

סרטן מעי גס עם גרורות מוגבלות לכבד אסטרטגיה טיפולית חדשה

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

סרטן המעי הגס והחלחולת, הוא מחלת הסרטן השנייה בשכיחותה בישראל. מידי שנה מאובחנים כ- 3,200 חולים חדשים. שכיחות המחלה בקרב נשים וגברים זהה. הסיכון לחלות במחלה גבוה יותר עם הגיל. המחלה מאופיינת בארבעה שלבים, על פי מידת התפשטות הגידול הסרטני מעבר למיקומו הראשוני:

שלב 1 - הגידול נמצא בתוך דופן המעי.

שלב 2 - הגידול התפשט דרך כל שכבות דופן המעי, בלוטות הלימפה אינן נגועות.

שלב 3 - הגידול התפשט לאחת מבלוטות הלימפה הסמוכות או לכמה מהן.

שלב 4 - הגידול התפשט לאיברים נוספים בגוף, גידול גרורתי.

כ- 30% מחולי סרטן מעי גס גרורתי, בעת איבחון המחלה, נמצאים בשלב 4 : מחלה גרורתית. בקרב כ- 50% מחולי סרטן מעי גס גרורתי מעורבים גרורות בכבד, וכ- 25% מהחולים בעלי גרורות מוגבלות לכבד בלבד¹. מבין החולים שלהם גרורות מוגבלות לכבד רק כ- 10% עד 20% הם בעלי מחלה נתיחה בעת איבחון המחלה¹. במידה והגרורות בכבד ברות ניתוח, כריתת הגרורות באמצעות ניתוח היא האופציה היחידה לריפוי בקרב חולי סרטן מעי גס גרורתי. כ- 30% מחולים אלו ישיגו חציון הישרדות של 5 שנים, אנשים אלו יחשבו שהבריאו ממחלתם¹.

במאמר זה אתמקד בחולים שאובחנו בשלב 4, בחולים בעלי גרורות מוגבלות לכבד.

הכבד הוא האיבר היחיד בגוף שיש לו תכונת רגנרציה, במידה וכורתים חלק ממנו. תכונה זו תלויה בשני גורמים: תקינות רקמת הכבד, והמבנה האנטומי המיוחד של הכבד. ניתן לכרות עד כ- 70%-60% מנפח הכבד, כריתה של חלק מהכבד תביא תוך ימים לצמיחתו המחודשת עד לנפח המאפשר תפקוד תקין של הגוף. חולים שלא ניתן לנתח יטופלו טיפול פליאטיבי. חולים שמועמדים לכריתת גרורות יטופלו טיפול ניאואדג'ובנטי (neoadjuvant), טיפול קדם ניתוחי, יעברו הערכה לתגובה לטיפול ויוחלט האם יעברו ניתוח.

הטיפול התרופתי הניתן כיום לחולים בשלב 4 הוא: טיפול כימותרפי בשילוב טיפול ביולוגי. טיפולים

ביולוגים הם נוגדנים כנגד מרכיב מסוים המסייע לגידול הסרטני להתפתח כגון: קולטן EGF המעודד גדילה והתחלקות התא הסרטני, מולקולה VEGF חומר המעודד יצירת כלי דם חדשים³⁻⁷. קודם להחלטה על הטיפול ייערכו לחולה בדיקות כגון: CT, PETCT, MRI, דם לבדיקת מרקרים אונקוגנים ובדיקה פתולוגית של הגידול להגדרת המחלה והגידול: סוג תאים, התמיינות, עומק, חדירה לאיברים סמוכים, וגנטית: ע"י בדיקת נוכחות מוטציה בגן לחלבון תאי הנקרא: KRAS. KRAS הינו חלבון חשוב בשרשרת אותות בתא, המשתתף בתהליך התחלקות התא ושליחת גרורות בתא הסרטני. KRAS הוא סמן מנבא (prognostic): חולים להם גן תקין ל- KRAS בעלי סיכוי גבוה יותר להגיב לטיפול ביולוגי מסוג חוסמי EGFR: ארביטוקס או ווקטיביקס. מוטציה ב- KRAS מתבטאת בקרב 40% מהחולים⁸. בדיקה גנטית ל- KRAS מתבצעת רק אם החולה אובחן בשלב 4. כאשר בתיק החולה נמצא כל המידע האונקולוגי מציג את החולה בישיבה רב תחומית בה נוכחים: כירורג כבד, רדיולוג, פתולוג, ואחות דרכי עיכול. בישיבה תעשה הערכה למצבו של החולה, האם קיים פוטנציאל ניתוחי, ייקבע פרוטוקול טיפולי ובדיקות עתידיות.

במחקר שפורסם ע"י פרופ' רנה אדם וחבריו, בין אפריל 1988 ליולי 2002⁹ שערכו מעקב בקרב 184 חולי סרטן מעי גס עם גרורות מוגבלות לכבד, שמחלתם הוגדרה כלא נתיחה: החולים טופלו-טיפול ניאואדג'ובנטי, בכימותראפיה סיסטמית: אוקסליפלטיין ואירינוטקאן בשלוב 5FU. קבוצת החולים כללה: 102 גברים ו-82 נשים, הגיל הממוצע היה 58.3 שנה, מספר הגרורות בכבד היה בין 1 ל-22 גרורות, גודל גרורה ממוצע 50 מ"מ בזמן האבחון. בקרב 76% מהחולים היו גרורות בשתי אונות הכבד⁹. הסיבות להגדרת החולים כבלתי נתיחים היו: מחלה מולטינודולרית (50%), גודל גרורה גדול (21%), מיקום גרורה ליד כלי דם (18%), מחלה סוערת נילונית מחוץ לכבד (12%). החולים טופלו בכימותראפיה, נעשתה הערכה לתגובת החולים לטיפול והערכה האם החולה מתאים לניתוח במובן, האם ניתן להשיג כריתה מלאה של הגרורת. בקרב החולים שהגיבו לטיפול, הגרורות הפכו לנתיחות לאחר 10 מחזורי טיפול של כימותראפיה. רפוי הוגדר: ללא עדות מחלה מעל 5 שנים ויותר. בקרב 184 החולים שעברו ניתוח: 33% שרדו 5 שנים ו-27% שרדו 10 שנים [גרף 1]. 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. 112 חולים (76%) מתו מהמחלה לא הגיעו לשלב ניתוח. 12 חולים (8%) הוצאו מהמחקר בשל: משך זמן ללא מחלה נמוך-5 שנים לאחר הניתוח, ומוות שאינו קשור לגידול⁹.

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 האיבחון, מאפשרים כיום תוצאות פוטנציאליות של ריפוי והישרדות ארוכה יותר. שילוב הגורמים הבאים: ניתוח, טיפול

כימותראפי, portal vein embolization, radiofrequency ablation מוביל לתוצאות הישרדות וריפוי טובות יותר. בניסיון להגדיר גורם מנבא לריפוי חולים נמצא כי לחולים: בעלי עד 3 גרורות שגודלן לא עלה על 3 ס"מ בזמן האבחון, הסיכוי לרפוי ארוך טווח ממחלתם עולה. בנוסף, חולים שהשיגו בניתוח העלמות מוחלטת של המחלה, המאושרת בבדיקה פתולוגית של רקמת הכבד שנכרת בניתוח; יכולה להראות על כך שחולים אלה ככל הנראה החלימו מחלתם. רפוי לאחר ניתוח כריתת גרורות בכבד יחשב אך ורק אם המנתח כרת את הגרורה בגבולות נקיים והדבר אושר פתולוגית. בשנת 2005 פורסמה עבודה חשובה של החוקר Folprecht וחבריו¹⁰. החוקרים ערכו סקירה ספרותית שכללה מחקרי מקרה: ביקורת ומחקרי עוקבה שכללו: פאזה I-III של חולים עם סרטן מעי גס גרורתי אשר נחשבו בלתי נתיחים בעת אבחנתם, מחקרים שפורסמו בעיתונות המדעית או הוצגו בכנסים בינלאומיים. המחקרים חולקו לאלו שהכילו חולים עם גרורות מוגבלות לכבד וחולים שיש להם גרורות באיברים שונים. מחקרים שכללו חולים עם מחלה נתיחה בכבד וחולים עם מחלה לא נתיחה בעת האבחנה לא נכללו באנליזה הסיבות העיקריות להגדרת החולים כלא נתיחים היו: מספר גרורות, גודל גרורות, קירבה לכלי דם עיקריים בכבד או נוכחות רזרבה כבדית מועטה. תוצאות המחקר הציגו לראשונה כי קיימת קורלציה מובהקת סטטיסטית בין תגובה לטיפול ושיעור נתיחות [גרף 2]. ככל שהתגובה לטיפול עלתה כך עלה שיעור הנתיחות של חולים אלו. ניתן להניח כי שלוב של כמותרפיה וטיפולים ביולוגים יביאו לתגובה גבוהה יותר ויובילו לשיעורי נתיחות גבוהים ויתכן אף לעלייה בשיעורי הרפוי ממחלת הסרטן¹⁰.

במחקר זה דווח על 40% מהחולים שחיו לאחר חמש שנים, שטופלו בכימותראפיה ולאחר מכן נותחו. ממצאים אלו אינם מפתיעים היות וכיוון גידול הינו תנאי לניתוח של גרורות שבתחילה לא היו נתיחות. ההתפתחויות בחמש השנים האחרונות בטיפול בסרטן מעי גס גרורתי הביאו איתן שיפור ניכר: בשעור התגובה, ההישרדות, ומאידך הגברת הסיכון לרעילות הטיפול ועלייה בעלות הטיפולים.

התוצאות הנ"ל נחשבו כשינוי פארדיגמה בגישת הטיפול בחולים גרורתיים של סרטן מעי גס, שהובילה לשינוי גישה מטיפול פליאטיבי המיועד להארכת החיים בלבד לטיפול רפואי המתמקד בניסיון לריפוי חולי סרטן מעי גס עם גרורות מוגבלות לכבד.

אדם וחבריו¹¹ שבדקו 138 חולים, שנותחו לאחר טיפול ניאואדג'ובנטי. נמצא בקרב חולים שלהם מעל שלושה גורמי סיכון שיפור צנוע (<1%) בהשרדות לטווח ארוך. גורמי הסיכון: מעל שתי גרורות בכבד, גודל גידול מעל 10 סמ', גובה סמני גידול (CA 19-9), כריתת R1, מיקום גידול ראשוני בחלחולת, וכריתה לא חוזרת של הכבד. קבוצה זו הראתה, שחולים עם גרורות נתיחות ראשוניות, שלא מגיבים לכימותראפיה סיסטמית אינם מרוויחים מהכריתה¹¹.

מהמחקרים הנ"ל התעורר צורך לבצע מחקר שיכלול קבוצה הומוגנית של חולים אלו, לבדוק האם ישנה

תועלת בטפול טרום ניתוחי והאם טיפול ובעקבותיו ניתוח יוביל לעליה בהשרדות חולים. פולפרקט וחבריו¹² בדקו שאלה זו במחקר שנקרא: CELIM. במחקר השתתפו 106 חולי סרטן מעי גס עם גרורות מוגבלות לכבד¹². החולים הוגדרו כחולים לא נתיחים. חולה לא נתיח, חולה עם מעל 5 גרורות כבדיות או גרורות שלא היו נתיחות מבחינה טכנית על פי הערכת המנתח והרדיולוג. החולים חולקו באופן אקראי לשתי קבוצות וטופלו במשלבים כמותרפיים בשילוב ארביטוקס (Cetuximab). לפני הטיפול, לכל החולים נעשתה בדיקת CT או MRI של הכבד ובדיקות מעבדה. תגובת הגידול לטיפול בכימותראפיה בשילוב ארביטוקס נבדקה כל 8 שבועות והשוותה לבדיקת הבסיס. הערכה לתגובה לטיפול נעשתה בהתאם לקריטריונים של ה- RECIST הערכת תגובה לטיפול לפי מדידת גודל הגרורות. נערכה בדיקה לנוכחות מוטציה בגן ל- KRAS. 70% (69 חולים) מהחולים הגיבו לטיפול, בקרב חולים להם היה גן ל- KRAS נורמלי התגובה הגיעה ל- 77%. 46.2% מהחולים עברו ניתוח, 34% מהחולים עברו כריתה מלאה של הגרורות מהכבד (R0), 8.5% עברו כריתה לא מלאה של גרורות הכבד. במעקב לאחר 4 שנים אחרי חולים שעברו כריתה מלאה, נמצא כי 50% מהם היו בחיים¹³. זהו המחקר הראשון בו החולים טופלו בטיפול ביולוגי, ארביטוקס, בשילוב כימותראפיה ונמצא כי שעור תגובה גבוה מתורגם לאחוזי נתיחות גבוהים יותר וולשעורי ההשרדות גבוהים יותר בקרב חולים אלה¹². [טבלה 1].

מחקר POCHER נערך באיטליה ע"י Garufi וחבריו בקרב 43 חולים¹⁴. המחקר נערך בין יולי 2006 לספטמבר 2008, גיל ממוצע חולים היה 61, 63% מהחולים היו גברים. ל- 90% מהחולים הוסר הגידול הראשוני. החולים הוערכו כלא מתאימים לניתוח להסרת הגרורות הכבד לפי הקריטריונים הבאים: גודל גרורה מעל 5 ס"מ, מחלה מולטינודולרית (>4), מיקום גרורה בסמוך לכלי דם, נוכחות של מחלה חוץ כיבדית (מלבד גרורות מיקרונודולריות המוגבלות לריאה, 4 חולים), חולים עם מעל 3 גרורות. חולים אלו עברו בדיקה לנוכחות מוטציה בגן ל- KRAS, וטופלו בארביטוקס בשילוב כימותראפיה. נקודת הסיום העיקרית של המחקר היתה: שעור הנתיחות של כריתת גרורות הכבדיות בשוליים נקים, נקודת סיום מישניות היו: שעור התגובה פתולוגית מלאה, הישרדות, זמן שחלף עד התקדמות המחלה ושעור תגובה לטיפול. שעור התגובה בקרב חולים היה 79.1%, כל החולים שנתחו הגיבו לטיפול. שעור הנתיחות, בשוליים נקיים של הגרורות היה 60%, בחציון מעקב של 22 חודשים אחר החולים: 16% מהחולים היו בחיים ללא עדות לחזרת מחלה, 39.5% מהחולים נותרו בחיים אך מחלתם חזרה, 39.5% מהחולים נפטרו עקב התקדמות המחלה. מבין 7 חולים שנותרו בחיים ללא חזרת מחלה, 5 היו בעלי KRAS תקין¹⁴.

מחקרים אלו⁹⁻¹⁴ הוכיחו, בין היתר, כי טיפול בחולי סרטן מעי גס עם גרורות מוגבלות לכבד דורש שיתוף פעולה הדוק בין אונקולוגים, מנתחים, ורדיולוגים. האונקולוג המטפל בחולים טיפול תרופתי יכול להוביל חולה ממצב בלתי נתיח בעת איבחון המחלה לחולה שניתן לנתחו, כאשר חולה במצב נתיח יכול לעבור

כריתת גרורות ע"י מנתח כבד⁹. לפי המחקרים לעיל, הגישה הרווחת כיום היא שילוב בין טיפול ניאואדג'ובנטי במשלב המשיג אחוזי תגובה גבוהים ביותר וניתוח.

הצלחת הטיפולים הנוכחיים, התפתחות הטיפול הביולוגי, ברור חולים ע"י מרקר¹⁷ כבר באה לידי ביטוי בדווחים על השרדות^{16,17}.

בדווחים אפימיולוגים באוכלוסיית ארה"ב, נמצא שיפור בהישרדות בחולים שאובחנו עם סרטן מעי גס גרורתי בשנים האחרונות¹⁸. השיפור נבע משני גורמים: שיפור באיבחון החולים לאור התפתחות אמצעים טכנולוגים ב-1998, וכן טיפולים חדשים בנוסף לקיימים טיפולים כימותראפים וטיפולים ביולוגים: אוקסליפלאתין (2002), ארביטוקס (2004) ואווסטין (2004). עלייה בשעור הישרדות החולים אלה אחרי 2004 נמצאה בקורלציה עם התרחבות בשימוש בתרופות. כל אלה מובילים לתקווה ששכיחות חולים חיים עם סרטן מעי גס גרורתי ימשיך לעלות בעתיד¹⁸. [גרף 3]

לא נאמרה המילה האחרונה בטיפול במחלה גרורתית של המעי הגס. כבר בעתיד הקרוב יעמדו תרופות וטכנולוגיות חדשות לרשות הרופאים על מנת לשפר את אחוז הנרפאים ממחלה זו, גם כאשר היא מתגלה עם גרורות.

מילון מונחים

אבלציה- הסרת איבר ע"י ניתוח, תרופות, קרינה, או אולטראסאונד בעוצמה גבוהה

טיפול ניאואדג'ובנט- מתן טיפול לפני הניתוח במטרה בד"כ להקטין את הגידול ובכך לאפשר ניתוח.

מוטציה- שינוי בחומר הגנטי של התא

R0- רקמה גידולית הנבדקת לאחר ניתוח ובה לא נמצאו שאריות גידול

R1- רקמה גידולית הנבדקת לאחר ניתוח ובה נמצאה שארית גידול

1. dam R, et al. JCO. 2009; 27: 1829-1835
2. Tournigand C, et al. JCO. 2004: 22; 229-237
3. Van Cutsem E, et al. JCO. 2011: 29; 2011-2019
4. Bokemeyer C, et al. JCO. 2008; 27: 663–671
5. Hurwitz H, et al. New Engl J Med. 2004: 350; 2335-2342
6. Saltz L B, et al. JCO. 2008; 26: 2013-2019
7. Douillard J Y, JCO. 2010; 28: 4698-4705
8. Van Cutsem E, et al. New Engl J Med. 2009: 360; 1408–1417
9. Adam R, et al. Annals of Onco. 2003: 14; 13-16
10. Folprecht G, et al. Annals of Onco. 2005 16:1311-1319
11. Adam R, et al. Ann Surg. 2004; 240: 644-657
12. Folprecht G, et al. Lancet Onco. 2009; 25: 1470-2045 CELIM
13. Folprecht G, et al. EMCC 2011 Abstract No. 6009
14. Garufi C, et al. BJC. 2010; 10:1-6
15. Nordlinger B, et al. 2012; 24: 432-442
16. Postom G, et al. 2010; 97: 1110-1118
17. Harari P, et al. Clin Cancer Res. 2004; 10: 428 KRAS
18. Kopetz S, et al. JCO. 2009; 27: 3677-3683