות מלכתחילה - מקובל להפנות את החולה לניתוח ברגע בו המחלה הופכת לנתיחה, ולא לנסות להשיג תגובה מקסימלית או אפילו היעלמות של המחלה (Complete response).

# סרטן הערמונית: בדיקות סקירה לגילוי מוקדם

לטפל, או להסתפק במעקב?

ד"ר אלי רחנבאום

**ס**רטן הערמונית הינו הסרטן השכיח ביותר בגברים בישראל בפרט ובעולם המערבי בכלל (לא סליל גידולי עור שטחיים). גידול זה מהווה כ-1/3 ממקרי הסרטן המאובחנים בגברים בארה"ב בשנה. השכיחות המצטטת בארה"ב היא שבאוכלוסייה הכללית יאובחן אחד מתוך כל ששה גברים במהלך חייו במחלה זו. העלייה בשכיחות האבחנה מיוחסת בעיקרה לשימוש הנרחב בבדיקת הסקירה של ה-PSA.

למרות שמחלה זו נחשבת לאיטית וככזו שאין לחשוש ממנה, הרי שעדיין, מבחינה מספרית, סרטן הערמונית הינו גורם התמותה השלישי מסרטן בגברים, דבר המעיד על הפוטנציאל האגרסיבי של המחלה בחלק לא מבוטל מהחולים.

בעבודות ישנות של פתולוגים שביצעו ניתוחים לאחר המוות בגברים שנפטרו מסיבות שונות, ישנה עדות כי המצאות סרטן הערמונית הינה שכיחה עוד יותר. בגילאים של שנות השישים והשבעים נמצא סרטן הערמונית בכשליש מהגברים ובשנות השמונים השכיחות הייתה 50 אחוז ויותר. השכיחות הזו מלמדת, כי מקרים רבים של סרטן הערמונית אינם בעלי משמעות קלינית, שהרי הגברים בעבודות אלו נפטרו עם הסרטן ולא כתוצאה ממנו.

בעבודה עדכנית יותר שפורסמה לפני מספר שנים (והתבצעה למטרה אחרת לחלוטין) הוכח, כי לא רק בניתוח מלא של הערמונית אלא גם בגברים בשנות החמישים והשישים עם בדיקה רקטלית תקינה ורמות PSA שנחשבות לתקינות (בין 2-4ng/ml), שיעור סרטן הערמונית ביופסיות היה כ-25 אחוז.

תוצאות אלו מלמדות, ששכיחות סרטן הערמונית גבוהה מאוד גם באוכלוסייה הגברית הבריאה שלא היתה מתגלה בבדיקות הסקירה. בנוסף לכך, מוכח ש-PSA אינה בדיקה מושלמת כבדיקת סקר מכיוון שגם בתוך ערכי הנורמה, שכיחות סרטן הערמונית גבוהה.

השאלה החשובה ביותר הנשאלת לגבי חשיבות בדיקות הסקירה (PSA ובדיקה רקטלית אחת לשנה) היא האם על ידי בדיקות אלו, נצליח להוריד את התמותה מסרטן הערמונית.

אין ספק, כי באמצעות בדיקות הסקירה קיימת עלייה בשכיחות האבחון של סרטן הערמונית.

בנוסף, ברור כי אחוז המאובחנים בשלב מוקדם (הניתן לריפוי ע"י טיפול מקומי) גבוה יותר מאז השימוש הנרחב בבדיקות הסקר.

הגילוי המוקדם תרם לכך שחל שיפור משמעותי בהישרדות מזמן האבחנה, אך יתכן שהגילוי המוקדם אינו משפיע על המהלך הטבעי של המחלה, אלא רק גורם לכך שאנשים יהיו מודעים למחלתם מוקדם יותר (Lead time bias).

מתעוררת דילמה גדולה: הראלי ושכיחות הסרטן בערמונית גבוהה מאוד, האם אנו מאבחנים על ידי בדיקות הסקר אנשים שהיו יכולים לחיות עד 120 שנה, מבלי לדעת על המצאות תאי סרטן בבלוטת הערמונית שלהם?

אבחון אוכלוסייה זו הוא מיותר, אם כי הוא משפר את כל הסטטיסטיקות, העלייה בשכיחות היחסית של האבחנה בשלב מוקדם וכן שיפור תוצאות הטיפולים השונים.

האבחנה אמנם נעשית בשלב מוקדם הניתן לריפוי, אך האם יתכן שאנו מרפאים אותם חולים ממחלה שהיה עדיף לו לא הייתה מאובחנת כלל?

מכיוון שברור כי רוב המקרים הללו לא ישפיעו על איכות או על תוחלת חיי המאובחן, אבחנת יתר זו תגרום ללחץ נפשי משמעותי למאובחן וברוב המקרים תסתיים בטיפול מקומי (ניתוח, הקרנות חיצוניות, או ברכיטרפיה), אשר יפגע בשיעור משמעותי באיכות חיי המטופלים בטווח הקצר ולעיתים גם בטווח הארוך. למותר לציין את המחיר הכלכלי המשמעותי שגובה אבחנת היתר (מחיר הניתוח, קרינה חיצונית או ברכיטרפיה).

האתגרים בפניהם אנו ניצבים:

- (1) האם לבצע בדיקות סקירה לאוכלוסייה במחיר אבחנת יתר?
- (2) האם יש דרך לאפיין את הגידולים המשמעותיים המחייבים טיפול וריפוי?
- (3) האם ניתן שלא לטפל במקרים שאינם נראים משמעותיים?

## האם לבצע בדיקות סקירה לאוכלוסייה במחיר אבחנת יתר?

נכון להיום, אין הוכחות ברורות וחד משמעיות התומכות בבדיקות סקר לסרטן הערמונית

באוכלוסייה הבריאה. הדרך היחידה להוכיח זאת, היא על ידי מחקרים פרוספקטיביים רנדומאליים באוכלוסייה נרחבת, כאשר חלק מהאוכלוסייה נסקרת וחלק לא והשאלה המשמעותית היחידה היא האם נצליח להוריד את התמותה מסרטן הערמונית באוכלוסייה הנסקרת לעומת אוכלוסית הביקורת. עצם מציאת סרטן בשכיחות גבוהה יותר ובשלב מוקדם יותר אינה משמעותית, אלא אם הדבר מתורגם להורדת התמותה ממחלה זו.

שני מחקרים גדולים מתבצעים כעת:

בארה"ב, מתבצע מחקר הבודק את ערך בדיקות הסקירה לסרטן ריאות, סרטן הערמונית וסרטן המעי הגס. כ-75,000 גברים משתתפים במחקר זה.

באירופה מתבצע מחקר על כ-180,000 גברים. מכיוון שסרטן הערמונית הוא לרוב איטי מאוד, נדרשות שנים רבות עד לקבלת תוצאות ממחקרים שמסקנותיהם תלויות בשיעורי תמותה.

נכון להיום, ישנן הוכחות עקיפות ליתרונות של בדיקות הסקירה:

במהלך השנים שחלפו מאז תחילת השימוש הנרחב ב-PSA בארה"ב, חלה ירידה בתמותה מסרטן הערמונית. ירידה זו הינה רצופה בשנים האחרונות, כפי שדווח בפרסום השנתי של האגודה האמריקאית לסרטן.

ירידה זו אינה בלעדית לארה"ב, אלא באה לידי ביטוי כמעט בכל הארצות בהן משתמשים בבדיקות הסקירה בצורה נרחבת, יחסית לארצות בהן השימוש נעשה בשכיחות נמוכה יותר.

באוסטריה פורסם כי בחבל טירול, שם השתמשו בבדיקות הסקירה, היתה ירידה בשכיחות התמותה מסרטן הערמונית יחסית לשכיחות הארצית.

הוכחות עקיפות אלו מלמדות כי יש, בטראה, ערך בבדיקות הסקירה לגילוי מוקדם של מקרי סרטן ערמונית משמעותיים שניתנים לריפוי, ואילו לא הסקירה היו יסלים לגורם לתמותה. באותה המידה, ברור כי המחיר של גילוי מוקדם של מקרים משמעותיים הוא אבחנת יתר של מקרים שמוטב היה לו היו מתגלים.

פתרון חלקי לבעיית אבחנת היתר למקרים לא משמעותיים, הינו לנסות לאפיין אותם לפי מספר פרמטרים ולהציע אפשרות של מעקב בלבד.

## האם יש דרך לאפיין את הגידולים המשמעותיים המחייבים טיפול וריפוי?

הפרמטרים הנמצאים בשימוש הנרחב ביותר כוללים את מהירות עליית ה-PSA בשנה/בשנים שלפני האבחנה, רמת ה-PSA בזמן האבחנה, מידת התקדמות הגידול באופן מקומי (שלב המחלה) כפי שנמדד בבדיקה רקטלית ולעיתים ע"י בדיקות הדמיה, הדירוג ההיסטולוגי של התאים שנמדד בסולם ע"ש גליסון (במילים אחרות – עד כמה התאים נראים ממאייים תחת המיקרוסקופ) וכן מידת התפשטות הגידול בבלוטה באופן מיקרוסקופי (כמות הביופסיות המעורבות ואחוז הגידול ביחס לאחוז הרקמה הבריאה). במידה ולאדם בזמן האבחנה ישנם פרמטרים המצביעים על מחלה איטית ולא אגרסיבית, ניתן להציע מעקב קפדני בלבד.

במרכזים בהם יש ניסיון רב במעקב פעיל בלבד, תנאי הסף להתאים לקבוצה זו כוללים: PSA10 < נ"ג/מ"ל, דירוג גליסון של  $\leq 6$  גידול לא נמוש בבדיקה רקטלית (או מינימלית באונה אחת), מיעוט של גידול מבחינת אחוז הביופסיות המעורבות ופחות מחצי של כל ביופסיה. אחד הפרמטרים החשובים הוא קצב עליית ה-PSA ולכן בחולה צעיר שבו ה-PSA עולה בקצב יחסית מהיר, עדיף לא להציע מעקב, בלבד.

כמוכן שניתן להגמיש את התנאים בתלות בגיל ומחלות הרקע. אפשרות זו של מעקב בלבד מקובלת יותר, ככל שהאבחנה נקבעת בגיל מבוגר יותר ואו בחולה עם יותר מחלות רקע משמעותיות, כך שתוחלת החיים הצפויה נמוכה יותר ואז ניתן להציע מעקב, גם אם לא כל הפרמטרים שצוינו לעיל טובים ביותר.

התקדמות משמעותית תחול באם יימצא סמן גנטי או סמן אחר אשר יוכל לעזור לנו בבחירת המאובחנים להם ניתן להציע מעקב עם סיכויים זניחים להתקדמות מחלתם.

## האם ניתן שלא לטפל באלו שאינם נראים משמעותיים?

כפי שצינו, בשנים האחרונות מאז עליית השימוש ב-PSA, ישנה עלייה חדה באנשים יחסית צעירים ובריאים המאובחנים עם סרטן ערמונית ממוקם.

האם יש צורך לטפל בכל האנשים הבריאים והצעירים המאובחנים עם סרטן הערמונית?

לטיפולים ששימוש הכוללים ניתוח או הקרנה (רדיוטפיה) או בריכתפיה) תופעות לוואי, היכולות להיות משמעותיות ביותר מבחינת איכות החיים, בעיקר בקרב חולים עם תוחלת חיים ארוכה, סלל הפרעות בשליטה או במתן שתן, פגיעה בתפקוד המיני ועוד.

במספר מרכזים גדולים בעולם יש ניסיון רב במעקב פעיל בלבד כטיפול הבחירה לסרטן ערמונית ממוקם עם רמת סיכון נמוכה.

בכל מרכז הגדרת קבוצת הסיכון הנמוכה מעט שונה, אך הרעיון דומה.

אין ספק, כי באחוז משמעותי של האנשים המאובחנים עם סרטן הערמונית נעשה גילוי מוקדם לסרטן עם משמעות קלינית המוטלת בספק. לאנשים אלה סיכוי גבוה כי לעולם לא יסבלו "ממחלתם" מבחינת איכות או תוחלת החיים, לכן, בחירתם והפנייתם למעקב תוריד מאוד את אחת הבעיות המשמעותיות ביותר שיש כיום לבדיקת הסקירה לסרטן הערמונית, והיא עודף הטיפול המוצע/ הניתן לאוכלוסייה המאובחנת עם מחלה בעלת משמעות קלינית מוטלת בספק.

מוחקר גדול בשבדיה בדק בצורה מבוקרת ורנדומלית תוצאות של ניתוח לכריתת רדיקלית של הערמונית, לעומת מעקב בלבד באנשים שאובחנו עם סרטן ערמונית ממוקם.

התוצאות המעודכנות מראות כי לאנשים שעברו ניתוח הייתה הישרדות טובה יותר, שיפור שנצפה רק החל מעבר ל-5 שנים מאז האבחנה.

עבודה זו מצוטטת לעיתים תכופות מדי, כהוכחה ש"מסוכן" להציע מעקב לחולה צעיר ובריא עם תוחלת חיים מעל 5 שנים.

החיסרון הגדול בעבודה זו היה שלא נעשתה בחירה טובה של המשתתפים. המחקר הוצע גם למאובחנים עם פרמטרים המראים על אגרסיביות קלינית, להם לא היו מציעים מעקב לפי הקריטריונים המקובלים לכך היום. מעט מאוד מהחולים אובחנו ע"י בדיקות סקירה, לכ-70 אחוז הייתה מחלה שנמושה בבדיקה רקטלית (T2), לכ-30 אחוז היה דירוג הסטולוגי של גליסון 7 ומעלה, וה-PSA החיצוני היה מעל 12 נ"ג/מ"ל.

המחקר לא התייחס באופן מיוחד לאותה קבוצה עם דרגת סיכון נמוכה (מחלה לא נמושה, PSA מתחת 10 נ"ג/מ"ל, גליסון 6 ומטה וכו') כך שלגבי מטופלים כאלו אין מחקר זה מוכיח, שמעקב פעיל טוב פחות מניתוח.

המעקב הפעיל כולל בדיקות PSA ובדיקה רקטלית אחת ל-4-6 חודשים ומדי זמן (בתחילה אחת ל-1-2 שנים בתלות ב-PSA והבדיקה הרקטלית) וגם ביפסיות חוזרות מהערמונית. ההחלטה על מעבר לטיפול ממוקם למטרת ריפוי (ניתוח או הקרנת) מבוססת על החמרה באחד מפרמטרים אלו: PSA שעולה בהדרגתיות ובמהירות יחסית, בדיקה רקטלית המעלה חשד להתקדמות מקומית או ביפסיות חוזרות, המראות התקדמות המחלה מבחינת מעורבות גלילי הביופסיה או החמרה בדירוג הפתולוגי-דרגת הגליסון.

## סיכום

(1) למרות שבדיקות הסקירה אינן ספציפיות מספיק לגילוי המקרים המשמעותיים בלבד, הרי שנראה מהוכחות עקיפות כי טמון בהן הפוטנציאל להורדת התמותה ממחלה זו על ידי טיפול מקומי מרפא, במקרים שלולא הסקירה היו מתגלים בשלב מאוחר מדי ובלתי ניתן לריפוי. מסקנה זו צריכה להיאמר בזהירות, שהרי תוצאות שתי עבודות פרוספקטיביות גדולות להוכחות ירידת התמותה מסרטן הערמונית מבדיקות הסקירה, עדיין לא ידועות.

ההיגיון תומך בכך גם כן. קשה להניח, כי במחלה שבה קיימות מספר אופציות מצוינות של טיפול מקומי מרפא, אין פרקציה של חולים המבריאים מגילוי מחלתם בשלב מוקדם יותר (על כך אין מחלוקת שבדיקות הסקירה מגלות את סרטן הערמונית בשלב מוקדם יותר). כדי לשלול הגיונית את בדיקות הסקירה, צריך להניח שכל מקרי הסרטן לא מושפעים מזמן גילויים, שהמקרים עם הסיכון הנמוך – עדיף לולא היו מתגלים ושאלו עם הסיכון הגבוה – גם גילוי מוקדם וטיפול מקומי לא יעזרו לריפויים. אין זה הגיוני שלפחות בחלק ממקרי הסרטן האגרסיבי יותר, אין חלון הזדמנויות שבו שלב המחלה מוקדם מספיק לריפוי.

(2) עדיין הפרמטרים הקלאסיים הם היעילים ביותר להחלטה אם סרטן מסוים דורש טיפול: רמת ה-PSA, קצב עלייתו, הגיל, מחלות הרקע, דרגת הגליסון, שלב המחלה המקומי לפי בדיקה רקטלית והדמיה, אחוז הגלילים המעורבים בסרטן, אחוז הרקמה בכל גליל מעורב ועוד.

ללא שום ספק, דרושים פרמטרים טובים יותר והתקווה היא שימצאו סמנים מולקולריים (בגידול או בדם ואחרים) או בדיקות דם, אשר יעזרו לנו לאבחן בצורה מדויקת יותר את אותם מאובחנים הזקוקים לטיפול מוקדם, לעומת אלו שאובחנו עם סרטן לא משמעותי שלא ישפיע על תוחלת או על איכות חייהם וזקוקים למעקב בלבד.

(3) אין ספק, כי ישנה אוכלוסייה לא קטנה לה ניתן להציע מעקב פעיל בלבד. במידה ובוחרים את החולים המתאימים לכך, הסיכוי להתפשטות המחלה תוך כדי המעקב נמוך ביותר (מה גם שאי אפשר להבטיח כי לא תהיה התפשטות גם אם החולה בחר בטיפול בשלב מוקדם יותר) וזאת על חשבון יתרון משמעותי של הימנעות מטיפול מקומי מיותר.

**ד"ר אלי רוזנבאום, מנהל היחידה לאונקולוגיה אורולוגית, המרכז הרפואי ע"ש רבין, פתח תקוה**

# גידול אלים, קשה לטיפול

סקירת אמצעי הטיפול הנהוגים כיום בסרטן הלב

ד"ר רון אפלבוים

**ס**רטן הלב הלב מהווה כ-2 אחוז מכלל הגידולים וממוקם עשירי בשכיחותו. ברשימת התמותה מסרטן הוא נמצא במקום הרביעי, בהיותו גורם ל-6 אחוז מכלל מקרי התמותה מסרטן. בישראל מאובחנים מדי שנה כ-500 מקרים של סרטן הלב. שיעור ההישרדות ל-5 שנים הינו כ-4 אחוז. גורמי סיכון ידועים להתפתחותו הינם עישון,

השמנת יתר ומחלות כרוניות, כמו דלקת לבלב כרונית וסוכרת. חלק מהמקרים מופיעים באותן משפחות, וקשורים לשינויים ולתסמונות גנטיות שונות. התחלואה העיקרית היא בעשורים השביעי והשמיני לחיים, כשחציין הגיל באבחנה הוא 60-65 שנים. ההתייצבות הקלינית כוללת כאב ברום הבטן ובגב, צהבת וגרד במקרים של גידול בראש הבלבב, החוסם דרכי המרה וסימנים כלליים של עייפות, חוסר תיאבון וירידה במשקל. סמני הסרטן בדם -

CEA ו-CA19-9 גבוהים בכ-80 אחוז מהמקרים. הבדיקות העיקריות הנעשות לצורך האבחנה ולקביעת הניתוחות של הגידול הן Computed tomography (CT) של הבטן, Endoscopic ultrasound (EUS) ו-Laparoscopy. סריקה של הבטן במכשיר CT מהדור המתקדם בטכניקה תלת-פאזית, מודגמה היטב את הבלבב והסטרוקטורות מסביבו ויכולה לדייק בהערכת הניתוחות של הגידול בכ-90 אחוז מהמקרים. בדיקה דומה ברגישות ובסגוליות שלה הינה ה-EUS, המדגימה היטב את הגידול ואת כלי הדם ובלוטות הלימפה שלידו. הבדיקה גם מאפשרת לבצע Fine-needle aspiration מהתהליך בלבב ולקבל אבחנה ציטולוגית של הממאירות. לפרוסקופיה שנעשת לפני ניתוח יכולה לגלות גרורות קטנות על הפרטונאום או הכבד, שלא נראות בבדיקת ה-CT ובכך למנוע לפרוטומיה מיותרת בכ-20 אחוז מהמקרים המוערכים כנתיחים.

בזמן האבחנה הגידול נתיח בכ-15-20 אחוז מהחולים, כ-40 אחוז מהחולים מתייצגים עם גידול מקומי מתקדם בלתי נתיח ובשאר ה-40 אחוז ישנן כבר גרורות. הגידול נחשב כבלתי נתיח אם הוא מערב את העורק המזונטריאלי העליון, את העורק הצליאקי או את הווריד הנבוב התחתון. בנוסף, גם כליאה או חסימה של הוריד המזונטריאלי העליון והווריד הפורטלי מגדירים את הגידול כבלתי נתיח, אם כי הגדרה זו הינה יחסית, מכיוון שניתן לבצע בניתוח גם פרודורה ניתוחית וסקולרית של כריתה חלקית של כלי דם אלה.

הניתוח המקובל של גידול בראש הבלבב הינו Partial pancreaticoduodenectomy ע"ש Whipple, המנתח שב-1935 תאר את שלושת המקרים הראשונים בהם ברצו ניתוח זה. בניתוח מוסר ראש הבלבב יחד עם התריסריון, חלק מהקיבה עם אומנטום, כיס המרה וצינור המרה המשותף והבלוטות הפריפנקראטיות. בעבר, היה הניתוח כרוך בתחלואה רבה. דיווח ערכני ממרכז הסרטן שב-Johns Hopkins Hospital על 1,000 חולים שנתחו בידי אותו מנתח מסוף שנות ה-60 ועד תחילת שנות האלפיים, הראה שזמן הניתוח ומשך האישפוז שלאחר הניתוח התקצרו באופן ניכר והתמותה שלאחר הניתוח ירדה לפחות מאחוז אחד. ההישרדות ל-5 שנים הייתה 18 אחוז ועלתה ל-41

אחוז כששולי הניתוח היו נקיים ובלוטות הלימפה שליד הבלבב לא היו מעורבות במחלה. קיימות טכניקות כירורגיות אגרסיביות יותר הכוללות Total pancreatectomy ו-1 Pancreatectomy Extended lymph node resection. ניתוחים אלו כרוכים, בדרך כלל, בתחלואה רבה יותר ואינם מביאים לשיפור בתוצאות.

ההישרדות החצינית של המנותחים הינה 12-15 חודשים, ושיעור ההישרדות ל-5 שנים הוא כ-15-20 אחוז. המחלה נשנית במורכבת, באופן מקומי ואזורי ובאתרים מרוחקים. ייתכן ותוחלת החיים הכללית בחולים אינה משתנה כלל בעקבות הניתוח, אך הטיפול הניתוחי יכול להביא להישרדות ארוכה ולרפוי במקרים מסוימים. מאפיינים "טובים" הינם שולי ניתוח חופשיים מגידול, בלוטות פריפנקראטיות ללא מעורבות, אי התפשטות פרוינסקולרית וגידול קטן עם תאים בהתמיינות טובה.

## טיפול משלים [adjuvant]

שיעור ההישרדות הגבוה לאחר ניתוח הוביל לניסיון הוספת טיפול משלים למנותחים. ה-GITSG (Gastrointestinal Study Group) האמריקאי דיווח ב-1985 על הארכה משמעותית של תוחלת החיים בחולים שקבלו טיפול משלים בכימותרפיה 5FU עם קרינה ובהמשך 5FU לשנה, לעומת אלו שהיו במעקב בלבד (החציין הישרדות 21 לעומת 10.9 חודשים, הישרדות כללית לשנתיים 43 אחוז מול 18 אחוז). המחקר, שנמשך שנים רבות, כלל 43 חולים בלבד, אם כי נתוספר בהמשך עוד 30 חולים לזרוע של הטיפול המשלים, עם תוצאות דומות. למרות זאת, מחקר זה היה הבסיס לגישה הרווחת עד היום בארה"ב של שילוב כימותרפיה וקרינה בטיפול המשלים.

ניסיון מצטבר של מספר מרכזים גדולים בארה"ב רק חיזק גישה זו. למשל, ב-JHH הוצע לחולים שעברו כריתה של הגידול להמשיך במעקב או לקבל טיפול "סטנדרטי" בקרינה עם בלוס 5FU או לקבל טיפול אינטנסיבי שבו ניתן ה-5FU בעירוי ממושך ובנוסף ניתנה קרינה מונעת לכבד. הטיפול המשלים הביא להארכת תוחלת החיים החצינית וההישרדות הכוללת, אם כי לא היה הבדל בין הטיפולים. לאחרונה, הוצג הניסיון המשותף של JHH וה-Mayo Clinic בלמעלה מ-1,000 מנותחים, שמחציתם קבלו טיפול משלים משולב על בסיס 5FU. ההישרדות החצינית הייתה 22.5 חודשים במטופלים לעומת 16.3 חודשים בחולים שלא קבלו טיפול משלים משולב וההישרדות ל-5 שנים הייתה 23.6 ו-16.3 אחוז, בהתאמה. מחקר אירופאי של ה-EORTC שהחל בסוף שנות ה-80, השווה אף הוא בין טיפול בקרינה ו-5FU למעקב בלבד, וכלל 218 חולים. לאחרונה התפרסמו תוצאותיו לאחר מעקב חציני ארוך של 11.7

שנים. בניגוד למחקר האמריקאי, הטיפול המשלים המושלם לא תרם להארכת תוחלת החיים. המחקר האירופאי ESPAC-1 של ה-European Study Group for Pancreatic Cancer אף הראה נזירות מה של הטיפול המשולב לעומת מעקב בלבד מבחינת תוחלת החיים (הישרדות חצינית של 15.9 לעומת 17.9 חודשים, בהתאמה). לעומת זאת, הטיפול המשלים שכלל 5FU היה אפקטיבי, הקטין את שיעור ההישרדות והאריך באופן משמעותי את תוחלת החיים, מחציין של 15.5 חודשים באלו שלא טופלו בכימותרפיה ל-20 חודשים בחולים שקבלו כימותרפיה. יש לציין שב-3 מחקרים פרוספקטיביים אקראיים אחרים ממורכזה (עם משלב של 5FU, אדריאמיצין ומיתומיצין C) ומימן (עם 5FU וציספלטין כאחד ו-5FU ומיתומיצין בשני), לא נמצא יתרון הישרדותי לשימוש בכימותרפיה משלימה לעומת מעקב בלבד, אולם היו אלה מחקרים שכללו מעט חולים.

גמציטבין כטיפול משלים נבדק ב-2 מחקרים פרוספקטיביים אקראיים. במחקר ה-Intergroup האמריקאי RTOG 9704 הושווה התכשיר ל-5FU, כששניהם ניתנו לפני ואחרי טיפול משולב של קרינה ו-5FU. נמצא, שהטיפול בגמציטבין האריך באופן מובהק את תוחלת החיים (חציין הישרדות של 18.8 מול 16.7 חודשים, הישרדות ל-3 שנים של 31 אחוז מול 21 אחוז). מחקר 001-CONKO האירופאי כלל 2 זרועות, גמציטבין מול מעקב בלבד, ללא שילוב קרינה. פרק הזמן ללא מחלה כמעט והוכפל ע"י הגמציטבין (מחציין של 6.9 ל-13.4 חודשים,  $p < 0.01$ ), אולם לא היה הבדל בהישרדות הכללית. יש לזכור, שכמעט כל החולים בזרוע הביקורת טופלו בגמציטבין או בכימותרפיה אחרת כשמחלתם נשנתה, דבר שיתכן וצמצם את הפער הצפוי בהישרדות הכללית. מחקר ESPAC-3 העומד להסתיים בעוד מספר חודשים מבחינת הכנסת החולים, כולל 3 זרועות, ומשווה ישירות בין גמציטבין, 5FU ומעקב בלבד.

מעט המחקרים האקראיים ותוצאותיהם הסותרות הוביל בשנים האחרונות למספר מטה-אנליזות של הטיפול המשלים בסרטן הבלבב ובסרטן נראה שכימותרפיה מאריכה את ההישרדות בהשוואה למעקב בלבד וזאת בניתוחי R0 וגם R1. באחת מהאנליזות נמצא, שחציין ההישרדות הוארך ב-3 חודשים והתוספת האבסולוטית להישרדות הכללית לאחר 5 שנים הייתה של 3.1 אחוז. מקומו של הטיפול המשולב הכימותרפי-קרינתי אינו ברור. כנראה שהוא משפר את תוצאות הטיפול בהשוואה לקרינה בלבד, אך תרומתו כתוספת לטיפול הכימותרפי אינה חד-משמעית. יש, כמובן, לסייג קביעה זו מן הטעם שבחלק מהמחקרים הטיפול הקרינתי ניתן בצורה תת-אופטימלית, כגון ב-Split course ובמנת קרינה שאינה מיטבית.

## טיפול במחלה מקומית בלתי נתיחה

מטרות הטיפול בסרטן לבלב מקומי מתקדם בלתי נתיח הינן להקל על תסמיני המחלה ולהשיג בקרה מקומית על התהליך הגידולי המקומי ובכך להאריך את תוחלת החיים. לעתים רחוקות ניתן גם להשיג נסיגה משמעותית של הגידול ולהפכו לנתיח, דבר הטומן בחובו אפשרות לריפוי. הטיפול המקובל בסרטן לבלב מקומי מתקדם בלתי נתיח הוא שילוב של קרינה וכימותרפיה. גישה זו מבוססת על תוצאות 2 מחקרים מבוקרים קטנים משנת ה-60 וה-70 של ה-GITSG וה-Mayo Clinic ובהם נמצא שתוספת בלוס של 5FU לקרינה האריכה את חציון ההישרדות מ-5.3 ל-6.3 חודשים ל-10.4-11.4 חודשים ואת ההישרדות הכללית לשנה מ-6-10 אחוז ל-22-46 אחוז. כך הפך השילוב של קרינה ו-5FU במתן בבלוס לטיפול המקובל, כשלאחרונה מנסים לשפרו ע"י מתן ה-5FU בעירי ממושך או שימוש בתחליפים של fluoropyrimidine במתן פומי.

בשנים האחרונות, תפס השילוב של קרינה וגמציטבין את מקומו כטיפול המקובל בסרטן הבלבב המקומי, מכיוון שתורופה זו יעילה יותר מאשר ה-5FU בסרטן לבלב גרורתי וגם בעלת אפקט מורגש קרינה. השילוב של קרינה וגמציטבין ניתן באופנים שונים, כמו קרינה במינון מלא (Gy 50.4) יחד עם מנות מופחתות של גמציטבין, פעם (350-600 מ"ג/מ"ר) או פעמים (40 מ"ג/מ"ר כל פעם) בשבוע, או בגישה ההפוכה של מינון מלא של גמציטבין (1,000 מ"ג/מ"ר/שבוע) יחד עם מינון נמוך יותר, לעתים תוך כדי אסקלציה, של הקרינה. חציון ההישרדות גם בשילוב של גמציטבין וקרינה בעבודות השונות לא עלה על שנה, ולאחר שנה היו 29-43 אחוז מהחולים בחיים. ב-M.D. Anderson Cancer Center השוהו רטרופקטיבית את ניסיונם בחולים שקבלו גמציטבין וקרינה לאלו שקבלו 5FU וקרינה. ההישרדות החציונית הייתה אמנם דומה (11 ו-9 חודשים) אך במטופלי הגמציטבין היו יותר מקרים של גידול שהפך לנתיח בעקבות הטיפול מאשר במטופלי ה-5FU. המחיר היה שיעור גבוה יותר של רעילות חריפה. שילוב של תכשירים נוספים עם גמציטבין, כמו 5FU או ציספלטין, תוך כדי הקרינה, החמיר את תופעות הלוואי מבלי לשפר את תוצאות הטיפול. בניסיון למצוא תרופות נוספות אפקטיביות ערך ה-RTOG מחקר מופע II עם קרינה וטקסול. חציון ההישרדות היה 11.2 חודשים וההישרדות לאחר שנה ושנתיים הייתה 43 אחוז ו-13 אחוז, בהתאמה.

יש החולקים בכלל על הצורך לתת קרינה בנוסף לכימותרפיה בחולים אלו, מכיוון שבד"כ מופיעות בהמשך גרורות מרוחקות. העבודות המעטות שהשוו בצורה מבוקרת בין כימותרפיה בלבד לשילוב

כימותרפיה וקרינה הציגו תוצאות סותרות. בשנת 2006 התפרסמה אנליזה Cochrane על 50 מחקרים שכללו למעלה מ-7,000 חולים עם סרטן לבלב מקומי מתקדם. נמצא, שטיפול משולב כימותרפי וקרינה וגם טיפול כימותרפי בלבד הקטנו את התמותה ביחס ל-Best supportive care. הטיפול המשולב היה גם יעיל יותר מאשר קרינה בלבד, אך לא ניתן היה להוכיח את יתרונם על כימותרפיה בלבד.

## טיפול במחלה גרורתית

לאורך שנים, היה 5FU תכשיר הבחירה בסרטן הבלבב המתקדם, עם שיעור תגובה נמוך של פחות מ-10 אחוז ותוחלת חיים חציונית של חודשים ספורים. יעילות דומה נמצאה במטופלים שקבלו גמציטבין, ששיעור השפעתו הייתה על תסמיני המחלה, כגון כאב, מצב תפקודי ירוד וירידה במשקל. במחקר השוואתי מבוקר שהתפרסם ב-1997, נמצא, ששיעור ה-Clinical benefit response (השיפור בתסמיני המחלה כגון כאב, מצב תפקודי וירידה במשקל) היה 23.8 אחוז בטיפול בגמציטבין לעומת 4.8 אחוז בטיפול ב-5FU. התכשיר היה גם מעט יעיל יותר בהשפעתו על המחלה, עם שיעור תגובה של 5.4 אחוז, חציון הישרדות של 5.65 חודש והישרדות לשנה של 18 אחוז, לעומת 0 אחוז, 4.41 חודשים ו-2 אחוז בטיפול ב-5FU, בהתאמה.

תכשירים כימותרפיים רבים שולבו עם גמציטבין במטרה לשפר את תוצאות הטיפול, אך רק במחקר אחד נמצא שיפור משמעותי, אם כי קטן ביותר, בתוחלת החיים: תוספת ה-capecitabine האריכה את חציון ההישרדות מ-6.0 ל-7.4 חודשים, ואת ההישרדות לשנה מ-19 אחוז ל-26 אחוז. מחקר נוסף דומה לא הביא לאותן התוצאות. גם משלבים של גמציטבין וציספלטין או אוקסילפלטין הביאו, בחלק מהמחקרים, לשיעור תגובה ולהישרדות ללא התקדמות של המחלה טובים יותר, ובאנליזה משותפת של שניים מהמחקרים אף נמצא יתרון בהישרדות הכללית לעומת טיפול בגמציטבין בלבד. בשנים האחרונות פורסמו מספר מטה-אנליזות של כימותרפיה בסרטן לבלב מתקדם. האחרונה והמקיפה שבהן התפרסמה לפני מספר חודשים ב-JCO וכללה מעל 6,000 חולים ב-33 מחקרים אקראיים. באופן כללי נמצא, שכימותרפיה מאריכה באופן מובהק את ההישרדות הכללית בהשוואה לטיפול תומך בלבד. השוואה בין גמציטבין כתורפה בודדת לבין משלבי תרופות על בסיס גמציטבין נעשתה ב-14 מחקרים, והראתה ירידה משמעותית יחסית של 9 אחוז בתמותה. תרמו לירידה זו המשלבים עם ציספלטין ונגזרותיו ועם קסלודזה, בעוד שלא נמצא יתרון למשלבי גמציטבין עם 5FU או איירנטקן.

סרטן הבלבב המתקדם היה בשנים האחרונות גם נושא מחקרים רבים של Molecular-targeted therapy, המכוונת כנגד Molecular signaling

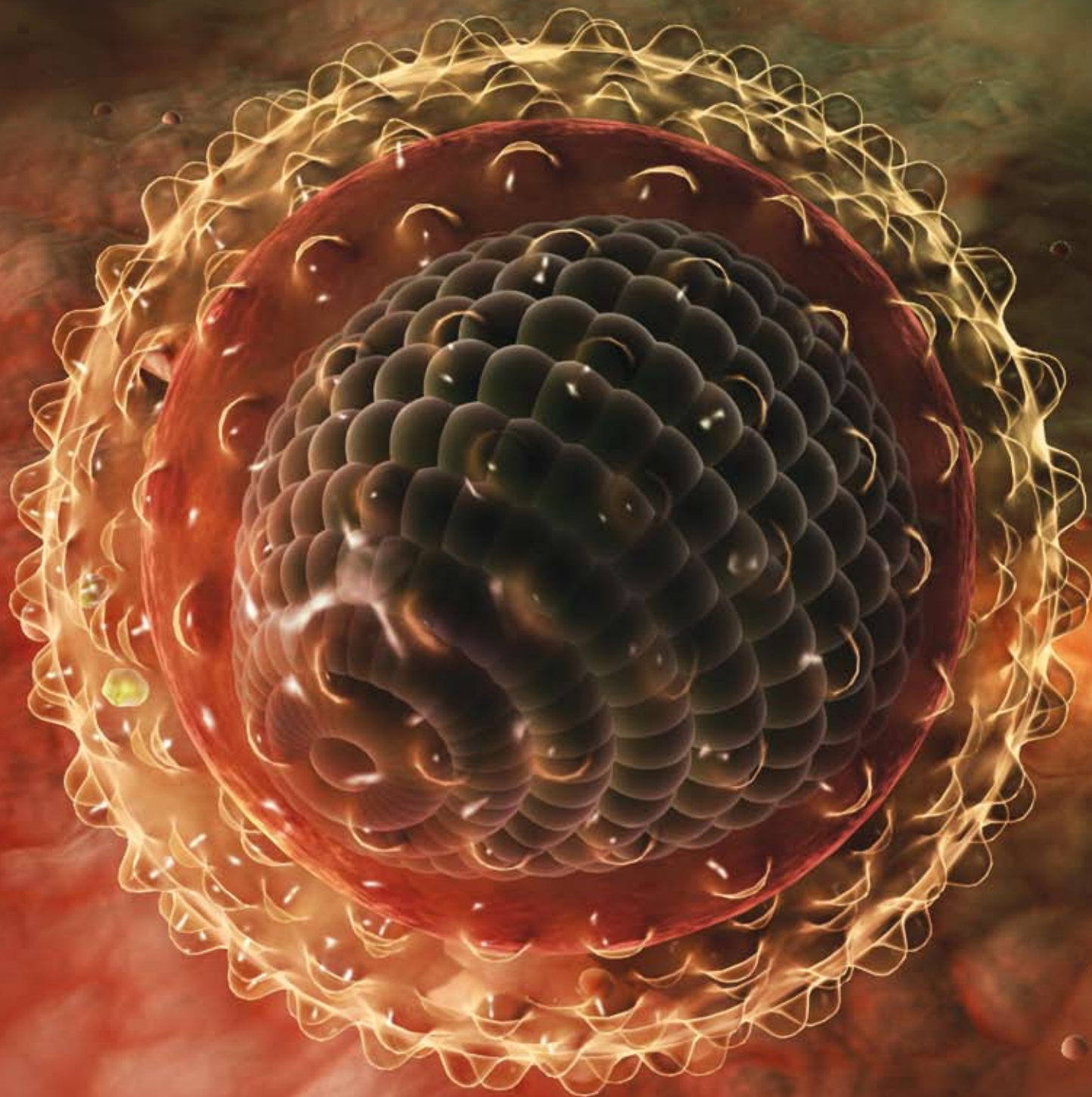
pathways משובשים תוך תאיים הקשורים להתפתחות התהליך הסרטני. אחד מהתהליכים הללו, המחישם את ההתפתחות הסרטנית, היו ביטוי יתר של ה-factor (Epidermal growth receptor EGFR). ה-Erlotinib שייד לקבוצה Small molecule receptor tyrosine kinase inhibitor TKI (kinase inhibitor) שמעכב את הקינאז של ה-EGFR (Epidermal growth factor receptor). טיפול משולב בגמציטבין ו-erlotinib העלה ב-10 אחוז את השליטה המקומית על הגידול והאריך משמעותית, אם כי באופן מזערי, את תוחלת החיים בהשוואה לטיפול בגמציטבין בלבד: חציון ההישרדות הכללית השתפר מ-5.9 ל-6.4 חודשים וההישרדות לשנה עלתה מ-17 אחוז ל-24 אחוז. לא היה קשר בין ההישרדות לרמת הביטוי של ה-EGFR בגידול, אך תוחלת החיים התארכה ככל שהפריחה בעור הייתה חמורה יותר והגיעה לחציון של 10 חודשים והישרדות לשנה של 43 אחוז באלו עם דרגה 2 של רעילות עורית. שילוב של גמציטבין ותכשירים ביולוגיים אחרים, כגון cetuximab ו-bevacizumab, לא הביא לשיפור בשיעור התגובה, בפרק הזמן עד להתקדמות המחלה ובהישרדות הכללית, בהשוואה לטיפול בגמציטבין עם אינבו.

## מבט אל העתיד

סרטן הבלבב היו גידול אלים, עם פרוגנוזה רעה. התקדמות בטכניקה הכירורגית, בטיפול האונקולוגי הכימותרפי והביולוגי ובמתן הקרינה גרמו לשיפור מה בתוחלת החיים, אך לפנינו עוד עשייה רבה בתחום. חלק מהדרכים הכיוונים השונים הנקטים כיום על מנת לקדם ולשפר את תוצאות הטיפול הינם:

- זיהוי אוכלוסיות שבסיכון להופעת הגידול: בני משפחה של סרטן לבלב משפחתי ואלו עם תסמונות גנטיות מורשת הקשורות בעלייה בתחלואה של סרטן הבלבב, יעברו בדיקות שונות לגילוי מוקדם של המחלה.
- פיתוח ושיפור בדיקות לאבחון מקדם של הגידול: בימקרים חדשים בסרטן, הדמיית PET.
- סמנים מולקולריים וגנטיקה: Gene profiling בגידולי הבלבב וזיהוי קבוצות הגנים השונים הפעילים בתהליך הסרטני לעומת תהליכים שפירים, ופרופילים גנטיים שונים כמנבאי פרוגנוזה.
- זיהוי Targets נוספים הקשורים בפתוגנזה של הגידול ופיתוח Targeted therapy בהתאם. אופטימיזציה של הטיפול הכימותרפי, הביולוגי והקרינתי להשגת מירב ההשפעה על הגידול.
- פיתוח והוספה של טכניקות טיפוליות: מתן חיסון, הורקת Tumor necrosis factor (TNF) ישירות לגידול המקומי.

**ד"ר רון אפלבוים, מנהל יחידת יום אונקולוגיה, הקריה הרפואית לבריאות האדם, רמב"ם**



# מניעת ריאקטיבציה של דלקת כבד נגיפית מסוג B לאחר טיפול כימותרפי

התפתחות זיהום ב-HBV, התרופות הקיימות והגישה למניעה

פרופ' יעקב ברוך, פרופ' רן טור-כספא

**ז**יהום כרוני בנגיף הפטיטיס B (HBV) הוא אחד היהומים הנפוצים ביותר בעולם, כאשר מעל ל-400 מיליון בני אדם נגועים בנגיף זה וכ-500,000 מתים כל שנה מסיבוכי היהום.

דיכוי המערכת החיסונית הנגרם על ידי טיפול בסטרואידים, כימותרפיה למחלות ממאירות, השתלת תאי גזע המטופיטים או השתלת איברים – עלולים לגרום לריאקטיביזציה של הנגיף, המסכנת את חיי החולה.

ריאקטיביזציה משמעותה עלייה באנזימי הכבד אצל חולים אסימפטומטיים שהיוגם נשאי נגיף הפטיטיס B או אצל חולים עם זיהום כרוני ב-HBV.

ריאקטיביזציה עלולה לקרות גם באופן עצמוני וללא טיפול מדכא חיסון. בדרך כלל, יש עלייה בעומס הנגיפי טרם הופעת העלייה באנזימי הכבד. כלומר, תהיה עלייה ברמת ה-DNA של HBV ולאחר מכן עלייה ברמת אנזימי הכבד (ALT) המלמדת על תגובה חיסונית פעילה והרס תאי כבד.

ריאקטיביזציה של זיהום ב-HBV חלה ב-50 אחוז מהחולים, לכל היותר, המקבלים כימותרפיה ציטוטוקסית לממאירות שאינה קשורה לכבד. כתוצאה מדלקת הכבד והחמרה בתפקוד הכבד, עלולים החולים להגיע לאי ספיקת כבד ולמוות. חולים אלו, הנמצאים בסכנת חיים, אינם מועמדים להשתלת כבד, כמהלך מציל חיים, בהיותם עם מחלה ממארת פעילה.

בשנים האחרונות, התפתחויות בתחום האבחון המולקולרי והחידושים בתרופות מאפשרים שינוי בגישה לטיפול ומניעה של סיכון זה. על מנת לדון בהיבטים השונים של הבעיה נרחיב על הידוע בזיהום ב-HBV, על התרופות ועל הגישה למניעה.

## המנגנון הפתופיזיולוגי להתפתחות ריאקטיביזציה והקשר לכימותרפיה

בחולים שהיגם אסימפטומטיים וללא מחלת כבד, רמת הוירמיה נמוכה וקיימת סבילות אימונולוגית לנזקחות הנגיף. ריאקטיביזציה של HBV חלה בדרך כלל בשני שלבים. השלב הראשון – קורה במהלך הטיפול האימונוסופרסיבי/ציטוטוקסי. שלב זה מתאפיין ברפליקציה נגיפית מואצת (עלייה של פי 10 בעומס נגיפי) ומביא להגברה עצומה של מספר תאי הכבד (הפטוציטים) הנגועים בנגיף. בשלב השני, הפסקת הטיפול האימונוסופרסיבי/ציטוטוקסי, מביאה לתקומת המערכת החיסונית ולהרס מהיר של תאי כבד הנגועים בדלקת כבד. לאור זאת, הריאקטיביזציה של נגיף הפטיטיס B קורית בדרך כלל כ-90-10 יום מהפסקת הטיפול האימונוסופרסיבי/ציטוטוקסי. שכיחות הריאקטיביזציה אצל חולים עם עדות ל-HBsAg חיובי העוברים טיפול כימותרפי הוא 10-50 אחוז. הביטוי הקליני נע מעלית אנזימי כבד קלה והפיכה ועד להפטיטיס סוערת (פולמיניטיס) ואי ספיקת כבד. אחוזי

התמותה הם בין 4-60 אחוז. שכיחות ריאקטיביזציה של HBV היא יותר בממאירויות המטולוגיות אך תוארה גם בכימותרפיה לגידולים סולידיים. יש לציין, שריאקטיביזציה יכולה לקרות גם תוך כדי הטיפול הכימותרפי ואף להיות אסימפטומטית.

קורטיקוסטרואידים ידועים כמגבירים את הביטוי הגני של נגיף הפטיטיס B, כך שכימותרפיה נטולת סטרואידים מורידה את שכיחות התופעה. נמצא גם כי אנטרציקלינים מהווים גורם סיכון להתלקחות HBV לעומת FU 5 שמעורבתו נמוכה. גם למדכאי מערכת חיסון מסוג ריטוקסימב (ANTI CD20) ו-ANTI TNF שלהם פעילות אימונוסופרסיבית ארוכת טווח, יש יכולת לגרום לריאקטיביזציה.

## תפוצת הנגיף בעולם ומהלך המחלה שהוא גורם

תפוצת HBV (חיובי HBsAg) שונה מארץ לארץ, והיא נעה בין אחוז אחד בארצות ב' ל-5 אחוז במערב אירופה, 5 אחוז בטורקיה ו-10 אחוז בסין. מהלך המחלה תלוי בגיל ההדבקה, כשהדבקה בנקות קשורה לסבילות ממושכת לנזקחות הנגיף והתפתחות סרטן ראשוני של הכבד בעשור השלישי לחיים. נשאות כרונית של HBV נדבקים מאוחר יותר קורית ב-5 אחוז מהנדבקים, מהם כ-20 אחוז יפתחו מחלה כרונית הכוללת דלקת כבד כרונית, שחמת כבד וסרטן כבד ראשוני. רוב החולים יהיו אסימפטומטיים עד שלבים מאוחרים של מחלתם וללא בדיקות שגרה יישארו לא מאובחנים. אחוז הנשאות של HBV בארץ הוא 2-1 אחוז והוא שונה על פי ארץ המוצא. משנת 1992, מחוסנים כל הילודים בארץ כנגד HBV כך שדרך העברת הנגיף בצורה ורטיקלית מאם לילוד נמנעת. דרכי ההעברה האחרות הן בעיקר במגע מיני ושימוש במחטים מזוהמות.

לנגיף הפטיטיס B יש מספר גינטייפים השכיחים באזורים שונים בעולם. יש הטוענים, שחולים הנרשמים גינטייפים C ו-1, שהם השכיחים באסיה ובמזרח הרחוק, הם בעלי סיכוי גדול יותר לפתח ריאקטיביזציה לאחר טיפול מדכא חיסון.

## טיפול חונע

בטיפול בהפטיטיס B מצויים כיום מספר אנלוגיים נוקליאוטידיים. הווחיק מביניהם הוא הלמיבורדין, המונע את רפליקציה הנגיף ומוריד את העומס הנגיפי. הורדת העומס הנגיפי מביאה לשיפור ביוכימי, סרולוגי והיסטולוגי של חולים עם הפטיטיס B חריפה וכרונית. למרות טיפול בתרופות אנטיורליות בריאקטיביזציה של HBV, עדיין חלק מהחולים מפתחים אי ספיקת כבד עד מוות. לפיכך, מניעת הריאקטיביזציה היא המפתח לטיפול.

סקירה סיסטמטית ומטאאנליזה של המחקרים בהם נוסה למיבודין, הוכיחו באופן חד משמעי כי למיבודין יעיל בהורדת התחלואה ובמניעת תמותה מריאקטיביזציה של HBV.

למיבודין הינה תרופה הניתנת ככדור אחד ליום דרך הפה, כאשר שינוי המינון מכוון על ידי תפקוד הכליה. הכדור נסבל היטב ותופעות הלוואי מעטות ומפיעות לעיתים רחוקות יחסית. טיפול ממושך בלמיבודין עלול להביא להופעת מוטנטים של הנגיף שאינם רגישים לטיפול זה. כ-25 אחוז מן החולים יפתחו מוטנט בתום שנת טיפול. לאור זאת, במקרה שמשך הטיפול הכימותרפי ארוך, יש לשקול טיפול מונע בתרופה נוספת, אדפוויר, לאור התפתחות נמוכה של עמידות כנגד תרופה זו בשימוש ממושך. החברה האמריקאית לחקר הכבד (AASLD) הנחתה כי כל חולה חייב להיבדק לנשאות נגיף הפטיטיס B (בדיקת HBsAg) טרם קבלת טיפול כימותרפי או אימונוסופרסיבי.

טיפול מונע בעזרת למיבודין מסוגל להפחית את שיעור האירועות הריאקטיביזציה מ-25-85 אחוז ל-0-9 אחוז מהמקרים. באם יש עדות לנשאות הנגיף, גם ללא כל עדות למחלת כבד או לוורידמה, יש לתת טיפול מונע בלמיבודין. את הטיפול בלמיבודין יש להתחיל מיד עם התחלת הטיפול הכימותרפי/אימונוסופרסיבי ולסיימו 6 חודשים לאחר תום הטיפול הכימותרפי. אם משך הטיפול האנטיורלית המתוכנן ממושך מ-12 חודשים, יש לשקול מתן אדפוויר. יש לזכור, שהטיפול המניעתי אינו יעיל בכל המקרים ועדיין יכולה לקרות ריאקטיביזציה למרות הטיפול ב-10 אחוז מהמקרים, ולכן יש לעקוב אחר חולים אלו.

## חסרונות הטיפול החונע

1. תיתכן הופעה של מוטנטים יציבים לטיפול בחולים שנדבקו, דבר שיפגע בטיפול העתידי.
2. אנשים רבים יקבלו תרופה שבצעם אינם זקוקים לה, על מנת להגן על מיעוט חולים.

## סיכום

1. כל החולים המיועדים לטיפול אימונוסופרסיבי צריכים לעבור בדיקות סקירה לסמני HBV.
2. טיפול מונע מוקדם עדיף על טיפול לאחר הופעת הריאקטיביזציה.
3. חולים עם HBsAg זקוקים לטיפול מונע. עלינו לזכור, כי ריאקטיביזציה של HBV עלולה להביא להתפתחות דלקת כבד סוערת ואי ספיקה כבדית. הטיפול המונע בתרופות המונעות רפליקציה של הנגיף, אכן מונע רבות המקרים את הריאקטיביזציה. יש לבדוק כל חולה טרם הטיפול לנשאות HBV באמצעות בדיקת HBsAg ולטפל בו בהתאם להנחיות הללו.

**פרופ' יעקב ברוך, היחידה למחלות כבד, הקריה הרפואית רמב"ם, הפקולטה לרפואה של הטכניון**  
**פרופ' רן טור-כספא, מחלקה פנימית ד' ומכון הכבד, ב"ח בילינסון, מרכז רפואי רבין,**  
**הפקולטה לרפואה ע"ש סאקלה, אוניברסיטת תל אביב**



# תחלואה נסתרת בסרטן: בני זוג מטפלים

סקירת מחקרים אשר בדקו את השפעת מחלת הסרטן על בני  
זוג המטפלים בחולי סרטן, מדגישה את מצוקת המטפלים\*

ד"ר מיכל בראון, פרופ' מריו מיקולינסה, אן ריידל, אנדרו וולש, פרופ' גארי רודין



סרטן ולטיפולים בו יש השפעה מהותית לא רק על החולה, אלא גם על אנשים משמעותיים אחרים. במרבית המקרים, בן הזוג הופך למטפל הלא רשמי העיקרי<sup>1</sup>. ואכן, נמצא כי בני זוג מטפלים (Spouse caregivers) של חולי סרטן מושפעים מן המחלה<sup>2,3</sup>. מצוקתם הרגשית עשויה להיות גבוהה כמו זו של החולים עצמם, או אף גבוהה ממנה<sup>4,5-9</sup>.

מרבית המחקרים שנערכו על בני זוג מטפלים, בחנו את השפעת הנטל הטיפולי (Caregiving burden) האובייקטיבי והסובייקטיבי על מצוקת המטפל<sup>1,10</sup>. נטל טיפולי אובייקטיבי מתייחס למטלות טיפול קונקרטיות, כמו סיוע בטיפול-עצמי (Self-care), ניהול פיננסי וטיפול רפואי ורגשי. נטל טיפולי סובייקטיבי, מתייחס לחוויית המטפל ולהערכתו את תפקידו כמטפל<sup>11,12</sup>. מרכיבים אובייקטיביים וסובייקטיביים אלו קשורים זה לזה רק באופן מתון<sup>13</sup>. ישנן עדויות המציעות כי השפעת הנטל האובייקטיבי על מצוקת המטפלים, מתווכת על ידי נטל הטיפול הסובייקטיבי<sup>14,15</sup>.

על אף שטיפול בבסיסו הוא מערכת יחסים בין-אישית, מעט מחקרים בחנו את השפעתם של גורמים יחסיים (relational) על מצוקת המטפל<sup>16</sup>. המחקר הנוכחי מתמקד בבחינת השפעתם של גורמים יחסיים: סגנון ההתקשרות ושביעות הרצון מהזוגיות, על דיכאון של בן הזוג המטפל.

תיאורית ההתקשרות של בולבי<sup>17-19</sup>, מודגשה את הצורך בקרבה לאחרים, על מנת לקבל תמיכה והגנה, כמו גם את ההבדלים הבין-אישיים בסגנונות ההתקשרות. סגנון ההתקשרות מתייחס לאופן בו אנשים מתנהגים בתוך קשר ומרגישים ביחסים קרובים, לאורך שני מימדים עיקריים<sup>17-20</sup>: התקשרות חרדה משקפת הזדקקות רבה מאוד לקשר ואת המידה בה אדם דואג שהאחר ביחסים לא יהיה זמין עבורו בעת הצורך<sup>20</sup>; התקשרות נמנעת משקפת את המידה בה אדם לא בוטח בנכונותו של האחר ביחסים ומחפש עצמאות וריחוק רגשי<sup>20</sup>. אנשים שציוניהם נמוכים במימדים אלו, הם בטוחים בהתקשרות ויוצרים קשרים קרובים מספקים<sup>20</sup>.

תיאורית ההתקשרות שמה דגש על ההמשכיות של חיפוש אחר טיפול ומתן טיפול לאורך החיים<sup>21,23-25</sup>, ובכך מספקת מסגרת עבודה יעילה לבחינת טיפול בין בני זוג מבוגרים<sup>24,25</sup>. באופן ספציפי, בעלי סגנון התקשרות נמנע יותר, הם בעלי סבירות נמוכה יותר להעניק טיפול<sup>26</sup> והטיפול שהם נותנים הינו חסר-רגישות ושטלטני<sup>25</sup>. למרות שבעלי סגנון התקשרות חרד כמיהם לקרבה ולאינטימיות, הם בעלי סבירות גבוהה יותר להיות ממקדים בצרכיהם שלהם, מאשר בצרכי בן הזוג<sup>27</sup>. בנוסף, סביר כי הם יחוו מוצפים מן המצוקה ויסקפו טיפול קומפולסיבי<sup>25,28</sup>. קיים מחקר אחד בלבד הבחון את תרומת סגנון ההתקשרות של בן הזוג לטיפול בחולי סרטן. Kim and Carver<sup>29</sup>, מצאו כי התקשרות לא בטוחה

של מטפלים אינה קשורה לתדירות הטיפול, אך היא כן קשורה לתחושת הנטל הטיפולי הסובייקטיבי. מחקרים קודמים מצאו קשרים מובהקים בין חוסר שביעות רצון זוגית ומצוקה פסיכולוגית, בקרב בני זוג של חולי סרטן<sup>8,30-32</sup>. במחקר הנוכחי, בחנו את התרומה הייחודית של שני גורמים אלו לדיכאון בני הזוג של חולי סרטן בשלבים מתקדמים. שיעורנו, כי התקשרות לא בטוחה של המטפלים, חוסר שביעות רצון זוגית ונטל טיפולי אובייקטיבי וסובייקטיבי, יהיו קשורים ברמות גבוהות יותר של דיכאון אצל המטפל.

## שיטה ובדיקים

נבדקים שגויסו למחקר זה, היו בני זוג של חולים שהשתתפו במחקר אורך גדול יותר, שבחן את הרצון לחיות (WTL-Will To Live) בקרב חולי סרטן גרורות<sup>33</sup>. החולים גויסו ממרפאות חוץ בבית החולים Princess Margaret, מרכז טיפולי מקיף לחולי סרטן בטורונטו, קנדה. הנבדקים נמצאו מתאימים אם הוגדרו כמטפלים העיקריים על ידי חולה בשלבים III או IV של סרטן ריאה, או בשלב IV של סרטן GI; נשואים לחולה או חיים איתו כידועים בציבור; ומסוגלים לקרוא ולדבר אנגלית. מחקר זה קיבל אישור מועדת האתיקה וכל המשתתפים חתמו על הסכמה מדעת.

## הליך

חולים שציינו את בני זוגם כמטפלים העיקריים קיבלו פניה מעורר מחקר, לבקשת אישור ליצור קשר עם בן הזוג. עורך מחקר יצר קשר עם בני הזוג, בבית החולים או בשיחת טלפון הביתה. הושגה מהם הסכמה מדעת וניתנו גישלחו להם שאלונים למילוי בבית ולמשלוח בחזרה בדואר.

## כלים

בני הזוג המטפלים מילאו את השאלונים הבאים, אשר נמצאו מהימנים ותקפים:

תת-סולם Demand-מה-Caregiving Burden Scale<sup>34</sup>, על מנת להעריך את הנטל הטיפולי האובייקטיבי. תת-סולם זה מודד כמה זמן מקדיש המטפל ל-14 מטלות טיפוליות.

תת-סולם Difficulty-מה-Caregiving Burden Scale<sup>34</sup>, על מנת להעריך את הנטל הטיפולי הסובייקטיבי. תת-סולם זה מודד עד כמה המטפל מעריך שניהול כל אחת מ-14 המטלות קשה עבורו.

ECR-Experiences in Close Relationships Scale<sup>35</sup>. שאלון זה בחן את מימדי החרדה וההימנעות בהתקשרות. הנבדקים התבקשו לחשוב על יחסיהם הקרובים, מבלי להתמקד בבן הזוג ספציפי ולדרג את המידה בה כל פריט מתאר את רגשותיהם ביחסים קרובים.

להעריך שביעות רצון במגוון תחומים של יחסים זוגיים.

חולים ומטפלים מילאו את ה-Beck Depression Inventory-II<sup>37</sup>. זהו מדר המעריך עוצמת סימפטומים דיכאוניים. ציונים גבוהים יותר משקפים יותר סימפטומים דיכאוניים. מידע רפואי ודמוגרפי נאסף מבן הזוג, החולה והרשומה הרפואית.

## ניתוח סטטיסטי

הנתונים נותחו באמצעות Statistical Package for the Social Sciences. המבחנים הסטטיסטיים היו דו-זנבים עם אלפא א-פריורית של 0.05 (alpha set at 0.05). חושבה סטטיסטיקה תיאורית על מנת להשיג מידע על מאפייני המשתתפים, שכיחות הדיכאון וקשרים בין המשתתפים. בחינת המבאים העיקריים נעשתה באמצעות רגרסיה היררכית.

## תוצאות

### מאפייני המדגם

מתוך 300 המשתתפים במחקר ה-WTL, בין נובמבר 2002 לדצמבר 2004, 210 (72 אחוז) היו נשואים או חיו עם ידועים בציבור. מתוכם, 192 (91.4 אחוז), הגדירו את בן הזוג כמטפל העיקרי. 7 חולים נפטרו ו-22 נשרו מהמחקר, טרם ההתקשרות עם בן הזוג. לכן-הזוג מטפל אחד לא נעשתה פניה. מבין 162 בני הזוג המתאימים, 131 (80.9 אחוז) הסכימו להשתתף ו-105 (80.2 אחוז) החזירו את השאלונים. מידע על 4 בני זוג לא נכלל, שכן בני הזוג החולים פרשו ממחקר ה-WTL לפני שהם מילאו את השאלונים. על כן, הניתוחים נעשו על 101 זוגות של חולים ובני זוגם.

הגיל הממוצע של בני הזוג היה 60.0 שנים (SD=10.6). בקרב החולים, הגיל הממוצע היה 61.8 שנים (SD=10.3). 77 מבני הזוג היו נשים (76.2 אחוז). משך היחסים הממוצע היה 34.0 שנים (SD=14.1). 75 חולים (74.3 אחוז) אובחנו עם סרטן GI ו-26 חולים (25.7 אחוז) אובחנו עם סרטן ריאה. משך המחלה הממוצע היה 2.2 שנים (SD=14.1). לא היו הבדלים מובהקים בין המינים באף אחד ממשגני המחקר ומשך היחסים הממוצע לא נמצא קשור למשתתפים אלו. מאפייני מדגם נוספים מוצגים בטבלה 1. אינטרקורלציות בין משגני המחקר נמצאים בטבלה 2.

## דיכאון בקרב חולים ובני זוג מטפלים

ציון הדיכאון הממוצע בקרב בני הזוג המטפלים ב-BDI-II היה 13.0 (SD=7.9); בקרב החולים, ציון הדיכאון הממוצע היה 9.4 (SD=6.7) [t(1,100)=4.52; P<0.001]. שיעור גדול יותר של

| משתנה                   | מס נבדקים | %    |
|-------------------------|-----------|------|
| רמת ההשכלה הגבוהה ביותר |           |      |
| בי"ס יסודי              | 12        | 11.9 |
| בי"ס תיכון              | 25        | 24.8 |
| בי"ס מקצועי             | 3         | 3    |
| קולג' /מכללה            | 23        | 22.8 |
| תואר ראשון              | 25        | 24.8 |
| תואר שני                | 8         | 7.9  |
| ארץ לידה                |           |      |
| קנדה                    | 62        | 61.4 |
| מערב אירופה             | 15        | 14.9 |
| מזרח אירופה             | 3         | 3    |
| המזרח הרחוק             | 5         | 5    |
| ארה"ב                   | 4         | 4    |
| אחר                     | 7         | 6.9  |
| חסר                     | 5         | 5    |
| נישואין ראשונים         |           |      |
| כן                      | 74        | 73.3 |
| לא                      | 23        | 22.8 |
| חסר                     | 4         | 4    |
| שפת אם                  |           |      |
| אנגלית                  | 93        | 92.1 |
| אחר                     | 7         | 6.9  |
| חסר                     | 1         | 1    |
| השתייכות דתית           |           |      |
| פרוטסטנט                | 37        | 36.6 |
| קתולי                   | 26        | 25.7 |
| נוצרי (לא ספציפי)       | 6         | 5.9  |
| יהודי                   | 4         | 4    |
| Dutch reformed          | 5         | 5    |
| אין                     | 16        | 15.8 |
| חסר                     | 7         | 6.9  |
| מצב תעסוקתי             |           |      |
| עובד                    | 45        | 44.6 |
| לא עובד                 | 52        | 51.5 |
| חסר                     | 4         | 4    |

הטיפול האובייקטיבי, היה 2.5 (0.9 שנים; SD=; טווח, 1-4.9 שנים), המראה כי פרק הזמן המוקדש לטיפול היה ממוצע. הציון הממוצע שלהם בתת - סולם הנטל הטיפול האובייקטיבי היה 1.9 (0.8 שנים; SD=; טווח, 1-4.4 שנים), המראה כי הם חווים קושי נתפש נמוך עד בינוני.

בני זוג מטפלים קיבלו ציון מעל ל-cutoff של 15, המובהק קלינית, בהשוואה לחולים (38.9% מול 23.0%;  $\chi^2=24.8$ ;  $P<0.0001$ ;  $df=1$ ).

## נטל טיפולי אובייקטיבי וסובייקטיבי

הציון הממוצע של בני הזוג בתת - סולם הנטל

## מנבאים של דיכאון בבני הזוג המטפלים

נעשה שימוש ברגרסיה היררכית, על מנת לקבוע את המידה בה נטל טיפולי סובייקטיבי, ציוני ההתקשרות ושביעות הרצון הזוגית תורמים לניבוי דיכאון בן הזוג המטפל, מעבר לתרומת הנטל הטיפולי האובייקטיבי. גיל המטפלים וסוג הסרטן (GI לעומת ריאה), נשלטו על ידי הכנסתם בצעד ה-1 של הניתוח, ויחדיו הם הסבירו 8.5 אחוז מהשונות בציוני הדיכאון של בני הזוג ( $F(2,97)=5.59$ ;  $P<0.01$ ). בצעד ה-2, הוכנס נטל הטיפול האובייקטיבי, שהסביר 5.6 אחוז נוספים מהשונות ( $F(1,96)=6.38$ ;  $P<0.05$ ). בצעד ה-3, הוכנס נטל טיפולי סובייקטיבי, שהסביר 10.6 אחוז נוספים מהשונות בדיכאון בן הזוג המטפל ( $F(1,95)=3.75$ ;  $P<0.0001$ ). בצעד ה-4, הוכנסו ציוני החרדה וההימנעות בהתקשרות ויחד הם הסבירו 12.1 אחוז נוספים מהשונות ( $F(2,93)=9.17$ ;  $P<0.0001$ ). בצעד ה-5, הוכנסו שביעות הרצון מהזוגיות, אשר הסבירה 2.8 אחוז מהשונות ( $F(1,92)=4.44$ ;  $P<0.05$ ). בסך הכל, מודל זה הסביר 37 אחוז מכלל השונות של ציוני הדיכאון של בני הזוג המטפלים, כאשר נטל טיפולי סובייקטיבי, סגנון התקשרות חדר ונמנע ושביעות רצון מהזוגיות נותרו כמנבאים העיקריים (טבלה 3).

## דיון

ממצאי המחקר הנוכחי מראים שכיחות גבוהה של דיכאון בקרב בני זוג המטפלים בחולי סרטן בשלבי המתקדמים. לפחות 40 אחוז מבני הזוג המטפלים דיווחו על סימפטומים דיכאוניים בטווח שהינן בסבירות להיות מובהק קלינית, שכיחות שהיא כמעט פי 2 מבני זוגם החולים. ממצאים אלו תואמים את אלו שנמצאו במחקרים קודמים לגבי בני זוג המטפלים בחולי סרטן<sup>1,2,8-5</sup>. מחקרים קודמים ייחסו את השכיחות הגבוהה של מורבידיות פסיכולוגית בקרב מטפלים בחולי הסרטן, להיבטים האובייקטיביים והסובייקטיביים של נטל טיפולי<sup>1,4,13,38</sup>. אנו עשויים רפליקציה של ממצאים אלו והראנו כי נטל טיפולי סובייקטיבי חשוב יותר מנטל אובייקטיבי, בניבוי דיכאון של המטפל.

מחקר זה ייחודי בכך שהוא מספק מידע לגבי תרומת משתנים יחסיים לדיכאון, בקרב בני זוג מטפלים. חדרה והימנעות בהתקשרות המטפלים נמצאו קשורות לדיכאון. אבחנת בן הזוג כחולה סרטן, עשויה להפעיל את מערכת ההתקשרות<sup>39</sup>. בנקודה זו, בעלי חדרה בהתקשרות עלולים להפוך עסוקים-בעצמם<sup>40-43</sup>, להיות מוצפים רגשית<sup>44,45</sup>, וזאת כתוצאה מפחד מוגבר מהמוות ומהפרידה<sup>46,47</sup>, כתוצאה מפחד הנטישה שלהם<sup>48</sup>. לכן, לאנשים אלו נטייה חזקה יותר לחוות דיכאון אל מול הסרטן של בן זוגם ומול האובדן הפוטנציאלי שלו. בעלי התקשרות נמנעת יותר, עשויים להיות בעלי

טבלה 2: קורלציות פירסון בין משתנים עיקריים

| משתנה                                            | דיכאון בני זוג<br>(BDI-II) | גיל בני זוג<br>(שנים) | Demand<br>(Subscale CBS) | Difficulty<br>(Subscale CBS) | אוריינטציית<br>התקשרות חרדה<br>של בן הזוג (ECR) | אוריינטציית<br>התקשרות<br>נמנעת של בן<br>הזוג (ECR) |
|--------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------|--------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| דיכאון בני זוג<br>(BDI-II)                       | -                          | -                     | -                        | -                            | -                                               | -                                                   |
| גיל בני זוג (שנים)                               | -.21*                      | -                     | -                        | -                            | -                                               | -                                                   |
| Demand<br>Subscale (CBS)                         | 0.28+                      | -0.03                 | -                        | -                            | -                                               | -                                                   |
| Difficulty<br>Subscale (CBS)                     | 0.42++                     | -0.01                 | 0.73++                   | -                            | -                                               | -                                                   |
| אוריינטציית<br>התקשרות נמנעת<br>של בן הזוג (ECR) | 0.35++                     | -0.03                 | -0.01                    | 0.04                         | -                                               | -                                                   |
| אוריינטציית<br>התקשרות חרדה<br>של בן הזוג (ECR)  | 0.39++                     | -0.18                 | 0.23*                    | 0.22*                        | 0.37++                                          | -                                                   |
| שביעות רצון<br>מנישואין (EMS)                    | -0.38++                    | 0.10                  | -0.24*                   | -0.29+                       | -0.19                                           | -0.11                                               |

EMS: ENRICH Marital Satisfaction Scale

P\* < .05

P+ < .01

P++ < .001

קיצורים:

BDI-II: Beck Depression Inventory –II

CBS: Caregiving Burden Scale

ECR: Experiences in Close Relationships

טבלה 3: רגרסיה היררכית לניבוי דיכאון בני זוג

| משתנה                                          | $\beta$ | T     | P    |
|------------------------------------------------|---------|-------|------|
| סוג סרטן (GI לעומת<br>ריאה)                    | .16     | 1.9   | 0.61 |
| גיל בן הזוג                                    | -.15    | -1.89 | .063 |
| ציון ה-Demand Subscale<br>(של בן הזוג CBS)     | -.12    | -1.02 | .31  |
| ציון ה-Difficulty Subscale<br>(של בן הזוג CBS) | .38     | 3.22  | .002 |
| אוריינטציית התקשרות<br>נמנעת של בן הזוג (ECR)  | .20     | 2.27  | .025 |
| אוריינטציית התקשרות<br>חרדה של בן הזוג (ECR)   | .21     | 2.28  | .025 |
| ציון שביעות רצון מנישואין<br>(EMS של בן הזוג)  | -.18    | -2.11 | 0.37 |

קיצורים:

BDI-II: Beck Depression Inventory –II

CBS: Caregiving Burden Scale

ECR: Experiences in Close Relationships

EMS: ENRICH Marital Satisfaction Scale

הרצון הזוגית הייתה חשובה אף יותר מזו של נטל טיפולי אובייקטיבי. מתן טיפול לחולי סרטן בשלבים מתקדמים, דורש מבן הזוג המטפל לא רק התכונות לצרכי בן הזוג החולה, אלא מצריך מבני הזוג להיות יחד במצבים אינטימיים וקשים. בנסיבות כאלו, יכול להיות מספק לטפל באדם איתו המטפל חולק יחסים משביעי רצון.

ישנן מספר מגבלות למחקרנו, שיש להתחשב בהן. ראשית, מרבית החולים במחקר תפקדו פיזית ברמה גבוהה יחסית. כתוצאה מכך, הנטל הטיפולי האובייקטיבי לא היה כל כך גבוה והציונים הוטו. כדאי לערוך מחקר נוסף קרוב יותר לסוף החיים, בקרב חולים עם יותר צרכים טיפוליים. שנית, שיעור ההיענות היה נמוך, למרות שהוא עומד בקנה אחד עם שיעור ההיענות במחקרים אחרים על בני זוג מטפלים<sup>5</sup>. שלישית, המודגם הקטן יחסית מקשה על בחינת אינטראקציות בין משתני המחקר. לבסוף, כיוון שמחקרנו הינו מחקר רוחב, יכולתנו לקבוע יחסים סיבתיים הינה מוגבלת.

מחקרנו מזהה בני זוג המטפלים בחולי סרטן בשלבים מתקדמים כאוכלוסיה בסיכון גבוה לדיכאון ומדגיח את התפקיד החשוב של משתנים יחסיים בניבוי סימפטומים אלו. יכולת האדם להסתגל לתפקידו כמטפל בבן-זוג חולה, מושפעת הן ממשתנים יחסיים והן מתחושה סובייקטיבית של הנטל הטיפולי. נחוץ מחקר נוסף על מנת להבין טוב יותר את התפקיד של המשתנים

נמנעת, עשויה להתערער בשל ידיעת המוות והפרידה המתקרבים ובהמשך, להוביל לדיכאון מוגבר.

במחקר הנוכחי, בעיות ביחסים הזוגיים (חוסר שביעות רצון זוגית), תרמו גם הם רבות לדיכאון בני הזוג המטפלים. מחקרים אחרים הראו ממצאים דומים<sup>8,32</sup>. במחקרנו, תרומתה של חוסר שביעות

ידע לא-מספיק בנוגע לתמיכה באחרים<sup>41</sup>. יתרה מזאת, הם נוטים להרחיק עצמם מבני זוג תלותיים, כמו גם מסימני מצוקה של אחרים<sup>48</sup>. אסטרטגיות הימנעות אלו נמצאו יעילות בהפחתת מצוקה במצבים ניטרליים, אך לא בהקשרים כרוניים או מאיימים ביותר<sup>49</sup>. אל מול סרטן מתקדם של בן הזוג, אסטרטגיית הוויסות של בעלי התקשרות

ד"ר מיכל בראון, המכון האונקולוגי ע"ש שרת,  
בי"ח אוניברסיטאי הרסה, ירושלים.

פרופ' מרי מיקולינסקי, בית הספר לפסיכולוגיה,  
המרכז הבינתחומי, הרצליה.

אן ריידל, אנדרו וולש, פרופ' גארי רודין  
Psychosocial Oncology and Palliative Care  
Department, Princess Margaret Hospital; and

היחסים בחוויית המטפל ובתחושת המצוקה  
שלו. מבחינה קלינית, קיים צורך לסייע למטפלים  
בתפקידם החדש והדורשני. חשוב גם להיות  
רגישים למשמעות שהמטפלים מביאים לתפקיד  
זה בהתבסס על סגנון ההתקשרות שלהם. בנוסף,  
יש צורך להכיר בחשיבותם של היחסים הזוגיים,  
עבור רווחתם של בן הזוג המטפל ושל החולה,  
בהתמודדותם עם הסרטן.

## רשימת מקורות

- Nijboer C, Tempelaar R, Sanderman R, et al: Cancer and caregiving: The impact on the caregiver's health. *Psychooncology* 7: 3-13, 1998
- Pitceathly C, Maguire P: The psychological impact of cancer on patients partners and other key relatives: a review. *Eur J Cancer* 39: 1517-1524, 2003
- Ferrell BR, Grant M, Borneman T, et al: Family caregiving in cancer pain management. *J Palliat Med* 2(2): 185-195, 1999
- Kurtz ME, Kurtz JC, Given CW, Given BA: Depression and physical health among family caregivers of geriatric patients with cancer - a longitudinal view. *Med Sci Monit* 10: CR447-456, 2004
- Baider L, Cooper CL, De-Nour AK: *Cancer and the Family* (ed2). New York, John Wiley, 2000, pp 257-269
- Northouse LL: The impact of cancer in women on the family. *Cancer Pract* 3(3): 134-142, 1995
- Northouse LL, Schafer JA, Tipton J, et al: The concerns of patients and spouses after the diagnosis of colon cancer: a qualitative analysis. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 26: 8-17, 1999
- Northouse LL, Mood D, Templin T, et al: Couples' patterns of adjustment to colon cancer. *Soc Sci Med* 50: 271-284, 2000
- Vanderwerker LC, Laff RE, Kadan-Lottick NS, et al: Psychiatric disorders and mental health service use among caregivers of advanced cancer patients. *J Clin Oncol* 23(28): 6820-6821, 2005
- Montgomery RJV, Gonyea JG, Hooyman NR: Caregiving and the experience of subjective and objective burden. *Fam Relat* 34: 19-26, 1985.
- Given CW, Given B, Stommel M, et al: The caregiver reaction assessment (CRA) for caregivers to persons with chronic physical and mental impairments. *Res Nurs Health* 15: 271-283, 1992.
- Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J: Relatives of the impaired elderly: Correlates of feelings of burden. *Gerontologist* 20: 649-655, 1980.
- Kinsella G, Cooper B, Picton C, et al: A review of the measurement of caregiver and family burden in palliative care. *J Palliat Care* 14: 37-45, 1998
- Haley WE, LaMonde LA, Han B, et al: Predictors of depression and life satisfaction among spousal caregivers in hospice: application of a stress process model. *J Palliat Med* 6(2): 215-224, 2003
- Nijboer C, Triemstra M, Tempelaar R et al: Measuring both negative and positive reactions to giving care to cancer patients: Psychometric qualities of the Caregiver Reaction Assessment (CRA). *Soc Sci Med* 48: 1259-1269, 1999
- Kim Y, Duberstein PR, Sorensen S et al: Levels of depressive symptoms in spouses of people with lung cancer: effects of personality, social support and caregiving burden. *Psychosomatics* 46(2): 123-130, 2005
- Bowlby J: *Attachment and loss: Attachment*. New York, Basic Books, 1969
- Bowlby J: *Attachment and loss: Separation, anxiety and anger*. New York, Basic Books, 1973
- Bowlby J: *Attachment and loss: Sadness and depression*. New York, Basic Books, 1980
- Hazan C, Shaver PR: Romantic love conceptualized as an attachment process. *J Pers Soc Psychol* 52: 511-524, 1987
- Ainsworth, M. D. S: *Attachment and other affectional bonds across the life cycle*. In: Parkes CM, Stevenson-Hinde J & Marris P (eds): *Attachment across the life cycle*. New York: Routledge, 1991, pp. 33-51
- Bowlby J: *Attachment and loss: Attachment*. New York, Basic Books, 1982.
- Shaver, P. R & Hazan, C: Adult romantic attachment: Theory and evidence. In: D Perlman & W Jones (eds): *Advances in personal relationships*, Vol 4, Jessica Kingsley Publishers, London, 1993, pp 29-70
- Feeney JA: Attachment, caregiving, and marital satisfaction. *Pers Relatsh* 3: 401-416, 1996
- Kunce LJ, Shaver PR: An attachment-theoretical approach to caregiving in romantic relationships. In: Bartholomew K, Perlman D (eds): *Attachment processes in adulthood: Advances in personal relationships*, Vol 5. Bristol, PA, US, Jessica Kingsley Publishers, 1994, pp 205-237
- Westmaas JL, Silver RC: The role of attachment in responses to victims of life crises. *J Pers Soc Psychol* 80(3): 425-438, 2001
- Collins NL, Read SJ: Cognitive representations of attachment: the structure and function of working models. In: Bartholomew K, Perlman D (eds): *Attachment processes in adulthood: Advances in personal relationships*, Vol 5. Bristol, PA, US, Jessica Kingsley Publishers, 1994, 53-92
- Collins NL, Read SJ: Adult attachment, working models, and relationship quality in dating couples. *J Pers Soc Psychol* 58: 644-663, 1990
- Kim Y, Carver CS: Frequency and difficulty in caregiving among spouses of individuals with cancer: effects of adult attachment and gender. *Psychoncology* (in press)
- Kuijter RG, Buunk BP, Ybema JF, et al: The relation between perceived inequity, marital satisfaction and emotions among couples facing cancer. *Br J Soc Psychol* 41: 39-56, 2002
- Williamson GM, Schulz R: Coping with specific stressors in Alzheimers' disease caregiving. *Gerontologist* 33: 747-755, 1995
- Manne S: Cancer in the marital context: a review. *Cancer Invest* 16: 188-202, 1998
- Rodin G, Zimmermann C, Walsh A, Jones J, Braun M, Gagliese L & Mikulincer M: The contribution of social support and attachment security to depressive symptoms in patients with metastatic cancer. *Psychooncology* (in press)
- Carey PJ, Oberst MT, McCubbin MA, et al: Appraisal and caregiving burden in family members caring for patients receiving chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 18: 1341-1348, 1991
- Brennan KA, Clark CL, Shaver PR: Self-report measurement of adult attachment: An integrative overview, in Simpson JA, Rholes WS (eds): *Attachment Theory and Close Relationships*. New York, NY, Guilford Press, 1998, pp 46-76
- Fowers BJ, Olson DH: ENRICH marital satisfaction scale: A brief research and clinical tool. *J Fam Psychol* 7: 176-185, 1993
- Beck AT, Steer RA, Brown GK: *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. San Antonio, TX, Psychological Corporation, 1996
- Payne S, Smith P, Dean S: Identifying the concerns of informal carers in palliative care. *Palliat Med* 13: 37-44, 1999
- Tan A, Zimmermann C, Rodin GM: Interpersonal processes in palliative care: An attachment perspective of the patient-physician relationship. *Palliat Med* 19: 143-150, 2005
- Collins NL, Feeney BC: A safe haven: An attachment theory perspective on support seeking and caregiving in intimate relationships. *J Pers Soc Psychol* 78: 1053-1073, 2000
- Feeney BC, Collins NL: Predictors of caregiving in adult intimate relationships: an attachment theoretical perspective. *J Pers Soc Psychol* 80(6): 972-994, 2001
- Gillath O, Shaver PR, Mikulincer M: An attachment-theoretical approach to compassion and altruism, in Gilbert P (ed): *Compassion: Its nature and use in psychotherapy*. London, Brunner-Routledge, 2005, pp 121-147
- Mikulincer M: Adult attachment style and affect regulation: strategic variations in self-appraisals. *J Pers Soc Psychol* 75(2): 420-435, 1998
- Mikulincer M, Gillath O, Halevy V, et al: Attachment theory and reactions to others' needs: Evidence that activation of the sense of attachment security promotes empathic responses. *J Pers Soc Psychol* 81: 1205-1224, 2001
- Mikulincer M, Shaver PR: The attachment behavioral system in adulthood: activation, psychodynamics, and interpersonal processes, in Zanna MP (ed): *Advances in Experimental Social Psychology*, Vol. 35. New York, Academic Press, 2003, pp 53-152
- Mikulincer M, Florian V: Exploring individual differences in reactions to mortality salience: does attachment style regulate terror management mechanisms? *J Pers Soc Psychol* 79(2): 260-73, 2000
- Mikulincer M, Florian V, Hirschberger G: The existential function of close relationships: introducing death into the science of love. *Pers Soc Psychol Rev* 7: 20-40, 2003
- Mikulincer M & Shaver PR: *Attachment in adulthood. Structure, dynamics and change*. New York, Guilford Press, 2007
- Mikulincer M, Florian V: Attachment style and affect regulation Implications for coping with stress and mental health, in Fletcher G, Clark M (eds): *Blackwell Handbook of Social Psychology: Interpersonal Processes*. Oxford, UK, Blackwell Publishers, 2001, pp 537-557

A large, white, circular PET-CT scanner is shown from a low angle, looking into the dark, circular opening of the machine. The machine's exterior is smooth and metallic. On the right side, there are three control panels, each with a small digital display and several buttons. The top panel shows '0.0', the middle one '17.0', and the bottom one '77.0'. The background is a dark, reflective surface.

# השימוש ב-PET-CT באונקולוגיה

סקירה מבוססת ראיות



## ד"ר מיגל גורנברג

יכולות לספק ראיות בנוגע ליתרונות שבשילוב של CT עם PET במצבים קליניים ייחודיים. PET היא בדיקה אבחנתית שנוצרת על ידי איסוף הדמיות פיזיולוגיות המבוססות על גילוי של חלקיקי מטען חיובי (positrons) הנפלטים על ידי אנלוג של גלוקוז, אחד מהמאפיינים הביוכימיים של תאים ממאירים. הוא הגברה בקצב המטבוליזם של גלוקוז עקב עלייה בכמות תעלות הגלוקוז הממברנליות (כגון: Glut-1 ו-Glut-3) וכן עלייה בכמות האנזימים התוך תאיים hexokinase-1, phosphofructokinase, המגבירים את קצב הגליקוליזה. הגברה גליקוליטית זו בקרב תאים ממאירים מסייעת בגילויים על ידי שימוש בהדמית PET-FDG.

### סרטן ראות

יותר מבכל ממאירות אחרת, ישנן ראיות רבות בספרות התומכות בשימוש בבדיקת ה-PET בסרטן ראות. השילוב של PET עם CT מגדיל בצורה משמעותית את מספר החולים עם זיהוי מדויק של דרגת הממאירות ב-Non-small-cell lung cancer (NSCLC) ומכתיב את הטיפול בהתאם. Pauls ו'חב' העריכו פרוספקטיבית 276 חולים עם גידולים ריאתיים (216 ממאירים ו-60 שפירים). לבדיקת ה-PET-CT היתה 98 אחוז רגישות, 68 אחוז סגוליות ורמות דיוק של 92 אחוז<sup>1</sup>.

ל אף פרסומם של מאמרים רבים בנוגע לשימוש בבדיקת ה-PET/CT בסרטן, הראיות אינן תמיד מבוססות בנוגע לחלק מההתוויות הנהוגות כיום לשימוש בבדיקה זו. רפואה על בסיס ראיות (Evidence-based medicine) משמשת כיום כסטנדרט בניהול הטיפול בחולים. הנחיות לטיפול בחולים מתפתחות על ידי שימוש בגישות מבוססות ראיות (Evidence based), וההנחיות ל-PET/CT חייבות להתבסס על הראיות בספרות, על מנת שתתקבלנה על ידי הקהילה האונקולוגית.

הרגישות והסגוליות של בדיקת ה-PET/CT ידועות בהקשר של סוגים רבים של סרטן, אך החשיבות הקלינית של בדיקה זו וההתוויות לשימוש בה אינן מתועדות היטב בחלק מסוגי הסרטן. לדוגמה, האם הממצאים בבדיקת PET/CT מובילים לשינוי בניהול הטיפול בחולה ובעקבותיו לשיפור בתוצאה הטיפולית בהשוואה לחולים שלא עברו בדיקה זו? נעשו מעט מאד מחקרים שהראו שיפור בעקבות בדיקת PET/CT. מאמר זה, מטרתו לסקור את הספרות מבוססת-הראיות, המצדיקה שימוש בבדיקה המשלבת CT עם PET. הראיות המוצקות ביותר נשאבות ממחקרים פרוספקטיביים שערכו השוואה בין סריקה על ידי שימוש משולב של CT עם PET לבין אמצעי הדמיה אחרים, מלווים באישור היסטופתולוגי לנוכחות מחלה או היעדרה. מחקרים רטרוספקטיביים עם השוואות דומות

גרורות בבלוטות הלימפה, נטונים המצביעים על כך שלבדיקת ה-PET-CT יש יכולת דיוק גבוהה יותר מאשר לממוגרפיה, לאולטרהסאונד או ל-PET לבדו בדירוג ראשוני של חולות עם גידולים בשד הגדולים משלושה ס"מ.<sup>6</sup>

### דירוג מחדש ומעקב

היישום העיקרי של PET בטרטן השד הוא בדירוג מחדש של הממאירות ובניטור הטיפול במחלה, היות שלבדיקת ה-PET יש רגישות, סגוליות ויכולת דיוק גבוהה באבחון חזרה של המחלה או סרטן השד גרורתי (ראה תמונה 1).

Buck וחב' מצאו שבדיקה משולבת של PET-CT שינתה את ניהול הטיפול ב-36 אחוז עד 78 אחוז מחולות סרטן שד שנצפתה אצלן עלייה בסמני הגידול.<sup>7</sup>

נכון להיום, לא פורסמו מחקרים פרוספקטיביים גדולים על יעילות PET-CT בגילוי סרטן השד. נשאים מסוימים, כגון החשיבות האבחנתית הפרוגנוסטית של תוצאה שלילית בבדיקת <sup>18</sup>F-FDG בממצאים סקלרוטיים, הם כיום בגדר לא-ידועים.

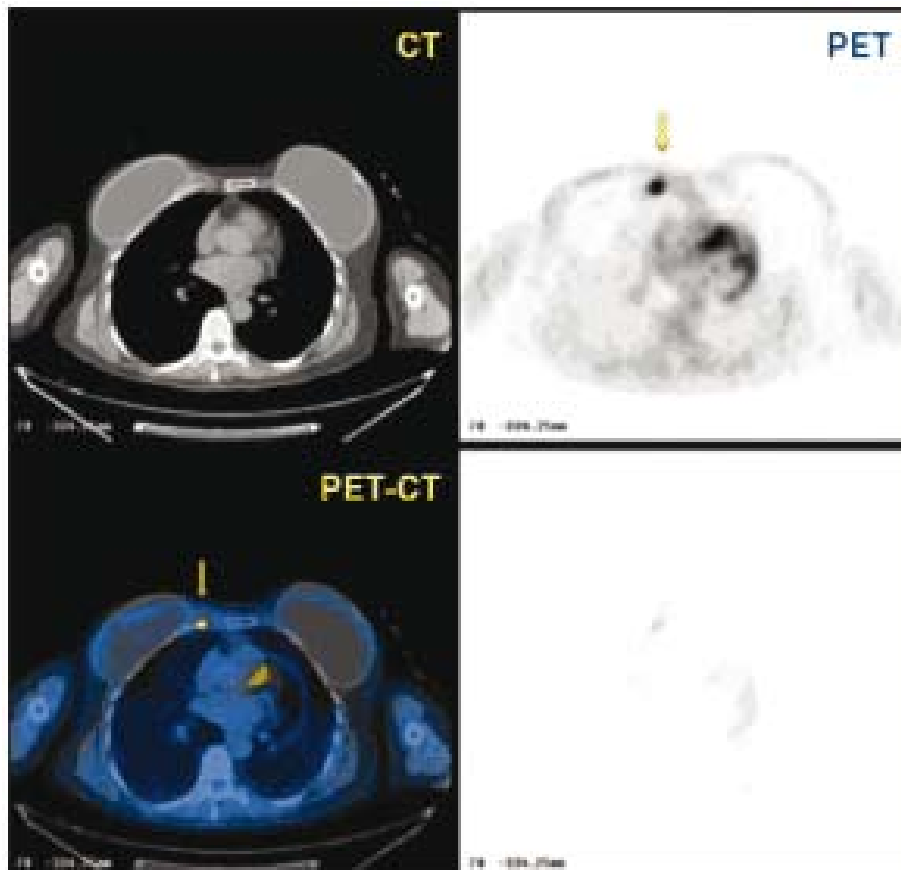
### סרטן המעי הגס

לבדיקת ה-PET יש תפקיד מכריע בגילוי מוקדם של חזרה בסרטן המעי הגס, אך תפקיד מוגבל בדירוג ממאירות ראשוני של גידולים אלו. מחקרים הראו שלבדיקת PET יש יכולת דיוק גבוהה יותר מאשר ל-CT באבחון חזרה של סרטן המעי הגס.

Burger וחב' חקרו 65 חולים עם חזרת קרצינומה במעי הגס (Recurrent colorectal carcinoma) ומצאו, שלצורך גילוי של חזרה מקומית לבדיקה יש רגישות של 96 אחוז וסגוליות של 97 אחוז, ולגילוי של גרורות מרוחקות הרגישות היתה 95 אחוז והסגוליות 98 אחוז.<sup>8</sup>

### סרטן הוושט והקיבה

סריקת PET מסוגלת לגלות גרורות שאינן ניתנות לזיהוי בשיטות דימות אחרות וכמו כן ניתן באמצעותה לנטר ולחזות את התגובה לטיפול בחולים עם סרטן הוושט בשלב מוקדם של הטיפול האונקולוגי. מחקרים מוקדמים הראו שהשילוב של PET עם CT משפר את יכולת האבחון של ה-CT. מחקר פרוספקטיבי אחד שבדק 26 חולים עם סרטן בושט או בחיבור וושט-קיבה (Gastroesophageal junction), מצא שהדיוק בקביעת אפשרות של הסרת הגידול הייתה 65 אחוז לבדיקת ה-CT לעומת 92 אחוז לשילוב PET-CT. על ידי שימוש בבדיקת PET-CT ניתן להוריד את אחוז הניתוחים המיותרים ב-90 אחוז.<sup>9</sup> Bar-Shalom וחב' בדקו 41 חולי סרטן הוושט, ומצאו של PET-CT הייתה השפעה על ניהול הטיפול הענידי של 10 אחוז מהחולים על ידי גילוי של גרורות מרוחקות, דבר שגרם לעלייה בדירוג רמת הממאירות (Upstaging).<sup>10</sup>



**Figure 1: Breast Cancer Recurrence-Patient with history of breast cancer and bilateral mastectomies with reconstructions suspected for having a chest wall recurrence. Computed tomography (CT) was indeterminate; post-tron-emission tomography (PET) was clearly positive**

### סרטן השד

#### דירוג ממאירות ראשוני

לעת עתה, PET אינה מומלצת לסריקה ואבחון של גידול ראשוני בשד. הרגישות של ה-PET נמוכה לגידולי שד הקטנים בקוטרם מ-1 ס"מ וכן לסוגי גידול מסוימים כגון: Lobular carcinoma in situ, בהם ה-FDG נקלט פחות. בנוסף, בדיקת ה-PET אינה מספיק מדויקת בדירוג של בלוטות לימפה אקסילריות (axillary), הואיל וגרורות אקסילריות קטנות לעיתים אינן מתגלות כלל בבדיקה. כיון שכך, בדיקת הממוגרפיה נשארה בדיקת הבחירה לסריקה שד לגידולים, להערכת ממצאים בשד וכן לבחירה של בלוטות לימפה או ביופסיה של בלוטת הזקיף (Sentinel node biopsy), השיטות האמינות ביותר, כיום, לדירוג בית השחי.

Wang וחב' השתמשו בבדיקת ה-PET-CT לדירוג ראשוני של ממאירות ב-15 חולות עם ממצאים בשד בגודל שנע בין 3 ל-8 ס"מ. הרגישות, הסגוליות ורמת הדיוק היו 93 אחוז, 91 אחוז ו-100 אחוז, בהתאמה, לאבחנת הגידול הראשוני ו-80 אחוז, 90 אחוז ו-87 אחוז, בהתאמה, לגילוי

Schaffler וחב' בדקו 92 חולי NSCLC עם ממצאים פלאורליים ב-CT. התוצאות שהשיגו מראות שתשובה שלילית בבדיקת PET לבירור ממצאים פלאורליים שאינם מוגדרים היטב ב-CT מצביעה על ממצא שפיר, ואילו תשובה חיובית בבדיקת ה-PET מצביעה על ממאירות.<sup>2</sup> לבדיקת ה-PET-CT יש תפקיד מכריע בתכנון הרדיותרפיה. התוספת של בדיקת PET לסריקת ה-CT הביאה לשינויים של בין 22 אחוז ל-64 אחוז בנפח הטיפול בקרב 22 אחוז עד 100 אחוז מהחולים שנבדקו.<sup>3,4</sup>

בניסוי פרוספקטיבי, Cerfolio וחב' השוו את רמות הדיוק של בדיקת ה-PET-CT לבדיקת ה-CT לבדה בדירוג מחדש של ממאירויות בקרב 93 חולי סרטן ריאות, שהיו בדרגת ממאירות IIIA וטופלו בכימותרפיה ניאואדג'ובנטית (Neoadjuvant).<sup>5</sup> המחברים דיווחו על שיפור ניכר בדיוק של בדיקת ה-PET-CT לעומת בדיקת ה-CT לבדה במחלה בבלוטות הלימפה. עם זאת, מספר רב של תוצאות False positive ו-False negative מצביעות על צורך בביצוע ביופסיות מבלוטות הלימפה, בכדי להימנע מההשלכות של False positive בבדיקת ה-PET.

## סרטן הלב

מחקרים ראשוניים הראו שלבדיקת PET יש גישות, סגוליות ורמות דיוק גבוהות יותר מאשר לבדיקת CT באבחנת סרטן הלב. כמו כן, PET-CT מדויקת יותר מ-CT בזיהוי ממצאים ציסטיים ממאירים בלב. Lemke וחב' בדקו 104 חולים עם ממצאים חשודים בלב, ומצאו של PET-CT היתה רגישות גבוהה יותר מאשר ל-CT בגילוי ממאירויות (89 אחוז לעומת 77 אחוז), על אף שהסגוליות של שתי הבדיקות היתה זהה (64 אחוז). כל סוגי הדימויות נכשלו בניסיון לדרג את מעורבותן של בלוטות הלימפה.<sup>11</sup>

## סרטן הכבד

בניגוד לגזרות בכבד, בסרטן ראשוני של הכבד (Hepatocellular carcinoma) מידת הגליקוליה דומה או אף נמוכה בהשוואה לתאי כבד רגילים, ועל כן עלול סרטן ראשוני של הכבד לא להתגלות בבדיקת ה-PET. הרמה הממוצעת המדווחת של False negative בבדיקת PET-FDG<sup>18</sup> בסרטן ראשוני של הכבד מגיעה ל-40 עד 50 אחוז.

## לימפומה

במשך זמן רב, בדיקת הדימויות המועדפת לצורך הערכה פונקציונלית של לימפומה היתה בדיקת ה-gallium-67 (<sup>67</sup>Ga) scintigraphy. מחקרים עדכניים יותר הראו של PET-FDG יש רגישות גבוהה יותר בהשוואה ל-<sup>67</sup>Ga scintigraphy (94-100 אחוז לעומת 36-71 אחוז), סגוליות גבוהה יותר (65 אחוז לעומת 22 אחוז) ורמות דיוק גבוהות יותר (87 אחוז לעומת 33 אחוז) בגילוי לימפומה.

במחקר רטרוספקטיבי על 60 חולים לימפומה, בדיקה משולבת של PET-CT הראתה תוצאות טובות יותר מאשר CT עם חומר ניגוד, בהערכת

מעורבותן של בלוטות לימפה (רגישות של 94 אחוז לעומת 88 אחוז וסגוליות של 100 אחוז לעומת 86 אחוז) ובמעורבות איברים (רגישות של 88 אחוז לעומת 50 אחוז וסגוליות של 100 אחוז לעומת 90 אחוז).<sup>12</sup> האם יש צורך בהזרקה תוך ורידית של חומר ניגוד כאשר עושים שימוש בבדיקת PET-CT בבדיקת חולי לימפומה? שאלה זו נותרה ללא מענה. Shaefer וחב' דיווחו שבדיקת PET-CT ללא חומר ניגוד היתה טובה יותר מאשר בדיקת CT עם חומר ניגוד, לדירוג של לימפומה.<sup>13</sup>

## ממאירויות ראש-צוואר

מחקרים עדכניים תומכים בתפקיד ה-PET-CT בהערכה ראשונית של דרגת ממאירות וכן בגיוול לאחר טיפול, בסרטן ראש-צוואר. Gordin וחב'<sup>14</sup> ערכו ניתוח הרמייתי פרוספקטיבי של 51 בדיקות PET-CT ב-42 חולים עם סרטן בטרך (Laryngeal cancer). ממצאים דימוטיים אומתו על ידי ביופסיה ב-26 חולים. בדיקת PET-CT היתה עדיפה על פני בדיקת CT מבחינת הסגוליות (96 אחוז לעומת 8 אחוז) והן מבחינת רמות הדיוק (94 אחוז לעומת 51 אחוז) ולא היה שוני משמעותי ברגישותן של שתי הבדיקות (92 אחוז לעומת 88 אחוז). בדיקת ה-PET-CT אף השפיעה על ניהול הטיפול ב-59 אחוז מאוכלוסיית המחקר.

## סרטן בלוטת התריס

הרמיית PET משמשת להערכה של חולי סרטן בלוטת התריס (Thyroid cancer) עם בדיקת יו-131 שלילית לנוכח עלייה ברמות התיורוגלובולין (Thyroglobulin) וכן בחולים עם ערכי תיורוגלובולין שאינם ניתנים למדידה, בהם קיים חשד לחזרת הגידול או לגזרות. ממידע ראשוני עולה, שבדיקה משולבת של PET-CT

היא כלי בעל ערך רב לגילוי חזרות מקומיות כמו גם גזרות מרוחקות בחולים שטופלו עקב סרטן בלוטת התריס, כאשר תוצאותיהן של ההרמיית השגרתיות אינן חד-משמעיות.

Palmedo וחב'<sup>15</sup> בדקו 40 חולים עם סרטן בלוטת התריס שבדיקת היור שלהם הייתה שלילית, ומצאו שבדיקת PET-CT משולבת היתה מדויקת יותר בגילוי המחלה מאשר CT לבדו (93 אחוז לעומת 78 אחוז).

## סרטן שחלות

מחקרים רבים הראו שבדיקת PET-CT עדיפה על בדיקות ההרמייה השגרתיות, כגון CT או MRI, בגילוי אתרים בהם יש חזרת גידול.

Bristow וחב' בדקו 22 חולות עם חשד לחזרת סרטן שחלות (בהתבסס על עלייה בסמן CA-125 וסריקת CT שלילית). בדיקת PET-CT משולבת גילתה חזרת גידולים גדולים מ-1 ס"מ ברמת דיוק של 82 אחוז ורגישות של 83 אחוז.<sup>16</sup>

## גידולים עתידיים

הכנסת PET-CT לצורך מעקב אחרי הצלחת הטיפול האונקולוגי, הוא התחום בו קיימת העלייה הגדולה ביותר בשימוש באמצעי זה. מגוון טיפולים רדיו-תרופתיים (Radiopharmaceuticals) נבחנים בימים אלו לשימוש קליני שגנתי. לדוגמה, <sup>18</sup>F-thymidine לרוב סוגי הגידולים; <sup>18</sup>F-methione לגידולים במח ובערמונית; <sup>18</sup>F-choline לגידולים במח, בושט ובערמונית; <sup>18</sup>F-fluoroestradiol לסרטן השד; <sup>18</sup>F-fluoride לגזרות בעצמות ו-<sup>18</sup>F-tyrosin לסרקומות של רקמות רכות (Soft tissue sarcomas).

**ד"ר מיגל גורנברג, מנהל המחלקה לרפואה גרעינית, המרכז הרפואי בני-ציון, חיפה**

## רשימת מקורות

- Pauls S, Buck AK, Halter G, et al. Performance of Integrated FDG-PET/CT for Differentiating Benign and Malignant Lung Lesions -Results from a Large Prospective Clinical Trial. Mol Imaging Biol. 2008 Jan 16
- Schaffler GJ, Wolf G, Schoellnast H, et al: Non-small cell lung cancer: evaluation of pleural abnormalities on CT scans with 18F FDG PET. Radiology 231:858-865, 2004.
- Erdi YE, Rosenzweig K, Erdi AK, et al: Radiotherapy treatment planning for patients with non-small cell lung cancer using PET. Radiother Oncol 62:51-60, 2002.
- Mah K, Caldwell CB, Ung YC, et al: The impact of (18)FDG-PET on target and critical organs in CT-based treatment planning of patients with poorly defined non-small-cell lung carcinoma: A prospective study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52:339-350, 2002.
- Cerfolio RJ, Bryant AS, Ojha B. Restaging patients with N2 (stage IIIA) non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: a prospective study. J Thorac Cardiovasc Surg 2006;131:1229-1235.
- Wang Y, Yu J, Liu J, et al: PET-CT in the diagnosis of both primary breast cancer and axillary lymph node metastasis: Initial experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 57(suppl):S362-S363, 2003.
- Buck A, Wahl A, Eicher U, et al: Combined morphological and functional imaging with FDG PET-CT for restaging breast cancer: Impact on patient management (abstract 252). 50th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine, New Orleans, June 21-25, 2003.
- Burger I, Goerres GW, von Schulthess GK, et al: PET-CT diagnostic improvement in recurrent colorectal carcinoma compared to PET alone. Radiology 225(suppl P):242, 2002.
- Kole AC, Plukker JT, Nieweg OE, et al: Positron emission tomography for staging of oesophageal and gastroesophageal malignancy. Br J Cancer 78:521-527, 1998.
- Bar-Shalom R, Guralnik L, Tsalic M, et al: The additional value of PET/CT over PET in FDG imaging of oesophageal cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005 Aug;32(8):918-24.
- Lemke AJ, Niehues SM, Hosten N, et al: Retrospective digital image fusion of multidetector CT and 18F-FDG PET: Clinical value in pancreatic lesions—a prospective study with 104 patients. J Nucl Med 45:1279-1286, 2004.
- Schaefer N, Hany T, Taverna C, et al: Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: Coregistered FDG PET and CT at staging and restaging—do we need contrast-enhanced CT? Radiology 232:823-829, 2004.
- Shaefer NG, Hany TF, Taverna C et al. Non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin disease: coregistered FDG PET and CT at staging and restaging—do we need contrast enhanced CT? Radiology 2004;232:823-828.
- Gordin A, Daitzchman M, Doweck I, et al. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography imaging in patients with carcinoma of the larynx: diagnostic accuracy and impact on clinical management. Laryngoscope 2006;116:273-278.
- Palmedo H, Bucerius JJ, Joe A, et al: Integrated PET-CT in differentiated thyroid cancer: diagnostic accuracy and impact on patient management. J Nucl Med 2006;47:616-624.
- Bristow RE, del Carmen MG, Pannu HK, et al: Clinically occult recurrent ovarian cancer: Patient selection for secondary cytoreductive surgery using combined PET-CT. Gynecol Oncol 90:519-528, 2003.

# בדיקות PET: חומרי דימות

חומרים המשמשים לדימות מולקולרית

## ד"ר אלי שלום

הפעולה הראשונית של רופא היא לנסות לאבחן את המחושים בניגם מגיע החולה למרפאה. ככל שמחלה תאובחן בשלב מוקדם יותר, סיכויי הריפוי הם גבוהים ומהירים יותר. מעבר לרמת המרפאה הכללית, מתחלקת הרפואה האבחונית לשניים:

1. רפואה אבחונית אנטומית מסוג MRI, CT, US - X-RAY - מיועדת לאבחן ביעילות מחלות סרטן בשלבים המאוחרים, בהם ההתערבות התרופתית יעילה פחות.

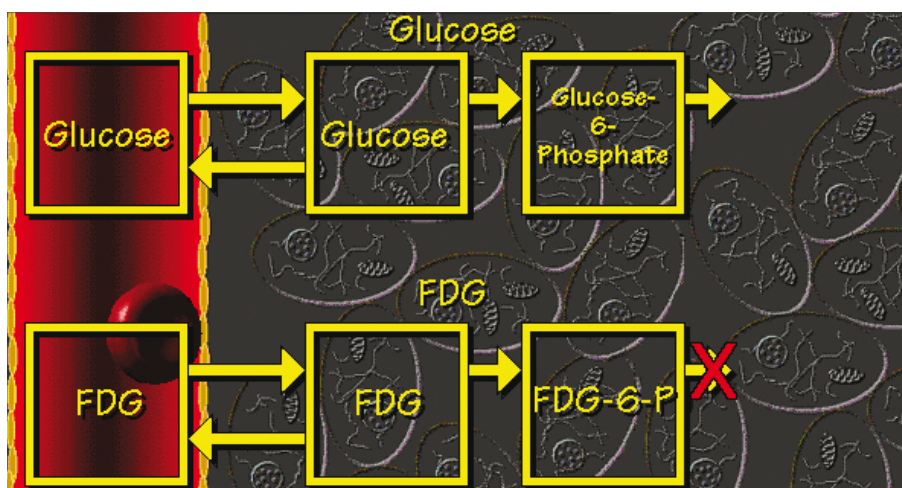
2. רפואה אבחונית תפקודית PET, SPECT - מזהה תהליכים סרטניים ברמה המטבולית בשלבים המוקדמים, בהם ההתערבות התרופתית היא בעלת סיכויים טובים יותר להצליח. אחד התרונות שיש לבדיקת PET לעומת MRI ו-CT הינו בזיהוי בלוטות לימפה עם גודלות, בעיקר אם בלוטות אלו קטנות מ-1 ס"מ.

## Positron Emission) PET (Tomography

Positron Emission Tomography (טכנולוגיה פולטי פוזיטרונים) הינה "ספינת הדגל" של הרפואה הדיאגנוסטית התפקודית. טכנולוגיה זו, מאפשרת זיהוי תהליכים סרטניים ברמה המטבולית ברזולוציה של 2-3mm. "הנשא" בטכנולוגיה פולטי הפוזיטרון הינו ה-FDG-<sup>18</sup>, מולקולה סוכרית הכוללת גלוקוז, אליו מחובר פלואורידיואקטיבי.

## אופן הפעילות

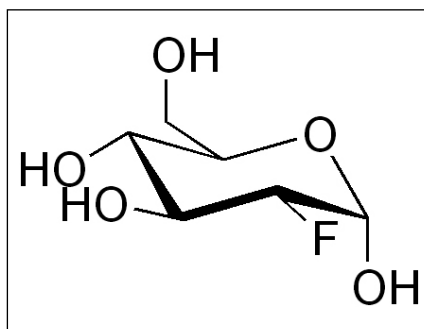
FDG-<sup>18</sup> (Fluoro Deoxy Glucose) הינו, כאמור, אנלוג של מולקולת גלוקוז. ה-FDG נצרך באחורים גבוהים במוח (מכוח שזהו איבר תלוי גלוקוז), בשלפוחית השתן (דרכה מפונה בפינוי פרמקוקינטי ה-FDG שלא נקלט בגוף) ובתהליכים סרטניים. הסיבה נעוצה בכך שהתרבות מוגברת של התאים



חיובית - הפלואור שמחובר בנקודה 2 של הגלוקוז לא מאפשר את תחילת תהליך מעגל הגליקוליזה (מעגל קרבס) לפירוק הגלוקוז ולכן נשאר כ-FDG-6-phosphate וכך לא מתאפשרת הוצאת המולקולה הרדיואקטיבית מהתא. קליטה מוגברת זו של חומר רדיואקטיבי, מזהה את התהליכים המטבולים המואצים באזור המסורטן. כאשר ה-F-<sup>18</sup> דועך בחזרה ל-O-<sup>18</sup> המולקולה הופכת לגלוקוז, הממשיך את תהליך הגליקוליזה כרגיל.

## שימושים

השימוש העיקרי של ה-FDG באונקולוגיה הינו לניטור ומעקב אחר מחלות, בעיקר Hodgkin's Disease, Non Hodgkin's Lymphoma, Melanoma, Breast Cancer, Colorectal Cancer and Lung Cancer. כמו כן הוא משמש גם בקרדילוגיה הוכח גם בדיאגנוסטיקה של אלצהיימר.



<sup>18</sup>F-FDG (2-Fluoro-2-deoxy-D-glucose)

דורשת אנרגיה זמינה לתאים הסרטניים החדשים, כאשר האנרגיה הזמינה ביותר היא מולקולת הגלוקוז ולכן האנלוג הרדיואקטיבי ייקלט בתאים אלו.

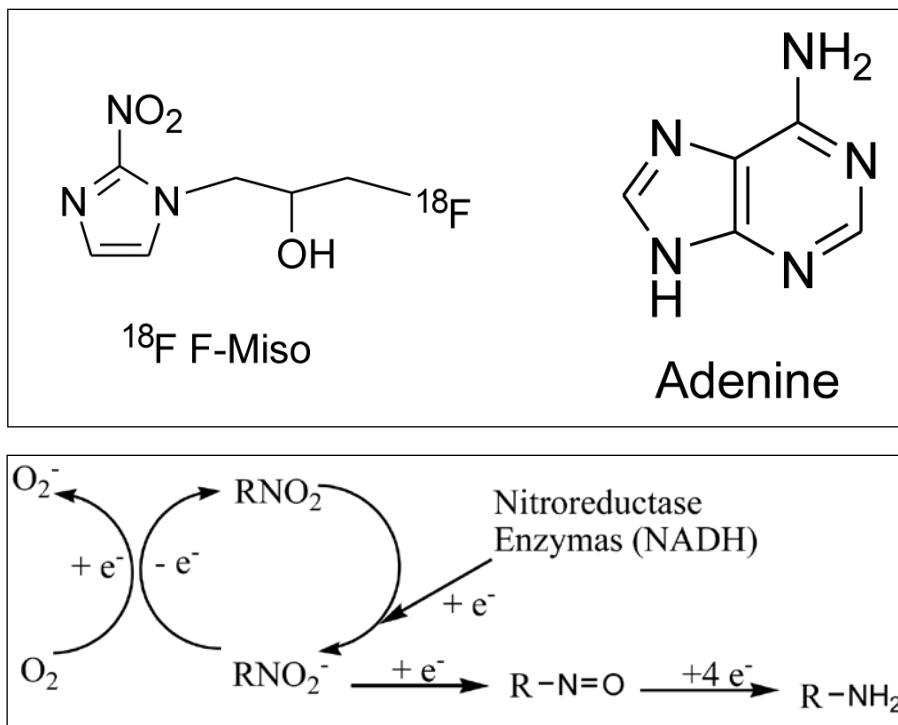
ה-FDG חודר לתאים ועובר תהליך פוספורימציה על ידי אנזים Hexokinase - קבוצת פוספט נקשרת ל-FDG ונוצר FDG-6-phosphate טעון

התא. בתהליכים רגילים, רמות הכולין בתא נמוכות בעוד שבתהליכים סרטניים (עקב ייצור תאים מוגבר) קיימת עלייה משמעותית ברמות האנזים המייצר את הפוספטידיכולין. כאשר מחברים חומר ר"א כגון  $^{18}\text{F}$  למולקולת הכולין, ניתן לזהות תהליכים סרטניים באזורים מסוימים בהם קיימת דרישה וצריכה של כולין להרכבת ממברנת התא. הכולין מאפשר אבחון של מחלות סרטן ללא תהליכים פולשניים. השימוש בטכנולוגיית ה-PET נעדה לאבחן ולמקם את הסרטן בגוף עקב היכולת של ה-PET לזהות תהליכים מטבוליים פעילים בתהליכים סרטניים בגוף האדם. הכולין משמש לזיהוי תהליכים סרטניים בעיקר במוח, בסרטן הערמונית (Prostate carcinoma) וסרטן המעי (Esophagus carcinoma). הפלואוריד-כולין Fluoromethylated הרדיואקטיבי מרמה את קליטת הכולין בממברנת התא, קיימת יצירה מוגברת של תאים סרטניים ודרישה לחומרי בסיס כמו הכולין לבניית ממברנת התא. כאשר FCH ( $^{18}\text{F}$ -FluoroCholine) חוזר לתא, נוצרת פוספוליזציה, מתוספת קבוצת פוספט לכולין ע"י האנזים Choline kinas והקליטה מתבצעת ע"י Human prostate cancer cell (PC-3). תאים אלו דורשים כמות מוגברת של כולין להרכבת התא הסרטני. לכן, במקרה של סרטן הערמונית, תיווצר קליטה מוגברת באזור המסורטן. יתרונו של FCH על FDG בכך שלא נוצר מיסוך באזור הפרוסטטה על ידי שלפוחית השתן ולכן אפשר לזהות ביתר קלות קליטה באזור הערמונית.

**ד"ר אלי שלום, דוקטור לרדי-רוקחות מטעם האוניברסיטה העברית בירושלים, מנהל מחקר פיתוח של חברת איזוטופיה מולקולר אימג'ינג**

'חברת איזוטופיה מולקולר אימג'ינג עוסקת בתחום ההדמיה המולקולרית בישראל.

החברה קיבלה את האישורים הנדרשים לצורך הפעלת בית מרקחת גרעיני ולאספקת מוצריה למרכזים רפואיים בישראל. לצורך תחילת פעילותה בישראל רכשה איזוטופיה בארה"ב מאיץ פרטונים קווי מהמתקדמים בעולם, PULSAR-7. המאיץ משמש לייצור חומרי דימות פולטי פחיתון לצורכי אבחון רפואי. המאיץ, יחד עם מעבדה רדי-רוקחות לייצור סמני PET לצורכי דימות ומחקר, משמשים כבסיס למרכז הייצור של איזוטופיה, אשר תחל גם באספקת סמני SPECT מבוססי  $^{99m}\text{Tc}$  איזוטופים נוספים בקרוב.



המשך שכפול של התא החידיקי. פעילות ה- $^{18}\text{F}$ -F-Miso דומה לפעילותו של ה-Misonidazol- $^{18}\text{F}$ -F-Miso: חודר בקלות את ממברנת התא. באזורים היפוקסיים נוצרת עלייה בכמות האנזימים Nitroreductase ולכן קבוצת הניטראט עוברת חיזור לקבוצה אמינית. בשלב זה, ה- $^{18}\text{F}$ -F-Miso שעבר את תהליך החיזור לא יכול להשתחרר מהתא וכך נוצרת קליטה מוגברת של חומר רדיואקטיבי באזור ההיפוקסי. במידה וסוג הסרטן הינו Tumor Hypoxia תהיה קליטה מוגברת באזור והדבר יסייע לרופא המטפל לבחור בטיפול המיטבי לתנאים הקיימים: טיפול בהקרנה או טיפול כימותראפי.

## שימושים מחקריים נוספים

שימושי באבחנה לא פולשנית בקרדיולוגיה, לצורך אבחון האם האזור נמקי או היפוקסי. כמו כן, שימושי בעת אבחון חולים סוכרתיים, לפני כריתת קצות גפה.

## $^{18}\text{F}$ -FluoroCholine

הכולין הינה תרכובת אורגנית קטנה המשמשת כחומר מוצא למס' תרכובות חשובות בתאים של החי. פוספטידיל-כולין המסונתז בתא מכילין מהווה מרכיב חשוב בהרכבת התא ובהרכבת ממברנת

## $^{18}\text{F}$ -F-Miso

נשא חשוב נוסף בתחום ה-PET הינו  $^{18}\text{F}$ -F-Miso. נשא זה יעיל בזיהוי סרטן מסוג Tumor Hypoxia.

## אופן הפעילות

הטיפול הרדיותרפי יעיל כאשר האזור המיועד להקרנה הינו מחומצן. זאת, על מנת שהקרנה תיצור רדיקלים חופשיים להרוס התאים הסרטניים. במידה והאזור היפוקסי (מחוסר חמצן), תהליך ההקרנה לא יהיה יעיל. כך גם לגבי טיפול כימותראפי, בו התרופה עוברת דרך מערכת הדם.

במידה והאזור מוגדר כ-Tumor Hypoxia התרופה לא תגיע ליעדה (במקרה זה ניתן יהיה לחילופין לטפל בתרופה כימותראפית המתאימה לאזור היפוקסי).

$^{18}\text{F}$ -F-Miso נגזר מתרופה אנטיביוטית לחיידקים אנאורובים מסוג Misonidazole (Flagyl®) כ-Prodrug. בתהליכים אנאורוביים של החיידק, התרופה עוברת תהליך חיזור על ידי אנזים Pyruvate Ferredoxin Oxidoreductase שבו קבוצת הניטרט ( $\text{NO}_2^-$ ) הופכת בתהליך חיזור לקבוצה אמינית ( $\text{NH}_2$ ). בשלב זה התרופה פעילה, מכיוון שהיא מרמה חומצת גרעין - למעשה אנלוג של חומצת גרעין החודר ל-DNA ולא מאפשר

# טיפול ותמיכה



# המכון האונקולוגי במרכז הרפואי ע"ש ברזילי באשקלון, מטפל באוכלוסיה הומוגנית ברובה בכל סוגי הטיפולים - למעט קרינה

שירה נהיר אייזן

לפני 15 שנה, נחגגה פתיחתו של השירות האונקולוגי במרכז הרפואי "ברזילי" שבאשקלון, אשר מאז כבר קיבל מעמד של מכון והוא כיום משופץ ומאובזר.

מאז הקמתו, עולה כמות המבקרים במכון מדי שנה בכ-45 אחוז, כאשר הרכב המבקרים מייצג את הרכב אוכלוסיית העיר - כ-70 אחוז מבוגרים, יוצאי בריה"מ לשעבר.

לשאלה מדוע דווקא יוצאי בריה"מ נוטים לחלות בסרטן, שביבה ד"ר פרידה ברק, מנהלת המכון, כי כנראה ש"הם הביאו את זה איתם - זיהום אויר, וגורמים רבים נוספים שאיננו יכולים להצביע עליהם. זו מחלה שמאפיינת מבוגרים ורובם גם דלי אמצעים".

**האם יתכן שהמדובר בתופעות הלוואי של צ'רנוביל?**

"מהנסיין שיש לנו לאחר הפצצת יפן, יודעים שגידולים סולידיים-מוצקים מופיעים כ-30-25 שנה אחרי שאנשים נחשפו לקרינה. אנו צפויים אולי לראות גידולי צ'רנוביל באנשים בני כ-45, שהיו אז צעירים. החשיפה שלהם יכולה לגרום למוטציות ממאירות, אבל לוקח זמן עד שמופיע סרטן. הגידולים שמופיעות מיד הם לינקמה-סרטן דם וסרטן בלוטת תריס", לדברי ד"ר ברק.

## טיפול ומחקר

המכון מקבל כ-400 חולים חדשים בשנה. באופן רשמי, קיימות במכון האונקולוגי שבברזילי 10 מיטות כימותרפיות לאשפוז יום, אך בפועל, המכון פועל בשיתוף "המיטה החמה" ומאכלס הרבה יותר חולים.

למרות הקשיים האובייקטיביים, מספק המכון את כל הטיפולים הניתנים במרכז הארץ (למעט קרינה). "אנחנו לא נהנים מספיק מתרומות - הרוב אוהבים לתרום לבתי חולים גדולים במרכז הארץ", אומרת ד"ר ברק.

תחום נוסף שמפתח המכון, הוא המחקר. במכון ישנו מרכז קליני ובו מתקיימים כרגע 7 מחקרים פעילים, בתרופות חדשות. לדברי ד"ר ברק, מדי יום מתקבלות הצעות להשתתף במחקרים, מטעם חברות גדולות ובינלאומיות. "זה נתון לנו הרגשה שאנחנו מעורבנים", אומרת ד"ר ברק. "אנחנו לומדים אודות תרופות חדשות. כך, אנחנו גם רוכשים ניסיון עם תרופות טרם צאתן לשוק וגם מאפשרים לחולים שלנו ליהנות מתרופות חדשות מבלי לרכוש אותן, מפני שלרובם אין די אמצעים לכך".

בנוסף למחקר הממומן על-ידי חברות, מתבצע במכון גם מחקר של רופאי המחלקה. "אני מנהלת כרגע מחקר בשיתוף עם פרופ' איתן פרידמן, מנהל היחידה לאונקוגנטיקה במרכז הרפואי ע"ש שיבא, בנושא גנטיקת סרטן הריחם, אני חוקרת מוטציות האופייניות לסרטן השד והמעיים הגס - האם הן אופייניות גם לסרטן הריחם. זאת, כיוון שאנו יודעים שיש קבוצת גידולים במעי הגס, שמקורה לא מהפוליפים, ובה גילו מוטציה בגן מסוים, ומצאו שנשים החולות בסוג סרטן מעי הגס זה, הן בעלות סיכוי גבוה יותר ללקות בסרטן הריחם.

המחקר נמצא כעת בסיכומים של השלב הראשון, לאחר שבדקנו 300 נשים ואנו מפתחים אותו לכיוונים נוספים. בהזדמנות זו, נאספו נתונים דמוגרפיים רבים אודות נשים", אומרת ד"ר ברק. "מחקר נוסף אליו הצטרפנו לא מכבר, מתבצע ברשותה של ד"ר אסתר עזיז, גם היא מהמרכז הרפואי ע"ש שיבא. מחקר זה סוקר מאפייני חולים עם מלנומה, אשר מתגוררים בנפת אשקלון ונמצאים במעקב במכון". פעילות נוספת המתבצעת במכון, היא רישום מקרי הסרטן. כל הגידולים נרשמים בתוכנה מקודדת לרישום של מחלות, על-ידי רושמת סרטן מקצועית. כך, בכל רגע נתון, ניתן לבדוק כמה מקרי סרטן היו בנקודת זמן מסוימת, באיזה שלב היו, ואיזה טיפול קיבלו.

"התוכנה די ישנה, אבל אני עדיין משתמשים בה. היא פותחה ב'הדסה' וקיבלנו אותה במתנה מהאגודה למלחמה בסרטן. האגודה גם דאגה לשיפוץ בניין בעלות של 100 אלף דולר וכן לשיפוץ של המכון. כמו כן, מממנת האגודה דיאטנית, 2 עובדות סוציאליות ורושמת סרטן".

שירותי קרינה, כאמור, אין במכון. "היום קרינה זה היי-טק. לו היו כאן אלפי חולים, היה כדאי לבנות מכון קרינה, אבל בגלל שנדרש לכך צוות שלם, אנו מפנים את החולים למרכזים הרפואיים סורוקה, שיבא, ולפעמים גם להדסה. לחולים שלנו יש עדיפות במכון הקרינה בסורוקה ואנו מתכננים את הטיפול כך שלא יצטרכו לחכות. כמובן שהחולה צריך להרחיק על מנת לקבל את הטיפול, אבל יש לנו הסכם עם קופות החולים על כך שמונית לוקחת אותו מהבית והוא משלם סכום פועל. אם הוא לא יכול לשלם, העובדות הסוציאליות מתערבות ומסייעות".

ד"ר ברק מציינת שבין המטופלים, רבים הם המובטלים, או כאלה המשתייכים למשפחות קשות יום. לפעמים אין מי שיביא אותם לבי"ח ואין מי

שיטפל בהם. "אנחנו משתדלים לעזור לכולם, אבל יש כאלו שלא מגיעים כי לא מתאפשר להם. היו חולים שבאו למחלקה רק כדי לאכול, כי אין להם אוכל בבית. ככלל, המוטו הוא 'שאין מספיק', אומרת ד"ר ברק.

## הצוות כולן נשים

ההרכב האנושי של המכון האונקולוגי בברזילי הינו יוצא דופן, בשל העובדה שהצוות כולל נשים בלבד - מנהלת המכון ועד לבנות השירות הלאומי.

במכון 3 רופאות מומחיות באונקולוגיה. נוסף עליהן, יש 2 עובדות סוציאליות, העובדות גם במחלקות נוספות בביה"ח, אחת מהן דוברת רוסית. "הן עובדות קשה מאוד ואפילו באגודה למלחמה בסרטן אומרים שמהעובדות הסוציאליות שלנו מתקבלות הכי הרבה פניות", מתגאה ד"ר ברק, כמו כן כולל הצוות 3 אחיות; 3 בנות שירות לאומי; מזכירה ותיקה ומזכירה נוספת, שגם עובדת במחקר.

כל אלו תורמים אולי להתנהלות המכון אשר, כפי שמעידה ד"ר ברק, באה לידי ביטוי ביחס אישי לחולים ובדגש על השגת איכות חיים: למנוע מחולים הקאות, להשתדל שלא יכאב להם, שיצליחו לאכול. "המכון והפרוטוקולים כולם ממוחשבים ואיכות העבודה נמדדת באיכות החיים שאנו נותנים לחולה. הדבר החשוב ביותר, לדעתי, חייב להיות איכות הטיפול, כי תרופות כבר יש ואם החולה מרגיש טוב, אזי התוצאות תהיינה יותר טובות", היא אומרת.

כחלק מכך, מציע המכון התעמלות, קבוצת טיפול באמנות וגם טיפולי יופי. פעם בשבוע מבקרת במקום קוסמטיקאית ומעניקה לחולות ולחולים טיפולי יופי בהתנדבות.

שירות נוסף אשר המכון מעניק, מיועד לחולים אשר טופלו בו ונוזקים לתמיכה עם תום הטיפול. המדובר בביקורי בית, המאפשרים לאותם חולים מעבר מסודר לקהילה ולשירותים הניתנים בה. במסגרת אותם הביקורים, מגיעה אחת העובדות הסוציאליות מהמכון לבית החולה, מאבחנת את השירותים הנדרשים לו ויוצרת קשר עם הגורמים הרלוונטיים בקהילה. כך, חש החולה בטוח יותר במעבר מהטיפול בבית החולים, לטיפול במסגרת הקהילה. הפרויקט ניתן ללקוחות כל הקופות שטופלו במכון באדיבות האגודה למלחמה בסרטן. שירות נוסף הניתן בתמיכת האגודה, הינו שירות סוציופסיכולוגי לנשים עם ממאירויות גינקולוגיות.

# טיפול בכאב בחולים

## אונקולוגים עם תרופות אופיואידיות

למעלה מ-20 שנה של סולם WHO - האם החולים עדיין סובלים?

ד"ר בוקת שיף-קרו

**ה**סיבה השכיחה ביותר לפנייה לקבלת טיפול רפואי היא כאב. לכן, עיקר עיסוקו של הרופא הוא טיפול בכאב. התפתחות הציביליזציה וריבוי הידע ברפואה הביאו לכך שהטיפול בכאב הפך לשולי ורוב הרופאים עוסקים בעניינים "חשובים" הרבה יותר: ריפוי מחלות (שאת רובן אין אנו מרפאים - אלא מקטינים את הנזקים שגרמו לחולה או מאפשרים לו לתפקד למרות ועם הנזק...). הצלחת חיים והארכתם (לרוב במחיר של תחלואה וסבל מתמשכים, שלעתים מעוררים את מחשבת הכפירה - לשם מה...). מבט אל העתיד מחייב, כמובן, שילוב של טיפול במניעת מחלות - אבל בכך עוסק מיעוט נבחר מבינינו, הרופאים. אלברט שווייצר כתב: "כולנו חייבים למות, אבל אני מרגיש שזכותי הגדולה היא יכולתי לחסוך מאדם ימים של סבל. הכאב הוא רודן אכזר יותר לאנשים מאשר המוות עצמו".

מאז שחר ימי הקיום האנושי, שמשו התרופות האופיואידיות כתרופות לטיפול בכאב. היפוקרטס, אבי האתיקה הרפואית, הגדיר את מטרת הרפואה כטיפול בכאב ובסבל. הוא ראה את האופיום כמתנת האלים לבני האדם. ארכיאולוגים מעריכים, שאפילו האדם הנאנדרטלי ידע להשתמש בפרחי הפרג לפני שלושים אלף שנים! גם היום, הרפואה

המודרנית אינה מכירה חומרים יעילים יותר לטיפול בכאב מאשר נגזרות של אותו אופיום עתיק יומין, שהגיע לידינו של היפוקרטס ותלמידיו ממרומי האולימפוס.

ב-30-40 השנים האחרונות חלה פריצת דרך במחקר שנעשה על התרופות האופיואידיות, המבנה שלהן וכיצד הן פועלות ברקמות הגוף ובמערכת העצבים המרכזית והפריפריית. נמצאו והוגדרו מספר סוגי קולטנים לאופיאטים במח וברקמות אחרות ובעקבות גילוי הקולטנים התגלו גם אופיאטים אנדוגניים שנקראו מטאנקפלינים וליאוקאנקפלינים.

לאחר שגם הגנים לרצפטורים לאופיאטים הוגדרו, פותחו זנים של חיות מעבדה חסרות רצפטורים לאופיאטים. יתרה מכך, מכיוון שיש מספר קבוצות של רצפטורים; מיו, דלתא וקפא, ישנם זני עכברים אמולים שחסרים רק אחד או 2 מקבוצות הרצפטורים ומשתמשים בהם לצורך בדיקת כאב, ובכך תורמים להבנת מנגנוני הכאב המסוככים, לרווחת הגזע האנושי. בעזרת שיטות מחקר וניתוח נתונים חדשים (In Silico) עמיתנו אנשי המדע והחברות התרופות, שוקרים למצוא מגוון נגזרות סינתטיות פוטנטיות, העונות על צרכים יותר ספציפיים בטיפול בכאב ואשר גורמות לפחות תופעות לוואי.

### עלייה במודעות לטיפול בכאב

ארגון הבריאות העולמי (WHO) פעל רבות בשנים האחרונות לקידום הטיפול בכאב ולהגברת המודעות לשימוש בתרופות משככות כאב - קרי - תרופות נרקוטיות, בחולים אונקולוגיים, בחולים סופניים וגם בחולים כרוניים עם כאבים קשים. הערכת עוצמת הכאב והטיפול בו מבוססים על הסולם לטיפול בכאב שפותח ופורסם ע"י ה-WHO.

זמינות התרופות האופיואידיות לשיכון כאב בחולים כרוניים וחולים אונקולוגיים, מהווה מדד חשוב לאיכות הטיפול ברווחת החולים במדינות השונות. כ-90 אחוז מחולי הסרטן סובלים מכאבים במהלך מחלתם ולכן טיפול בכאבים הוא אחד מעמודי התווך בטיפול בחולים אלה.

ישראל עומדת באותו קו שבו נמצאות גם רבות ממדינות אירופה ביחס למתירות השימוש ולזמינות של תרופות אופיואידיות לשימוש בחולים עם כאבים קשים.

חולים אונקולוגיים זכאים לכמות בלתי מוגבלת של תרופות אופיואידיות, על פי שיקול דעתו של הרופא המטפל, שאותן הם יכולים לקבל במרשם לחודש ימים - כדי לחסוך מהם התרופות בתוך מרפקת. מגוון התרופות האופיואידיות העומדות לרשות הרופאים הוא גדול והמבחר בישראל נפל אך במעט ממה שעומד לרשותם של רופאים בשאר ארצות העולם המערבי. בנוסף, בשנים האחרונות קיים גידול במודעות הרופאים בארץ לטיפול בכאב

עם תרופות אופיאידיות.

סקר שערך פרופ' פסח שורצמן במרפאות שירותי בריאות כללית באזור באר שבע בין השנים 2000-2006, הראה עלייה של 96 אחוז בצריכת תרופות אופיאידיות במשך השנים הללו. ובכל זאת, בכנס השנתי של רופאי הכאב בארץ, הוצג סקר רחב שנעשה על הטיפול בכאב אונקולוגי באירופה ובישראל ובו ממצאים שמצביעים על כך שעדיין רב הסבל הטיפול רחוק מאדיאלי בקרב חולי הסרטן. הסקר נערך בקרב למעלה מ-3,000 חולים אונקולוגים במדינות שונות באירופה, כולל ישראל.

ממצאי הסקר עולה כי:

- 12 אחוז מהחולים לא קיבלו כלל טיפול בכאב!
- 13 אחוז מהחולים כלל לא נשאלו ע"י רופאיהם על כאב!
- 47 אחוז מהחולים טענו ששיכון הכאב לא מתאים לעצמת הכאב
- 53 אחוז מהחולים סובלים מכאב מתפרץ
- 63 אחוז מהחולים מבקשים למות בגלל עוצמת הכאב!
- תוצאות סקר זה מחייבות בדיקה רחופה של נושא הטיפול בכאב בחולי סרטן בישראל.
- באותו כנס עצמו הוצגה עבודה מהקריה הרפואית רמב"ם, שברקה האם מוצדק להפנות חולים אונקולוגים למרפאת כאב בבית חולים. בעבודה נמצא, שברוב החולים האונקולוגים ניתן להגיע לטיפול מיטבי בכאב על ידי איזון תרופות סיסטמיות דרך הפה (מתוך 47 חולים שהופנו למרפאת הכאב, רק 6 חולים נזקקו ל-Advanced pain therapy כלומר, חסימות עצבים או מתן אופיאטים תוך שידוריים או מתן תרופות תוך ורידיות). כשהחולים התקבלו לטיפול היה ה-VAS (מדד עצמת הכאב) הממוצע שלהם 7.1 ואחרי שינוי הטיפול, הוא ירד תוך חודש ל-3.4 ול-1.6 בהמשך. נראה, שסוד הטיפול היעיל אינו זה שניתן במרפאת כאב דווקא, אלא הידע והבנת השימוש בתרופות, תשומת הלב והתאמת הטיפול לכל חולה בהתאם לצרכיו המשתנים (המחלה היא דינמית והכאב משתנה!).

## חשש מתופעות לוואי

את הטיפול באמצעות תרופות אופיאידיות מלווה חשש המכונה **OpioPhobia** - חרדת התרופות האופיאידיות איננה נחלת החולים בלבד. היא גם נחלתם של מטפלים רבים (ובתוכם רופאים ואחיות).

החשש הוא בעיקר מהתופעות הנלוות לטיפול מתמשך בתרופות אופיאידיות. בין התופעות הבאות שאינן מסוכנות וניתן להתמודד איתן ללא קושי רב המוקרים:

Physical Dependence - חולה המשתמש בתרופות נרקוטיות תלוי בהן ואינו יכול לחדול בבת

אחת מהשימוש בהן אלא באופן הדרגתי. Tolerance - סבילות (כדי לקבל אותו אפקט מרפא החולה נזקק לכמויות עולות של תרופות).

התופעות היותר קשות ומסוכנות הן Abuse - שימוש ללא צורך רפואי, נטילת מינון יתר (Overdose) והתמכרות (Addiction).

כיום מתגלה, שבר בכד עם העלייה ברישום אופיאידים כתרופות מרשם, חלה גם עלייה בשימוש לרעה ובהתמכרות לתרופות אופיאידיות בעקב בקרב בני נוער, תלמידי תיכון וסטודנטים. בארה"ב הגיעה התופעה למימדי מגיפה. מגיפה חדשה זו באה לידי ביטוי בעלייה בשיעור ההתאבדות בגילאים שצוינו ובעלייה בשיעור התחלואה הקשורה בצריכת סמים כמו הפטיסיס, HIV ומחלות זיהומיות נוספות. ההסבר לכך הוא שזמינות התרופות בבית, בארון התרופות המשפחתי, מהווה וזו להתנסויות בשימוש בסמים כשם שזמינות משקאות אלכוהוליים בבית "מומינה" ילדים ובני נוער לשתות לשוכרה.

הסקרים האפידמיולוגיים הללו שהתפרסמו ומתפרסמים בעיתונות הפופולארית חדשות לבקרים, רק מגבירים את חרדת הציבור מהתרופות האופיאידיות כך שבצורה איונית ואבסורדית, למרות שקיימת בעיית מינון יתר בקרב ציבור שהתרופות האופיאידיות מזיקות לו - הרי שחולים הזקוקים לתרופות האלה, לא מקבלים אותן מספיק. אף כותבת מאמר זה, אשר משננת באותו של כל מי שמוכן להקשיב את המנטרה שחולה כואב אינו מתמכר לתרופות אופיאידיות - מוצאת את עצמה תוהה לעתים אם החולה באמת זקוק לכל שפעת התרופות שהורעפה עליו. בחולים סופניים המחשבה כמעט ואיננה עולה אבל בחולים אונקולוגים שתוחלת חייהם עשויה להיות ארוכה או בחולים כרוניים, היא בהחלט רלבנטית.

אין לי ספק, שכל רופא עתיד ניסיון וזכר מקרים של חולים שמסיבה זו או אחרת לא יכלו לחדול מהפטידין שלהם או, להבדיל, מהאלגוליון היומימי שנטלו.

השאלה הנשאלת היא, האם במחיר התלות בתרופות קנה לו החולה שחרור מכאב. אם אכן זה המצב, אזי, לדעתי, המחיר שווה - שהרי מטרת הטיפול הושגה.

אם החולה משתעבד לתלות בתרופה האופיאידית ועדיין חש כאב, חייבים לעשות הכל כדי לשחרר אותו מהתלות בתרופות אלו ולטפל באמצעים חלופיים ותרופות נלוות (Adjuvants).

## כעת מתבקשת השאלה - כיצד לטפל?

התשובה ארוכה ומצריכה לימוד ואינה ניתנת כלאחר יד. עדיין, התרופות האופיאידיות הן התרופות היעילות ביותר לטיפול בכאב - אבל ניתן להוסיף להן תרופות מקבוצות אחרות. העיקרון

הבסיסי בטיפול בכאב הוא שילוב תרופות ושילוב שיטות טיפוליות. אוי למטפל בחולה הסובל שיאמר לחולה שלו: אם תלך לטיפול ברפואה משלימה - אל תחזור אלי... מטרת המטפל היא לעזור לחולה וכל שיטה כשרה, אם אינה כרוכה בנזק לחולה או שהיא עשויה לפגוע בהישגיה של שיטת טיפול אחרת.

במקרה של שילוב תרופות, כאשר הרוקח עומד להנפיק את התרופות לחולה, מופיעות לעתים אזהרות על צג מחשב בית המרקחת - ובעקבותיהן החולה אינו מקבל את התרופה שרשמה לו על ידי הרופא. אין ספק שהאזהרות חשובות למניעת טעויות, אבל במקרים רבים אינטראקציה בין-תרופתית היא רצויה (לדוגמה, שילוב של תרופות בנוודיאופינים ואנטידיאנויות לקבלת שינה טובה יותר בחולי כאב).

דוגמה חשובה נוספת היא שילוב של מספר תרופות אופיאידיות באותו חולה, ובעקב שילוב של תרופות ארוכות טווח עם תרופות שפועלות במהירות, עם משך פעולה קצר יחסית לכאב מתפרץ. כאב מתפרץ (BreakThrough Pain) הוא מושג המיוחד לחולים הסובלים מכאבים כרוניים קבועים ואשר מדי פעם נחשפים, מסיבה זו או אחרת, לכאב פתאומי נוסף.

מושג זה הוטבע בעקבות אופי הכאב הסרטני והטיפול בו ורק אחר כך הושאל למצבים של כאב כרוני מסיבות אחרות.

עבודות קליניות שנעשו בשנים האחרונות עם חולים אונקולוגים ונאמרים שפורסמו בנושא, מייחסים חשיבות לטיפול בכאב המתפרץ בנפרד מהטיפול בכאב הממושך. התרופה היחידה שנוקרה בתחום זה ובעלת אינדיקציה לטיפול בכאב המתפרץ הינה ACTIQ (מקל אחיזה שעל גביו נמצא החומר הפעיל פנטניל). שייחודית במהירות השפעתה. בכאב מתפרץ, שילוב של אופיאיד ארוך טווח כמו למשל מורבקות פנטניל (Durogesic/Fenta) יחד עם אקטיק מהווה שילוב טיפולי מומלץ בין תרופות אופיאידיות.

הטיפול בכאב מצריך כמו כן ידע רב - אבל גם הרבה חמלה ומעקב הדוק אחר החולה.

כדי שהטיפול יהיה יעיל וכדי למנוע עד כמה שאפשר תופעות של Abuse - הקשר בין הרופא או המרפאה המטפלת והחולה צריך להיות קבוע ורציף. החולה צריך להבין את מטרת הטיפול ואת תופעות הלוואי והסוככים העלולים לנבוע מהטיפול. הוא צריך שיהיה לו גם ערוץ תקשורת למרפאה ו/או לרופא המטפלים בו. הרופא/מרפאה צריכים לדאוג למעקב יום אחר מצב החולה גם בתנאים של ניעות קשה וגם כשהמרחקים מהווים מכשול לקשר כזה.

הטיפול בכאב הוא משימה קשה, אבל זו זכותו של כל חולה וחובתו של כל רופא.

**ד"ר ברקת שיף-קרן, מנהלת שירות הכאב  
החריף והפליאטיבי, המרכז הרפואי תל אביב**