

## **ד"ר אילן ברוכים - מומחה לכירורגיה גינקולוגית סרטן שחלות - גנטיקה תחלואה וטיפולים מכווני מטרה**

ד"ר אילן ברוכים, מנהל הגינקולוגיה והיחידה לגינקולוגיה אונקולוגית, מרכז רפואי הלל יפה. 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 זו. בישראל מאובחנות מדי שנה כ- 300 נשים וכ- 250 נפטרות ממחלה זו.

התמותה הגבוהה יחסית ממחלה זו מוסברת בחלקה ע"י הגילוי המאוחר של המחלה. ההישרדות הממוצעת לאחר חמש שנים עומדת על כ- 45%, כאשר בשלבים מוקדמים יותר שיעור ההישרדות מטבע הדברים גבוה יותר.

רק מיעוט מהמקרים מתגלה בשלב מוקדם בו הגידול מוגבל לשחלה וכ- 75% מהמקרים מתגלים בשלב בו המחלה ממושטת, בשלב III פיזור פריטונאלי או מעורבות בלוטות לימפה) או שלב IV גרורות מרוחקות). גידולי סרטן השחלה האפיתליאלי כוללים גם את סרטן החצוצרות וסרטן צפק ראשוני, בהם ההיסטולוגיה וביוכימית הגידול דומים לזה של סרטן השחלות ומחלות אלה מטופלות באופן דומה.

מרבית מקרי סרטן השחלה מתפתחים בתאים המכסים את פני שטח השחלה ומחקרים חדשים מראים שיתכן וחלק מגידולים אלה מקורם ברירית החצוצרה. תאים שמקורם ברירית החצוצרה עוברים שינויים גנטי ומפתחים גידול טרום ממאיר בחצוצרה (Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma- STIC) (אזורים טרום ממאירים אלה יכולים לנשור על רקמת השחלה ולפתח גידולים אפיתליאליים ממאירים בחצוצרה, שחלה או בקרום הצפק).

כך, שכיום מקובלת הדעה כי ה STIC-גורם לסנדיום Pelvic High Grade Serous Carcinoma -

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, שינוי בהרגלי יציאות וכו', מופיעים רק בשלב המתקדם של המחלה.

הטיפול הסטנדרטי בסרטן שחלות הינו טיפול משולב הכולל טיפול כירורגי וטיפול כימי. הטיפול הכירורגי כולל כריתת רחם וטפולות, כריתת אומנטום ובלוטות לימפה וכריתת מירבית של הגידול עם נסיון להגיע לכריתה מלאה ללא שארית מחלה בסוף הניתוח (Optimal Cytoreduction with no residual disease) הטיפול הכימי כולל שילוב של פלטינום וטקסנים (Carboplatin+ Taxol) לנשים שאינן מתאימות לניתוח שתואר בשל פיזור ממושט או בשל מצב כללי ומחלות רקע מורכבות, מומלץ על טיפול כימי נאודוז'וונטי ולאחריו ביצוע ניתוח.

מרבית החולות (כ- 75%) יגיבו לטיפול הראשוני, אולם לרובן תהיה הישנות של הגידול, עם צורך במתן טיפולים כימיים חוזרים.

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 הטכנולוגיות הבינו-מולקולריות הביאה לגילוי של סמנים מולקולריים חדשים הקשורים בסרטן שחלה אפיתלאלי.

מרות המחקר הרב בנושא, בדיקות אלה לא נמצאו יעילות לאיתור מוקדם של סרטן שחלה אפיתלאלי והפחתת תמותה.

רקע תורשתי: בכ- 15% מהמקרים סרטן השחלה הינו תורשתי, אולם בנשים יהודיות אשכנזיות שעור סרטן שחלה תורשתי גבוה יותר ועומד על כ- 30% - 40%. במקרים אלו, הופעת הסרטן קשורה לנשאות של שינוי גנטי ספציפי בעיקר בגנים BRCA-1 ו BRCA-2 - גנים אלו אחראים על יצור 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- 60-80% (פי 7 מבנשים ללא מוטציה) ו 25% - 50% לחלות בסרטן השחלות (פי 25 מבנשים ללא מוטציה). נשים הנמצאות בסיכון גבוה לחלות בסרטן השחלה, נשים עם קרובת משפחה מדרגה ראשונה החולה בסרטן זה ונשים עם סיפור אישי או משפחתי משמעותי של סרטן שד מופנית לייעוץ גנטי ובמידת הצורך גם לבדיקה גנטית.

במקרה ונמצאת 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 המשפחתית. הייעוץ הגנטי וביצוע הבדיקה הגנטית לנשאות המוטציה מומלצת במקרים אלה מגיל עשרים ומעלה, שכן זיהוי נשאות מוטציה יאפשר פרוטוקול מעקב קפדני, שיוביל לגילוי מוקדם ואת 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 נשאים מצויים גם הם בסיכון מוגבר ויפיקו תועלת גם הם מהטיפולים המניעתיים והמעקב. כיום מומלץ לנשאות להמצא במעקב תדיר לגילוי מוקדם הכולל מעקב רופא נשים, ביצוע אולטרסאונד גינקולוגי ובדיקת דם לסמן לסרטן שחלות (CA-125) כל 6 חודשים. עם זאת, יעילותו של המעקב הגינקולוגי מוגבלת ובמרבית המקרים לא ניתן יהיה לגלות את המחלה בשלב מוקדם. בנוסף מומלץ מעקב אצל כירורג שד, ביצוע אולטרסאונד ו MRI -שד.

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 בגיל 35-40 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. הסרת השדיים תקטין בכ- 95% את הסיכון לחלות בסרטן השד. טיפול הורמונלי תחליפי

לאחר כריתת שחלות: לאחר כריתת השחלות, בנשים לפני גיל המעבר ישנה ירידה משמעותית ברמות ההורמונים שמפורשים מהשחלה, מצב שעשוי להשפיע באופן משמעותי על איכות החיים. הנשים 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 לגבי הצורך בטיפולים הורמונליים לאחר ביצוע כריתת השחלות/חצוצרות בנשאות.

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
  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 את הסיכון בטיפול הורמונלי ממושך בנשים שעברו כריתת שחלות מניעתית. מומלץ שנשאות שמתכננות ניתוח כריתת שחלות וחצוצרות להורדת סיכון, לעבור יעוץ רב תחומי כולל גנטי, גינקו-אונקולוגי, אונקולוגי ופסיכולוגי, כדי לדון על המשמעות והתסמינים הקשורים בכריתת השחלות והמשך 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 בנבדל מהתאים הבריאים.

יצור כלי דם חדשים (אנגיוגנזה) הוא תהליך הכרחי במצבים יחודיים כולל התפתחות גידול ממאיר. תאי האנדותרל נושאים נוגדן לכלי הדם המכונה (Vascular Endothelial Growth Factor) VEGF אבסטין (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 באבסטין עם קרבופלטיין וטקסול, לעומת חולות שטופלו בטיפול כימי הסטנדרטי של קרבופלטיין וטקסול. בנוסף, באחת העבודות ICON 7 הודגם בנשים עם שארית מחלה בסוף הניתוח גם שיפור במשך השרידות Overall Survival 37 לעומת 29 חודשים.

בעקבות עבודות אלה ואחרות, נכנס לאחרונה הטיפול באבסטין לסל התרופות בישראל, כטיפול בקו ראשון בחולות סרטן שחלה עם שארית גידול בתום ניתוח וכן בחולות עם הישנות מחלה עמידה לפלטינום. 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 כימותרפי 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 BRCA1 או BRCA2 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.

ריבוי 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, ובעיקבות זאת יתכן ויעלו משמעותית שיעורי ההשרדות.