



# הגישה הטיפולית לסרטן מעי גס ממוקם

פרופ' ברוך ברנר

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

אלה יורדים לכ-80% כשקיימת חדירה מעבר לשריר (שלב 2), ולכ-50% אם הגידול שלח גרורות לבלוטות הלימפה האזוריות (שלב 3). סוג הניתוח נקבע לפי מספר גורמים: מיקום הגידול, גילו ומצבו הכללי של החולה (שיכולים להוביל לפשרה טיפולית בדמות צמצום היקף הניתוח), התנאים הקליניים (חסימה או התנקבות יכולים להכריע בדבר ניתוח חירום לעומת ניתוח שגרתי) וקיומו של רקע גנטי משמעותי, כגון תסמונת (Familial Adenomatous Polyposis) FAP ו-HNPCC (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer). שיכולים להוביל להגדלת היקף הניתוח ואשר יתוארו בפרקים ייעודיים.

**בגידולים מתקדמים, בייחוד כאלה אשר שלחו גרורות לבלוטות הלימפה הסמוכות, מקובל להוסיף טיפול אונקולוגי משלים, שנועד לשפר את סיכויי ההחלמה.** טיפול זה ניתן לפני או אחרי הניתוח, עם או בלי קרינה, בהתאם למיקום הגידול. בסרטן המעי הגס עצמו (כל המעי עד לשליש המקורב של החלחולת), הטיפול המשלים מתבסס על כימותרפיה אדג'ובננטית (adjuvant), דהיינו שניתנת לאחר הניתוח. טיפול זה ניתן באופן שגרתי לחולים עם גידול בשלב 3 עם מעורבות בלוטות לימפה אזוריות כבר משנת 1990, עת נמצא שמתן טיפול כימי מקטין משמעותית את הסיכון להישנות המחלה ומגדיל משמעותית את סיכויי ההחלמה.

לעומת שלב 3, שבו הטיפול ניתן לכל חולה שיכול לעמוד בטיפול משלים על סוגיו השונים, בשלב 2, בו יש חדירה של הגידול עד לגבול או המעבר לדופן המעי (T3-T4), ההחלטה על מתן או אי-מתן טיפול כימי

**בשלב המחלה.** שלב המחלה נקבע הן באופן קליני (clinical staging) על ידי אמצעי דימות שונים לפני הניתוח, והן באופן פתולוגי (pathological staging) באמצעות בדיקה מדוקדקת של התכשיר הניתוחי לאחר הניתוח. שלב המחלה קובע את מידת חדירתו של הגידול את דופן המעי (T stage), ואם יש או אין עדות לגרורות בבלוטות הלימפה האזוריות (N stage) או לגרורות מרוחקות (M stage). כפי שיפורט בפרק הייעודי, אמצעי הדימות משתנים אף הם לפי מיקום הגידול. יודגש כאן רק שלעומת גידולי המעי הגס, גידולי החלחולת נמצאים בסיכון גבוה יותר לפיזור מרוחק, ולכן השימוש ב-PET-CT נפוץ בהם יותר, וחשוב מאוד לקבוע בגידולים אלה באופן מדויק הן את גובה הגידול מפי הטבעת והן את עומק החדירה ומעורבות הבלוטות טרם ההחלטה הטיפולית.

**הטיפול העיקרי והיעיל ביותר בסרטן מעי גס ממוקם הוא ניתוח.** בניתוח, עליו יורחב בפרק הייעודי, נכרתים חלק המעי שבו נמצא הגידול, כלי הדם שמזינים אותו ובלוטות הלימפה שמנקזות אותו. בגידולים מוקדמים מאוד עם מאפיינים פרוגנוסטיים טובים, כריתה אנדוסקופית באמצעות קולונוסקופ או רקטוסקופ יכולה להחליף ניתוח רדיקלי. הטיפול הניתוחי ניתן לבד או בשילוב עם טיפול בקרינה וכימותרפיה, ומותנה במיקום הגידול ובשלב המחלה. ככל ששלב המחלה מתקדם יותר, כך גדל הסיכון שהמחלה תחזור לאחר הניתוח. לדוגמה, כשהגידול לא חדר עדיין מעבר לשכבת השריר של הדופן (שלב 1), סיכויי הריפוי אחרי ניתוח לבד הם מעל 90%. לעומת זאת, סיכויים

הטיפול בסרטן מעי גס ממוקם, שהתפתח מאוד בתקופה האחרונה, מציב אתגרים רבים. מצד אחד מדובר במצב בר-ריפוי, בו הטיפולים יעילים למדי והפרוגנוזה הכללית טובה יחסית, ומצד שני השגת תוצאות מיטביות דורשת מודעות לדקויות המייחדות מצבים קליניים שונים ומבדילות בין גישות טיפוליות שונות. פרק זה יעסוק בהדגשת העקרונות המנחים של הטיפול והבחנה בין גישות שונות למצבים שונים, מבלי להיכנס לפרטים על אודות אופן האבחון, קביעת שלב המחלה והמעקב, או מרכיבי הטיפול השונים (ניתוח, טיפול בקרינה או טיפול כימי), שיפורטו בפרקים ייעודיים.

לפני ההתעמקות בגישה הטיפולית לסרטן מעי ממוקם, חשוב לזכור מספר דברים. ראשית, **סרטן מעי גס ממוקם נחלק למספר שלבי מחלה**, אשר נקבעים טרם החלטה על הגישה הטיפולית (staging). כמו במרבית הממאיריות האחרות, יש קשר ברור בין שלב המחלה למורכבות הטיפול ותוצאותיו. שנית, כ-75% מגידולי המעי הגס ממוקמים במעי הגס עצמו וכ-25% בחלחולת (רקטום), ומיקום הגידול משפיע מאוד על הגישה הטיפולית. לצרכים טיפוליים, גידולי החלחולת מוגדרים ככאלה הממוקמים בשני שלישים הרחיקניים (distal) יותר של החלחולת, בגובה עד 12 ס"מ מפי הטבעת ברקטוסקופיה קשיחה טרם-טיפולית או מתחת לקפל של קרום הצפק (peritoneal reflexion) בזמן הניתוח. לבסוף, ההחלטה על הגישה הטיפולית תלויה בהרבה גורמים שאינם קשורים ישירות לגידול אלא לחולה (patient-related) - גילו, מצבו הכללי, רקע בריאותי וגנטי, וכמובן העדפותיו.

כאמור, **הגישה הטיפולית תלויה קודם כל**



**טבלה מס' 1: הגישה הטיפולית לסרטן מעי גס ממוקם, לפי מיקום ושלבים**

שלב	סרטן המעי	סרטן החלחולת
1	ניתוח	ניתוח
2	ניתוח +/- טיפול כימי משלים	טיפול כימי-קרינתי טרום-ניתוחי (או טיפול קרינתי מקוצר) +/- טיפול כימי משלים
3	ניתוח + טיפול כימי משלים	טיפול כימי-קרינתי טרום-ניתוחי (או טיפול קרינתי קצר) +/- טיפול כימי משלים

משלים מורכבת בהרבה, בעיקר בגלל התועלת הקטנה יותר הכרוכה בטיפול, והוויכוח רב-השנים בקרב המומחים על מידת התועלת ואף על עצם קיומה. עקב כך, במשך שנים רבות ההחלטה על מתן טיפול כימי משלים לחולים עם גידול בשלב 2 הייתה תלויה בקיומם או בהיעדרם של גורמי סיכון שונים, כגון גידול שחדר לאיבר סמוך (T4), חסימה או פרפורציה, חדירה לכלי דם או בלוטות לימפה (lymph or venous vascular invasion), ביטוי מוגבר של סמן גידולי (CEA), גיל צעיר במיוחד, רצון החולה, ובעיקר השקפת עולמו של האונקולוג המטפל. עם זאת, למרות הוויכוח בנושא, הייתה תמימות דעים שחולה שמציג רמת סיכון גבוהה יחסית ושמצבו הכללי מאפשר זאת, יקבל טיפול כימי משלים, לעיתים אף במשלבים אגרסיביים יותר המקובלים לטיפול בשלב 3. בשנים האחרונות נכנסו לשימוש בדיקות מיוחדות של הגידול, דוגמת אי-יציבות גנומית (microsatellite instability - MSI) הנבדקת באופן מולקולרי והמקבילה שלה באימונוהיסטוכימיה (mismatch repair deficiency - MMRd), או בדיקת פרופיל הביטוי של גנים מסוימים (Colon Oncotype Dx). בדיקות אלה מאפשרות להעריך באופן מדויק יותר את הסיכון לחזרת המחלה, ומכאן גם את נחיצות הטיפול המשלים, והפכו את ההחלטה על נתינתו למושכלת יותר. כאמור, גידולי החלחולת מוגדרים כגידולים הממוקמים בשני שלישים הרחיקניים יותר של החלחולת. קיימים מספר הבדלים עקרוניים בגישה הטיפולית בין גידולים הממוקמים במעי הגס עצמו לגידולים הממוקמים בחלחולת. ההבדל העיקרי קשור בעובדה שבגידולי החלחולת מקובל לטפל גם באמצעות טיפול קרינתי, לרוב בשילוב עם כימותרפיה, לפני או אחרי

עשויה לאפשר הימנעות כלל מניתוח רדיקלי פוגעני (mutilating). לבסוף, בניגוד לגידולי המעי, בהם טיפול כימי אדג'ובנטי, לאחר הניתוח, מהווה חלק סטנדרטי של הטיפול בשלב 3 ובמקרים רבים בשלב 2, בגידולי החלחולת ההתוויה לטיפול כימי אדג'ובנטי לאחר טיפול קרינתי (עם או בלי כימותרפיה) היא פחות מבוססת-ראיות.

הגישה הטיפולית לסרטן מעי גס ממוקם, לרבות ההבדלים בין גידולי המעי עצמו וגידולי החלחולת, מסוכמת בטבלה מס' 1. כפי שניתן לראות, הטיפול בשלב 1 הוא בעיקרו כירורגי בלבד. בשלב 2 ו-3 הטיפול בדרך כלל כולל גם כימותרפיה, בעיקר לאחר הניתוח, ובגידולי החלחולת ניתן גם טיפול קרינתי.

לסיכום, הטיפול בסרטן מעי גס ממוקם תלוי בעיקר במיקום הגידול הראשוני - אם הוא מעי הגס עצמו או בחלחולת - ובשלב המחלה. מידע מדויק ככל האפשר על מיקום והיקף המחלה ושימוש מתאים באמצעי הטיפול העומדים לרשותנו - כירורגיה, כימותרפיה וקרינה - יביאו לתוצאות הטיפוליות המיטביות, דהיינו לשיעורי ריפוי גבוהים ולתסמינים מינימליים ככל האפשר, לטווח הקצר והארון גם יחד.

**הניתוח.** הסיבה לכך נעוצה בעובדה שגידולים אלה, בעיקר מעצם מיקומם באגן הקטן המגביר את המורכבות הרבה של התהליך הניתוחי, כרוכים בסכנה רבה יותר ביחס למעי הגס להישנות מקומית לאחר כריתתם, ובכך שהטיפול הקרינתי נמצא כמפחית משמעותית - בכמצחית - את הסיכון כך. כפי שיוסבר בהרחבה בפרק הייעודי, יש העדפה ברורה למתן טיפול קרינתי כבר לפני הניתוח, כטיפול נאו-אדג'ובנטי (neoadjuvant), וכן שניתן כנראה להחליף את הטיפול הכימי-קרינתי הטרם-ניתוחי הסטנדרטי בטיפול קרינתי טרום-ניתוחי קצר בלי כימותרפיה מקבילה.

הבדל אחר קשור לעובדה שבניגוד לגידולי המעי הגס, שם ניתן לעיתים לבסס את הטיפול בשלב 2 על ניתוח בלבד ללא טיפול משלים, בגידולי החלחולת, טיפול כימי-קרינתי מהווה חלק שגרתי מתוכנית הטיפול בשלב 2. יתרה מכך, בניגוד לגידולי המעי, בהם אין כל התוויה לטיפול לא-ניתוחי בגידולים מוקדמים בשלב 1, בגידולי החלחולת ניתן לשקול הוספת טיפול כימי-קרינתי טרום-ניתוחי גם לגידולים כאלה, בייחוד בגידולים רחיקניים, בהם הקטנה של הגידול עשויה לאפשר ניתוח משמר סוגר, והיעלמותו לאחר טיפול זה אף