

התאמת הטיפול נגזרת מאופי הגידול הראשוני, מידת התפשטותו והתנהגותו הביולוגית

פרופ' אברהם צ'רניאק

בטכניקות הכירורגיות האגרסיביות, בטכניקות האבלציה (Radiofrequency Ablation), התפתחות גישות ניתוחיות זעיר פולשניות המאפשרות שילוב של כריתת כבד עם טכניקות של אבלציה במקרים מתאימים וכל זאת במשולב עם פרוטוקולים כימותרפיים חדשים אגרסיביים. שיטות אלו, מאפשרות כיום כריתות כבד באחוז משמעותי של חולים עם גרורות בכבד שלא היו ניתוחות קודם לכן (33-14 אחוז)^{5,6}. יתרה מכך, התוצאות לטווח רחוק בחולים אלה נמצאו זהות לתוצאות שהושגו בחולים שבהם הגרורות היו ברות כריתה מלכתחילה עם ממוצע 5 שנות השרדות בחיים של 30-35 אחוז^{5,6}. וכך, גם בחולים אלה, הגישה הטיפולית משתנה מקונספט של טיפול תומך לקונספט של טיפול עם פוטנציאל מרפא.

אין עוררין על כך שהטיפול המתאים לחולים עם SCRCML וגרורות בכבד שאינן ניתוחות הוא כימותרפיה תחילה (כמידה והגידול הראשוני מאפשר זאת). הפלוגתה העיקרית קשורה למקומו של הטיפול הכימותרפי באותם החולים שלהם גרורות בכבד בעלות פוטנציאל לטיפול כירורגי: הטיעון התיאורטי העיקרי מאחורי הגישה המרודגת הוא שמבחן הזמן יעזור בבחירת החולים המתאימים לכריתת כבד.

ניתוח משולב

בבראנו להציע את הגישה האופטימאלית בחולי SCRCML יש לבדוק ראשית את הסיכון שבניתוח משולב הכולל כריתת הגידול הראשוני עם כריתת כבד חלקית: התוצאות הניתוחיות של כריתה משולבת השתנו לאורך השנים. בדיווחים מוקדמים נמצאה עלייה בתמותה בניתוחים משולבים לעומת הניתוחים המרודגים³. בולטון וחבריו דווחו על תמותה של 12 אחוז בכריתה משולבת שעלתה ל-24 אחוז, במידה וכריתת הכבד הייתה גדולה⁷. ההסבר לסיבוכים והתמותה הגבוהה היו, בין השאר, בקשר שבין ניתוח "נקי" לניתוח "מוזהם" וכן שהפרעה הצפויה בסינתזת חלבונים לאחר כריתת כבד עשירה לפגוע בריפוי פצע ולגרום לדלף השקת המעי.

במקביל, החלו להופיע דיווחים על כך שכריתה משולבת היא בטוחה. Schlag דווח בשנת 1990

את המעי הגס (CRC) נמצאת במקום הרביעי כגורם המוות מסרטן בעולם. באירופה, אחראית CRC לתמותה שנתיית של 204,000 איש¹. בארצות הברית מתגלים כ-150,000 מקרים חדשים לשנה. הכבד הוא האיבר השכיח ביותר לפיזור גרורות ועד 60 אחוז מחולי שאת המעי הגס יפתחו גרורות בכבד בשלב מסוים במחלתם.

הופעה משולבת בו-זמנית של שאת המעי הגס עם גרורות בכבד (Simultaneous Colorectal Cancer with Liver Metastases או בקיצור SCRCML) קיימת ב-20 עד 30 אחוז מהחולים². כיום, מרווח על שכיחות גבוהה הרבה יותר. כאשר בודקים את השכיחות בסדרות של מעל ל-100 חולים, מוצאים שהיא עשויה להגיע ללמעלה מ-40 אחוז³, ואף ל-51 אחוז⁴. עלייה זו קשורה לשיפור המשמעותי באמצעי הדימות וכן בהכנסת בריקת העל-שמע הניתוחי להערכת הכבד בניתוחי מעי גס כבדיקה שגרתית.

כריתת כבד חלקית היא השיטה היעילה היחידה לטיפול בגרורות הכבד, אשר משיגה חמש שנות השרדות בחיים של 30-50 אחוז. אולם, הטיפול הכירורגי מתאים רק לכ-20-10 אחוז בלבד מהחולים עם גרורות בכבד וזאת עקב פיזור גרורות מחוץ לכבד או מעורבות כבדית שמונעת כריתה כמו גרורות מרוכות כשתי אונות הכבד.

אין תמימות דעים לגבי הטיפול האופטימלי בחולי SCRCML מבחינת בחירת החולים המתאימים לניתוח משולב, תומך ניתוח הכבד, היקף ניתוח הכבד, ומקומו של הטיפול הכימותרפי. עם זאת, קיימות שתי גישות עיקריות: הגישה הכירורגית המשולבת דוגלת בביצוע הטיפול הכירורגי בשלב אחד, והייתו כריתת השאת הראשונית ביחד עם טיפול כירורגי לגרורות בכבד ומתן טיפול כימותרפי לאחר מכן.

הגישה המרודגת מצדדת בכך שהטיפול הכירורגי לחולים אלה יינתן במספר שלבים, כשהשלב של הטיפול הכימותרפי (Neoadjuvant treatment) יקדים את הטיפול הכירורגי.

הבעייתיות בבחירת הטיפול התגברה לאחרונה עקב ההתקדמות שחלה בשנים האחרונות

על סדרה בת 25 חולים עם SCRCML שנתחו בנישה משולבת ללא תמותה.⁸ בהמשך הופיעו סדרות גדולות יותר עם תמותה שבין 0-2 אחוז ותחלואה שנעה בין 20-40 אחוז.

לאחרונה, פורסמה עבודתו של Reddy⁹ שמדווחת על 135 חולים עם SCRCML משלושה מרכזים שעברו ניתוח משולב שתוצאותיו הושו לתוצאות ניתוח מדורג שבוצע ב-475 חולים. התמותה הניתוחית עמדה על אחוז אחד לעומת 0.5 אחוז, והתחלואה החמורה הייתה למעשה זהה (14.1 אחוז לעומת 12.5 אחוז).

התוצאות המיידיות היו קשורות לגודל כריתת הכבד. שכיחות גבוהה יותר של סוככים חמורים ועלייה בתמותה ניתוחית (שאינה משמעותית סטטיסטית) נמצאו במידה והניתוח כלל כריתת כבד גדולה (כריתה של לפחות 3 מקטעים). כמו כן, כריתת כבד גדולה נמצאה קשורה לאחוז גבוה של מעורבות מיקרוסקופית של שולי הכריתה בכבד (R1 resection).

באותה העבודה נסקרו, בנוסף, סדרות חולים שעברו כריתה משולבת. בדיקת אותן הסדרות שבהן נותחו לפחות 20 חולים (142-22 חולים) מעלה 1,232 חולים. מרבית החולים, כשני שלישי, עברו כריתת כבד קטנת (כריתה מקומית של המסטסה, כריתת מקטע כבד או כריתת שני מקטעים בשתי אונות הכבד. מיעוטם עברו כריתת כבד גדולה (כריתה של לפחות 3 מקטעים של הכבד). התמותה הניתוחית נעה בין 0 אחוז במרבית הסדרות ועד ל-7 אחוז.³ התמותה הניתוחית הייתה קשורה ברוב הסדרות לכריתות כבד גדולות.¹⁰ בסדרה אחת שמתארת 115 חולים שעברו כריתת כבד משולבת לעומת 893 חולים שעברו כריתת כבד מדורגת, נמצאה עלייה משמעותית בתמותה בחולים שעברו כריתת כבד גדולה (2 אחוז לעומת 7 אחוז).³

לסיכום: לגודל כריתת הכבד יש משמעות רבה לגבי תוצאות הניתוח המיידיות. כריתת כבד גדולה בהשוואה לכריתה קטנה בניתוח משולב בחולי SCRCML גורמת לתמותה ניתוחית גבוהה יותר,¹¹ לעלייה משמעותית (פי שלוש) בסוככים החמורים וקשורה לסיכוי גבוה יותר לכריתת כבד עם מעורבות שוליים.⁹

כריתה משולבת של מעי גס עם כריתת כבד קטנה יכולה להתבצע בביטחון וללא שוני בתמותה, בתחלואה החמורה, בתחלואה שקשורה לכבד ובכמות איבוד הדם בזמן הניתוח.

למרות כל האמור לעיל, יש מרכזים שלא נמנעים מביצוע כריתות כבד גדולות משולבות. Capussotti מדווח על כריתה משולבת ב-31 חולים שבתשעה מהם בוצעה כריתת כבד גדולה. הכריתה המשולבת הייתה קשורה לתחלואה גבוהה יותר ועם מקרה אחד של תמותה 3.2 אחוז בקבוצה זו.¹¹

מכאן, שניתן לבצע בביטחון כריתת כבד משולבת ברוב החולים עם SCRCML. התוצאות המיידיות חשוכות, אולם החשיבות האמיתית נעוצה בבחינת ההישרדות בחיים לטווח ארוך וללא מחלה פעילה.

בעבודות רבות לא נמצא כל הכדל כשיעור ההישרדות בחיים לטווח ארוך בין חולים שנתחו במשולב ואלה שנתחו במדורג.^{12,13}

גורמים פרוגנוסטיים

השאלה היא האם קיימים גורמים פרוגנוסטיים שיאפשרו זיהוי וסטרטיפיקציה של אותם החולים עם גרורות שבהם מתאפשרת כריתה המשולבת ללא פגיעה בהישרדות לטווח ארוך.

מבחן הזמן מאפשר אכן להעריך את ההתנהגות הביולוגית של הגידול, לחכות עד שגרורות חבויות, ייראו בבדיקות הימות ועל ידי כך להימנע מניתוח באותם החולים בהם הגידול תוקפני או מתפתח וגדל במהירות.¹⁴

החשיבות שבמבחן הזמן מבחינת הסיכון להתקדמות המחלה בחולים שמנותחים במשולב מודגמת בסדרת החולים שתוארה על ידי Santibanes¹⁵. בסדרה זו נותחו 71 חולים עם SCRCML במשולב. לא הייתה תמותה ניתוחית, אולם הגידול חזר ב-57.7 אחוז מהחולים, בשליש מהם הייתה התקדמות מחלה והתוצאות לטווח רחוק היו בהתאם: חמש שנות הישרדות בחיים - 38 אחוז, אולם חמש שנות הישרדות בחיים ללא מחלה (Disease free survival)⁹ - אחוז בלבד.

למרות שתקופת ההמתנה לא משנה את יכולת הכריתה של גרורות שהודגמו בכבד, הרי שבכשליש מהחולים עם SCRCML ניתן היה למנוע ניתוח עקב הופעת גרורות מרוחקות או גרורות נוספות בכבד.¹⁴

התגובה לטיפול כימותרפי בתקופה שלפני הניתוח היא בעלת משמעות פרוגנוסטית. ברווחו של Allen שבדק 106 חולים שעברו כריתה בשלבים, נמצא שיפור בהישרדות בחיים אצל אותם חולים שהגיבו לטיפול הכימותרפי בהשוואה לחולים שלא טופלו.¹⁶ עם זאת, יש שלצייץ שב-17 חולים (32 אחוז) התקדמה המחלה תוך כרי טיפול ושיעור חמש שנות ההישרדות בחיים לא היה שונה סטטיסטית בשתי הקבוצות (43 אחוז בחולים שטופלו לעומת 35 אחוז שלא טופלו). בעבודות נוספות לא נמצא שוני בהישרדות לטווח ארוך בתוספת של הטיפול הנאוראדיובנטי, כולל באותם החולים שהגיבו לטיפול.

התנהגות ביולוגית אגרסיבית של הגידול הראשוני כמו חרידה לאיברים סמוכים (Stage T4) היא גורם פרוגנוסטי גרוע.^{3,13} התפשטות הגידול לבלוטות הלימפה סביבו

יכולה להיות מרד להתנהגותו הביולוגית. כיום, היא ניתנת להערכה בבדיקת CT ובעיקר בבדיקת PET-CT. נמצא, שמעורבות של יותר מ-4 בלוטות¹⁷ או של 6 או יותר בלוטות בעבודה אחרת¹³ היא מרד פרוגנוסטי גרוע. חמש שנות הישרדות בחולים אלה שנתחו במשולב הייתה נמוכה יותר באופן משמעותי.¹⁷

למידת מעורבות הכבד בתהליך הגרורתי יש כמובן חשיבות עליונה. מעבד למיקום הגרורות בכבד (חד צדדי או בשתי אונות הכבד), למספר הגרורות יש משמעות פרוגנוסטית: נוכחות שלוש או יותר גרורות ובעבודה אחרת 4 או יותר.⁴ בקבוצת החולים שנתחו במשולב, נמצאה כמדר פרוגנוסטי גרוע. ראוי לציין, שלפקטור זה לא הייתה השפעה על ההישרדות בחיים לטווח ארוך במידה והחולים נותחו במדורג.⁴

מכאן, שנוכחות גרורות מרובות בכבד בחולי SCRCML מעידה על מחלה אגרסיבית. בחולים אלה מבחן הזמן, טיפול כימותרפי וניתוח מאוחר יהיו קריטריונים למיון החולים המתאימים לניתוח.

מהו הטיפול בממצא לא צפוי של גרורות בכבד בזמן ניתוח מעי גס?

• אין לבצע כריתת כבד משולבת עם כריתת מעי גס בביתוחים רחופים, עקב סיכון שקשור לגידול הראשוני כמו פרפורציה, חסימה או דם.

• יש להימנע מכריתת כבד במיוחד במקרי פרפורציה שאתית, שכן יש בכך סיכוי גבוה להתפתחות פיזור פריטונאלי.¹⁸ בנוסף, יש להימנע מכריתת כבד במקרים שבהם יש סיכוי להתפתחות אי ספיקת כבד לאחר הניתוח כמו במקרי שחמת או מחלת כבד כרונית ממושכת. לאחר שמצאנו שניתן לבצע בביטחון כריתת כבד ברוב החולים עם SCRCML, נדון במקומו של הטיפול הכימותרפי בחולים אלו.

טיפול כימותרפי לפני ניתוח

היתרונות התיאורטיים של טיפול כימותרפי לפני הניתוח כוללים שיפור אפשרי של תוצאות הכריתה של הכבד על ידי השמדת המיקרומטזות, יכולת לקבוע כבד לפני הניתוח האם הגידול מגיב לטיפול במקום לטפל אמפירית אחר הניתוח ואיתור אותם גידולים אגרסיביים בהתנהגותם הביולוגית, בהם תהיה התקדמות של המחלה למרות הטיפול - ועל ידי כך, למנוע ניתוח.

החסרונות העיקריים הם איבוד חלון ההודמנויות הכירורגי לכריתת כבד וכן הרעילות של הטיפול הכימותרפי.

יעילות הטיפול הכימותרפי לפני ניתוח גרורות נתיחות (Neoadjuvant treatment) לא הוכחה. תוצאות הטיפול לטווח רחוק נבדקו במחקר פרוספקטיבי רנדומאלי במסגרת BORTC

החולים שמתאימים לניתוח משולב, בו זמנית, של הגידול הראשוני והגידול בכבד הם אותם חולים בהם הגידול הראשוני אינו אגרסיבי יחסית, ללא עדות לחידרה לאיברים סמוכים, ללא עדות הדמייתית למעורבות למפסית נרחבת סביב הגידול כפי שניתן להסיק מבריקות הדימות ועם מעורבות בכבד שניתנת לטיפול על ידי כריתת כבד קטנה, עד שני מקטעים. בחולים מתאימים ניתן לשלב כריתת כבד כו עם טיפולי אכלציה.

חולים שלהם גידול אגרסיבי והדגמה בהם חדרית הגידול הראשוני לאיברים סמוכים או מעורבות למפסית נרחבת סביב בגידול הראשוני, שקיימות גרורות מרובות בכבד, או שכריתת הכבד תחייב כריתה רחבה של לפחות 3 מקטעים - הטיפול המתאים בהם הוא טיפול מדורג, כלומר טיפול כימותרפי מקדים, הערכה חוזרת לפי התגובה לטיפול וניתוח בהתאם לממצאים.

חולים שבהם מופיעים סבוכים מקומיים של הגידול הראשוני כמו חסימה, פרפורציה או דמם - אינם מתאימים לניתוח משולב.

פרופ' אברהם צ'רניאק, מנהל המחלקה לכירורגיה כללית וכירורגיה הפטוביליארית, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר

90 יום (14.7 אחוז) לאחר כריתת כבד²¹. טיפול, המשלב כימותרפיה ביולוגית כמו Bevacizumab גם הוא בעל השפעה טוקסית ספציפית שיכולה בהחלט להפריע לכירורגיה של הכבד בהיותו גורם לדימומים, להפרעה בריפוי הפצע, ויתכן שגם להפרעה ברגיזיה של הכבד. משום כך, יש להמתין 6 שבועות לפחות עד לטיפול כירורגי, עקב שימוש בתרופה זו²². מכל האמור לעיל, הרי שלדעתי חסרונו של הטיפול הכימותרפי בקבוצת החולים עם גרורה או גרורות נתיחות של הכבד שכריתתן אינה מחייבת כריתה גדולה עולים על יתרונותיו, במיוחד משום שיעילותו מבחינת ההישרדות לטוח ארוך, אינה מוכחת.

לסיכום

שתי הגישות העיקריות לטיפול בחולי שאת הקולון עם הופעה בו זמנית של גרורות בכבד הן טיפול כירורגי משולב בגידול הראשוני ובגרורות בכבד וטיפול כימותרפי מקדים לפני ניתוח הכבד.

על מנת להשיג טיפול יעיל בעיקר לטוח הארוך, יש להתאים את הטיפול באופן אינדיבידואלי ולפי אופי הגידול הראשוני, התנהגותו הביולוגית ואופי ומידת התפשטות הגרורות.

שלב 364 חולים עם 4 גרורות בכבד לכל היותר, שחולקו לקבוצת הכימותרפיה שטיפולו לניתוח ואחריו. הקבוצה כללה 182 חולים. הטיפול הנאורג'ובנטי גרם לתגובה אנטיקטיבית ב-67 חולים, כ-11 מהם הייתה תגובה מלאה. כ-11 חולים התקרמה המחלה. 151 חולים (83 אחוז) נותחו. בקבוצה שלא קבלה טיפול כימותרפי (182 חולים) נותחו 152 (84 אחוז) חולים. העלייה האבסולוטית בהישרדות ללא עדות למחלה (Disease-free survival) ב-5 שנים הייתה 7.3 אחוז, אולם במעקב של 4 שנים, לא נמצא הבדל משמעותי בין הקבוצות. לעציון, שהסיכויים לאחר הניתוח היו גבוהים באופן משמעותי בקבוצת הכימותרפיה ונפטרו פחות חולים לעומת חולה אחד שנפטר בקבוצה שלא קבלה כימותרפיה¹⁹.

הערות

משמעותיים רבים שהתקבלו, מבוססים על הנוק הטוקסי שנגרם לכבד עקב הטיפול הכימותרפי. סטאטוזיס (Steatosis), פטאטופטיטיס, מופיע בעיקר אחר טיפולים של Irinotecan. כריתת כבד בחולים אלה קשה לסיכויים ספטיים גבוהים משמעותית²⁰ וכן קשה לעלייה משמעותית בתמותה במהלך

השימוש מקורות

- Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe. *Ann Oncol* 2005;16(3):481-488.
- Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995;19:59-71.
- Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Francaise de Chirurgie. Cancer* 1996;77:1254-1262.
- Masami M, Junji Y, Shiro M, Yoshihiro S, Norihiro K, Tommo K, Shin-ichi M, Masatoshi M. Selection criteria for simultaneous resection in patients with synchronous liver metastases. *Arch Surg* 2006;141:1006-1012.
- Bismuth H, Adam R, Levi F, Farabos C, Waechter F, Castaing D, Majno P, Engerran L. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996;224(4):509-20; discussion 520-2.
- Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, Goldberg RM, Mahoney MR, Dakhil SR, Levitt R, Rowland K, Nair S, Sargent DJ, Donohue JH. Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin for Patients With Unresectable Liver-Only Metastases From Colorectal Cancer: A North Central Cancer Treatment Group Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 20;23(36):9243-9.
- Bolton JS, Fuhrman GM. Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg* 2000;231:743-751.
- Schlag P, Hohenberger P, Herfarth C. Resection of liver metastases in colorectal cancer: competitive analysis of treatment results in synchronous versus metachronous metastases. *Eur J Surg Oncol* 1990;16:360-365.
- Reddy SR, Pawlik TM, Zorzi D, Glines AL, et al. Simultaneous resection of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2007;14(12):3481-3491.
- Outcome after simultaneous colorectal and hepatic resection for colorectal cancer with synchronous metastases. Tanaka K; Shimada H; Matsuo K; Nagano Y; Endo I; Sekido H; Togo S. *Surgery* 2004;136(3):650-9.
- Capussotti L, Ferrero A, Viganò L, Ribero D, Tesoriere RL, Polastri R. Major liver resections synchronous with colorectal surgery. *Ann Surg Oncol* 2006;14:195-201.
- Weber JC, Bachellier P, Oussoultzoglou E, Jaeck D. Simultaneous resection of colorectal primary tumor and synchronous liver metastases. *Br J Surg* 2003;90:956-962.
- Fujita S, Akasu T, Morya Y. Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2000;30:7-11.
- Lambert LA, Colacchio TA, Barth RJ. Interval hepatic resection of colorectal metastases improves patient selection. *Arch Surg* 2000;135:473-479.
- de Santibanes E; Lassalle FB; McCormack L; Pekolj J; Quintana GO; Vaccaro C; Benati M. Simultaneous colorectal and hepatic resections for colorectal cancer: postoperative and long-term outcomes. *J Am Coll Surg*. 2002;195(2):196-202.
- Allen PJ, Kemeny N, Jarnagin W, DeMatteo R, Blumgart L, Fong Y. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in patients undergoing resection of synchronous colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2003;7:109-115.
- Minagawa M; Yamamoto J; Miwa S; Sakamoto Y; Kokudo N; Kosuge T; Makuuchi M. Selection criteria for simultaneous resection in patients with synchronous liver metastasis. *Arch Surg*. 2006;141(10):1006-12; discussion 1013.
- Adam R. Colorectal cancer with synchronous liver metastases. *Br J Surg*. 2007;94:129-130.
- Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC intergroup trial 40983): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2008 22; 371(9617):1007-16.
- Kooby DA; Fong Y; Suriawinata A; Gonen M; Allen PJ; Klimstra DS; DeMatteo R; D'Angelica M; Blumgart LH; Jarnagin WR. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg*. 2003;7(8):1034-44.
- Vauthey JN; Pawlik TM; Ribero D; Wu TT; Zorzi D; Hoff PM; Xiong HQ; Eng C; Lauwers GY; Mino-Kenudson M; Risio M; Muratore A; Capussotti L; Guilley SA; Abdalla EK. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 2006 1;24(13):2065-72.
- Gruenberger B; Tamandl D; Schueller J; Scheithauer W; Zielinski C; Herbst A; Gruenberger T. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008 10;26(11):1830-5.