



# הגישה הטיפולית לסרטן מעי גס גרורתי

פרופ' ברוך ברנר

מנהל המערך האונקולוגי ומרכז הסרטן ע"ש דוידוף, המרכז הרפואי רבין, פתח תקווה

הטיפול בסרטן מעי גס גרורתי עבר מהפכה מרשימה בשלושת העשורים האחרונים. ההתקדמות באמצעי הטיפול השונים (דימות, תרופות, ניתוחים, קרינה וטיפול תומך) הביאה לשיפור ניכר באיכות החיים של המטופלים ולהארכה משמעותית של משך הישרדותם, מחציון של כ-6 חודשים לחציון של 30-36 חודשים, ומאחוזים בודדים של הישרדות ארוכת-טווח (מעל 5 שנים) לכ-25%. במקביל, היכולת לרפא חולים עם גרורות מרוחקות, שהיא מלכתחילה יוצאת דופן בקרב הגידולים הסולידיים הגרורתיים, הלכה והשתפרה מאוד. הדיווחים בעבר על אודות חולים אלה נעו בין תיאורי מקרה לסדרות רטרופספקטיביות קטנות עם שיעורי ריפוי נמוכים, בעיקר באמצעות ניתוחים, ואילו כיום, בין 15-20% מהחולים עם סרטן מעי גרורתי נרפאים ממחלתם, בדרך כלל באמצעות אסטרטגיות מורכבות המשלבות טיפולים מקומיים (ניתוח ואחרים) וסיסטמיים (טיפולים כימיים ו/או מכוונים). אין ספק שהתקדמות זאת, וריבוי הכלים הטיפוליים והסיטואציות הקליניות הדורשות התייחסות ספציפית, מחייבים את הרופאים המטפלים למיומנות רבה בזיהוי המצבים השונים ובהגדרה מדויקת של מטרות הטיפול, ולשימוש מיטבי במכלול האמצעים העומדים לרשותם. פרק זה יתמקד באפיון המצבים הקליניים השונים בקרב חולי סרטן מעי גס גרורתי, מטרות הטיפול והגישה הטיפולית בכל אחד מהם, מבלי להיכנס לפרטי הטיפולים השונים, שיפורטו בפרקים ייעודיים.

כאמור, **הגישה הטיפולית תלויה קודם כל בהגדרה של המצב הקליני ומטרות**

**הטיפול.** לשם כך, השלב הראשון בגישה הטיפולית לחולה סרטן מעי גרורתי כולל אפיון מדוקדק של היקף המחלה בבדיקת דם ודימות, והתאמת החולה לטיפולים השונים. יש להבדיל בין מחלה הניתנת לכריתה (resectable) או היכולה להפוך לנתיחה (borderline resectable) ובין מחלה שאינה יכולה להפוך לנתיחה, דהיינו סיטואציה קלינית פליאטיבית (palliative). בנוסף, יש להבדיל בין חולה שמתאים לכל טיפול אונקולוגי אפשרי (medically fit), כזה שמתאים רק לחלק מהטיפולים (medically frail) וכזה שאינו מתאים לטיפול כלל (medically unfit). לבסוף, יש להבדיל בין חולה ללא תסמינים עם עומס מחלה (disease burden) מצומצם, לחולה עם תסמינים ועומס מחלה נרחב. ברור שכל שילוב בין המשתנים הנ"ל יוצר סיטואציה קלינית ייחודית עם מטרות טיפול שונות, ועקב כך גישות טיפוליות שונות. חשוב להדגיש שכבר לפני קביעת מטרות הטיפול והטיפול עצמו, הגדרת המחלה ומצב החולה משליכים על היקף הבירור. למשל, בחולה עם מחלה נתיחה או היכולה להפוך נתיחה שאכן מתאים לטיפולים הניתנים לריפוי (curative), תתווסף בדרך כלל בדיקת PET-CT, ואם המחלה מוגבלת לכבד, תתווסף גם בדיקת MRI כבד על מנת לוודא את פוטנציאל הנתיחות ולשלול היקף מחלה רב יותר מזה הידוע.

**לאחר הגדרת המצב הקליני יש להגדיר את מטרות הטיפול במקרה הספציפי.** מטרות אפשריות הקשורות ליעילות הטיפול כוללות ריפוי, נתיחות, הפוגה (רמיסיה) ממושכת

והקלה בתסמינים. מטרות אלה קשורות לתוצאי טיפול שונים המפורסמים במחקרים, וכוללות בין היתר הישרדות ארוכת טווח ללא הישנות או התקדמות מחלה (long term progression-free survival – PFS) שנמצאת בהלימה להפוגה ממושכת, ואף לריפוי, נתיחות, ושיעור תגובה (response rate) שנמצא בהתאמה להקלה סימפטומטית אך גם לנתיחות וריפוי. לאלה צריך להוסיף מטרות שקשורות לרעילות הטיפולים, דהיינו רעילות מינימלית (אפילו על חשבון יעילות מסוימת) או הימנעות מרעילות ספציפית (כמו נזירופתיה מהתרופה אוקסליפליטין - Oxaliplatin (אלוקסטיין®) - (Eloxatin®)\*. ביחד, הן המטרות הקשורות ליעילות והן הקשורות לרעילות, מגדירות את המטרה הכוללת של הטיפול. כעת נתמקד במצבים הקליניים העיקריים ונגדיר עבור כל אחד מהם את מטרות הטיפול ואת הגישה הטיפולית המתאימה.

הקבוצה הראשונה, **קבוצת החולים**

**הפליאטיביים, כוללת לצערנו את רוב**

**החולים.** אלה חולים עם פיזור נרחב שאינו מאפשר טיפול מקומי בכל הגרורות, לא בהווה ולא באופק כלשהו. בקבוצה זו מטרות הטיפול היא הפוגה ממושכת במחיר מינימלי של רעילות, ולכן הטיפול בה יתבסס בעיקר על טיפול סיסטמי, כולל שילוב של טיפול כימי ומכוון. מבלי להיכנס לסוגי התכשירים הרפואיים עצמם, בקבוצה זו, למשל, תינתן עדיפות לטיפולים עם פרופיל רעילות

\* או תרופות המכילות חומר פעיל זהה בעלות שמות מסחריים אחרים.



## הטיפול הסיסטמי בסרטן מעי גס גרורתי

ההבדל העיקרי שתואר עד כה בגישה הטיפולית לשלושת קבוצות החולים העיקריות, היה במאפייני הטיפול הסיסטמי. עם זאת, קיים הבדל חשוב נוסף הנוגע לטיפול המקומי. **בעוד שבחולים הנתיחים, טיפול מקומי, בדרך כלל כריתה כירורגית, הוא חלק בלתי נפרד מהאסטרטגיה הטיפולית, הרי שבחולים הפליאטיביים, מטבע הדברים, השימוש בטיפול מקומי נפוץ הרבה פחות.** עם זאת, בשנים האחרונות, עם ההתקדמות בטיפול והתארכות ההישרדות, והסבירות שעלתה עקב כך לביטויים ממוקמים של המחלה (חסימה, דימום או כאב מהגוש הראשוני או מגרורה מסוימת), ובעיקר מההבנה שמדובר במחלה רב-שבטית (polyclonal), עם רגישות שונה של גרורות שונות לטיפולים שונים בנקודות ממוקמים גם בסיטואציה פליאטיבית, לצד

באמצעות משלבים בעלי שיעור התגובה הגבוה ביותר האפשרי, אפילו במחיר של סיכון גבוה לרעילות, על מנת לנסות ולהשיג את אותה הקטנה שתאפשר כריתה של כל הגרורות וסיכוי לריפוי.

כאמור, פרק זה לא יעסוק בפרטי התרופות והמשלבים השונים המשמשים לטיפול סיסטמי בסרטן מעי גרורתי, אשר יפורטו בפרקים הייעודיים. עם זאת, חשוב לציין שבשלושת העשורים האחרונים הלך והתפתח ארסנל של תרופות כימיות ומכונות היעילות לטיפול במחלה זו. בחירת התכשירים הספציפיים והשילובים שלהם נקבעת בעיקר לפי מטרות הטיפול, הן לגבי יעילותו ורעילותו, מאפייני החולה והעדפותיו. **בשנים האחרונות נבדקים באופן שגרתי מאפיינים מולקולריים שונים של הגידול, המשמשים ביומרקרים לניבוי יעילות או עמידות של טיפולים מסוימים, ומסייעים רבות בבחירת הטיפול הספציפי.**

נוח. בתוך קבוצה זו קיימת גם תת-קבוצה של חולים סימפטומטיים מאוד ו/או עם עומס מחלה רב. בחולים אלה יש חשיבות למשלבים שמובילים לשיעור תגובה גבוה וכניסה מהירה יחסית להפוגה, גם במחיר של רעילות גבוהה יותר, על מנת להשיג בהקדם שליטה יעילה במחלה ובביטוייה הקליניים.

הקבוצה השנייה, **קבוצת החולים הנתיחים, קטנה בהרבה.** אלה חולים עם פיזור מוגבל יחסית, ובדרך כלל לאיבר אחד או שניים בהם כריתה של גרורות אפשרית (כבד, ריאות, צפק, אדרנלים, וכו'). בקבוצה זו מטרת הטיפול העיקרית היא הגדלת סיכויי הריפוי, וזאת באמצעות טיפול סיסטמי במשלבים בעלי יעילות נגד מחלה גרורתית מיקרוסקופית. קיימת תת-קבוצה של חולים בהם יש חשיבות לצמצום המחלה לצורך הגדלת סיכויי הנתיחות או לפחות צמצום היקף הניתוח. בחולים אלה עדיין יש חשיבות לשימוש במשלבים היעילים נגד מחלה מיקרוסקופית, אך בנוסף לכך יש גם חשיבות לשיעור תגובה גבוה של המשטר הטיפולי.

### טבלה מס' 1: הגישה הטיפולית לסרטן מעי גס גרורתי, לפי הסיטואציה הקלינית

גישה טיפולית	מטרת טיפול עיקרית	סיטואציה קלינית
טיפול סיסטמי עם פרופיל רעילות נוח. שימוש מועט בטיפולים מקומיים (בד"כ לא ניתוח).	הפוגה ממושכת ומחיר מינימלי של רעילות	מחלה פליאטיבית (palliative)
טיפול מקומי (בד"כ ניתוח) וטיפול סיסמי במשלבים בעלי יעילות כנגד מחלה גרורתית מיקרוסקופית.	ריפוי	מחלה נתיחה (resectable)
טיפול טרום-ניתוחי סיסטמי במשלבים בעלי שיעור תגובה גבוה במיוחד ובהמשך טיפול מקומי (בד"כ ניתוח).	נתיחות	מחלה גבולית לניתוח (borderline resectable)

הקבוצה האחרונה, **קבוצת החולים עם מחלה גבולית לניתוח, היא הקטנה ביותר (אחוזים בודדים).** בחולים אלה הפיזור אמנם מוגבל לאיברים המאפשרים כריתה גרורות, אך היקף המחלה או מיקומה (למשל גרורה המערבת את עורקי הכבד) מציבים סימן שאלה לגבי היכולת לבצע כריתה מלאה של כל הגרורות, עם שוליים נקיים (R0 resection). בקבוצה זו מטרת הטיפול העיקרית היא נתיחות, ומטרות משניות הן ריפוי והפוגה ממושכת. בחולים אלה נשתמש בטיפול סיסטמי טרום-ניתוחי (neoadjuvant)



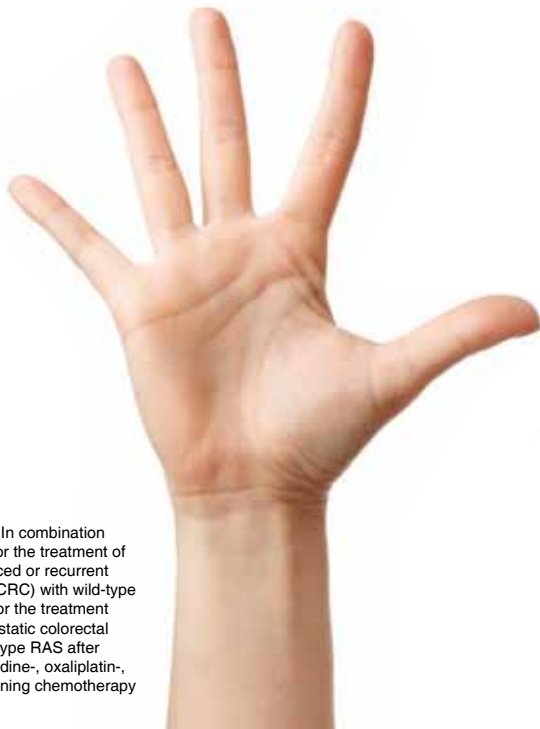
אמצעי הטיפול העומדים לרשותנו, מקומיים וסיסטמיים, יביאו לתוצאות הטיפוליות המיטביות, קרי השגה מרבית של כלל מטרות הטיפול, הן ביחס ליעילותו והן ביחס לרעילותו. דבר זה יביא תועלת לחולים במצבים קליניים שונים, אם בהגדלת שיעורי הריפוי שלהם, ואם בהגדלת סיכוייהם להפוגה ארוכה וממושכת ושימור איכות חיים בחולים לא נתיחים.

כולל ההבדלים בין המצבים הקליניים השונים, מסוכמת בטבלה מס' 1. כפי שניתן לראות, הן מטרות הטיפול והן הגישה הטיפולית עצמה, שונות מאוד במצבים הקליניים השונים.

לסיכום, הטיפול בסרטן מעי גס גרורתי תלוי קודם כל במצב הקליני הייחודי, הגורם את מטרותיו. הגדרה מדויקת של המצב הקליני, ובעקבותיה שימוש מותאם במגוון

הטיפול הסיסטמי. טיפולים ממוקמים של מוקדים גרורתיים כוללים כריתה כירורגית, צריבה, הקפאה או אידוי באמצעות מכשירים שונים, אמבוליזציה של עורקים מזינים, וטיפול קרינתי פנימי או חיצוני. חשוב לציין, שנעשה שימוש בכל אחד מהאמצעים הלא ניתוחיים גם במחלה נתיחה, כתוספת או במקום הכריתה הכירורגית. הגישה הטיפולית לסרטן מעי גס גרורתי,

## מאפייני וקטיביקס



פעם בשבועיים, IV 6 mg/kg



100% אבזון אנשי



אינו דורש הכנה (פרהמדיקציה)<sup>2</sup>



משך העירוי 30-60 דקות



(העירוי הראשון אורך 60 דקות)

לא אמת העמסה



אינו דורש השגחה לאחר העירוי



**Vectibix is indicated:** In combination with chemotherapy for the treatment of unresectable, advanced or recurrent colorectal cancer (mCRC) with wild-type RAS. Monotherapy for the treatment of patients with metastatic colorectal carcinoma with wild-type RAS after failure of fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, and irinotecan-containing chemotherapy regimens.

**Special warnings:** Dermatologic related reactions, a pharmacologic effect observed with epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors, are experienced with nearly all patients (approximately 90%) treated with Vectibix (see section 4.8), the majority are mild to moderate in nature. Progressively decreasing serum magnesium levels leading to severe (grade 4) hypomagnesaemia have been observed in some patients. Patients should be periodically monitored for hypomagnesaemia and accompanying hypocalcaemia prior to initiating Vectibix treatment, and periodically thereafter for up to 8 weeks after the completion of treatment (see section 4.8). Magnesium repletion is recommended, as appropriate.

For full details please refer to the PI as approved by the IL MoH.

References: 1. Vectibix prescribing information 2. Price et al; Lancet oncology: volume 14, no. 6, p569-579, May 2014

Manufactures by Amgen Europe B.V., Breda, The Netherlands.  
License holder: Amgen Europe B.V., Israel Branch  
Distributed in Israel by: Medison Pharma Ltd.

**MEDISON**  
Delivering Innovative Healthcare

**Vectibix**<sup>®</sup> | TARGETED PERSONALISED MEDICINE.  
panitumumab

**AMGEN**<sup>®</sup>