

# סרטן מעי גס גרורתי: טיפולים

אסטרטגיות טיפולים חדשות בקו הטיפול הראשון



## ד"ר עופר פורים

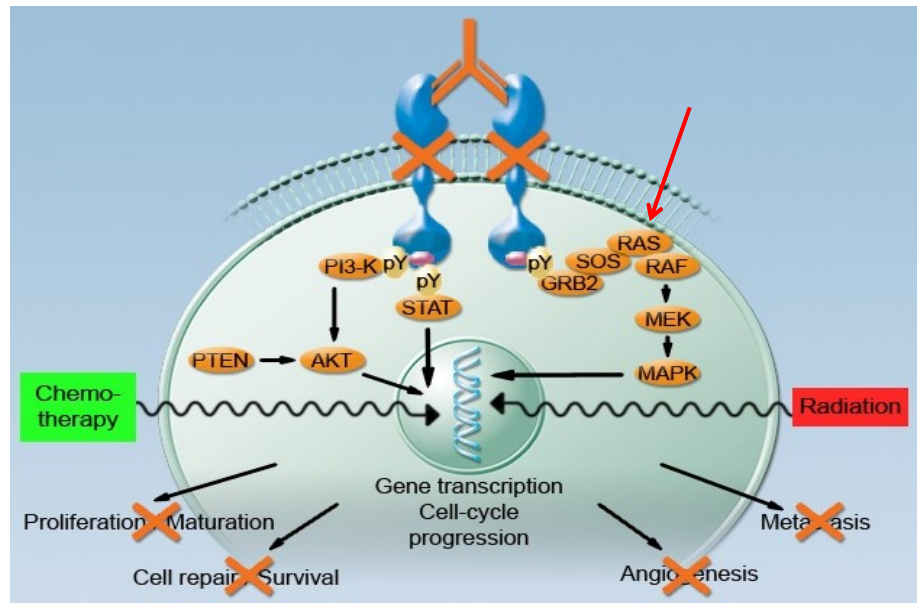
**ס**רטן המעי הגס הוא הסרטן השני בשכיחותו וגורם התמותה השני ממחלות סרטן בישראל. כ-3,400 מקרים חדשים מאובחנים בישראל מדי שנה, מתוכם 1,000 מקרים חדשים של סרטן מעי גס גרורתי. המחלה מופיעה בשכיחות דומה אצל נשים וגברים, גיל האבחון הממוצע הינו בין 60-70 שנה. במהלך השנים האחרונות חלה התקדמות עצומה בטיפולים ובאסטרטגיות טיפוליות חדשות: שילוב טיפול כימותרפי וביולוגי, דיון רב-מקצועי בטיפול בחולה, אפשרות לבצע כריתה מלאה של גרורות כבדיות והעלאת שיעורי הריפוי מהמחלה בקרב חולים עם גרורות.

### סרטן מעי גס גרורתי

שלבי המחלה בסרטן המעי הגס מורכבים מארבעה שלבים, על פי מידת התפשטות הגידול הסרטני מעבר למיקומו הראשוני: בשלב הראשון הגידול נמצא בדופן המעי ואין צורך בטיפול מלבד הניתוח. בשלב השני הגידול התפשט דרך כל שכבת דופן המעי (בלוטות הלימפה אינן נגועות). בשלב זה התוספת של טיפול כימותרפי בחולים עדיין שנויה במחלוקת ולכן קיימת היום בדיקה הנקראת ONCOTYPE COLON, בדיקה זו מעריכה את סיכוי החזרה של גידול מאחר ונבדק פנל של גנים המנבא את סיכויי החזרה ל-3 שנים. הבדיקה עברה תיקוף ומשמשת היום להערכה מי מהחולים בשלב זה יזדקק לטיפול כימותרפי משלים ולמי ניתן לחסוך טיפול זה. בשלב השלישי הגידול התפשט לאחת או יותר מבלוטות הלימפה הסמוכות. בשלב זה רוב החולים יזדקו לטיפול כימותרפי של חצי שנה לאחר הניתוח. ובשלב רביעי הגידול התפשט לאיברים נוספים בגוף. זהו גידול גרורתי.

בעת אבחון המחלה, כ-30% מחולי סרטן המעי הגס נמצאים בשלב ארבע, דהיינו מחלה גרורתית. בקרב כ-50% מחולי סרטן גרורתי מעורבות גרורות בכבד ובכ-25% מהחולים הגרורות מוגבלות לכבד בלבד. מבין החולים שלהם גרורות מוגבלות לכבד, רק כ-10%-20% הם בעלי מחלה נתיחה בעת אבחון המחלה. כריתת הגרורות בכבד באמצעות ניתוח היא האופציה היחידה לריפוי בקרב חולי סרטן מעי גס גרורתי. חולים שלא ניתן לנתח יטופלו בטיפול פליאטיבי (תומך), המיועד להארכת החיים.

איור 1. מנגון פעולה של חוסמי EGFR



לכבד, רק כ-10%-20% הם בעלי מחלה נתיחה בעת אבחון המחלה. אם הגרורות בכבד ברות כריתה, כריתת הגרורות באמצעות ניתוח היא האפשרות היחידה לריפוי בקרב חולי סרטן מעי גס גרורתי. הכבד הוא האיבר היחיד בגוף שיש לו תכונת רגנרציה. כאמור, כריתת גרורות באמצעות ניתוח היא האפשרות היחידה לריפוי בקרב חולי סרטן מעי גס גרורתי. אולם, במרבית המקרים, המחלה אינה נתיחה ממגוון סיבות: מספר רב של גרורות, גודל גרורה גדול, מיקום גרורה ליד כלי דם עיקריים בכבד, רורבה מועטה של רקמה כבדית ועוד. חולים שמועמדים לכריתת גרורות יקבלו טיפול ניאואדג'ובנטי (neoadjuvant) - טיפול קדם ניתוחי שנועד להקטין את הגידול.

במחקרם של פרופ' רנה אדם וחבריו שנוערך בין אפריל 1988 ליוני 2002 בוצע מעקב אחר 184 חולי סרטן מעי גס עם גרורות מוגבלות לכבד, שמחלתם הוגדרה כלא נתיחה. החולים קבלו טיפול ניאואדג'ובנטי בכימותראפיה סיסטמית. נעשתה הערכה לתגובת החולים לטיפול והערכה האם החולה מתאים לניתוח, באמצעות השאלה האם ניתן להשיג כריתה מלאה של הגרורות. ריפוי הוגדר: ללא עדות מחלה מעל 5 שנים ויותר.

בקרב 184 החולים שעברו ניתוח 33% שרדו 5 שנים ו-27% שרדו 10 שנים. 19% מהחולים היו חופשיים לגמרי ממחלה 5 שנים ו-15% היו חופשיים ממחלה 10 שנים. בקרב 148 חולים (80% אחריהם היה מעקב של 5 שנים ויותר לאחר כריתת הגרורות, 16% (24 חולים) נרפאו ממחלתם.

ממחקר זה התחוויר לקהילה הרפואית כי חולי מעי גס גרורתי בעלי גרורות מוגבלות לכבד יכולים להירפא. פיתוח אסטרטגיות חדשות אונקו-ניתוחיות לחולים שאינם נתיחים בשלב האבחון, מאפשרים כיום תוצאות פוטנציאליות של ריפוי והישרדות ארוכה יותר. בניסיון להגדיר גורם מנבא לריפוי, נמצא כי חולים עם עד 3 גרורות שגודלן לא עלה על 3 ס"מ בזמן האבחון הם בעלי סיכוי גבוה יותר לריפוי ממחלתם.

פולפרכט וחבריו בדקו לראשונה יעילות טיפול ניאואדג'ובנטי בכימותראפיה בשילוב ארביטוקס בקרב חולי סרטן מעי גס גרורתי בעלי גרורות מוגבלות לכבד. במחקר השתתפו 106 חולים. חולים עם מעל 5 גרורות בכבד הוגדרו כחולים לא נתיחים. החולים חולקו באופן אקראי לשתי קבוצות וטופלו בכימותראפיה בשילוב טיפול ביולוגי: ארביטוקס לפני הטיפול, בוצעה לכל החולים בדיקת CT או MRI של הכבד ונאספו בדיקות מעבדה. תגובת הגידול לטיפול בכימותראפיה בשילוב ארביטוקס נבדקה כל 8 שבועות והשוותה לבדיקת הבסיס.

הערכה לתגובה לטיפול נעשתה בהתאם לקריטריונים של RECIST. נערכה בדיקה לנוכחות מוטציה בגן ל-KRAS. 70% (69 חולים) מהחולים הגיבו לטיפול, בקרב חולים להם היה גן נורמלי ל-KRAS

Endothelial Growth Factor) המעודד יצירת כלי דם חדשים.

טיפול כימותראפי FOLFIRI או FOLFOX, בשילוב טיפול ביולוגי כגון ארביטוקס (Cetuximab), אוסטין (Bebacizumab), ווקטיביקס (Panitumumab) הם הטיפולים המקובלים ומהאפשריים כיום בארץ ובעולם בקו טיפול ראשון. התרופות המצויינות מאושרות כולן בסל הבריאות.

טיפול בחוסמי EGFR מחייב תוצאת בדיקה לאי מציאות מוטציה בגן ל-KRAS.

ממחקר של Hurwitz וחבריו השתתפו 813 חולים שטופלו באבסטין בשילוב כימותראפיה מסוג IFL לעומת IFL בלבד. חולים שטופלו ב-IFL בשילוב אבסטין השיגו הישרדות של 20.3 חודש לעומת 15.6 חודש בקרב חולים שטופלו עם כימותראפיה בלבד. במחקר ה-CRYSTAL שנוערך בקרב 1,200 חולי סרטן מעי גס גרורתי, כ-680 חולים היו בעלי חלבון KRAS תקין, חולים אלה טופלו בארביטוקס בשילוב FOLFIRI השיגו הישרדות של 23.5 חודש בהשוואה לחולים שטופלו ב-FOLFIRI בלבד והשיגו 20 חודש. במחקר ה-PRIME טופלו חולי סרטן מעי גס גרורתי בעלי KRAS תקין בכימותראפיה מסוג FOLFOX בשילוב וקטיביקס והשיגו הישרדות של 23.9 חודש בהשוואה ל-19.7 חודש בהשוואה ללבד. תוצאת הישרדות זו לא הייתה מובהקת סטטיסטית.

### חולי סרטן מעי גס גרורתי בעלי פוטנציאל ריפוי

בקרב כ-50% מחולי סרטן מעי גס גרורתי מעורבות גרורות בכבד ובכ-25% מהחולים הגרורות מוגבלות לכבד בלבד. מבין החולים שלהם גרורות מוגבלות

### שלב האבחנה

כשלב אבחנת המחלה ייערכו לחולה בדיקות כגון: CT, PET-CT, MRI, דם לבדיקת סמנים אונקוגנים ובדיקה פתולוגית של הגידול להגדרת המחלה והגידול: סוג תאים, התמימות, עומק, חדירה לאיברים סמוכים. כאשר חולה מאובחן כשלב הרביעי למחלה, תבוצע בנוסף בדיקה גנטית, הבוחנת נוכחות מוטציה בגן לחלבון תאי הנקרא KRAS, אשר מתבטאת ב-40% מהחולים.

KRAS הינו חלבון חשוב בשרשרת אותות בתא, המשתתף בתהליך התחלקות התא ושליחת גרורות בתא הסרטני. חלבון זה מהווה סמן מנבא: חולים להם גן תקין ל-KRAS הינם בעלי סיכוי גבוה יותר להגיב לטיפול ביולוגי מסוג חוסמי EGFR (כגון ארביטוקס).

כאשר בתיק החולה נמצא כל המידע, האונקולוג מציג את החולה בישיבה רב תחומית בה נוכחים כירורג כבד, רדיולוג, פתולוג, ואחות דרכי עיכול. בישיבה תתבצע הערכה למצבו של החולה, ייקבע פרוטוקול הטיפול והאם קיים פוטנציאל ניתוחי, ותתקבל החלטה לגבי בדיקות נוספות, באם יש צורך.

### הטיפול בסרטן מעי גס גרורתי

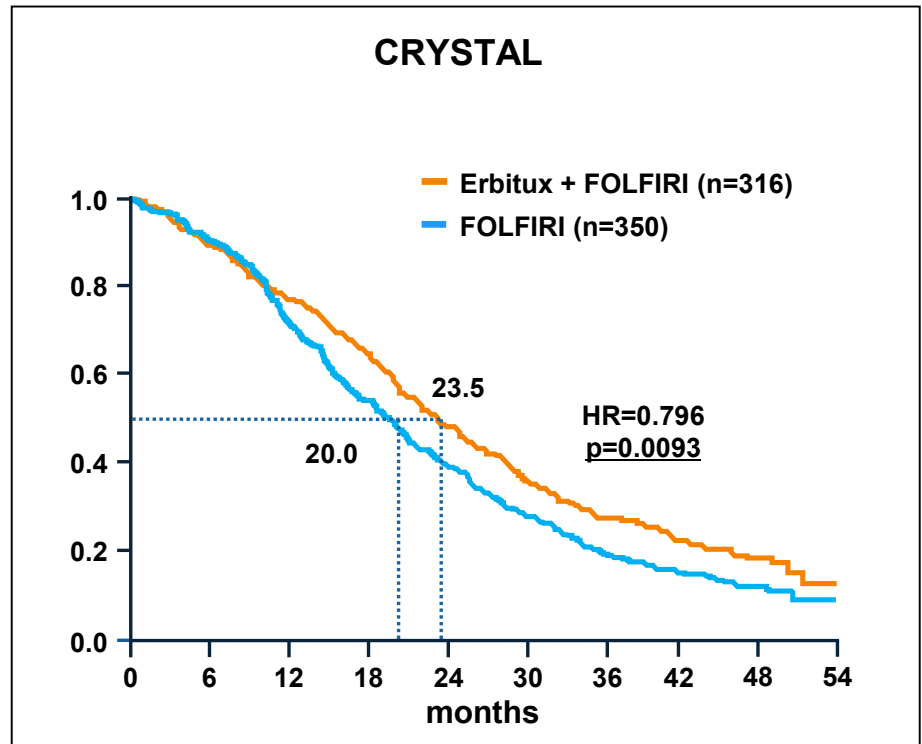
הטיפול התרופתי בקו טיפול ראשון המקובל הניתן כיום לחולים בשלב 4 כולל:

טיפול כימותראפי מסוג: FOLFOX או FOLFIRI משלב של Oxaliplatin עם FU-5 או Irinotecan עם FU-5 או Leucovorin) נקרא FOLFOX משלב של FU-5 או Irinotecan עם FU-5 או Leucovorin) נקרא FOLFIRI.

טיפול ביולוגי, טיפול בנוגדנים כנגד מרכיב מסוים המסייע לגידול הסרטני להתפתח כגון נוגדן לקולטן EGF (Epidermal Growth Factor) המעודד גרילה והתחלקות התא הסרטני ונוגדן ל-VEGF (Vascular



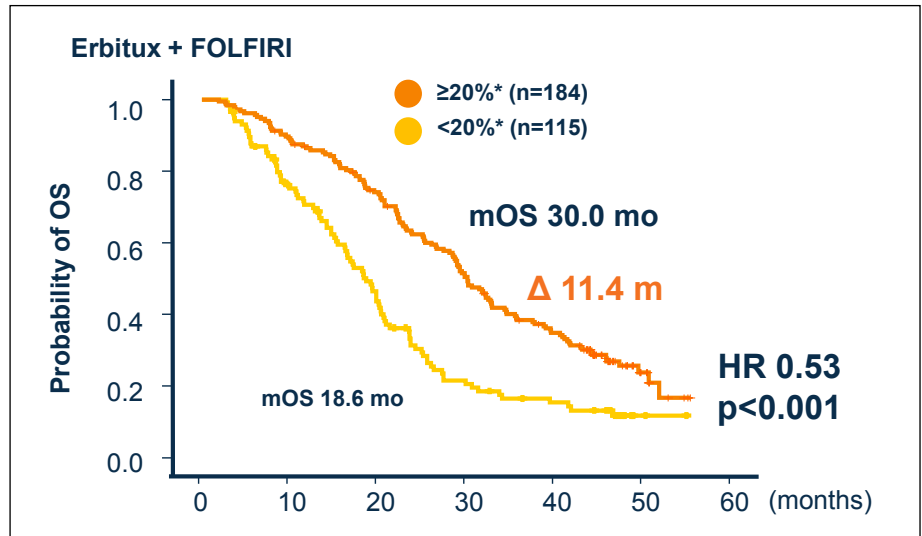
גרף 1. הישרדות בטיפול בארביטרוקס בשילוב כימותרפיה, לעומת כימותרפיה בלבד



היה בכך סמן לתגובה מוקדמת לעומת אלה אשר הגידול שלהם לא התכווץ. בקרב חולים שלהם היה כיווץ גידול מעל 20% היתה הארכה בשעור ההישרדות. אפקט משמעותי יותר נראה בחולים שטופלו בכימותרפיה בשילוב ארביטרוקס לעומת חולים שטופלו בכימותרפיה בלבד. בקרב 62% מהחולים שטופלו בארביטרוקס בשילוב FOLFIRI היה כיווץ גידול מוקדם. חולים אלה הגיעו לחציון הישרדות של 30 חודשים לעומת 18.6 חודשים בקרב חולים בהם לא הושג כיווץ גידול וחציון הישרדות של 24.1 חודשים בהשוואה לחולים שטופלו עם FOLFIRI בלבד ולהם היה כיווץ גידול מוקדם. משמעות נוספת של כיווץ גידול מוקדם שנבדקה היא הקלה בסימפטומים. בקרב חולים שטופלו בארביטרוקס בשילוב FOLFIRI לעומת חולים שטופלו ב-FOLFIRI בלבד ולהם היה כיווץ גידול מוקדם נצפתה הקלה בסימפטומים לאחר 8 שבועות לעומת 16 שבועות, בהתאמה. גם באנליזה של ניסוי ה-PRIME הוצג מידע דומה לחולים שלהם היה כיווץ גידול מוקדם מעל 30%. חולים שטופלו עם וקטיביקס בשילוב FOLFOX השיגו חציון הישרדות של 30.3 חודש, בדומה לחולים שטופלו ב-FOLFOX עם כיווץ גידול שהשיגו הישרדות של 29.5 חודשים.

המילה האחרונה עדיין לא נאמרה בטיפול במחלה גרורתית של המעי הגס. כבר בעתיד הקרוב יעמדו תרופות וטכנולוגיות חדשות לרשות הרופאים על מנת לשפר את הישרדות החולים ואחוז הנפאים מהמחלה, גם כאשר היא מתגלה עם גרורות. הסמן היחיד המאושר כיום בטיפול בסרטן מעי גס גרורתי הינו KRAS, סמן המנבא סיכוי גבוה יותר לתגובה לתרופות חוסמות EGFR. כ-60% מהחולים בעלי גן KRAS תקין הם בעלי סיכוי גבוה להגיב לחוסמי EGFR, דבר המרמז כי יש למצוא סמנים מנבאים נוספים. כיווץ גידול מוקדם מהווה מנבא להישרדות ולפרק זמן עד התקדמות המחלה ארוכים יותר. "עומק התגובה" הוא מד חדש לתוצאת היעילות היכול להסביר את כיווץ הגידול בהישרדות ארוכה יותר. יישום כלי זה עדיין דורש מחקר נוסף. המחקרים שתוארו לעיל הוכיחו, בין היתר, כי טיפול בחולי סרטן המעי הגס דורש שיתוף פעולה הדוק בין אונקולוגים, פתולוגים, מנתחים ורדיולוגים. האונקולוג המטפל בחולים באמצעות טיפול תרופתי יכול להוביל חולה ממצב בלתי נתיח בעת אבחון המחלה לחולה שניתן לנתחו, כאשר חולה במצב נתיח יכול לעבור כריתת גרורות על ידי מנתח כבר. כל אלה מובילים לתקווה שהישרדות החולים עם סרטן מעי גס גרורתי תמשך לעלות בעתיד.

גרף 2. בחולים שטופלו בארביטרוקס בשילוב כימותרפיה, קיימת קורלציה בין כיווץ גידול מוקדם והארכת הישרדות



### כיווץ גידול מוקדם

לאחרונה הוצג ע"י Piessevaux וחבריו שכיווץ גידול מוקדם בקרב חולים להם גן KRAS תקין אשר טופלו בקו טיפול ראשון בארביטרוקס בשילוב FOLFOX או FOLFIRI, קשור להארכת זמן ההישרדות בקרב חולי סרטן מעי גס גרורתי. האנליזה לכיווץ גידול מוקדם נעשתה לאחר 8 שבועות של טיפול. בנקודה זו, כאשר כיווץ הגידול היה מעל 20%,

התגובה הגיעה ל-77%. 46.2% מהחולים עברו ניתוח, 34% מהחולים עברו כריתה מלאה של הגרורות מהכבד (לא שאריות גידול, R0), 8.5% עברו כריתה לא מלאה של גרורות הכבד. נמצא כי שיעור תגובה גבוה מתורגם לאחוזי נתיחות גבוהים יותר ולשיעורי הישרדות גבוהים יותר בקרב חולים אלה. במעקב לאחר 4 שנים אחר החולים שעברו כריתה מלאה, נמצא כי 50% מהם היו בחיים.

ד"ר עופר פורים, רופא בכיר ביחידת גדולי מערכת העיכול, מרכז דוידוף, בית חולים בילינסון, מרכז רפואי רבין, פ"ח