

# טיפול בגרורות בעצמות

עם ההתקדמות בטיפול האנטי סרטני והפיכתו לטיפול רב מקצועי עם דגש על שיפור באיכות החיים, חל שיפור ניכר בטיפול בגרורות גרמיות. כיום, השאיפה המיידית היא להחזיר את המטופל בהקדם האפשרי לתפקוד מלא. ההצלחה טמונה בגישה רב מערכתית מקצועית, שיכולה לתת את הפתרון האופטימלי למטופל

פרופ' משה סלעי  
דר' סלומון שטמר

גרורות בעצמות הן אחד הסיבוכים השכיחים יותר אצל חולי סרטן מתקדם. בכ-70 אחוז מהנשים עם סרטן שד מתקדם ובכ-70 אחוז מחולי סרטן ערמונית מתקדם, יופיעו גרורות בעצמות. סיבוכן זה יופיע גם בכ-15-30 אחוז מחולי סרטן הריאות, מעי גס, קיבה, שלפוחית השתן, רחם, בלוטת התריס וגדולי כליות.

שבר פתולוגי ו/או כאב עז יכולים להיות הסימן הראשון לקיומה של מחלה ממארת. מובן שבמצב זה, הסבל הרגשי והגרמי עלול להיות קשה מנשוא. לאחר הופעת גרורות בעצמות, החולה אינו בר ריפוי עוד, ומרבית החולים והחולות ימותו בתוך פחות משנה (גידולי ריאה, שלפוחית ועוד). פחות מ-20 אחוז מחולות סרטן השד עם גרורות בעצמות תשרודנה מעבר לחמש שנים.

הסיבוכים הנוצרים כתוצאה מגרורות בעצמות עלולים להיות כואבים מאוד. בחלקם יש פגיעה משמעותית באיכות חיי החולה. גרורות בעצמות הן תהליך מורכב הנוצר משיתוף פעולה לא תקין בין הורמונים ופקטורי גדילה של החולה, וציטוקינים מקומיים בעצם, ובתאים הממאירים על כל תכונותיהם. התא הממאיר הגרורתי צריך לפלוש לעצם. לאחר מיגרציה והידבקות, נגרמת הפעלת הרס ובניית תאי עצם בלתי מבוקרת. תהליך זה מתווכח על ידי הורמון הפראתירואיד, ציטוקינים, ופקטורים המופרשים מתאי גידול. לרוב, הגרורות גורמות להרס של העצם בה הן קיימות, ובעקבות זאת לתופעות קליניות של כאבים, שבר פתולוגי, או לסימני לחץ באזור בו הן קיימות.

גרורות אוסטאוליטיות עלולות לגרום כאב עז, שברים בעצמות, לחץ על חוט השדרה מלווה בשיתוק, לחץ על עצבים אחרים וכן היפרקלצמיה (רמת סידן גבוהה בדם). כאשר קיימות גרורות כאלו יופיעו כאבים בעצמות ושברים פתולוגיים בשל חוסר יכולת בנייה תקינה של העצם. במרבית המחלות יש מצב של שילוב שני סוגי הגרורות עם שכיחות יתר לאחת מהן. סיבוכים אלה מלווים באובדן משמעותי באיכות החיים ובעלויות גבוהות. הכאבים הם כאבים במנוחה, כולל כאלה המעירים מהשינה ומצריכים טיפול חזק, במינון עולה, לשיכוך הכאב.

שבר פתולוגי נגרם כתוצאה מהיחלשות העצם, כזה הנגרם ללא טראומה, או שכזו, בחוסר פרופורציה למידת השבר. סימני לחץ מקומי אופייניים בעיקר לגרורות בעמוד השדרה, המלוות בסימני לחץ על חוט השדרה.

המיקום השכיח ביותר להופעת גרורות הוא בעמוד השדרה, (לכ-90 אחוז מהנפטרים ממחלה ממארת יש גרורות בעמוד השדרה בזמן מותם), אחריו בעצמות ארוכות בגפיים תחתונות, כאשר צוואר הירך הוא המקום השכיח, ולבסוף באגן, בצלעות וכו'.

כאשר יש חשד קליני או הדמיתי לקיום גרורה/ות בעצמות, יש לבצע סדרת בדיקות כדי לדעת: מהו מקור הגרורה, ובאם התהליך הראשוני אינו ידוע - האם הגרורה בודדת או יש גרורות מרובות; האם הגרורה גורמת להחלשת העצם הנגועה עד כדי סכנת שבר פתולוגי; האם סוג הגידול רגיש לקרינה או טיפול אחר, כימותרפי או הורמונלי, ומהו מצבו הכללי והתפקודי של החולה.

איסוף המידע נעשה על ידי אנמזה

ובדיקה גופנית של המטופל, הדמיה ובדיקות דם שונות. עיבוד הנתונים וההחלטה הטיפולית יתבצעו לאחר ייעוץ בין אונקולוג, אורטופד ורדיולוג, תוך שימוש במיטב שיטות האבחון על מנת להגיע לטיפול המיטבי לחולה הספציפי. משהושלמו הבדיקות, יש לגבש את המסקנות שיביאו בחשבון גורמים כגון: הנחיצות (רווח והפסד בטיפול המוצע), הטיפול הנכון - האם טיפול ניתוחי יהיה למטרת הקלה מיידית או למטרת ריפוי (במיעוט המקרים), או טיפול קרינת ממוקם או טיפול כלל גופי.

הטיפול היעיל ביותר למחלה גרורתית בעצמות הוא טיפול במחלה היסודית של החולה. כלומר, מתן כימותרפיה או טיפול הורמונלי מתאים. לאחר מספר שבועות של טיפול כזה, תחול בדרך כלל הטבה משמעותית בכאב ובתסמינים הנוספים הקשורים לפיזור הגרורות הגרמי. למרבה הצער, לעתים נדרש טיפול ייעודי למחלה הגרמית, או בשל חוסר תגובה לטיפול הכימותרפי/ הורמונלי הכללי, או כתוספת לטיפול אלה. לעתים, עקב בעיה מיידית העלולה לסבך את החולה בסיבוכים בריאותיים בלתי הפיכים, כגון לחץ על חוט השדרה או עצבים, או שברים פתולוגיים, נדרשת התערבות נקודתית מניעתית או טיפולית.

## כאב ממקור גרמי

הטיפול בכאבים ממקור גרמי מבוסס על שלושה שלבים: הראשון, NSA (Non steroidal Anti Inflammatory). במידה שטיפול זה נכשל, עוברים לקו שני, המבוסס על אופיואידים קלים. בהמשך, במידה שזה לא עוזר, מוסיפים אופיואידים.

כאשר המחלה הגרורתית הפעילה והכואבת היא נקודתית, ניתן לטפל באופן נקודתי על ידי עזרה כירורגית-אורתופדית, קרינה חיצונית ממוקמת, או שימוש בטכנולוגיות של Radiofrequency ablation.

לעומת זאת, מחלה מפושטת סימפטומטית דורשת טיפול סיסטמי ייעודי, המבוסס על Bisphosphonates (הניתנים גם כחלק מטיפול כללי למחלה) ו/או Radio pharmaceuticals.

בסקירה זו נדון בטיפול הייעודי הלא-כימותרפי והורמונלי למצב של גרורות גרמיות.

## עקרונות הטיפול האורתופדי

בעבר, התבסס הטיפול האורתופדי בגרורות על תפישה האומרת כי לפנינו

חולה שימיו קצרים ולכן יש לתת מענה פשוט, תוך שימוש באמצעים פשוטים וזולים שאינם אמורים לתפקד לאורך זמן. הקיבועים שנעשו לשברים היו פשוטים ובוצעו על ידי מנתחים שלא תמיד היו בקיאים ברזי הטיפול הייחודי בחולים אלה. לעתים, הקיבועים שנעשו לא היו יציבים מספיק להפעלה ותפקוד, "התפרקו" עוד לפני פטירת החולה ולוו בשיעורי סיבוכים גבוהים ביותר.

בעקבות העלייה בתוחלת החיים והשיפור באיכות החיים של חולים אונקולוגיים, עלה מצד אחד מספר החולים עם גרורות בעצמות הנצרכים לטיפול ניתוחי, ומאידך, השתנו עקרונות הטיפול הכירורגי - לא עוד "קיבועים זמניים" ופשוטים, אלא מתן מענה כירורגי הולם, שיחזיק לאורך תקופה ארוכה.

בניתוחי עמוד שדרה עקב גרורות, היה מקובל בעבר לבצע שחרור לחץ על חוט השדרה על ידי ניתוח פשוט יחסית של למינקטומיה אחורית בלבד (הוצאת החלק האחורי של קשת תעלת השדרה), ניתוח שפגם ביציבות עמוד השדרה. כיום, שכיח לבצע ניתוחים נרחבים בהם מוצאת כל החוליה הנגועה בגידול ובמקומה מוכנס שתל עצם או מעין חוליה מלאכותית, דבר המחקה את המצב התקין של עמוד השדרה. מובן שאלה ניתוחים מסובכים יותר, הדורשים מיומנות ייעודית.

ניתוחים עקב גרורות הרסניות בקרבת מפרקים – בעבר, היה שכיח "לגרד" את אזור הנגע ולמלא אותו עם "צמנט-דבק עצמות". כיום אנו מרבים להשתמש במצבים אלה במשתלים (מפרקים מלאכותיים) ייעודיים ויקרים מאוד, המאפשרים לחולה נידוד והפעלה מוקדמים לאחר הניתוח ולאורך שנים רבות. כך גם בשברים בעצמות ארוכות, ירך או זרוע. בעבר היה נהוג לגבס שברים אלה או לשים סד שאינו מאפשר לגפה לתפקד. כיום, ברוב שברי העצמות הארוכות נהוג לבצע מסמור תוך לשדי על ידי מסמרי מתכת עבים, העשויים לרוב מטיטניום, הנותנים ייצוב לכל אורך העצם הנגועה ומאפשרים הפעלה ותפקוד מיידי לאחר הניתוח.

אין ספק כי גישה כירורגית-אורתופדית עדכנית זו תורמת לשיפור משמעותי באיכות חיי החולים עם גרורות בעצמות, גם אם כי לעתים על חשבון ניתוחים מורכבים עם אחוז סיבוכים לא מבוטל. אין הוכחות כי גישה זו תורמת להארכת חיי החולה. אולם, שיפור איכות החיים לכשעצמו הוא בהחלט מטרה חשובה.

## קרינה חיצונית

טיפול קרינתי לאתר גרמי שבו יש מחלה גרורתית יעיל מאוד, עם שיפור מהיר באיכות החיים של החולה, עקב הקלת הכאב. קיימות מספר שיטות למתן קרינה חיצונית לעצם: כאשר משך הטיפול נע בין טיפול חד פעמי לבין טיפול ארוך של כארבעה-חמישה שבועות. בעבודות שבוצעו לאחרונה, מתן קרינה חד פעמית במנה של 800 cGy הראה יעילות זהה למתן טיפול ארוך יותר של שבועיים (10 מנות של 300 cGy).

לעתים רחוקות ניתן לחזור על מנת קרינה לאותו אזור, לאחר שחלפו מספר חודשים או שנים, במידה שאין מעורבות של איברים פנימיים רגישים למנות יתר של קרינה.

במקרים נדירים, כאשר המחלה הכואבת ממושטת, ניתן להשתמש בטכניקה של "קרינה חצי גופית". יש להיזהר מטיפול זה עקב תופעות לוואי מרובות העלולות להיווצר כתוצאה מפגיעה בריאות, מח עצם ואתרים אחרים הנמצאים בשדות הקרינה.

## ביספוספונטים

מנגנון הפעילות של ביספוספונטים משולב. הם מעכבים פעילות אוסטאוקלסטית של ספיגת עצם על ידי התחברותם למלחים של העצם. בנוסף, הם גורמים לאקטיבציה של אוסטאובלסטטים, וכך מושגת בנייה בתהליך ההרס של העצם. יש חשיבות רבה למוצרים אלה. קיימות עבודות המלמדות שטיפול זה עשוי למנוע או לעכב הופעת גרורות גרמיות. בנוסף, תוך כדי הופעת הגרורות לשם שיפור בסימפטומים, וכן להקטנת סיכונים של שברים פתולוגיים.

חומרים אלה פעילים גם לטיפול ומניעה של היפרקלצמיה (עלייה ברמת הסידן בדם), סיבוכ העלול לסכן את חייו של החולה הסובל מסרטן.

פמידרונט, קלודרונט, וזולדרונט הם שלושת המוצרים השימושיים ביותר להתוויות אלו ולכל אחד מהם יתרונות וחסרונות ייחודיים. תרופות אלו ניתנות במרבית המקרים לתוך הווריד, כל שלושה-ארבעה שבועות. יש צורך להקפיד על תפקוד כלייתי תקין על מנת להקטין סיכון לפגיעה כלייתית. לאחרונה התגלתה תופעת לוואי ייחודית לחומרים אלה - נמק של עצמות הלסת. תופעה זו עלולה לגרום לכאבים עזים וכן לעוות צורת הפנים. קרוב לוודאי שהגישה לקיחה של חלל הפה והשיניים וכן טיפול שיניים לא

מקצועי גורמים לשכיחות יתר בתופעה זו. על כן, יש חשיבות לבדיקת רופא שיניים/פה ולסת תוך כדי קבלת ביספוספונטים.

## איזוטופים רפואיים

כיוון שלעתים כאבים הנגרמים עקב גרורות גרמיות הם כאבים ממושטים, טיפולים מקומיים לא יועילו. איזוטופים רפואיים המזורקים למחזור הדם מתחרים בחלקם בסידן בתוך העצם, ויגרמו לקרינה מקומית פנימית באתרים רבים הפעילים עקב התהליך הגרורתי.

החומרים העיקריים בשימוש הם: Re188, Re186, P32, Strontium 89, Lu177, Sm153. זמן מחצית החיים לחומרים אלה משתנה מחצי יום לכ-50 יום. האנרגיה של הקרינה שונה מאיזוטופ לאיזוטופ, וכך גם הפיזור באזורים שונים בעצם. לכן, מהירות, משך התגובה ותופעות הלוואי שונים ממוצר למוצר. מרבית העבודות שפורסמו בספרות מבוססות על מחקר בחולי סרטן שד וסרטן ערמונית שקיבלו טיפולים אלה.

בסקירה זו נתרכז בסטרונציום 89,

שהוא האיזוטופ בעל השימוש הנרחב ביותר בישראל להתוויה זו. הסטרונציום

מתחרה עם סידן בתוך העצם, ועל כן יתרכז בעיקר באזור של פעילות אוסטאובלסטית.

זמן מחצית החיים של איזוטופ זה הוא כ-50 יום, והוא פולט אנרגיית בטא. המנה התרפויטית היא mCi4.

80 אחוז מאיזוטופ זה מופרשים בכליות, ו-20 אחוז במערכת העיכול. מחצית החיים הביולוגית של איזוטופ זה היא כחמישים ימים, אולם 20 אחוז מהחומר ימצא גם לאחר 90 יום.

תיתכן התגברות בכאב ביומיים-שלושה הראשונים לאחר הזרקת האיזוטופ, ועל כן יש להכין מראש את החולה עם טיפול נגד כאבים. ההטבה תחול לאחר שבוע עד שלושה שבועות. בכ-60 אחוז מהחולים נמצאה הטבה סימפטומטית לאחר הזרקת החומר במשך עד כשנה. ניתן לחזור על טיפול זה כעבור 90 יום מהמנה הקודמת, במידה שקיימת התאוששות במח העצם. תופעת הלוואי העיקרית היא דיכוי מח עצם.

פרופ' משה סלעי, מנהל המחלקה

האורתופדית במרכז רפואי רבין, קמפוס

בילינסון, moshesl@clalit.org.il

דר' סלומון שטמר, מנהל יחידה במרכז

דוידוף, מרכז רפואי רבין,

shtemers@clalit.org.il