



המרכז הרפואי
הלל יפה

מסגף לנקולטה לרפואה ע"ש רפפורט
המבנין ח'יפה



המרכז הרפואי הלל יפה המגזין הרפואי

גליון מיוחד בנושא אונקולוגיה

עמ' 4»

טיפול ביוֹלוגיים

העידון החדש בטיפול במחלה הממאירה

עמ' 10»

סרטן שחלות אפיתליאלי:

תחלואה גנטיקה וטיפולים מכוונים

עמ' 26»

הכר את המומחה

מחלקת עיניים

No. 5
יוני 2015

5



Page

מאמרים ומחקרים

טיפולים ביולוגיים: העידן החדש בטיפול במחלה הממאירה

מאת: ד"ר יקטרינה שולמן, מנהלת היחידה לאונקולוגיה

סרטן שחלות אפיתליאלי תחלואה, גנטיקה וטיפולים מכוונים

מאת: ד"ר אילן ברוכים, מנהל הגינקולוגיה והיחידה לגינקולוגיה אונקולוגית, מחלקת נשים ויולדות

ממוגרפיה - בעד ונגד:

האם יש להמליץ על בדיקת ממוגרפיה? מאיזה גיל ובאיזו תדירות?

מאת: ד"ר איתמר אשכנזי, סגן מנהל מחלקה כירורגית ב'

פלזמה פארזיס

על עקרונות שיטת הפלזמה-פארזיס, מנגנונה והאינדיקציות לטיפול

מאת: ד"ר לאה ארזוב, מנהלת שרותי בנק הדם

תופעות קרדיאליות של תרופות כימותרפיות

מאת: פרופ' אברהם שוטן, מנהל מכון הלב

כנסים וימי עיון

סקירה מסכמת: יום המחקר של המרכז הרפואי הלל יפה 2014

מאת: פרופ' אברהם שוטן, מנהל מכון הלב ויו"ר יום המחקר

מרפאות, שירותים ומכונים

היחידה לגינקו-אונקולוגיה | מרפאת עיניים לילדים
מרפאת ייעוץ לילדים בתחום המחלות הזיהומיות | השירות לאלרגיה ולאימונולוגיה

הכר את המומחה

מחלקת עיניים

דבר המערכת

קוראים נכבדים,

הגיליון הנוכחי מוקדש בעיקר לתחום האונקולוגיה. כ-40% מהאוכלוסייה יחלו במהלך חייהם במחלת הסרטן וכמחציתם יבריא. עיקר ההתקדמות במהלך 10 השנים האחרונות הוא בתחום הטיפול התרופתי. מאז 2005 אישר ה-FDA האמריקאי 60 תרופות חדשות בעלות פעילות מוכחת כנגד המחלה, מחציתן אושרו במהלך 2012-2014. במקביל, הורחבו ההתוויות של כ-75 תרופות לכיסוי מחלות ממאירות נוספות. קבוצות חדשות של תרופות, המבוססות על הבנה עמוקה יותר של הביולוגיה של מחלת הסרטן, מופיעות מדי שנה על המדף. תרופות אלו מכוונות כנגד פעילות מולקולות ספציפיות בתא הסרטני אשר אחראיות על הישרדות התא, גדילתו וכן על התפשטות המחלה. בגיליון זה, מסכמת ד"ר יקטרינה שולמן במאמרה מהם הטיפולים העיקריים בתחום התרופות הביולוגיות אשר הפכו כבר לנחלת הטיפול ברובות חולים במהלך השנים האחרונות.

אך ההתקדמות בטיפול איננה רק בתחום התרופות הביולוגיות. אנו עדים בשנתיים האחרונות לפריצת דרך חדשה בטיפול האימונותרפי במלנומה ובגידולי ריאה. טיפולים אימונותרפיים מבוססים על לימוד הגנום של מחלת הסרטן. מיפויים של הגנום כבר קיימים במספר גידולים ממאירים, דבר המאפשר זיהוי רגישות לטיפול ספציפי בחולה ספציפי. זה הוא הבסיס לטיפול הפרטני אליו שואפת האונקולוגיה בשנים האחרונות.

מה היא, אם כן, ההתקדמות בטיפול הצפויה בעתיד? אם עד היום פיתוח הטיפול התבסס על השינויים בביטוי רצפטורים ומוטציות גנטיות, הרי שהשלב הבא (שכבר החל), הוא לימוד השינויים האפיגנטיים והשפעתם על התפתחות מחלת הסרטן. שינויים אלו עשויים לאפיין אף הם מי יגיב לטיפול מסוים ומי לא. כמו כן, היום כבר ישנן תרופות אונקולוגיות בפיתוח המכוונות כנגד ביטויים אפיגנטיים.

העשור האחרון אופיין גם בהתקדמות בטיפול המונע. למכלול החיסונים הוסף החיסון כנגד נגיף הפפילומה. מוערך כי החיסונים כנגד נגיף הפפילומה יפחיתו את הסיכון להתפתחות סרטן צוואר הרחם בכ-70% אך גם יפחיתו את הסיכון להתפתחות סרטנים אחרים הקשורים לפפילומה כגון גידולי ראש צוואר ופי הטבעת. מחקרים גדולים על שימוש ב-PSA כבדיקת סקר ובדיקה מחודשת של הנתונים לגבי ממוגרפיה עיצבו מחדש את ההמלצות לגבי בדיקות סקר לסרטן הערמונית וסרטן השד.

הטיפול האונקולוגי הולך והופך מורכב יותר עם ריבוי אפשרויות הטיפול. הטיפול במחלת הסרטן מזמן כבר איננו טיפול בנחלתו הבלעדית של בעל מקצוע אחד. הטיפול המיטבי הוא מולטידיסציפלינרי. בגיליון הנוכחי מתאר ד"ר אילן ברוכים את הטיפול המשולב בחולות עם סרטן השחלה. כאמור, ד"ר יקטרינה שולמן מסכמת את הטיפולים הביולוגיים החדשים באונקולוגיה. כתב מילים אלו מציג מאמר דעה באשר המידע שיש למסור לאישה לגבי תועלת הממוגרפיה; פרופ' אבי שוטן מסכם את תופעות הלוואי הקרדיאליות של תרופות אונקולוגיות; אני מקווה שתמצאו את המאמרים מלמדים. אנו, צוות בית החולים נשמח לעמוד לעזרתכם ולענות על שאלות אשר ייתכן ויעלו מקריאת הגיליון.

שלכם,

ד"ר איתמר אשכנזי

סגן מנהל מחלקה כירורגית ב'

עורך משנה

No. 5
יוני 2015

עורך מדעי:

ד"ר מוני ליטמנוביץ

מנהל היחידה לטיפול נמרץ כללי

עורכי משנה:

פרופ' אברהם שוטן, מנהל מכון הלב

ד"ר איתמר אשכנזי, פרופ' משנה קליני, סגן מנהל מחלקה כירורגית ב'

הפקה וריכוז מערכת: דפנה נבו - דוברת

צילום הכר את המומחה: דפנה נבו - דוברת

עריכה גרפית וקונספט:

ירקוני פרסום ויעוץ בשיווק

תגובות, פניות והצעות למערכת

ניתן לשלוח בדוא"ל:

litmanovitch@hy.health.gov.il

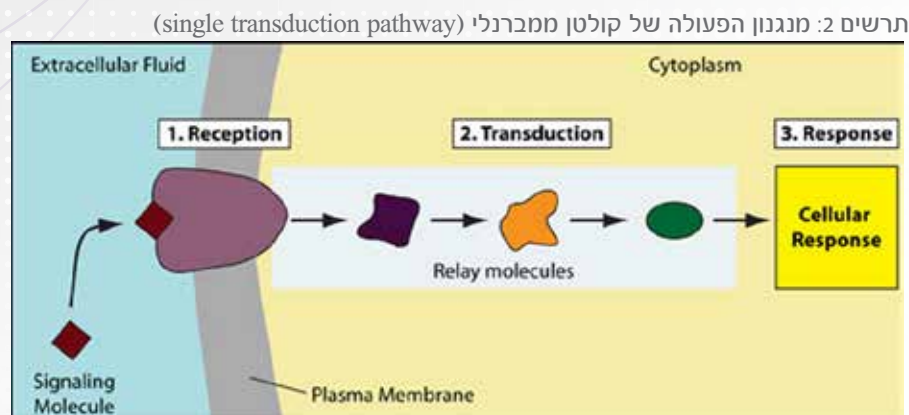
new. במסגרת מחקר "CLEOPATRA" pertuzumab נבדק בשילוב עם trastuzumab וכימותרפיה. התוצאות פורצות הדרך בטיפול של נשים עם סרטן שד גרורתי. נשים אשר קבלו את הטיפול הניסיוני הראו שכן חיו במומצע 56.5 חודשים לעומת 40.8 חודשים עם הטיפול הסטנדרטי (HR=0.68, p=0.001) [4].

לאור הממצאים, הטיפול הביולוגי המשולב (trastuzumab/pertuzumab) בתוספת לכימותרפיה הינו הטיפול המומלץ לכל אישה החולה בסרטן שד גרורתי שהינו חיובי ל-HER2.

בחולות עם סרטן שד ללא מחלה גרורתית, הטיפול המשולב נמצא יעיל מאוד בהקטנת הגידול הראשוני בשד לפני ניתוח. הקטנת הגידול תאפשר כריתת שד שמרנית (breast conserving therapy) משמרת שד במספר גבוה יותר של חולות.

T-DM1 (Kadcyla) הינה תרופה משולבת של trastuzumab והתרופה הציטוטוקסית emtansine בתוך מולקולה ביולוגית אחת. התרופה יעילה בטיפול של ממאירות שד חיובית ל-HER2/new בשלב גרורתי. במחקר אחרי כישלון של trastuzumab. במחקר פרוספקטיבי מבוקר "EMILIA" נמצא כי מתן T-DM1 שיפר את ההישרדות הכללית (HR=0.68 p=0.0006) לעומת טיפול סטנדרטי המשלב capecitabine ו-lapatinib [5].

Lapatinib (Tykerb) הנה מולקולה קטנה מעכבת טירוזין קינאז (TKI) הפועלת בחלק הפנימי של הקולטן HER2/new של תאי סרטן שד. עוצמת פעילות התרופה נמוכה יחסית ל-trastuzumab ו-T-DM1. עם זאת, בשילוב עם כימותרפיה capecitabine (Xeloda), זו אפשרות טיפולית נוספת



התרשים מתוך: Larry H. Bernstein et al, "Signaling transduction tutorial", <http://pharmaceuticalintelligence.com/8-10-2014/Signaling-transduction-tutorial>

של מחלה גרורתית במספר מחקרים [1,2]. סיכום ממצאים מ-7 מחקרים עם 1497 חולות הראה הטבה בשעור ההישרדות (HR=0.61, p=0.0001) עם תוספת trastuzumab לקו הראשון של כימותרפיה [2].

במטופלות ללא מחלה גרורתית, trastuzumab הוכח כיעיל במניעת הישנות סרטן השד ועליה בשיעורי ההישרדות מהמחלה. איסוף ואנליזה של נתוני מחקרים מבוקרים עם מעל 11,990 חולות שקיבלו את הטיפול במסגרת תכנית לטיפול משלים מציגים הארכה מובהקת של משך הזמן עד להישנות המחלה - (disease free survival =DFS) HR=0.60 p=0.0001 והישרדות כללית HR=0.66 p=0.0001 [3].

trastuzumab משפר את התוצאות של הכימותרפיה במתן משולב אך לתרופה יש גם פעילות עצמאית גבוהה בטיפול כתרופה בודדת.

pertuzumab (Perjeta) הנו נוגדן נוסף, חד-שבטי, המעכב את הקולטן HER2/

להיות חלק אינטגרלי בטיפול של ממאירויות מסוגים שונים: גידולי שד, ריאה, כליות, מעי גס, שחלה, גידולי ראש-צוואר, מוח ואחרים. בחלק מהממאירויות, הטיפולים הביולוגיים הפכו את הקערה על פיה בכך שהגבירו את יעילות הטיפול האונקולוגי עד כדי לעיתים, ריפוי של המחלה.

סרטן השד (breast cancer) חיובי ל-HER2/new

כ-25% של גידולי שד ממאירים נצבעים לצביעת HER2/new המצביעה על ריכוז גבוה של הקולטן HER2 (epithelial growth factor receptor type 2) על פני התאים. עם הפעלתו, קולטן HER2/new מגביר את פעילות התאים הממאירים דבר הגורם להתפתחות מהירה יותר ואלימה יותר של הגידול (תרשים 3).

ניתן לחסום ולנטרל את פעילות HER2/new על ידי הטיפול הביולוגי trastuzumab (Herceptin) שהוא נוגדן חד-שבטי. נמצא כי ל-trastuzumab יעילות גבוהה בטיפול

הקשר הוא תמיד לטובת הגידול הממאיר. במהלך התפתחותו הגידול נזקק לאספקת חומרים חיוניים כגון: חמצן, חלבון, סוכר ועוד, כאשר על מנת להשיג חומרים אלו הגידול תלוי בהתפתחות רשת כלי הדם בסביבתו. הליך יצירת רשת כלי הדם נקבע על ידי הממאירות עצמה: התאים הסרטניים מייצרים גורמי צמיחת כלי דם (VEGF-vascular endothelial growth factor) ומפרישים אותם דרך קרום התא לסביבה. גורמי הצמיחה נקשרים לתאי האנדוטל בכלי הדם הקיימים מסביב לגידול וגורמים לכניית רשת כלי דם חדשה באזור (תרשים 1).

איך עובד הקשר בין התא הממאיר לסביבת הגידול?

הקשר בין תאי סרטן לסביבתם מתקיים דרך מערכת קולטנים ספציפיים בקרום התא הממאיר (trans-membrane receptors). מרבית הקולטנים הינם מקבוצת tyrosine kinase. גורמי הצמיחה המתחברים לחלק חיצוני של הקולטן מפעילים מנגנונים שונים בתא הסרטני הקשורים לפעילות התא, חלוקת התא ובהישרדות של התא הגידולי (תרשים 2).

כיצד טיפול ביולוגי יכול להשפיע על התהליך הממאיר?

הטיפול הביולוגי פוגע בהפעלה של החלבונים התוך תאיים על ידי קולטנים ועל ידי חסימת אחד מהשלבים הבאים:

- חסימת החלק החיצוני של הקולטן.
- חסימת חלק תוך תאי של קולטן.
- חסימת הליך הפיכת החלבונים התוך תאיים לפעילים. נמצאות בשימוש שתי קבוצות תרופות ביולוגיות:
- נוגדנים חד-שבטיים (monoclonal antibodies).
- מולקולות קטנות מעכבות טירוזין קינאז (small molecules, tyrosine-kinase inhibitors=TKI)

בעשור האחרון, הטיפולים הביולוגיים הפכו

הקשר הוא תמיד לטובת הגידול הממאיר. במהלך התפתחותו הגידול נזקק לאספקת חומרים חיוניים כגון: חמצן, חלבון, סוכר ועוד, כאשר על מנת להשיג חומרים אלו הגידול תלוי בהתפתחות רשת כלי הדם בסביבתו. הליך יצירת רשת כלי הדם נקבע על ידי הממאירות עצמה: התאים הסרטניים מייצרים גורמי צמיחת כלי דם (VEGF-vascular endothelial growth factor) ומפרישים אותם דרך קרום התא לסביבה. גורמי הצמיחה נקשרים לתאי האנדוטל בכלי הדם הקיימים מסביב לגידול וגורמים לכניית רשת כלי דם חדשה באזור (תרשים 1).

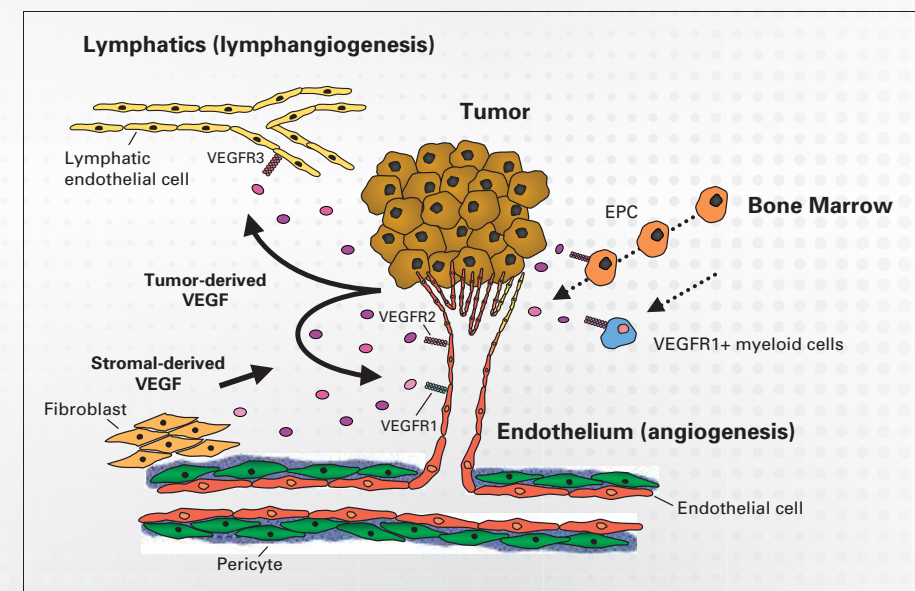
גורמי הצמיחה חשובים גם לפעילות של התאים הממאירים עצמם. בעיקר, חשוב גורם הצמיחה האפיטליאלי EGF-epithelial

במהלך שני העשורים האחרונים אנו עדים להתפתחות מהירה של סוג חדש של תרופות בטיפול הסרטן שאינן מבוססות על מנגנונים דומים לאילו של כימותרפיה. מעבר להרחבת מאגר התרופות בחולי סרטן, קידומן של תרופות אלו הכניס את האונקולוגיה לעידן חדש של הטיפול הפרטני. מטרת המאמר לסקור את עיקרי החידושים בתחום זה.

על מה מבוסס הרעיון של טיפול ביולוגי?

לתא הסרטני הבודד קשה לשרוד בגופו של האדם. במהלך התפתחותו, הגידול זקוק ליצירת קשר עם התאים הבריאים בסביבתו בפרט, ולמערכות הגוף בכלל.

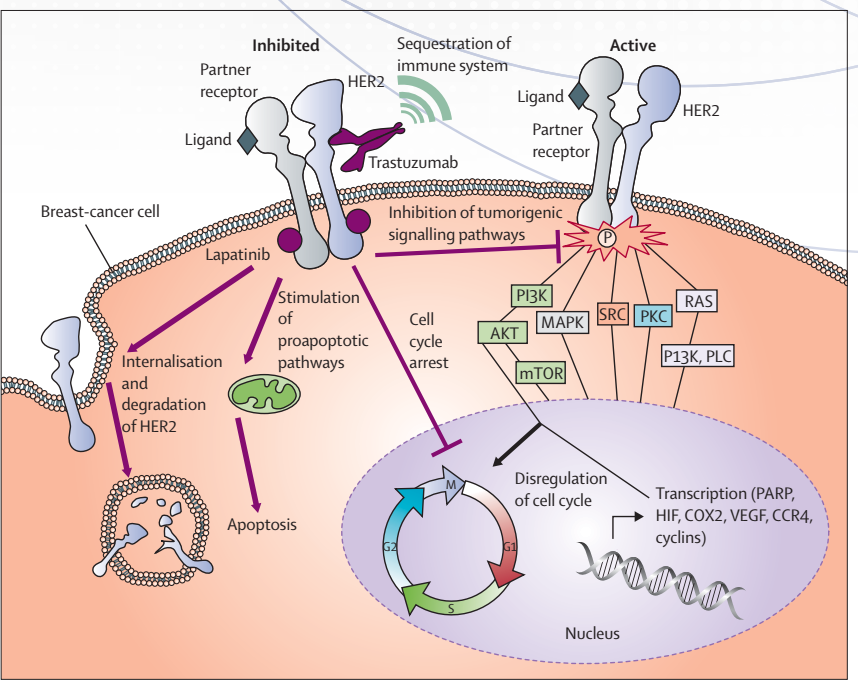
תרשים 1: מנגנון התפתחות כלי דם באזור הגידול



**התרשים מתוך: Daniel J. Hicklin etc., J Clin Oncol 23 :1011-1027

המשך כתבה: טיפולים ביולוגיים: העידן החדש בטיפול במחלה הממאירה

תרשים 3: מנגנון הפעולה של הטיפולים הביולוגיים בסרטן שד עם ביטוי יתר של קולטני HER2 (single transduction pathway)



**התרשים מתוך: Kellie L Jones Etc.,Lancet Oncol 2009: 1179-87

סרטן ריאות מסוג תאים לא קטנים (non-small cell lung cancer)

טיפול ביולוגי בהתאמה אישית - הטיפולים הביולוגיים השונים הפכו את הטיפול בחולים עם גידולי ריאה מסוג תאים לא קטנים (NSCLC adenocarcinoma) לטיפולים בהתאמה אישית. להבדיל מסרטן שד, שם מתן הטיפול תלוי בנוכחות קולטן בממברנת התא, הרי שבגידולי ריאה מסוג תאים לא קטנים יש צורך בבדיקת הריקמה הגידולית

לנוכחות מוטציות בחומר הגנטי (DNA) של הגידול.

מוטציה בגן EGFR (epithelial growth factor receptor) של קולטן הממברנלי (EGFR) ותומכת בהישרדות תאי סרטן והתקדמות הממאירות בגוף. מוטציה של EGFR שכיחה בכ-10% מחולי NSCLC/adenocarcinoma בעולם המערבי ובכ-50% מהחולים במדינות של מזרח אסיה. שכיחות המוטציה גבוהה יותר יחסית בנשים לא מעשנות ובגידולים שאינם מפרישים מוצין (non mucinous).

מספר תרופות ביולוגיות מקבוצת מולקולות קטנות מעכבות טירוזין קינאז (TKI) מצליחות לנטרל את ההשפעה השלילית של המוטציה ב-EGFR. ברשימת התרופות: gefitinib (Iressa), erlotinib (Tarceva), afatinib (Giotrif).

במחקר פרוספקטיבי מבוקר בוצעה השוואה בין טיפול ביולוגי afatinib וטיפול כימותרפי מקובל cisplatin/pemetrexed ב-NSCLC / EGFR mutation בחולים עם NSCLC / EGFR mutation. במסגרת טיפול קו ראשון במחלה גרורתית. תוצאות המחקר הראו יתרון מובהק לטיפול הביולוגי עם הארכת הזמן עד להתקדמות המחלה (PFS) בהשוואה לטיפול כימותרפי המחלה. [6] HR=0.58 p=0.001

מטה-אנליזה על 1,821 חולים עם מוטציה EGFR אשר קיבלו טיפול באחד מהתרופות הביולוגיות המתאימות (gefitinib או erlotinib או afatinib) הראתה יתרון מובהק בהישרדות כעבור שנה בהשוואה לקבוצה אשר קיבלה טיפולי כימותרפיה בלבד (כ-43% לעומת כ-10%) [7].

מוטציה בגן ALK (anaplastic lymphoma kinase) ניתנת לנטרול על ידי תרופה ביולוגית בשם crizotinib (Xalkory). כבר במחקר קליני פזה ראשונה נמצאה יעילות גבוהה לטיפול בקרב חולים עם סרטן ריאה

NSCLC מחלה גרורתית חיובית למוטציה ALK (נדיר שמחקרים בפזה ראשונה יראו הבדל משמעותי בפרוגנוזה). חולים אשר קיבלו את הטיפול הראו הישרדות לאחר שנה (1-year survival) של 74% והישרדות אחרי שנתיים של 54%, לעומת 12% עם כימותרפיה בלבד. במחקר אחר, פרוספקטיבי, מבוקר, crizotinib לעומת כימותרפיה, הראה עליה בשיעורי התגובה לטובת התרופה הביולוגית (74% לעומת 54%) והארכת זמן עד להתקדמות המחלה (10.9 חודשים לעומת 7.0 חודשים) [8,9].

בתחילת שנת 2015 אושרה על ידי ה-FDA תרופה ביולוגית נוספת Zykadia (ceritinib) הפעילה בגידולי NSCLC עם מוטציית AKL. בתאי הגידול גם במקרים של התקדמות המחלה בטיפול של crizotinib. גידולי NSCLC עם מוטציית AKL מהווים 3%-7% מכלל NSCLC-adenocarcinoma. בזכות התאמת הטיפול הביולוגי ניתן להעניק לקבוצת חולים נבחרת טיפול יעיל יותר ומוצלח.

מוטציה בגן ROS1 (proto-oncogene tyrosine-protein kinase) ל-crizotinib יש יכולת לנטרל פעילות גם של מוטציית ROS1. בתאי גידול NSCLC adenocarcinoma מתברר שגם לקבוצה קטנה זו ניתן להתאים טיפול ביולוגי יעיל מאוד. מוטציה בגן ROS1 נמצאת ב-1% עד 2% של גידולי NSCLC. בקבוצה של 50 חולים עם מוטציית ROS1 אשר קיבלו crizotinib (Xalkory) שיעורי התגובה היו 72%, כולל 3 חולים עם נסיגה מלאה של הגרורות. משך חציון הזמן עד להתקדמות המחלה (PFS) היה 19.2 חודשים. [10].

כיום, לכול חולה שלקה ב-NSCLC גרורתי מומלץ לבצע בדיקת מוטציה ולחולים המתאימים להתחיל בתרופות הביולוגיות כטיפול בחירה לפני מתן כימותרפיה.

סרטן המעי הגס והחלחולת (Colorectal carcinoma)

כיום, בטיפול של ממאירות המעי הגס הגרורתי קיימים טיפולים ביולוגים אשר פועלים בשני מנגנונים שונים:

1. תרופות לעיכוב התפתחות כלי דם באיזור הגידול (anti-angiogenesis drugs):

- נוגדנים חד-שבטיים מעכבי גורם צמיחה ווסקולרי (EGF-vascular endothelial growth factor) - bevacizumab (Avastin), aflibercept (Zaltrap, Eylea)

- מעכב טירוזין קינאז (TKI) - regorafenib (Stivarga)

2. נוגדנים חד-שבטיים חוסמים קולטן אפיטליאלי (EGFR - epithelial growth factor receptor) - cetuximab (Erbix), panitumumab (Vectibix).

bevacizumab (Avastin) הנו מעכב גורם צמיחה ווסקולרי (VEGF). פעילות של bevacizumab משנה את רשת כלי הדם באזור הגידול הממאיר. בשילוב עם כימותרפיה, התרופה גורמת להגברת יעילות הכימותרפיה ונסיגה של התהליך הגרורתי. בחמישה מחקרים מבוקרים בחולים עם סרטן המעי הגס הגרורתי נמצא יתרון מובהק למתן bevacizumab. בהשוואה לטיפול כימותרפי בלבד, השימוש בתרופה מעלה את שיעורי התגובה (RR=1.5 p=0.02), גורם להארכת זמן עד להתקדמות המחלה (HR=0.63 p=0.0004) ולהישרדות הכללית (HR=0.79 p=0.0005) [11].

כיוון שעדיין לא נמצא גורם ביולוגי המנבא את היעילות של הטיפול ב-bevacizumab לא ניתן מראש להגדיר סוגי גידול עם התאמה מיוחדת ורגישות גבוהה לטיפול.

מוטציה בגן RAS (rat sarcoma viral oncogene homolog) - כ-50% מגידולי

המעי הגס נושאים מוטציה בגן RAS. החלבון המקודד על ידי גן RAS הנמצא בקשר עם קולטן אפיטליאלי (EGFR) ומוטציה בו משנה את הפעילות של הקולטן. נמצא כי מוטציה ב-RAS גורמת לעמידות לטיפול בנוגדנים חד-שבטיים המעכבים את ה-EGFR. מנגד, בהעדר מוטציה בגן RAS (RAS wild type) קיימת יעילות גבוהה של נוגדני EGFR: cetuximab (Erbix) ו-panitumumab (Vectibix) ככול קווי הטיפול במחלה גרורתית. לתרופות אלו קיימת יעילות הן בשילוב עם כימותרפיה והן כטיפול בתרופה בודדת (single agent treatment).

בטיפול של גידולי מעי גס ללא מוטציה של RAS מתן cetuximab (Erbix) בשילוב עם כימותרפיה מעלה באופן מובהק שיעורי תגובה לטיפול, מאריך זמן עד להתקדמות המחלה הגרורתי ומשך ההישרדות בהשוואה למתן של כימותרפיה בלבד [12].

במהלך השנים האחרונות נבדקת יעילות מעכבי VEGF לעומת מעכבי EGFR בחולים עם סרטן המעי הגס ללא מוטציה של RAS (wild type RAS). התוצאות של שני המחקרים התפרסמו במהלך הכנס ESMO/ECCO 2014. במחקר FIRE-3 נמצא יתרון למתן cetuximab לעומת bevacizumab בהארכת משך הישרדות מובהק למתן bevacizumab. בהשוואה לטיפול כימותרפי בלבד, השימוש בתרופה מעלה את שיעורי התגובה (RR=1.5 p=0.02), גורם להארכת זמן עד להתקדמות המחלה (HR=0.63 p=0.0004) ומשך הישרדות הכללית (HR=0.79 p=0.0005) [13,14]. לעומת מחקר 5-fluorouracil-CALGB/SWOG80405 אחר, מחקר זה, לא הדגים תוצאות חד משמעיות, כך שלא ניתן אלא להמתין לסיום מחקרים נוספים ופרסום תוצאותיהם [15].

תרופה חדשה ששמה Regorafenib אף היא מעכבת את התפתחות כלי הדם באזור הגידול. Regorafenib נבדקה במחקר

פרוספקטיבי מבוקר אחרי כשלון טיפולי בכימותרפיות אחרות. נמצא כי לתרופה יתרון קל בהארכת ההישרדות הכללית לעומת טיפול תמיכתי (best supportive care=BSC), מ-6.4 חודשים ל-5.0 חודשים, HR=0.77 p=0.0052 [16]. Regorafenib מאפשרת לנו אופציה טיפולית נוספת למימוש לאחר כישלון טיפולים כימותרפיים וביולוגים אחרים.

מלנומה

מלנומה הנו גידול עור אלים מאוד, עמיד לטיפול כימותרפיה וקרינה. בשנים האחרונות אנו עדים להתפתחויות חדשות עם פיתוח תרופות ביולוגיות אשר מהוות פריצת דרך בטיפול במלנומה גרורתית. מוטציה בגן BRAF נמצאת בחומר הגנטי של 40 עד 45 אחוזים מהמלנומות. בעקבות המוטציה, תאי המלנומה מייצרים חלבון BRAF פגוע שהינו בעל פעילות ממאירה. הטיפול הביולוגי מנטרל את פעילות החלבון. 675 חולי מלנומה גרורתית נשאים מוטציית BRAF קיבלו באקראי טיפול ב-Vemurafenib (Zelboraf) - tyrosin kinase inhibitor (מעכב מוטציה החלבון הפגוע BRAF). תוצאות המחקר הראו שיפור ניכר בכל המדדים בקבוצת vemurafenib (חציון משך הישרדות כללית 13.6 חודשים ומשך זמן עד להתקדמות המחלה 6.9 חודשים) בהשוואה לטיפול כימותרפי סטנדרטי (9.7 חודשים ו-1.6 חודשים בהתאמה) [17].

מחקר נוסף בדק את יעילות הטיפול הביולוגי המשולב היכול לעכב מספר גורמים ביולוגים בגידול. שילוב dabrafenib (מעכב מוטציה BRAF) ו-trametinib (מעכב חלבון MEC) הראה יתרון בהישרדות שנתית ארוכה יותר (72% מול 65%) וזמן ארוך יותר עד

להתקדמות המחלה (11.4 מול 7.3 חודשים) לעומת טיפול עם vemurafenib בלבד [18]. **אימונותרפיה במלנומה גרורתית** - עדיין נשאלת השאלה: "למה מערכת החיסון של הגוף מאפשרת לתאי הסרטן לשרוד?" יתכן שקיבלנו את התשובה. על פני קרום של תאי סרטן ישנם סוגי קולטנים המסוגלים לזהות תאי לימפה, להתחבר אליהם ולחסום פעילותם.

ipilimumab (Yervoy) הנו נוגדן חד-שבטי חוסם cytotoxic T-lymphocyte-4 (CTLA-4) (associated antigen 4) המאפשר לתאי הלימפה (T-cells) לפעול כנגד תאי המלנומה. לתרופה יעילות גבוהה ויכולת לגרום לנסיגה משמעותית של מלנומה גרורתית ולהארכת הישרדות כללית של החולים. במעקב ארוך טווח (long term follow-up) כ-19% חולים עם מלנומה גרורתית שקיבלו ipilimumab שרדו במשך 5 שנים, חלקם ללא עדות להישנות המחלה בגופם [19,20].

pembrolizumab (Keytruda) הנו נוגדן חד-שבטי חוסם קולטן PD-L1 (programmed death-1 ligand) על פני תאי מלנומה, המאפשר חזרה לפעילות רגילה של לימפוציטים. במחקר KEYNOTE-002 חולים עם מלנומה גרורתית אחרי כישלון טיפול קודם במעכבי BRAF ו/או ipilimumab (קיבלו טיפול ב-pembrolizumab במינונים שונים (קבוצות מחקר) או טיפול כימותרפי בקבוצת הביקורת. התוצאות לאחר שישה חודשי מעקב הראו הארכה מובהקת של הישרדות ללא התקדמות המחלה (progression free survival) בחולים בקבוצת המחקר לעומת קבוצת הביקורת: 38%-34% לעומת 16%. חשוב לציין כי בחלק מהחולים אשר הגיבו לטיפול נמשכה התגובה למשך לחודשים

מרובים ואף שנים [21, 22].

לאור התוצאות המפתיעות במחקר זה, המוגדר כפאזה ראשונה (phase I trial), התרופה קיבלה אישור של FDA להתחלת שימוש קליני. במקביל ל-pembrolizumab, ישנה תרופה נוספת nivolumab (Opdivo) - נוגדן חד-שבטי חוסם קולטן PD-1 (על פני ממברנה של לימפוציטים), התרופה קיבלה אישור מה-FDA לטיפול במלנומה גרורתית לאור תוצאות של יעילות גבוהה כנגד המחלה.

לסיכום:

הטיפולים הביולוגים מהווים כיום חלק חשוב בטיפול האונקולוגי בממאירויות שונות. טיפולים ביולוגים משמשים בטיפול גידולי: שד, ריאה, ראש/צוואר, מוח, מעי גס, כליה, עור, רקמות רכות וכו'. הצלחת התרופות בחולים מסוימים מדגישה את השוני הרב בגידולים השייכים לקבוצת מקור אחת אשר אופיינו עד כה לרוב רק על פי המראה המורפולוגי שלהם (לדוגמה ממאירות ריאה - NSCLC). הטיפולים הביולוגים יעילים רק באותם אנשים אשר להם איפיון גנטי או חלבוני ספציפי. טיפולי אימונוטרפיה המחזירה את מערכת החיסון לפעילות תקינה הראו תוצאות מפתיעות ומנגנון פעולה ייחודי [23].

ביחידה האונקולוגית של "הלל יפה" מספר בלתי מבוטל של מטופלים מקבל טיפולים ביולוגיים לפי ההתוויות המתאימות. ללא ספק, יחד עם עליית המודעות והידע בקרב הצוות כמות זאת רק תלך ותגדל. קיימת חשיבות רבה להתייעצות עם רופאי היחידה לגבי הפניית חולים לבדיקות מולקולריות ואז יותר ויותר מטופלים הסובלים מסוגי סרטן שונים יוכלו לקבל את הטיפול המירבי.

References

- Slamon DJ et al. N Eng J Med. 2001; 344:783-92.
- Balduzzi S et al. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jun 12; 6.
- Moja et al. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Apr 18; 4.
- Swain SM et al. N Engl J Med. 2015; 372:724-34.
- Verma S et al. N Engl J Med. 2012; 367:1783-91.
- Sequist LV et al. J Clin Oncol. 2013; 31:3327-34.
- Liang W et al. PLoS One. 2014; 9:e85245.
- Shaw AT et al. Lancet Oncol. 2011; 12:1004-12.
- Solomon BJ. N Engl J Med. 2014; 371:2167-77.
- Shaw AT et al. N Engl J Med. 2014; 371:1963-71.
- Welch S et al. Ann Oncol. 2010; 21:1152-62.
- Van Cutsem E et al. J Clin Oncol. 2015; 33:692-700.
- Stintzing S et al. ESMO conference 2014, abstract LBA11.
- Heinemann V et al. Lancet Oncol. 2014 Sep;15(10):1065-75.
- Venook AP et al. ESMO conference, abstract O-0019.
- Grothey A et al. Lancet. 2013; 381:303-12.
- McArthur GA et al. Lancet Oncol. 2014; 15(3):323-32.
- Robert C et al. N Engl J Med. 2015; 372(1):30-9.
- Hodi FS et al. N Engl J Med. 2010; 363(8):711-23.
- Maio M et al. J Clin Oncol. 2015; 33:1191-6.
- Dummer R et al. J Transl Med. 2015; 13:2062.
- Robert C et al. Lancet. 2014; 384:1109-17.
- Rizvi NA et al. Lancet Oncol. 2015; 16:257-65.

סרטן שחלות אפיתליאלי

תחלואה, גנטיקה וטיפולים מכוונים

מאת: ד"ר אילן ברוכים, מנהל הגינקולוגיה והיחידה לגינקולוגיה אונקולוגית, מחלקת נשים ויולדות

ייעוץ רב תחומי כולל ייעוצים גנטיים, גינקו-אונקולוגים, אונקולוגים ופסיכולוגים, זאת בכדי לדון במשמעות ובתסמינים הקשורים בכריתת השחלות וכן בהמשך המעקב והטיפול לאחר הניתוח.

טיפול מכוון בסרטן השחלה

ההתקדמות המשמעותית בחקר הביולוגיה של תאי הסרטן הביאה לזיהוי אתרי מטרה המעורבים במנגנון הפעולה של הגידול, כגון: וויסות מחזור התא, וויסות מנגנוני צמיחה של התא, מנגנוני צמיחת כלי הדם וכו'. אתרי מטרה אלה מהווים גורם מרכזי בפיתוח תרופות ממוקדות לגידולים ממאירים בכלל וסרטן השחלה בפרט. טיפולים מכווני מטרה עשויים להיות בעלי רעילות יחסית נמוכה, שכן ההכוונה של הטיפול הינה להרס תאי הסרטן בלבד מהתאים הבריאים.

יצור כלי דם חדשים (אנגיוגנזה) הוא תהליך הכרחי במצבים יחודיים כולל התפתחות גידול ממאיר. תאי האנדותרל נושאים נוגדן לכלי הדם המכונה VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). אבסטיין (Bevacizumab) הינו נוגדן מונוקלונלי כנגד VEGF. שני מחקרי פאזה III, שכללו 3330 חולות סרטן שחלה, הדגימו שיפור משמעותי במשך הזמן ללא התקדמות המחלה (PFS- Progression Free Survival) בחולות שטופלו באבסטיין עם קרבופלטין וטקסול, לעומת חולות שטופלו בטיפול הכימי הסטנדרטי של קרבופלטין וטקסול [16, 15]. בנוסף, באחת העבודות (ICON) [7] הודגם בנשים עם שארית מחלה בסוף הניתוח, שיפור במשך השרידות (Overall Survival) - 37 לעומת 29 חודשים [16]. בעקבות עבודות אלה, נכנס לאחרונה הטיפול באבסטיין לסל התרופות בישראל, כטיפול בקו ראשון בחולות סרטן שחלה עם שארית גידול בתום ניתוח וכן בחולות עם הישנות מחלה עמידה לפלטינום.

החיים. נשים אלו עלולות לסבול מתופעות של גיל המעבר כולל: גלי חום, יובש בנרתיק, בעיות בתפקוד מיני, הפרעות בשינה, ושינויים קוגניטיביים. בנוסף, דווח בספרות על עליה בסיכון לאוסטאופורוזיס ומחלות לב בנשים שעברו כריתת שחלות בגיל צעיר. מכאן, עולה הדיון בצורך בטיפולים הורמונליים לאחר ביצוע כריתת השחלות/ חצוצרות בנשאות [13].

הגישות המוצעות כיום בספרות לטיפול בתסמיני גיל המעבר לאחר ניתוח כריתת שחלות מניעתית כוללות:

1. טיפול לא הורמונלי כקו ראשון ומעבר לטיפול הורמונלי במידה והתסמינים לא חולפים.
2. טיפול הורמונלי למספר שנים וירידה בהדרגה בהתאם לתסמינים.
3. טיפול הורמונלי עד גיל 50.

למרות המגבלות של העבודות שפורסמו בספרות, הראיות הנוכחיות מצביעות על כך שטיפול הורמונלי לטווח קצר או עד גיל 50, אינו קשור בסיכון משמעותי לסרטן השד בנשאות של מוטציה בגנים BRCA-1 ו-BRCA-2, ללא סיפור אישי של סרטן שד. מחקרים גדולים יותר, אקראיים ומבוקרים, יבדקו בעתיד את הסיכון בטיפול הורמונלי ממושך בנשים שעברו כריתת שחלות מניעתית [14].

בעקבות הצטברות המידע שמצביע על כך שחלק ממקרי סרטן השחלות מקורו בתאי רירית החצוצרה, יש המציעים את האפשרות של כריתת חצוצרות סביב גילאי 35-40, ובהמשך, בגיל 50, כריתת של השחלות. כך ניתן יהיה להוריד את הסיכון לסרטן שחלות וחצוצרות וכן להפחית את תופעות הלוואי הקשורות בכריתת מוקדמת של השחלות, נושא זה נמצא עדיין במחקר.

מומלץ לנשאות המתכננות ניתוח כריתת שחלות וחצוצרות להורדת הסיכון, לעבור

המניעתיים והמעקב. כיום, מומלץ לנשאות להימצא במעקב תדיר לגילוי מוקדם הכולל מעקב רופא נשים, ביצוע אולטרסאונד גינקולוגי ובדיקת דם לסמן לסרטן שחלות (CA-125) כל 6 חודשים [10]. עם זאת, יעילותו של המעקב הגינקולוגי מוגבלת ובמרבית המקרים לא ניתן יהיה לגלות את המחלה בשלב מוקדם. בנוסף, מומלץ לבצע מעקב אצל כירורג שד, ביצוע אולטרסאונד ו-MRI שד [10]. חשוב לציין שקיימות אופציות ניתוחיות להורדת הסיכון לפתח סרטן כולל כריתת שחלות וחצוצרות וכן כריתת שדיים, ההמלצה לנשאות הינה לבצע ניתוח הסרה מניעתית של השחלות והחצוצרות בגילאי 35 עד 40 או לאחר סיום תכנון המשפחה. הסרת השחלות והחצוצרות לפני גיל ארבעים תקטין משמעותית את הסיכון לחלות בסרטן השחלות (מניעה של כ-95% מהמקרים), ותקטין בכ-50% את הסיכון לחלות בסרטן השד עקב הירידה בהורמונים המופרשים מהשחלה [12, 11]. הסרת השדיים תקטין בכ-95% את הסיכון לחלות בסרטן השד. בשל נתונים מעודדים אלו, כ-50% עד 70% מהנשאות בעולם עוברות כריתת מניעתית של השחלות והחצוצרות ובין 30% עד 50% בוחרות בהסרה מניעתית של השדיים. בארץ כ-50% מהנשאות עוברות כריתת מניעתית של השחלות והחצוצרות ומסתמנת עליה מ-4% ל-13% בהחלטה להסרה מניעתית של השדיים. פרסום ניתוח מניעתית של ידועניות כדוגמת אנג'לינה ג'ולי ושחזורי שד פלסטיים איכותיים תורמים גם הם בקבלת ההחלטה להסרה מניעתית.

טיפול הורמונלי תחליפי לאחר כריתת שחלות

בנשים לפני גיל המעבר, לאחר כריתת השחלות, ישנה ירידה משמעותית ברמות ההורמונים המופרשים מהשחלה. מצב זה עשוי להשפיע באופן משמעותי על איכות

רקע תורשתי

כיום, בכ-15% מהמקרים, סרטן השחלה הינו תורשתי, אולם בנשים יהודיות אשכנזיות שיעור סרטן שחלה תורשתי גבוה יותר ועומד על כ-30%-40% [7]. במקרים אלו, הופעת הסרטן קשורה לנשאות של שינוי גנטי ספציפי בעיקר בגנים BRCA-1 ו-BRCA-2. גנים אלו אחראים על ייצור חלבונים המתקנים נזקים ב-DNA ופגם בפעילותם מעלה את הסיכון לחלות בסרטן שד ושחלה באופן משמעותי: נמצא שבנשאות של מוטציה בגנים אלו הסיכון לחלות בסרטן שד עומד על כ-60% עד 80% (פי 7 מאשר אצל נשים ללא מוטציה) ו-25%-50% לחלות בסרטן השחלות (פי 25 מאשר אצל נשים ללא מוטציה) [8, 9]. נשים הנמצאות בסיכון גבוה (חולות בסרטן השחלה, נשים עם קרובת משפחה מדרגה ראשונה החולה בסרטן זה, ונשים עם סיפור אישי או משפחתי משמעותי של סרטן שד) מופנות לייעוץ גנטי ובמידת הצורך גם לבדיקה גנטית. במקרה ונמצאה מוטציה בגנים BRCA1/2, מופנים גם שאר בני המשפחה לבדיקת נשאות המוטציה. תוצאות הבדיקה מאפשרות לחשב את הסיכוי לתחלואת סרטן השד והשחלות וקבלת החלטות שיקטינו את תחלואת הסרטן המשפחתי. הייעוץ הגנטי וביצוע הבדיקה הגנטית לנשאות המוטציה מומלצת במקרים אלה מגיל עשרים ומעלה, שכן זיהוי נשאות מוטציה יאפשר פרוטוקול מעקב קפדני, שיוביל לגילוי מוקדם ואף למניעת התפתחות סרטן. כיום, ידוע שניתן להשפיע על הסיכון להתפתחות סרטן בנשאות ולהורידו בצורה משמעותית ועל המטופלות לקבל החלטות משמעותיות לגבי פרוצדורות מניעתיות, אופן המשך הטיפול והמעקב. בנוסף, חשוב לבדוק האם בני המשפחה נושאים את המוטציה שנמצאה. בני משפחה שימצאו נושאים מצויים גם הם בסיכון מוגבר ולכן יפיקו תועלת מהטיפולים

רק בשלב המתקדם של המחלה.

הטיפול הסטנדרטי בסרטן השחלות הינו טיפול משולב הכולל טיפול כירורגי וטיפול כימי. הטיפול הכירורגי כולל כריתת רחם וטפולות (שחלות וחצוצרות), כריתת אומנטום ובלוטות לימפה וכריתת מירבית של הגידול עם נסיון להגיע לכריתת מלאה ללא שארית מחלה בסוף הניתוח (Optimal Cyoreduction with no residual disease). הטיפול הכימי כולל שילוב של פלטינום וטקסנים (Carboplatin + Taxol). לנשים שאינן מתאימות לניתוח שתואר בשל פיזור מופשט או בשל מצב כללי ומחלות רקע מורכבות, מומלץ על טיפול כימי נאואדוז'ינוטי ולאחריו ביצוע ניתוח. מרבית החולות (כ-80%) יגיבו לטיפול הראשוני, אולם לרובן תהיה הישנות של הגידול, עם צורך במתן טיפולים כימיים חוזרים [5].

הגורם למחלה אינו ידוע, אך נשים עם אי פריון, תסמונת השחלות הפוליציסטיות, אנדומטריוזיס והיסטוריה משפחתית של סרטן זה הינן בעלות סיכון מוגבר לחלות במחלה. הסיכון לתחלואה עולה עם הגיל כאשר הגיל הממוצע באבחנה הינו 63 שנים. גלולות למניעת הריון, לידות והנקה דווחו כגורמים מגינים בפני סרטן השחלה.

בדיקות סקר לאיתור מוקדם של סרטן השחלה כוללות: בדיקה אגנית, בדיקת סמני גידול (CA-125), בדיקת אולטרסאונד. ההתקדמות הטכנולוגית הביו-מולקולריות הביאה לגילוי של סמנים מולקולריים חדשים הקשורים בסרטן שחלה אפיתליאלי ולאחרונה אושרו בארה"ב שתי בדיקות לשימוש בנשים עם ממצא שחלתי: HE4 - Human Epididymis Protien 4 ו-OVA1, שהוא שילוב של חלבונים שנמצאו מוגברים בסרטן שחלות סרטן שחלה [6]. למרות המחקר הרב בנושא, בדיקות אלה לא נמצאו יעילות לאיתור מוקדם של סרטן שחלה אפיתליאלי והפחתת תמותה.

סרטן שחלה אפיתליאלי הינו הסרטן החמישי בשכיחותו בקרב נשים וגורם התמותה העיקרי מבין גידולי מערכת המין הנשית. בארה"ב, אחת מכל 70 נשים תחלה בסרטן השחלה, ואחת מכל 10 נשים תמות ממחלה [1].

בישראל מאובחנות מדי שנה כ-300 נשים וכ-250 נפטורות ממחלה זו [2]. תמותה גבוהה יחסית ממחלה זו מוסברת בחלקה על ידי הגילוי המאוחר שלה. רק מיעוט מהמקרים מתגלה בשלב מוקדם בו הגידול מוגבל לשחלה וכ-75% מהמקרים מתגלה בשלב בו המחלה מופשטת, בשלב III (פיזור פריטונאלי או מעורבות בלוטות לימפה) או שלב IV (גרורות מרוחקות) [3]. ההישרדות הממוצעת לאחר חמש שנים עומדת על כ-45%, כאשר בשלבים מוקדמים יותר שיעור ההישרדות, מטבע הדברים, גבוה יותר. גידולי סרטן השחלה האפיתליאלי כוללים גם את סרטן החצוצרות וסרטן צפק ראשוני, בהם ההיסטולוגיה וביולוגיית הגידול דומים לזה של סרטן השחלות וכן מחלות אלה מטופלות באופן דומה.

רוב מקרי סרטן השחלה מתפתחים בתאים המכסים את פני שטח השחלה, אך מחקרים חדשים מראים שיתכן וחלק מגידולים אלה מקורם ברירית החצוצרה. תאים שמקורם ברירית החצוצרה עוברים שינויים גנטיים (p53 signature) ומפתחים גידול טרום ממאיר (Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma - STIC) [4]. האזורים הטרומ ממאירים בחצוצרה יכולים לפתח גידולים אפיתליאליים ממאירים בחצוצרה או לנשור על רקמת השחלה וקרום הצפק ולפתח גידולים דומים בשחלה או בקרום הצפק. סרטן השחלות הוגדר כ"רוצח השקט" מאחר שהתסמינים בשלבים הראשונים של המחלה אינם ספציפיים וסימפטומים משמעותיים הכוללים: כאבי בטן ו/או אגן, תפיחות הבטן, קושי באכילה, תחושת מלאות, שינויי בהרגלי יציאות וכו', מופיעים

ממוגרפיה – בעד ונגד:

האם יש להמליץ על בדיקת ממוגרפיה? מאיזה גיל ובאיזו תדירות?

מאמר דעה מאת: ד"ר איתמר אשכנזי, סגן מנהל מחלקה כירורגית ב'

לעומת קבוצת הביקורת, והאם התמונות הספציפיות מסרטן שד תהייה קטנה יותר. ההחלטה לבדוק האם סרטן שד מתקדם שכיח פחות בקבוצה אשר עברה ממוגרפית סקר נובעת מכך כי קשה להוכיח תמותה מופחתת מסרטן שד בטווח זמן קצר. עלינו לצאת מתוך הנחה כי שכיחות פחותה של סרטן שד מתקדם עקב התערבות, במקרה זה ממוגרפיה, תוביל בשלב מסוים להפחתה בתמותה. על פי התוצאות של אותם מחקרים, היה יתרון במעקב ממוגרפי להקטנת הסיכוי לגלות סרטן שד בשלב מתקדם ולהפחתה בתמותה מסרטן שד.

אך לא כולם מוכנים לקבל את התוצאות האלו כעובדה מוגמרת. הבולט מבין החוקרים המתנגדים הוא Peter Getzche, החוקר הראשי של קבוצת ה-Cochrane הנורדית. על פי מאמר מסכם ב-Cochrane reviews ניתח Getzche לעומק את 8 העבודות אשר הוזכרו. על פי האנליזה שלו, רק 3 עבודות מראות רמה מספקת של אמינות, ושלוש עבודות אלו לא מראות יתרון לממוגרפיה. חמש עבודות אחרות הוגדרו כבעלות איכות ירודה מאד מסיבות שונות ורק הן מראות יתרון לממוגרפיה הסקר. בדיון על

בעיות האיכות במחקרים אלו, Getzche אף רומז להתנהגות קלוקלת מצד החוקרים. Goetzche מראה כי באופן פלאי מספר המשתתפים בקבוצות הבדיקה והביקורת שונו במאמרים שונים ושואל לאן נעלמו חלק מהמשתתפים. כמו כן, בחלק מהמאמרים ישנם נתונים שפשוט נפלו מקבוצה כזו או אחרת. במחקרים שונים הייתה נטייה לבדיקה של נשים מבוגרות יותר בקבוצת הביקורת – נתונים העלולים לגרום להטיה של הבדיקות באופן טבעי (קיימת שכיחות יתר של סרטן בנשים מבוגרות). על פי הניתוח של Goetzche יש רושם כי רק במעט מהחולות נבדקה סיבת המוות האמיתית על ידי ניתוח לאחר המוות, ושהחוקרים ערכו מניפולציה בסיבות המוות. לציין כי, כל הטענות של Goetzche נענו על ידי החוקרים עצמם אך תשובתם לא זכתה לבמה מתאימה או אזכור במאמרי המערכת

אגודות ציבוריות, ואנשים שונים, בגנות ההמלצות החדשות. התומכים בהמלצות החדשות לא נשארו חייבים, וכך ניתן לראות מדי מספר שבועות פרסום חדש הדן בנושא – פרסום המקפיד לא רק לנתח את העובדות באור ה"סובייקטיבי" שלו, אלא גם דואג להדגיש את האינטרסים הכלכליים החבויים של הצד השני. מצד אחד, הממשלה המעוניינת לחסוך בהוצאות, ומצד שני הרופאים החוששים מפגיעה מפרנסתם.

הסקירה הנוכחית לנסות ולענות על 3 שאלות:

1. האם בכלל כדאי לבצע ממוגרפית סקר?
2. באם כן, מאיזה גיל?
3. באם כן, באיזו תדירות?

חשוב להתחיל את הדיון ולהסביר כי ממוגרפית סקר הינה בדיקת מעקב שגרית המבוצעת באשה שאין לה גורמי סיכון משמעותיים ואיננה עוברת את הבדיקה במסגרת בירור עבור סימפטום המחשיד לנוכחות סרטן שד כגון גוש נמוש או הפרשה לא תקינה מהפטמה.

ממוגרפיה? – רק מגיל מסוים

במהלך שנות ה-70 וה-80 של המאה הקודמת נערכו 8 מחקרים השוואתיים גדולים אשר בדקו את תועלת בדיקת הממוגרפיה כבדיקת סקר. במחקרים השונים נכללו נשים מגיל 40 עד לגיל 70. מחקר אחד, יועד לנשים בעשור הרביעי לחייהם בלבד. סה"כ שותפו במחקרים השונים וקבוצות הביקורת עשרות אלפי נשים. משך המחקרים השונים היה לרוב מעל 5 שנים ונכון להיום יש מעקב המשכי של שני עשורים. ההיענות להשתתפות במעקב ממוגרפי נע בין 67% ל-96%. מתוך הנחה שהשכיחות של סרטן שד תהייה דומה בקבוצה בה בוצעה ממוגרפית סקר ובקבוצת הביקורת, מטרות העבודות הייתה לבחון: האם שכיחות סרטן שד מתקדם תהייה פחותה בקבוצת הבדיקה

על פי רישום חולים אונקולוגים ב-SEER, חלה ירידה של 30% בתמותה מסרטן שד בשלושת העשורים האחרונים בארה"ב. המומחים מייחסים את השיפור לשני גורמים: השיפור בטיפול האונקולוגי האדג'ובנטי ושילוב בדיקת הממוגרפיה כבדיקת סקר באוכלוסיה הכללית, דבר המאפשר גילוי של הגידול כאשר הוא קטן, פחות ממושט ובעל סיכוי קטן יותר שגשלו גרורות. כבר ב-1913, ערך אלברט סלומון צילומים של שדיים שעברו כריתה. הוא אפיין את הממצאים הממוגרפיים הקשורים לסרטן שד, המסה וההסתיידויות המלוות. השיטה עברה מספר פיתוחים ובשנות ה-70 של המאה הקודמת הוחל בשימוש בבדיקה כבדיקת עזר לאבחון סרטן שד. בשנות ה-80 הוחל בשימוש בממוגרפיות לצורך screening – כבדיקות סקר על מנת לגלות את הסרטן בשלב מוקדם. עד שנות ה-90 לא היה בטוח האם בדיקות הסקר יעילות או לא, ורק לאחר ביצוע meta-analysis של המחקרים השונים, ניתן היה לראות כי נשים אשר עברו בדיקות סקר וחלו בסרטן השד, התמותה שלהן הייתה משמעותית פחות לעומת נשים שלא השתתפו בבדיקות הסקר. לאחר פרסום אותם המאמרים, קבעה ועדת מומחים מטעם הממשל האמריקאי ב-2002, כי יש לבצע ממוגרפית סקר מדי שנה החל מגיל 40.

מאז, מדי מספר שנים מופיעים בעיתונות המקצועית והלא מקצועית ובעיקר באתרי האינטרנט מאמרי מערכת נגד תועלת הממוגרפיה. ב-2009 פרסמה הקבוצה הנורדית של ה-Cochrane Review מאמר בו הראו, לאחר פסילת חלק מהמידע הקיים, כי התועלת מממוגרפיות הסקר היא שולית, אם בכלל. בעקבות מאמר זה, התכנסה אותה קבוצת מומחים מטעם הממשל האמריקאי ושינתה את המלצותיה לביצוע ממוגרפית סקר מדי שנתיים – דהיינו, החל מגיל 50 ועד גיל 74 בלבד. משרד הבריאות וקופות החולים אמצו את המלצתם. מיד עם פרסום אותן המלצות יצאו בהצהרות גופים שונים: אגודות רפואיות מקצועיות,

המשך כתבה: סרטן שחלות אפיתליאלי, תחלואה גנטיקה וטיפולים מכוונים

References

1. Siegel R, et al. CA Cancer J Clin. 2013; 63:11–30.
2. Menczer J et al. Int J Gynecol Cancer. 2006; 16:41-4.
3. Bhoola S et al. Obstet Gynecol. 2006; 107:1399-410.
4. Levanon K et al. J Clin Oncol. 2008; 26:5284-93.
5. González-Martín A. Ann Oncol. 2013; 24 Suppl 1(Supplement 10):x48-52.
6. Rein BJ et al. J Oncol. 2011; 2011:475983.
7. Modan B et al. JAMA. 1996; 276:1823-5.
8. King MC et al. Science. 2003; 302:643-6.
9. Struwing JP et al. N Engl J Med. 1997; 336:1401-8.
10. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. (Accessed on April 01, 2014).
11. Rebbeck TR et al. N Engl J Med. 2002; 346:1616.
12. Kauff ND et al. N Engl J Med. 2002; 346:1609.
13. Erekson EA et al. Menopause. 2013; 20: 110–4.
14. Marchetti C et al. Menopause. 2014; 21:763-8.
15. Burger RA et al. N Engl J Med. 2011; 365:2473-83.
16. Perren TJ et al. N Engl J Med. 2011; 365:2484-96.
17. Ledermann J et al. N Engl J Med. 2012; 366:1382-92.

טיפול מבטיח אחר לסרטן השחלות, הינו מקבוצת מעכבי אנזים ה-PARP. אנזים זה משתייך לחלבוני הגרעין ויש לו תפקיד מרכזי בתיקון נזק חד גדילי ב-DNA. תאי סרטן נעזרים ביכולת זו על מנת לתקן נזקי DNA שנוצרים במהלך טיפול כימוטרפי וכך מפתחים עמידות לטיפולים. כאמור, גם לגן BRCA תפקיד מרכזי בתיקון נזק ל-DNA ומוטציה בגן זה קשורה בהפרעה של התא הממאיר לתקן שבר בגדיל ה-DNA. תאים סרטניים עם מוטציה בגנים, שורדים בזכות הפעילות של אנזים ה-PARP לכן עיכוב של אנזים זה גורם לחסר ביכולת התא הסרטני לתקן את עצמו ולמוות (אפופטוזיס) של תאי הגידול.

התכשיר Olaparib הינו מעכב PARP הניתן פומית. ניסויי פאזה II, שבדק את יעילות הטיפול באולפריב בחולות עם הישנות סרטן שחלה, הראה שיפור בזמן השרידות ללא המחלה של החולות שטופלו בתכשיר זה (8.4 לעומת 4.8 חודשים, $p<0.001$) [17]. תוצאות טובות יותר נצפו בתת אוכלוסיה של חולות הנושאות מוטציה בגן BRCA, שטופלו באולפריב בהשוואה לפלסיבו, שם כמעט שולש זמן השרידות ללא התקדמות המחלה (11.2 לעומת 4.3 חודשים, $p<0.001$). יעילות תכשיר זה ומעכבי PARP נוספים נבדקים במספר רב של מחקרים בישראל ובעולם. לציין, שהטיפול באולפריב אושר לאחרונה בארה"ב ובאירופה לחולות סרטן שחלה עם נשאות מוטציה בגנים BRCA1/2.

ריבויי השאלות הפתוחות בשלב זה מהווה כר נרחב למחקר בסיסי וקליני במטרה להבין את הביולוגיה המולקולרית והגנטיקה של סרטן השחלה. ניתן לתלות תקוות בכך שהבנה טובה יותר של תהליכים אלה תוביל להתפתחות משמעותית בגילוי המוקדם ואף בטיפול בחולות סרטן השחלה בעשור הקרוב.

המרוכים אשר פורסמו כנגד ממוגרפיות במהלך השנים האחרונות.

חובה לציין פה, כי למרות הביקורת הנוקבת, Getzche מסכם את המאמר שלו בכך כי תיתכן הפחתה של 15% בתמותה מסרטן שד בנשים אשר עוברות בדיקות ממוגרפיות סקר. למרות השיפור בתמותה, טוענים המקטרגים כי על מנת לשים מספר זה בפרספקטיבה עלינו להסביר לאשה כי עבור כל 2000 נשים אשר יעברו ממוגרפיות במשך 10 שנים, רק אחת תציל את חייה, במחיר של הרבה בדיקות נוספות מיותרות בשל ממצאים שהם false positive.

Getzche בעצמו מסכם כי ב-30% מהגידולים שיתגלו, מדובר ב-overdiagnosis, גידולים שבעצם גילויים והטיפול בהם אין שום יתרון להישרדות החולות. גם באותן קבוצות בהם יש יתרון בהישרדות לטובת נשים שעברו ממוגרפיות סקר, הרי היתרון, הנו כה קטן שיש לשקול אותו כנגד הבעיות האחרות העלולות להתפתח עקב ביצוע ממוגרפיות סקר כגון חשיפה לקרינה מסרטנת, ביופסיות מיותרות, ניתוחים מיותרים, חרדות ועוד.

העיתונות ומומחים רבים מהרו להתרפק על סקירתו של Getzche, וכאמור ההנחיות לביצוע ממוגרפיות סקר שונות. מה שלא מובן, הוא: אם הממוגרפיה היא כזו בדיקה לא טובה, מה היה ההיגיון לצמצם את הגיל המומלץ לביצוע הבדיקה ולהפחית את התדירות? האם אין מקום לבטל אותה בכלל? האם הניתוח של Getzche מראה שההנחיות החדשות - ביצוע ממוגרפיה רק מגיל 50 בתדירות של פעם בשנתיים - הן תקפות?

גילוי מוקדם, סיכויי החלמה ותמותה

סרטן שד הנו הגידול הנפוץ ביותר בנשים. 30% ממקרי הסרטן בנשים הוא מסוג סרטן שד. כאשר אנחנו מחלקים את ההישרדות על פי שלב גילוי המחלה, ניתן לראות שיפור משמעותי בהישרדות

ככל שהגילוי מוקדם יותר. באם נצליח להביא למצב שבו רוב החולות מאובחנות בשלבים המוקדמים במחלה, ניתן יהיה להבטיח את ההישרדות הגבוהה ביותר אפשרית. התועלת התיאורטית בפיתוח יכולות לגילוי מוקדם תהיה גדולה יותר לעין שיעור מכל פיתוח טיפולי - כירורגי או תרופתי. עניין זה אינו מוטל בספק. סיכום של שמונה העבודות המוזכרות כאן מראה שיפור ממוצע של 23% בתמותה בקבוצת הנשים אשר עברה מעקב עם ממוגרפיות סקר. שיפור זה הושג למרות שההיענות לביצוע הממוגרפיות לא הייתה מלאה בקבוצת המחקר. כמו כן, לא כל מי שבצעה ממוגרפיות סקר אכן עברה את הבדיקות בתדירות אשר הוגדרה במחקר. בנוסף, לא מעט נשים בקבוצת הביקורת נן עברה בדיקות ממוגרפיה. הטוענים כנגד הממוגרפיה מעדיפים להתעלם מתצפיות אלו המחזקות את ההבדל המשמעותי אשר נמצא בתמותה בין קבוצות המחקר לקבוצות הביקורת במחקרים השונים.

מהו היתרון בהחלמה מסרטן שד עקב ביצוע הממוגרפיה? - תלוי איך מציגים את הנתונים.

סיכום המחקרים אשר בדק את תועלת ממוגרפיות הסקר הראה כי הסיכון למות מסרטן שד בקבוצות אשר היו במעקב היה 23% פחות לעומת קבוצת הביקורת. אם מסתכלים על כלל האוכלוסייה של הנשים בגילאים המתאימים לממוגרפיה, המשמעות היא הפחתה של התמותה הכללית מ-0.5% ל-0.4%. התומכים בביצוע ממוגרפיות סקר נאחזים ב-23% שיפור בין קבוצת הביקורת לקבוצת הממוגרפיה. המתנגדים נאחזים בפער של 0.1 - בתמותה בכלל האוכלוסייה.

כאשר מדברים על סרטן שד והצורך או העדר הצורך בממוגרפיות סקר, יש לקחת בחשבון את היארעות של המחלה. גיל הנו גורם הסיכון העיקרי והמחלה שכיחה יותר ככל שהגיל עולה. הסיכון של אישה לחלות בסרטן שד גדול פי 10-15 בשנות ה-50 לחייה

לעומת שנות השלושים לחייה. עם זאת, נתוני משרד הבריאות לגבי שכיחות סרטן שד בגילאים שונים מראים, כי ההמלצה לבצע ממוגרפיה סקר החל מגיל 50 עד לגיל 74 עשויה להטיב תיאורטית רק עם 58% מחולות הסרטן, וכי כל המלצה שלא לכלול נשים מגיל 40 עד 49 ונשים מעל גיל 74 תמנע את האפשרות של גילוי מוקדם ב-35% מהמקרים.

מה עם נשים בגיל 40 עד 49? - אחת מתוך 6 נשים אשר יחלו בסרטן שד תאובחן בקבוצת גיל זו. מכל המחקרים, רק המחקר הקנדי, ה-NBSS בוצע באופן מכוון לבדיקת האוכלוסייה בגילאים 40 עד 49 ומחקר זה לא הדגים כל יתרון לביצוע בדיקת סקר. נמצאו בעיות משמעותיות בהליך ביצוע המחקר כגון selection bias, איכות ממוגרפיה ירודה ואיכות בדיקה ירודה. כאשר מתייחסים לכלל הנשים בגילאים 40-49 בשאר המחקרים, ניתן לראות נטייה ברורה לירידה בתמותה. במרבית המחקרים הסיכון היחסי הנו קטן מאוד ובחלקן הירידה בתמותה נמצאה מובהקת. ברוב המטה-אנליזות שבוצעו ופורסמו נקבע כי קיים יתרון בביצוע בדיקת סקר בגילאים 40-49. פרט מעניין הוא שאחד מאותן מטה אנליזות פורסמה על ידי הועדה האמריקאית המייעצת לממשל. לא ברור למה בחרה הועדה שלא לאמץ ממצאי המטא-אנליזה שהיא פרסמה בעצמה.

ומה בדבר נשים מעל גיל 74? - 1 מתוך כל 5 נשים אשר תחלה בסרטן שד תאובחן בגיל 75 ומעלה. הטוענים לחוסר כדאיות של גילוי מוקדם של סרטן שד בטווח הגילים הנדון, מסתמכים על מספר דעות שהביסוס לחלקם בספק. יש הטוענים כי הגידול הסרטני בגיל המבוגר פחות אלים. כמו כן, תוחלת החיים קטנה עם הגיל מה שמפחית את הסיכון לתמותה מסרטן השד רק בשל עליית התמותה מסיבות אחרות. כאמור, אלו דעות שהבסיס שלהם רעוע. הטיעון היחיד שאולי הגיוני הוא כי המידע לגבי התועלת של ממוגרפיות סקר בקבוצת גיל זו הוא מוגבל. העבודות הגדולות אשר

הוזכרו, אלו שביצעו רנדומיזציה, לא גייסו נשים בקבוצת גיל זו. עם זאת, ישנן מספר עבודות אחרות, רובן רטרוספקטיביות לעניין זה. החיסרון בעבודות אלו הוא שייתכן כי קיימת הטיה כך שנשים בריאות יותר בחרו בבדיקות סקר. מעניינת העבודה של McPherson שם נעשתה חלוקה של הנשים על פי חומרת מחלות הרקע שלהן. נצפה יתרון לטובת נשים אשר עברו ממוגרפיות סקר בכל הקבוצות כאשר רק באלו עם מחלות רקע קשות לא הגיע היתרון למשמעות סטטיסטית. ככלל, בכל ארבעת הקבוצות, הגידולים היו קטנים יותר בקבוצת הנשים אשר עברו ממוגרפיות סקר.

לסיכום הפרק על תמותה, ניתן לומר כי יש יתרון בביצוע ממוגרפיות סקר. על פי הנתונים הקיימים היתרון הזה נע בין 15% ל-23% פחות תמותה בנשים העוברות screening. השיפור בתמותה בולט בנשים מעל גיל 50, אך גם בנשים בגילאים 40 עד 49 נראה יתרון בהרבה עבודות ויש לקחת בחשבון כי 16% מחולות סרטן שד מתגלות בטווח גילים זה.

ממוגרפיה - על ביקורת ואבחון יתר

למרות היתרון בהישרדות בנשים העוברות מעקב ממוגרפי, יש להתייחס למגרעות הבדיקה. מדובר בבדיקה לא נוחה, שלעיתים כואבת. לכל 10 נשים העוברות את הבדיקה, יהיה צורך בביצוע צילומים נוספים באשה אחת. בחלוף השנים, כ-50% מהנשים יזדקקו לצילומים נוספים. חלקן אף יעברו ביופסיות עבור ממצאים שהן לרוב שפירים. חשוב לא פחות - ההליך מלווה לעתים בחרדות מיותרות אצל הנבדקות.

הביקורת המשמעותית ביותר על נושא בדיקת הממוגרפיה הינה התצפית שנעשתה במספר מחקרים בה דובר כי ביצוע ממוגרפית סקר מלווה באבחון יתר (over-diagnosis). אבחון יתר הנו מושג מוכר באונקולוגיה, הוכח בעיקר בסרטן של הפרוסטטה ושל

בלוטת התריס ויש חשיבה שייתכן וקיים גם בגידולים אחרים. הבעיה עם אבחון יתר היא כי לאחר האבחנה, לא ניתן להבדיל בין סוגי סרטן שד שלא היו באים לידי ביטוי קליני אי פעם לבין אלו שכן יבואו לביטוי ואף עשויים לסכן במוות. כאשר הסרטן מתגלה, אין לנו ברירה אלה לטפל בכל הנשים על פי המקובל, קרי, ניתוח, קרינה, כימותרפיה וטיפול הורמונלי. לדוגמא: חלק גדול מהגידולים המתגלים בממוגרפיות הן למעשה Ductal Carcinoma In-Situ (DCIS). DCIS מהווה עד 20% מהגידולים אשר מאובחנים בממוגרפיה, שייתכן וחלקם לא היה בא לידי ביטוי קליני אי פעם. רב הלא ידוע מהידוע לגבי גידול זה מאחר שאנחנו מטפלים בכולם, לא ידוע המהלך הטבעי של המחלה. שכיחות אבחון יתר של סרטן שד בנשים העוברות ממוגרפיה נעמד במחקרים שונים בין 13% ל-30%.

הנושא של נזקי קרינה משני לממוגרפיה איננו חדש. כבר ב-1975 יצא אז עורך העיתון Journal of the National Cancer Institute בהצהרה כי שימוש רוטיני בממוגרפיה כבדיקת סקר עלול להוביל למותם של מספר של נשים הדומה למספר הנשים שעשויות להינצל בזכות אותה בדיקה. קרינת רנטגן הינה קרינה מייננת. זאת אומרת, בזמן מעבר דרך הרקמה, הקרינה מייצרת יונים, אטומים שהם טעונים חשמלית, על ידי כך שהיא מעיפה אלקטרונים ממסלולם. האלקטרונים משמשים בין היתר ליצירת הקשרים בין חומצות האמינו ב-DNA. קרינה מייננת עלולה לגרום לשברים ב-DNA מה שמוביל למוטציות במהלך התיקון. חלק מהמוטציות האלו הם קרצינוגניות. ישנן לא מעט עבודות אפידמיולוגיות אשר עקבו אחרי קבוצות שונות אשר נחשפו לקרינה מייננת ואשר הראו קשר להתפתחות ממאירויות בכלל ובסרטן השד בפרט. הקבוצה העיקרית והמידע העיקרי מקורו דווקא בקבוצה שנחשפה לקרינת גמה שתכונותיה די דומות לזו של קרינת רנטגן. מדובר בנשים אשר שרדו את ההפצצות

האטומיות בהירושימה וגסאקי. במשך השנים שלאחר ההפצצה אנחנו עדים כי בקבוצה זו אכן יש שכיחות יתר של ממאירויות עקב החשיפה לקרינה, כולל סרטן השד. חישובים שונים מראים יחס ישיר בין כמות הקרינה להיארעות של ממאירות. לציין כי מדובר בכמות קרינה דומה לזו אליה אנחנו חשופים עקב ביצוע בדיקות רנטגן שונות כגון CT וגם ממוגרפיה. למרות ששכיחות היתר של סרטן שד במחקרים שונים משנית לחשיפה לקרינה, מדובר לרוב בחשיפה לקרינה בגיל צעיר מאד. מעל גיל 40, הקשר בין חשיפה לקרינה להתפתחות סרטן שד חלש מאד, אם בכלל. מעקב אחרי נשים אשר נחשפו לקרינה אחרי גיל 40 מפצצות האטום או מקרינה מפלואורסקופיות חוזרות עבור TB מראות שכיחות יתר מועטה ביותר שאיננה משמעותית סטטיסטית.

ממוגרפיה - כמה ומתי?

מה אם כן יש לומר לאשה החוששת מנזקי הקרינה של הממוגרפיה? המסר העיקרי הוא יש להיזהר מביצוע ממוגרפיות בגיל צעיר מאד. מסר חשוב זה מיועד גם לרופאים המפנים נשים צעירות מאד לביצוע ממוגרפיה לצורך בירור גושים מבלי שהוכחה טרם לכן ממאירות בביופסיה. הסיכון מנזקי קרינה הולך ופוחת עם הגיל, ייתכן כי הסיכון אחרי גיל 40 נמוך ביותר. משנות ה-80' נעשו בארה"ב מאות מיליוני ממוגרפיות סקר. אם ממוגרפיה אכן גורמת לסרטן, היינו אמורים לראות כבר עליה בשכיחות בסרטן השד. במקום זה, השכיחות בשנים האחרונות יורדת (קרוב לודאי שעניין זה משני לירידה בשימוש בטיפול הורמונאלי בגיל הבלות).

השאלה האחרונה מתייחסת לגבי תדירות הממוגרפיה - האם זו עשויה להשפיע על ההישרדות? סרטן השד הנו קבוצה של מחלות בעלות אופי ביולוגי שונה. בתרשים מוצגים שלושה מודלים של מהירות התפתחות גידול סרטני. ככל

פלזמה פארזיס

על עקרונות שיטת הפלזמה-פארזיס, מנגנונה והאינדיקציות לטיפול

מאת: ד"ר לאה ארזוב, מנהלת שרותי בנק הדם

ברוב המקרים, ביצוע TPE מחייב הכנסת וריד מרכזי. עם זאת, במחקר קנדי בו נבדקו 5324 פרוצדורות של TPE, הצליחו ב-67% לסיים את הפעולה עם וריד פריפרי בלבד. יש לציין כי אחוז גבוה מהמקרים במחקר היו מקרים אמבולטורים בקרב חולים עם בעיות נירולוגיות.

מחקרים שבדקו את אחוזי הסיבוכים ב-TPE, הראו כי מרבית הסיבוכים הקשים היו קשורים להכנסת צנתר לוריד מרכזי כולל מקרה מוות מ-hemopneumothorax. (טבלה 3 מסכמת את הסיבוכים האפשריים של TPE).

לציין כי, רוב הסיבוכים הם קלים, זמניים, וניתנים לטיפול בקלות.

המלצות וסיכום

ב-1982 נוסד ארגון מומחי TPE בארצות הברית. מטרתו הייתה לבנות קווים מנחים לשימוש ב-TPE. בארגון נעשתה עבודה רבה על מנת להגיע להמלצות מבוססות מדע. אחת העבודות הייתה ביצוע של meta-analysis ל-592 מחקרים. לציין כי רק 14% מעבודות אלו היו עבודות פרוספקטיביות ורנדומליות. המלצות הארגון פורסמו ב-Journal of Clinical Apheresis ביוני 2013.

לסיכום, נכון להיום TPE הינה פרוצדורה בעלת ערך טיפולי רב במחלות רבות. לדוגמה, במקרה של TTP היא פרוצדורה מצילת חיים. בנוסף, מדובר בפעולה זמינה בעולם הרפואה המודרני, שלה אחוז קטן של סיבוכים. לצערנו, רק מעט מהעבודות שנעשו בנושא הן עבודות פרוספקטיביות ורנדומליות. מכאן, שעל מנת לאפשר טיפול מיטבי והבנה עמוקה של המנגנונים, דרוש המשך מחקר ופיתוח בתחום.

דרסטי. לדוגמה: ב-TTP (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura) תמותת החולים הגיע לעד 90% לפני השימוש הרחב ב-TPE. כיום, עם הטיפול ב-TPE התמותה עומדת על שיעור של בין 10% ל-15% בלבד.

המנגנון - כיצד זה עובד?

המכשור של ה-TPE פועל באחת משתי השיטות הבאות:

1. ביצוע הפרדה לפי הגודל של התאים - ההפרדה הנעשית בעזרת פילטרים המתאימים לפעולה הספציפית.
2. הפרדה לפי הצפיפות של התאים (density). במקרים אלה נעשה תהליך של סירכוז.

ראוי לזכור כי תהליך ההפרדה אינו סלקטיבי וכל רכיב מעל גודל או צפיפות מסוימים מורחק מהפלזמה. לדוגמה: ב-TPE עם הפרדה בנפח אחד של פלזמה והחזר עם אלבומין - רמת פקטורי הקרישה יורדת ותפקודי הקרישה יכולים להיות לא תקינים. בכירור מעבדתי, יש להתחשב בכך שהוצאת הנוגדנים ב-TPE משבשת את תוצאות הבדיקות המעבדה האחרות המבוססות על בדיקת הנוגדנים. את כלל הבדיקות הנדרשות, יש לקחת לפני תחילת הטיפול.

החזר נפח TPE נעשה לרוב בצירוף אלבומין. היתרון הגדול של האלבומין הוא היעדר תגובות הקשורות למתן מוצרי דם. החיסרון העיקרי הוא מחירו. עקב כך, ברוב המקרים, נעשה שימוש בריכוז נמוך יותר של אלבומין במיחול עם 0.9% NaCl. החזר בצירוף פלזמה נעשה כאשר יש צורך להחזיר למטופל גורמי קרישה, או ADAMTS במקרה של TTP.

המושג "אפארזיס" בא מהמילה היוונית "אפארזיס" שמשמעותו "להפריד" או "להוציא". המושג נהגה על ידי, Abel Rowntree, Turner על מנת לתאר הפרדה ידנית של מנת דם מלאה לפלזמה ולכדוריות דם דחוסות. מאז, המושג פלזמה-פארזיס היה בשימוש לתיאור פרוצדורות שונות, כולן מבוססות על תהליך הפרדה של דם למרכיביו והוצאה/או מודיפקציה של אחד מהמרכיבים.

הפרוצדורה פלזמה-פארזיס שכיחה ביותר בארצות הברית, כאשר בארץ היא באה לכדי ביטוי באיסוף פלזמה מתורמים בריאים לצורך הפרדה וייצור המרכיבים הבאים:

1. אימונוגלובולינים.
2. גורמי קרישה.
3. אלבומין.
4. ראגנטים שונים.

מושגים של PLASMA EXCHANGE, PLASMAPHARESIS נחשבים למילים נרדפות וגורמים לבלבול מסוים בספרות הרפואית. כיום, מקובל להשתמש במושג למטרות טיפוליות - Therapeutic plasma exchange (TPE). (טבלה 1 מסכמת את הסוגים השכיחים של TPE המבוצעים כיום בעולם ובארץ).

במהלך TPE מוצא נפח גדול של פלזמה מהמטופל, אשר במידה שלא יוחזר, תיגרם היפולמיה, המסכנת חיי אדם. הפרוצדורה מחייבת החזר נפח על ידי מתן פלזמה או אלבומין. במידה שהוצא פחות מ-15% מנפח הפלזמה - אין צורך בהחזר הנפח.

רשימת המחלות בהם משתמשים ב-TPE ארוכה (מסוכמת בטבלה מספר 2), אם כי היא עדיין חלקית ואינה מכסה את כל אפשרויות של השימוש ב-TPE. במחלות מסוימות, הטיפול ב-TPE שינה את הפרוגנוזה באופן

המשך כתבה: ממוגרפיה בעד ונגד

כל שאר המינוסים של ממוגרפיה קיימים ואף בשכיחות יתר - ה- $\text{false positive rate}$ של US במספר בדיקות השוואתיות לממוגרפיה היה פי 4, אחרי בדיקת US ישנו סיכוי פי 4 שהאישית תזדקק לביופסיה מיותרת. כמו כן עם MRI. מרבית הממצאים ה"חשודים" ב-MRI הם שפירים. שימוש ב-MRI יוביל לשכיחות יתר של בדיקות נוספות וביופסיות מיותרות, ייתכן אף יותר מאשר ממוגרפיה.

על מנת לסכם, מה עלינו לומר לנשים המתעניינות בבדיקת ממוגרפית סקר? - ממוגרפיה סקר לא מבטיחה ריפוי מסרטן שד. מנגד, משמעות החלטה שלא לבצע ממוגרפיות סקר איננה אומרת כי מי שתפתח סרטן שד תמות מהמחלה. עבודות גדולות מאד מראות כי קיים יתרון יחסי בהישרדות אצל מטופלות הנמצאות במעקב ממוגרפי. עם זאת, קיים מחיר למעקב הממוגרפי. מדובר בבדיקה לא נעימה שעלולה להיות מלווה בחרדה מתוצאותיה. אחת מכל עשר נשים תאלץ לעבור בדיקות הדמיה נוספות וחלקן תאלצנה לעבור ביופסיה שתתברר כמיותרת במידה והממצא שימצא יהיה שפיר. קיימות טענות נוספות כנגד ביצוע הממוגרפיה כגון סיכון לאבחון יתר וחשיפה לקרינה מייננת. אישה המעוניינת לעבור ממוגרפיות סקר רצוי שתתחיל לעבור את הבדיקות במהלך שנות ה-40 לחייה. המלצה זו מנוגדת לזו של משרד הבריאות וקופות החולים אך יש לזכור כי אחת מכל שש נשים אשר יפתחו סרטן שד, תעשה זאת במהלך העשור לפני גיל 50. כאשר לתדירות, ייתכן שקיים יתרון גבולי בביצוע ממוגרפיה פעם בשנה אך במחיר של הכפלת כמות הממוגרפיות - בהחלט לא בטוח כי הדבר מצדיק זאת.

References

1. Gøtzsche PC et al. Cochrane Database Syst Rev. 2009, Oct 7; 4.
2. Autier P et al. J Clin Oncol 27:5919-23.
3. McPherson CP et al. J Am Geriatr Soc. 2002; 50:1061-8.
4. Nelson HG, et al. Ann Intern Med 2009; 151:727-37.
5. Metter FA, et al. Cancer 1996; 77:903-9.

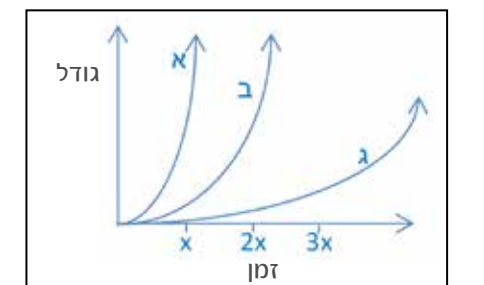
470 נשים אובחנו עם גידולים ממאירים בשד. 96% (20%) אובחנו עם גידול בין הממוגרפיות (interval cancer), מתוכן 74 היו מסוג invasive . לעומת הגידולים אשר אובחנו בממוגרפיה, הגידולים אשר הופיעו כגושים בין הממוגרפיות היו בעלי מאפיינים אגרסיביים יותר. הגודל הממוצע של הגידולים אשר נתגלו בממוגרפיות סקר היה 10 מ"מ, לעומת 19 מ"מ בקבוצת ה-interval. נוכחות גרורות בבלוטות לימפה התגלתה ב-23% באלו שהגידול נתגלה בממוגרפיה לעומת 36% בקבוצת ה-interval. כמחצית מגידולי ה-interval התפתחו תוך שנה מהממוגרפיה האחרונה. זאת אומרת, ההבדל בין ביצוע ממוגרפיה פעם בשנה לעומת פעם בשנתיים, הוא הפחתה בשכיחות interval cancers מ-20% ל-10% במקרה הטוב.

ואם לא ממוגרפיה?

מילה קצרה על האלטרנטיבות לממוגרפיה. בדיקה ידנית בלבד איננה רגישה והוכח בעבודות גדולות מאד כי איננה מורידה תמותה מסרטן שד. כן נצפתה הגדלה משמעותית של כמות הביופסיות לממצאים שפירים אשר נעשו. אולטרסאונד של השד הנה בדיקה מצוינת להערכת ממצאים בשד. עבודות רבות מראות כי שילוב של ממוגרפיה ו-US מגביר את ה-sensitivity ו-specificity של בדיקת הסקר. כמו כן, נשים בהם רקמת השד בממוגרפיה הנה דחוסה, בדיקת US עשויה לאבחן ממצאים גידולים שלא אובחנו בממוגרפיה. האם בדיקת US יכולה להחליף את הממוגרפיה כבדיקת סקר? המידע מצומצם ביותר וניתן לומר כי אמנם ניתן לחסוך בקרינה ובכאב המלווים מביצוע ממוגרפיה, אך

שהגידול גדול יותר, גדל הסיכון כי שלח גרורות. ניתן להבין מהמודלים כי ביצוע ממוגרפיה בטווחי זמנים קצרים קרוב לודאי לא ישפיע לטובה על הפרוגנוזה של מטופלת א', אצלה קצב התפתחות הגידול מהיר ביותר. לעומת זאת, ביצוע ממוגרפיה בטווחי זמן ארוכים יותר לא תשנה את הפרוגנוזה למטופלת ג', אצלה קצב התפתחות הגידול הנו איטי. קיימת קבוצת ביניים המצביעה על היתכנות ההשפעה של תדירות הממוגרפיה על הסיכון לתמותה. אחוז הנשים עם סרטן שד המתייצגות בכל אחת מהקבוצות המיוצגות עלי שלושת המודלים איננה ידועה.

חשיבות ההחלטה על תדירות ביצוע ממוגרפיה ברורה. ביצוע ממוגרפיה בתדירות גבוהה כרוך בחשיפה רבה יותר לכל הבעיות הנלוות לעצם ביצוע הממוגרפיה, כפי שתואר לעיל. בספרות ישנן מספר עבודות רטרוספקטיביות אשר השושו גידולים בנשים אשר עברו ממוגרפיה פעם בשנה לעומת פעם בשנתיים. ברוב העבודות לא נצפה הבדל. בעבודות ספורות ניתן לראות יתרון בנשים אשר עברו בדיקה שנתי. באלו אשר חלו בסרטן השד, הגידולים היו קטנים יותר ושכיחות גרורות בבלוטות קטן יותר. מידע נוסף ניתן להסיק מאחד משמונת מחקרי הסקר אשר נדונו לפני כן. במחקר אשר בוצע במלמו, שוודיה, גויסו 21,000 נשים בנות 45 עד 69. מחציתן עברו ממוגרפיות סקר מדי 18 עד 24 חודשים.



תרשים: 3 מודלים של מהירות התפתחות גידול סרטני

Table 2. Diseases and disorders treated with plasma exchange2

Disease	category	* Recommendation grade†
Dialysis dependent	IV	1A
Aplastic anemia	III	2C
Autoimmune hemolytic anemia		
Warm	III	2C
Cold agglutinin disease (life threatening)	II	2C
Catastrophic antiphospholipid Ab syndrome	II	2C
Chronic focal encephalitis (Rasmussen encephalitis)	II	2C
Chronic inflammatory demyelinating polyradiculopathy	I	1B
Cryoglobulinemia	I	1B
Focal segmental glomerulosclerosis (recurrent)	I	1C
Hemolytic uremic syndrome		
Complement factor gene mutations	II	2C
Autoantibody to factor H	I	2C
Diarrhea associated	IV	1C
Hypertriglyceridemic pancreatitis	III	2C
Hyperviscosity in monoclonal gamopathies		
Symptomatic	I	1B
Prophylactic for rituximab treatment	I	1C
Multiple sclerosis		
Acute CNS demyelination unresponsive to steroids	II	1B
Chronic progressive	III	2B
Myeloma cast nephropathy	II	2B
Neuromyelitis optica	II	1C
Paraproteinemic polyneuropathies		
IgG/IgA	I	1B
IgM	I	1C
Multiple myeloma	III	2C
Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS)	I	1B
Phytanic acid storage disease (Refsum disease)	II	2C
Posttransfusion purpura	III	2C
RBC alloimmunization in pregnancy	II	2C
Renal transplantation, Ab-mediated rejection	I	1B
Renal transplantation desensitization	II	1B

Table 1. Apheresis procedures performed commonly in the United States2

Procedure name	Description
Leukocytapheresis	A procedure in which the WBCs are separated from the blood. The cells may be discarded, as when used to decrease WBC count in acute leukemia, or used for transfusion, as in the case of granulocyte collection or the collection of hematopoietic progenitor cells.
Extracorporeal photopheresis (ECP)	A type of leukocytapheresis in which the cells collected are treated with a psoralen compound, exposed to ultraviolet A light, and reinfused to induce an immunomodulatory effect.
Platelet apheresis	A donor procedure in which platelets are removed to produce a platelet product for transfusion.
Thrombocytapheresis	A therapeutic procedure in which platelets are removed and discarded from a thrombocythemic patient.
Erythrocytapheresis	A donor procedure in which the equivalent of 1 or 2 units of RBCs are removed to produce RBCs for transfusion.
RBC exchange	A therapeutic procedure in which abnormal RBCs are removed and replaced by donated RBCs.
Plasmapheresis	A procedure in which plasma is separated from the blood and retained without replacing the removed volume.
LDL apheresis	A type of plasmapheresis procedure in which the removed plasma is modified to remove LDL cholesterol and then returned to the patient.
Plasma exchange	A procedure in which a large volume of plasma is removed, usually 1-1.5 plasma volumes. The removed plasma is replaced with a replacement fluid.

Table 2. Diseases and disorders treated with plasma exchange2

Disease	category	* Recommendation grade†
ABO-incompatible hematopoietic stem cell transplantation		
BM	II	1B
Peripheral blood	II	2B
ABO-incompatible solid organ transplantation		
Kidney	II	1B
Heart (age ≥ 40 mo)	II	1C
Liver	III	2C
Acute disseminated encephalomyelitis	II	2C
Acute inflammatory demyelinating polyradiculopathy (Guillain-Barré Syndrome)	I	1A
ANCA-associated rapidly progressive glomerulonephritis/vasculitis (Wegener granulomatosis)		
Dialysis independent	I	1A
Alveolar hemorrhage	I	1C
Dialysis dependent	III	2C
Antiglomerular basement membrane disease (Goodpasture syndrome)		
Dialysis independent	I	1A
Alveolar hemorrhage	I	1B
Dialysis dependent	IV	1A

תופעות קרדיאליות של תרופות כימותרפיות

מאת: פרופ' אברהם שוטן, מנהל מכון הלב

המשך כתבה: על עקרונות שיטת הפלזמה-פאריזיס

וחוסמי בטא עשוי להועיל.

חשיפה לקרינה יכולה לגרום ישירות לפגיעה לבבית או בעקיפין להגביר את הפגיעות לנזק לבבי, בעיקר בצעירים, גם שנים לאחר הטיפול, בהתאם למינון ולאזור הקרינה.

חולים המקבלים טיפול סיסטמי עם פוטנציאל קרדיו-טוקסי צריכים לעבר הערכת תפקוד הלב לפני הטיפול, במהלכו ולעיתים לאחריו. התוויות ייחודיות למעקב טרם נקבעו. אולם הקבוצה הקנדית בטיפול ב-trastuzumab המליצה לבדוק מקטע פליטה של חדר שמאל (LVEF) לפחות כל 3 חודשים עד להשלמת הטיפול, ומעקב שנתי רק לחולים עם תלונות לבביות או ירידה ב-LVEF. מעקב לבבי ארוך-טווח נשקל בילדים ששרדו ממאירויות.

ירידה בתפקוד הלב מאופיינת בירידה ב-LVEF בלפחות 5% (יחידות %) מהבסיס עם תלונות, או למעלה מ-10% ללא תלונות ו/או לערכים מתחת ל-55%. מדידת LVEF נעשית בדרך כלל בעזרת אקוקרדיוגרפיה או בעזרת מיפוי לב. לעיתים משתמשים ב-MRI. בדיקת ה-MRI היא המדויקת מכולן הן לבדיקת LVEF והן לאפיון הרקמות, אך מוגבלת בשל חוסר זמינות ומחיר גבוה. בדיקת ה-MRI יכולה לגלות דלקת בשריר הלב שנגרמה בשל הטיפול.

פגיעה טוקסית בלב יכולה להתבטא גם בהפרעות קצב, המאובנות לעתים בא.ק.ג. שגרתי. שימוש בהולטר ובמכשירי ניטור ארוכי-טווח (loop recorder) הוא בחולים עם תלונות משמעותיות, בעיקר עם אירועי איבוד הכרה, המיוחסים קלינית להפרעת הולכה או קצב. הארכת QT מאובחנת בשכיחות גוברת בטיפולים אלו.

ציקלופוספאמיד, טמוקופן, ו-trastuzumab ידועים כמאריכי מרווח QT.

תכשירים Alylating, כגון ציקלופוספאמיד, יכולים לגרום לצורה קלה של דלקת בלב ולהפרעות קצב.

תכשירים אנטי-מיקרוטובולים, כגון דוצטקסל, ופאקליטקסל, הנמצאים תכופות בשימוש בסרטן השד, ידועים בהשפעתם ברדיקציה, איסמיה מיוקרדיאלית ואי ספיקת לב.

התרופות האנטי מטבוליות, כוללות 5: פלואורואורציל, ותרופת האם (prodrug) שלו קאפציטבין קשורות באי ספיקת לב, בוזוספאזם כלילי, בהפרעת קצב ובאיסמיה מיוקרדיאלית החל מתעוקת חזה עד אוטם חריף בשריר הלב.

תרופות הורמונאליות (כמו טמוקסיפן) קשורות ביצירת קרישי דם ובתסחיפים. התרופות החדישות הקטנות (כגון imatinib) או טיפולים מבוססי נוגדנים מונוקלונליים (כגון bevacizumab), שהינם יותר מכווני-מטרה, קשורים אף הם בבעיות קרדיו-וסקולריות. bevacizumab קשור ליתר לחץ דם, לקרישי דם ותסחיפים ולאיסמיה מיוקרדיאלית, ו-imatinib לבצקת ולאי ספיקת לב.

ניטור ואבחון

לפני התחלת טיפול כימותרפי יש צורך בבדיקה מפורטת, הכוללת אנמנזה, בדיקה גופנית, חולים עם גורמי סיכון כגון סכרת, השמנה, יתר לחץ דם, תסמונת מטבולית, סיפור משפחתי של קרדיومیופתיה, טיפול קודם במחלה גידולית או טיפול משולב (כגון: רדיותרפיה) הם בסיכון מוגבר לפתח סיבוכים קרדיו-וסקולריים, ומתן תרופות עם פוטנציאל מגן, כגון ACE-I, ARB,

פגיעה לבבית (cardiotoxicity) הנגרמת בשל מתן תרופות כימותרפיות היא סיבה חשובה לתחלואה ולתמותה בחולים עם מחלות גידוליות.

אנטרציקלינים ו-trastuzumab (הרצפטין) הן התרופות עם מירב הדיווחים. אולם גם לתרופות אחרות כולל הטיפולים הביולוגיים המולקולאריים החדישות פוטנציאל לפגיעה לבבית. לעתים הפגיעה הלבבית אינה מאובחנת, כי היא באה לידי ביטוי קליני שנים לאחר הטיפול. ניטור ומעקב קפדניים וגישה מונעת לפגיעה הקרדיוטוקסית עשויים למנוע או למזער את הפגיעה.

למרות שקרדיוטוקסיות מיוחסת תכופות לפגיעה בתפקוד הסיסטולי של חדר שמאל, היא כוללת מגוון של סיבוכים אחרים, כולל הפרעות קצב, מרווח QTc מוארך, יתר לחץ דם, איסמיה של שריר הלב ויצירת קרישי דם ותסחיפים.

לפגיעה בשריר הלב (קרדיومیופתיה) ישנם 2 סוגי של פגיעה לבבית:

- הסוג הראשון נגרם על ידי אנטרציקלינים וגורם לפגיעה קבועה תלוית-מינון.
- הסוג השני קשור למתן trastuzumab, שהוא תכשיר מטרה מולקולרי.

הפגיעה אינה קשורה למינון, ובדרך כלל היא הפיכה עם הפסקת התרופה.

אנטרציקלינים, כמו דוקסורוביצין (אדריאמיצין), הם בשימוש לטיפול במגוון גידולים מוצקים ובממאירויות המטבוליות. הם עלולים לגרום לפגיעה קשה בשריר הלב, לאי ספיקת לב ולתמותה.

אנטרציקלינים, מעכבי טירוזין קינאז (כגון לאפאטיניב), 5- פלואורואורציל,

Table 2. Diseases and disorders treated with plasma exchange2

Disease	category	* Recommendation grade†
Renal transplantation, Ab-mediated rejection	I	1B
Renal transplantation desensitization	II	1B
Scleroderma	IV	1A
Sepsis with multiorgan failure	III	2B
Systemic lupus erythematosus		
Severe complications of vasculitis	II	2C
Nephritis	IV	1B
Thrombotic thrombocytopenic purpura	I	1A
Thyroid storm	III	2C

Reactions due to TPE

Reaction	Study		
	Couriel and Weinstein	Basic-Jukic	Shemin
No. of TPE procedures	381	4857	1727
Paresthesias	5.5%	2.7%	7.3%
Urticaria	0.26%	1.6%	7.4%
Hypofibrinogenemia	3.67%	NR	NR
Hypotension	2.1%	NR	5.6%
Vasovagal reactions	0.5%	NR	NR
Nausea	2.9%	NR	3.2%
Vomiting	0.5%	NR	2.7%
Hemothorax	0.26%	NR	NR
Catheter site infection	0.26%	0.06%	NR
Bleeding/hematoma	0.26%	2.46%	NR
Pneumothorax	0.26%	0.04%	NR
Other	NR	Clotting, 1.7%	Fever, 7.7% Pruritus, 5.8% Tachycardia, 5.6%

References

1. Abel JJ et al. J Pharmacol Exp Ther. 1914; 5:625-41.
2. Szczepiorkowski ZM et al. J Clin Apher. 2010; 25:83-177.
3. Shemin D et al. J Clin Apher. 2007; 22:270-6.
4. Shehata N et al. Transfus Med Rev. 2002; 16:200-29.
5. Jeffrey LW. Hematology 2012; 2012:7-12.

סקירה מסכמת: יום המחקר של המרכז הרפואי הלל יפה 2014

מאת: פרופ' אברהם שוטן, מנהל מכון הלב ויו"ר יום המחקר

המשך כתבה: תופעות קרדיאליות של תרופות כימותרפיות

טיפול עתידי

כיום, ישנו מיעוט יחסי של עבודות מבוקרות למניעה ולטיפול בתופעות קרדיו-טוקסיות הנגרמות על ידי כימותרפיה.

ההמלצות למעקב, לניטור ולניהול מצבים אלו, הן בעקרון אקסטרפולציה של ההמלצות לטיפול באי ספיקת לב באוכלוסיה הכללית לחולי הסרטן.

גם כאן מודגשת החשיבות של עבודת צוות רב תחומי במרכזים ייעודיים המתמחים בנושא.

כיום מתנהלים מחקרים בינלאומיים בנושא, בין השאר השפעת ליסינופרייל, אנלפרילו חוסם אלדוסטרון - אפלרנון, אולם דרושים מחקרים רחבי-היקף נוספים.

לסיכום, סיבוכים קרדיו-וסקולריים של טיפולים כימותרפיים עלולים להגביל את ההיותו בחיים ואת איכות החיים. אפשר למנוע סיבוכים מוקדמים על ידי גישה מונעת הכוללת מעקב, ניטור צמוד וגילוי מוקדם תוך שימוש בביומרקרים ושימוש בתכשירים העשויים להגן. פיתוח תרופות סיסטמיות חדשות, שפגיעתן פחותה, ושיתוף פעולה בין מגזרי הרפואה השונים בתחום הקרדיו-אונקולוגי, עשויים לתרום לטיפול טוב ויעיל יותר בחולים אלו.

תודה לד"ר זאזא יעקוביטש ויולי מהמערך הקרדיולוגי במרכז הרפואי רבין, שסייע בהכנת הסקירה.

קיימים גם מבחנים רגישים העשויים לאתר פגיעה לבבית מוקדמת תת-קלינית, כגון בדיקת strain באקוקרדיוגרפיה, ובדיקת ביומרקרים בדם, כגון טרופונין או BNP. בחולים עם סיכון בינוני או גבוה לפתח סיבוכים קרדיו-וסקולריים, יש הצדקה לטפל בגורמי הסיכון ולשקול טיפול חילופי במחלה הגידולית. הגבלת המינון המצטבר של אנטראציקלינים היא האפשרות היעילה. החלפה לטיפול פחות קרדיו-טוקסי, כגון epirubicin במקום doxorubicin או שימוש בתרכובת ליפוזומאלית, כגון דוקסורוביצין ליפוזומלי להעברה ממוקדת יותר של התרופה לאתר הפעולה, עשויים להפחית את תופעות הלוואי הלבביות. לפעמים יש צורך לעצור או לסיים בטרם עת את הטיפול הסיסטמי, לדוגמה: כאשר LVEF יורד מתחת ל-40%. גישות נוספות הן צמצום או הימנעות ממתן תרופות אחרות המאריכות את מרווח QTc (לדוגמה: נוגדי הידרוקסיתריפטמין, בהם משתמשים תכופות למניעת בחילה והקאה הנגרמות על ידי כימותרפיה), צמצום חשיפת הלב לקרינה, טיפול במחלות נלוות של החולה ואיזון האלקטרוליטים.

למעשה, חולים שתפקוד הלב שלהם נפגע מטופלים בהתאם לשלב של אי ספיקת לב בו הם מצויים, כאשר לחלק מהתרופות כגון חוסמי בטא ו-ACE-I יש כנראה השפעה מגינה.

פעילות גופנית משפרת בדרך כלל את התפקוד הקרדיורספירטורי בחולים אלו.

בתאריך 7/12/2014 נערך במרכז הרפואי הלל יפה יום המחקר בהשתתפות צוות בית החולים, נציגי רפואה מהקהילה ודיקן ביה"ס לרפואה רפפורט, הטכניון בחיפה וסגנו. בכנס הוצגה העשייה המחקרית הענפה שהתקיימה בשנים האחרונות במוסדנו. עשרות תקצירים שנבחרו הוצגו בתצוגת פוסטרים מרשימה. התקצירים יחד עם רשימת הפרסומים המדעיים של מחלקות בית החולים השונות קובצו בספר שהופץ במהלך הכנס. ועדת יום המחקר כללה את כותב שורות אלו כיושב הראש וכן את ד"ר אנה אופיר, פרופ' מ יורם פולמן ופרופ' מיכאל קראוס.

לאחר סקירת הפוסטרים נערך כנס מדעי בו ניתנו הרצאות אורח והוצגו התקצירים המצטיינים. פתחו בברכות פרופ' אליעזר

שלו דיקן ביה"ס לרפואה, פרופ' מאיר אורן מנהל המרכז הרפואי.

פרופ' מיכאל אבירם השנה לדיקן ביה"ס לרפואה ומנהל מעבדת המחקר לשומנים ומעבדת המחקר הקליני במרכז הרפואי רמב"ם הרצה על הכולסטרול הטוב, הרע והמחומצן. הדגש בהרצאתו היה על ההשפעה המגנה של הפוליפנולים המצויים בפרי הרימון.

פרופ' מ יורם פולמן ממחלקה אורתופדית ב' הרצה על הנדסת רקמת העצם, כולל ייצור עצם מחדש, באמצעות תאי גזע שהופקו משאיבת רקמת שומן.

ד"ר מענית שפירא, מנהלת אגף המעבדות, הרצתה על שחרור האנזים הפראנאז מטסיות הדם. בעבודתה היא סקרה את

מנגנון הפעולה שלו ואת השפעתו על מערכת הקרישה.

פרופ' מ אהרן פרימרמן, מנהל יחידת הצנתורים במכון הלב, שהשתתף בפיתוח מערכת ישראלית לשיפור ההדמיה של העורקים הכליליים, הציג את היישום להצגה בו זמנית של האולטרסאונד והצנתור הכליליים.

פרופ' דורון קופלמן, מנהל מחלקה כירורגית ב' במרכז הרפואי העמק וראש החוג לכירורגיה בביה"ס לרפואה בטכניון, הציג את חדר הניתוח העתידי, כשהדגש בהרצאתו היה שניצני המהפכה והפיתוח הם כבר כאן.

יום המחקר זכה לתגובות חיוביות ביותר, ואנו תקווה להמשיך במסורת זו בעתיד.



מכונים, מרפאות ושירותים

היחידה לגינקו-אונקולוגיה

מנהל היחידה: ד"ר אילן ברוכים
אחות מתאמת: מימי גלמן

על השירות:

היחידה פועלת במסגרת מחלקת נשים ויולדות ובשיתוף היחידה האונקולוגית וכן בשילוב מומחים מתחומים שונים, בהתאם לצורך. היחידה עוסקת בכל תחומי הטיפול הנדרשים בתחום האונקולוגי על רקע גינקולוגי - ממאירים וטרומ ממאירים ביניהם: גידולי אברי המין הנשיים כוללים בין השאר את גידולי השחלה, רירית הרחם, צוואר הרחם, הנרתיק והעריה, וכן את מגוון הגידולים, שמקורם ברקמה השלייתית.

ביחידה מסופקים מכלול השירותים והטיפולים הנדרשים למטופלת הגינקו-אונקולוגית, רפואית וסיעודית, על ידי צוות מומחים רב תחומי ותחת קורת גג אחת. השירות הניתן ביחידה הינו משלב הברור והאבחון, דרך ביצוע הטיפולים הנדרשים - כולל טיפולים כירורגים, כימיים וטיפולים תומכים נוספים, וכלה בשלב הליווי, ההחלמה והמעקב אחר המחלה במסגרת מרפאתית.

היחידה גם שותפה למחקרים רב מרכזיים בין לאומיים שמטרתם לבדוק טיפולים חדשניים, טיפולים כימיים וטיפולים ביולוגיים.

השירותים הניתנים ביחידה כוללים:

- ניתוחים גינקו-אונקולוגיים: ביצוע של מגוון הניתוחים הקיים בתחום הגינקו-אונקולוגי, בגישה הקלאסית (ניתוחי בטן פתוחה) ובגישה זעיר פולשנית (לפרוסקופיה). לציין שבמקרי סרטן צוואר הרחם והפוחית מבצעים את טכניקת בלוטת הזקיף.
- טיפולי כימותרפיה: טיפולי הכימותרפיה ניתנים על ידי צוות היחידה לגינקו-אונקולוגיה במסגרת אשפוז יום גינקו-אונקולוגי או באשפוז מלא במחלקת נשים.
- מרפאת מעקב גינקו-אונקולוגית: במסגרת המרפאה מבוצעות בדיקות והערכות ראשוניות, וכן נקבעת התכנית להמשך הברור והטיפול. בהתאם לממצאים המטופלת תופנה לבדיקות נוספות ובמידה שיוחלט על ניתוח, תוזמן לטרומ ניתוח במחלקת הנשים ביחידה. נשים שנותרו ו/או עברו טיפול כימי במסגרת הגינקולוגיה האונקולוגית יוזמנו להמשך מעקב סדיר במרפאה.

כיצד מגיעים?

ההגעה למרפאה היא על ידי פניה לזימון תורים במרפאת נשים של בית החולים טלפון: 04-6304252. ההגעה למרפאה דורשת מכתב הפנייה של הרופא המטפל וכן טופס התחייבות של המבטח הרפואי (קופת החולים).

על השירות:

השירות פועל במסגרת היחידה למחלות זיהומיות, ונותן מענה בתחום הילדים לנושא זה.

השירותים הניתנים במרפאה כוללים:

- ייעוץ באשר לזיהומים מולדים.
- דלקות גרון חוזרות.
- מחלות חום חוזרות (כולל PFAPA).
- בירורים באשר לחום מתמשך.
- ייעוץ במתן חיסונים - באופן שוטף ובנסיבות מיוחדות.
- טיפול במורסות חוזרות.

כיצד מגיעים?

ההגעה למרפאה היא על ידי פנייה למוקד זימון תורים בטלפון: 04-6304528/458 וכרוכה בטפסי הפניה של רופא הילדים המטפל בקהילה וכן בטופס התחייבות מהמבטח הרפואי (קופת החולים).

ימי פעילות:

המרפאה פועלת כל יום שני, בין השעות 9:00 ל 11:00.

מרפאת עיניים לילדים

אחריות ניהולית: מחלקת עיניים

מנהל המרפאה: ד"ר יובל כהן

אחיות אחראיות:

אביבה גולן, אלישבע חנניה

על השירות:

השירות פועל במסגרת מחלקת עיניים ומספק מרפאה לאבחון ולטיפול במחלות עיניים בגיל ינקות ובגיל הרך, וכן ניתוחי פזילה בילדים ובמבוגרים. בנוסף, במסגרת המרפאה נעשים אבחונים וטיפולים במחלות עיניים נפוצות, כגון: מחלת חוסר בשלות של הרשתית (העלולה לגרום לליקויי ראייה חמור עד לעיוורון) ועוד.

השירותים הניתנים במרפאה כוללים:

- ניתוחי פזילה (בילדים ובמבוגרים).
- ניתוחי קטרקט.
- טיפולים וניתוחי בחסימת דרכי הדמעות.
- טיפול בעין עצלה.
- אורתופטיקה: בדיקת תנועות העיניים, בדיקה לגילוי הפרעת מיקוד ראייה ופזילה, התאמת משקפיים לילדים וקביעת מספר המשקפיים הדרוש לילד.

כיצד מגיעים?

ההגעה למרפאה היא על ידי פנייה למוקד זימון תורים בטלפון: 04-6304528/458 וכרוכה בטפסי הפניה של הרופא המטפל בקהילה וכן בטופס התחייבות מהמבטח הרפואי (קופת החולים).

ימי פעילות:

המרפאה פועלת בימים שני ורביעי, בין השעות 08:00 ל-15:00.

השירות לאלרגולוגיה ולאיימונולוגיה

אחראית השירות:

ד"ר ורד שיכטר-קונפינו

על השירות:

השירות פועל במסגרת מרפאות החוץ של בית החולים ותחתיו פועלות שתי מרפאות לאלרגולוגיה ולאיימונולוגיה - לילדים ולמבוגרים. מנהלת השירות הינה רופאה מומחית לתחום זה.

השירותים הניתנים במרפאה כוללים:

- בדיקות אבחון וזיהוי, ביניהם: טסטים ומבחני תגר - מבחנים לאיתור אלרגיה למזון ותרופות).
- טיפול לסובלים מאלרגיה למזון, אלרגיה לתרופות, נזלת אלרגית, תפרחות למיניהן, אסטמה של העור, אלרגיה לדבורים ועוד.
- חיסונים לסובלים מתופעות של אלרגיה לקרדית האבק, דשא, עשבים וצמחים עונתיים, חיסון לאלרגיים לעקיצת דבורים וכיובי.

כיצד מגיעים?

ההגעה למרפאה היא על ידי פנייה למוקד זימון תורים בטלפון: 04-6304528/458 וכרוכה בטפסי הפניה של הרופא המטפל בקהילה וכן בטופס התחייבות מהמבטח הרפואי (קופת החולים).

ימי פעילות:

המרפאה פועלת כל יום חמישי בין השעות 12:00 ל-14:00.

ד"ר ביאטריס טיאוסנו

מנהלת המחלקה

בוגרת לימודי הפקולטה לרפואה בלאס'ס, רומניה. ביצעה התמחות ברפואת עיניים בבית חולים גליל מערבי בנהריה. במהלך שנת 1994 ביצעה השתלמות ברפואת עיניים בדגש על גלאוקומה ב-Western Hospital בטורנטו, קנדה, ולאחר מכן שימשה כמנהלת השירות לגלאוקומה בבית החולים גליל מערבי בנהריה. בין השנים 1997 ל-2012 שימשה כמנהלת השירות לגלאוקומה בבית החולים פוריה בטבריה. בשנת 2012 עברה לנהל את מחלקת עיניים ב"הלל יפה". מומחית. הייתה בין החלוצות בישראל לעשות שימוש בטכניקת Ex-Press, הכוללת החדרת שתל תוך עיני זעיר, לשם טיפול בגלאוקומה. חברה באיגוד הישראלי ובאיגוד הבינ"ל לגלאוקומה.



ד"ר נורה דביאת

רופאה מתמחה

בוגרת לימודי רפואה בטכניון בחיפה בשנת 2011. בין השנים 2011 ל-2012 ביצעה סטאז' בבית החולים זיו בצפת ובבית החולים רמב"ם בחיפה. בשנת 2013 החלה התמחות במחלקת העיניים של המרכז הרפואי הלל יפה. במהלך עבודתה ב"הלל יפה", החלה לבצע עבודת מחקר במדעים בסיסיים לחקר תאי גזע אפיליאלים בטכניון, חיפה. כמו כן, ביצעה השתלמות בת 3 חודשים באוביאטיס במחלקת עיניים של בית חולים בלינסון בפתח תקוה.

עובדות על המחלקה

- במחלקה מומחים בתחומי הרשתית, הקרנית, האקולופלסטיקה, הקטרקט והגלאוקומה.
- במהלך 2014 ביצעה מחלקה למעלה מ-1500 פרוצדורות ניתוחיות. זמן ההמתנה לניתוח הוא כחודשיים בלבד. במחלקה נעשה שימוש בטכניקות ניתוח מובילות ביניהן שימוש בהחדרת שתל תוך עיני זעיר לטיפול בגלאוקומה (Ex-press).
- החל משנת 2015 המחלקה מפעילה מרפאת עיניים בילדים בה נעשים אבחונים וטיפולים במחלות עיניים בילדים. כיום, ביצוע ניתוחי עיניים בילדים הינו שירות הניתן בחדרה
- והסביבה רק ב"הלל יפה" עלי ידי מומחה לרפואה עיניים בילדים.
- בין השנים 2012 ל-2014 עלה מספר המוזמנים למרפאה בכמעט 170% - דהיינו, למעלה מ-12,800 מטופלים שהגיעו לקבלת טיפול במרפאות המחלקה במהלך 2014.
- במחלקה מבוצעים ניתוחי פזילה בילדים ובמבוגרים.
- בתחום האקולופלסטיקה, מבצעת המחלקה גם ניתוחי עפעפים.
- המחלקה מוכרת להתמחות מטעם הפקולטה לרפואה בטכניון, חיפה.

ד"ר יובל כהן

רופא בכיר

בוגר לימודי רפואה באוניברסיטת בן גוריון, באר שבע. סיים התמחות ברפואת עיניים בבית החולים אסף הרופא בשנת 2009. בסיום ההתמחות עבד כשנה בבית החולים שיבא ולאחר מכן נסע לארה"ב, שם ביצע תת התמחות ברפואת עיניים לילדים בבית החולים לילדים של פילדלפיה (Children Hospital of Philadelphia). המסונף לאוניברסיטת פנסילבניה בין השנים 2012-2013. בשנת 2013 קיבל פרס הצטיינות ע"ש ד"ר משה להב באופתלמולוגיה מטעם אוניברסיטת תל אביב. בעל תואר דוקטורט נוסף (Ph.D) מהחוג לפרמקולוגיה ופיזיולוגיה של אוניברסיטת תל אביב שם גם ביצע מחקר פורץ דרך בנושא התפתחות קוצר ראייה. הצטרף לצוות המחלקה בשנת 2015 ומנהל את מרפאת העיניים לילדים ב"הלל יפה".



המרכז הרפואי
הלל יפה

מסונף לפקולטה
לרפואה
ע"ש רפפורט
הטכניון, חיפה
מדינת ישראל
משרד הבריאות

<http://hy.health.gov.il>

Medical