

# ההיסטוריה של הטיפול האנטי-סרטני

רונית ר. גולד

החומר הפרמיטיבי הראשון ממשפחת Alkylating agents שנקרא Onlline Dyes, אשר נמצא עד היום בשימוש בתעשיית התרופות. במאמר זה תוצג השתלשלות הטיפול בסרטן על ציר הזמן, תוך אזכור חוקרים שעסקו במחקר ובפיתוח וציוני דרך חשובים בהתהוות הטיפול האנטי סרטני, עד ימינו.

השימוש בכימותרפיה לטיפול בסרטן התחיל בראשית המאה ה-20. הגרמני Ehrlich Paul ניסה לפתח תרופות למחלות זיהומיות. הוא זה שטבע את המונח כימותרפיה והגדירו כשימוש בכימיקלים כדי לרפא מחלה. הוא הראשון לתעד את היעילות של סדרת כימיקלים על מודלים של חיות, ואת הפעילות הפוטנציאלית שלהם כנגד מחלות. בשנת 1908 חיפש Ehrlich Paul חומרים לטיפול בסרטן, ובדק את

Beatson משנת 1896 על השפעת אסטרוגן על סרטן השד, טיפל בגברים עם סרטן הערמונית על ידי הורמונים. עבודה זו זיכתה את החוקר בפרס נובל והיוותה עדות לכך, שניתן לטפל בסרטן בצורה סיסטמית (DeVita & Chu, 2008). במלחמת העולם הראשונה (1914-1918) נעשה שימוש בפגזי ארטילריה המכילים חומרים כימיים, ביניהם גז חרדל (Sulfur mustard), אשר הוכנס לפגז במצב צבירה נוזלי, צבעו חום-צהבהב ותואר בעל ריח של שום או חרדל. Krumbhaar & Krumbhaar (1919), תארו מספר נפגעי גז חרדל והסיקו מסקנות שלאחר נתיחת גופות הנפטרים. מסקנותיהם הצביעו על השפעות הלוואי, בדומה לתופעות הטיפול הכימי: (1) לגז החרדל השפעה טוקסית על מח העצם, אשר מפחיתה את כמות הליקוציטים בדם ואת היכולת להתגונן מפני זיהומים משניים, הנוצרים כתוצאה מהחשיפה לגז (לזיות עוריות, פגיעה בריריות, דלקת בברונכים ובריאות). (2) הפעולות הטוקסיות של מח העצם מתאפיינות באזורים של נקרוזיס ובעיכוב של התחדשות התאים, בעיקר לויקוציטים. (3) לא רק כמות התאים נפגעת, אלא גם האיכות פחותה ומתאפיינת בהתחדשות של תאים לא בשלים (Krumbhaar & Krumbhaar, 1919).

## התקופה המוקדמת של פיתוח תרופות אנטי סרטניות

ארבעת העשורים הראשונים של המאה ה-20 התמקדו בפיתוח מודלים. היו שתי מגבלות גדולות שהקשו על גילוי תרופות: האחד חוסר במודלים יעילים שיפחיתו וינפו את המגוון הרחב של הכימיקלים, למספר מצומצם של חומרים בעלי פעילות אנטי סרטנית בבני אדם, והשני - הגישה למתקנים קליניים כדי לבחון את החומרים הללו. פריצת דרך בפיתוח מודל התרחשה בשנת 1910, כאשר Roswell Park Memorial Institute מבית החולים החולים George Clowes פיתח שיטה להשתלת גידולים במכרסמים. שיטה זו אפשרה סטנדרטיזציה של מודלים ובדיקת מספר רב של כימיקלים. בעקבות השיטה פותחו מודלים שונים, ביניהם מודל Sarcoma 37 (S37) שבאמצעותו נסרקו חומרים רבים (DeVita & Chu, 2008). הפריצה המרגשת בתקופה זו היתה בשנת 1939, כאשר Charles Huggins, אשר התבסס על תצפית מוקדמת של

רונית ר. גולד, RN, MPA - רכזת הדרכה אשפוז יום אונקולוגי, מרכז רפואי תל אביב ע"ש סוראסקי. [ronit.r.gold@gmail.com](mailto:ronit.r.gold@gmail.com)

בגידולי ילדים בשנות החמישים והשישים. תרופה זו יצרה עניין מחקרי ובעקבותיה זו נמצאו אנטיביוטיקות נוספות, הנמצאות עד היום בטיפול בסרטן.

התוכנית הלאומית הגדולה ביותר בארצות הברית לאחר מלחמת העולם השנייה, לפני שה- NCI (The U.S National Cancer Institute) היה מעורב, היה במרכז הרפואי Sloan-Kettering Institute בניו-יורק. תחת הנהגתם של Cornelius Rhoads בשיתוף עם סגל השירות ללוחמה כימית, שכלל את החוקר הקליני David Karnofsky, מטרת התוכנית הייתה לפתח תרופות חדשות (DeVita & Chu, 2008).

### שנות החמישים

שנות החמישים הייתה תקופה פסימית בעקבות האכזבה מהטיפול ב- nitrogen mustard, שלא הביא לרמיסיות ממושכות. גילויים של הקורטיקוסטרואידים, אף הוא הוביל לתגובה קצרה, כאשר הם ניתנו בשימוש לבד (DeVita & Chu, 2008). אולם, הבשורה החשובה בשנות החמישים בטיפול בסרטן המעי הגס התחילה עם פיתוח התרופה 5-fluorouracil (5FU) בשנת 1957. Charles Heidelberger והקולגות שלו באוניברסיטת ויסקונסין, צפו שרקמת גידול מסוג הפטומה בחולדה השתמשה בעדיפות ב- uracil לביוסיתנזה של חומצות הגרעין והסיקו, שאנלוג של fluorouracil יעבד חלוקה של תאי גידול, על ידי חסימת ההמרה של deoxyuridine monophosphate (dUMP) ל-thymidylate (Gustavsson et al., 2015). החוקרים סימנו את המסלול הביוכימי הזה, על ידי הצמדה של אטום פלואור לעמדה החמישית של בסיס ה- uracil pyrimidine. בסופו של דבר הופקה התרופה 5-Fluorouracil, שנמצאה יעילה במגוון רחב של גידולים מוצקים ועד היום נשארה אבן הפינה לטיפול בגידולי המעי הגס (DeVita & Chu, 2008). למרות ש- 5FU נכנס לשימוש קליני בשנת 1958, היה מידע מועט על התרופה והיעילות שלה, שהתגלו כעבור שנים. ההתקדמות הבאה בטיפול ב- 5FU הייתה הגילוי, שעיקוב של סיתנתזת thymidylate על ידי 5FU יכולה להיות מועצמת, באמצעות הגברה תוך תאית של חומצה פולית. רק בשנות ה-80 נבדק השילוב של 5FU + leucovorin במחקרים פאזה I, II (Gustavsson et al., 2015) ומאז שילוב זה הוא חלק בלתי נפרד מהטיפול בסרטן המעי הגס.

בשנת 1955 הקצה הסנאט ל- NCI תקציב של 5 מיליון דולר, לפיתוח תרופות לסרטן. התוכנית הציבה תנאים לחיסיון מסחרי בחברות התרופות, סללה גישה לאמצעים ומסדה חוזים עם ארגונים לאספקת עכברי מעבדה ומעבדות מחקר. כמו כן, ה- NCI הקים מערך לינארי של קבלת החלטות באשר לקיום בדיקות וקריטריונים

תובנות אלו הובילו קבוצת חוקרים באוניברסיטת Yale בראשות Milton Winternitz, שהשיג חוזה מימון למחקר ממשרד המחקר והפיתוח המדעי של ארה"ב (The U.S Office of Scientific Research and Development), לבחון את הפוטנציאל הרפואי של גז החרדל. בקבוצה זו פעלו שני פרמקולוגים בשם Alfred Gilman & Lewis Goodman, שהזריקו nitrogen mustard לעכברים שהושטל בהם גידול לימפואידי. כאשר הבחינו בנסיגה בולטת בגידול, שכנעו קולגה, מנתח חזה בשם Gustav Lindskog לתת nitrogen mustard לחולה לימפומה, עם חסימת נתיב אוויר חמורה. באותן שנים, הרעיון להזריק רעלים לחולי סרטן כדי לטפל במחלה נחשב לשרלטנות, אולם הנסיגה שנצפתה במטופל זה ובחולי לימפומה נוספים האיצה קיום מחקרים נוספים ונתנה תקווה, כי תרופות יכולות לרפא סרטן (DeVita & Chu, 2008).

אולם, כמו בניסויים שנערכו בעכברים, הגידולים חזרו כאשר מח העצם התאושש ולא הושג ריפוי לאורך זמן. כשלושנות אלו חצו את צוותי החוקרים לשני מחנות: המצדדים בהמשך המחקר ואלה שלא האמינו שסרטן יכול להתרפא על ידי תרופות. האתגר היה ליצור משטר טיפולי שיחסל לחלוטין את תאי הסרטן, ובאותו זמן ישמר דיו את מח העצם לייצר מחדש תאים בריאים. עד שנת 1948 קרוב ל-150 חולים בממאירויות של לויקמיה, לימפומה ומחלת הודג'קין טופלו ב- nitrogen mustard, ועד היום נגזרות שלו נמצאות בשימוש במיוחד בלימפומה, בשילוב עם תרופות נוספות (Pechura & Rall, 1993).

בשנות ה-30 זוהתה החומצה הפולית בירקות עליים ירוקים, ונמצא כי מחסור שלה מוביל לתמונת מח עצם המזכירה את השפעת nitrogen mustard עליו. בשנת 1937 סונתזה לראשונה ונבדקה על ידי Farber בשיתוף עם מעבדות Lederle לפתח סדרה של אנלוגים של חומצה פולית, שבעצם היו אנטגוניסטים של folate ונקראו aminopterin שכיום ידועים כ- methotrexate. בשנת 1948 בדק Farber חומרים אלו בילדים עם לויקמיה והדגים רמיסיה ברורה (DeVita & Chu, 2008).

באותה שנה Hitchings & Elion בודדו חומר שמעכב מטבוליזם של חומצת גרעין adenine, שממנו פותחו שתי תרופות: 6-thioquanine 6-mercaptopurine, אשר מאוחר יותר היוו חלק חשוב בטיפול בלויקמיה אקוטית ואף שימשו בטיפול בהרפס, בגאוס ולמניעת דיכוי שתל. עבודה זו זיכתה את החוקרים בפרס נובל לרפואה בשנת 1988.

בעקבות הצורך לטפל בפצועי מלחמת העולם השנייה, תעשיות הפרמצבטיקה ניסו לאתר ולבודד חומרים אנטיביוטיים, בהתבסס על אופן פעולת הפניצילין. מאמץ זה הניב את האנטיביוטיקה actinomycin D, שנמצאה בעלת תכונות אנטי-סרטניות מובהקות ונעשה בה שימוש

בטיפול בכימותרפיה, השירות ללויקמיה כונה "האטליז" (DeVita & Chu, 2008).

כאמור, בשנות השישים נדרש אומץ לעסוק במתן כימותרפיה, ויותר מכך - לשכנע כי ניתן להכניע גידול סרטני על ידי טיפול תרופתי. גידולים כגון: לויקמיה אקוטית בילדים ומחלת הודג'קין טופלו כבר אז, אולם רמיסיה זמנית וקצרה הושגה רק בכרבע מהילדים, בטיפול על ידי תרופה בודדת. מספר מרכזים רפואיים שתפו ביניהם פעולה לעצב פרוטוקול טיפולי יעיל, אולם פריצת הדרך המשמעותית התרחשה עם גילוי קבוצת ה- Plant Alkaloids של הצמח *vinca rosea* בחברת Eli Lilly ושל התרופה procarbazine על ידי Bruner & Young (1967) ו- DeVita ועמיתים (1966) (DeVita & Chu, 2008). כמו כן, בשנת 1965 התגלה cisplatin על ידי החוקר Barenett Rosenberg מה- NCI ולאור יעילותו, פותחה בשנת 1983 במוסד לחקר הסרטן באנגליה, נגזרת בעלת פעילות אנטי-סרטנית רחבה ורעילה פחות לכליות - carboplatin (Roberts & Chabner, 2005).

עם כל הביקורת על יעילות הכימותרפיה והמתן שלה לחולים, בשנת 1966 ה-CCNSC חבר ל- NCI כחלק מתוכנית הכימותרפיה בהנהלת Gordon Zubrod. עד שנת 1974 תקציב הארגון גדל ל-68 מיליון דולר ונסרקו כ-40,000 חומרים, שחלקם הפכו לתרופות אנטי-סרטניות. ל- Zubrod היה עניין בחומרים טבעיים וייסד תוכנית לאיסוף ובחינה של צמחים וחומרים מהים, שהובילו לגילוי ה- Taxanes בשנת 1964 ו- Camptothecins בשנת 1966. שתי התרופות שבודדו ואופיינו נתקלו בבעיית סינתוז. paclitaxel הופק מקליפתו של Yew tree, שהכריח את ה- NCI לכתוב עצי רבים מאדמות ציבוריות כדי להפיק תרופה זו. כמו כן, התרופה בודדה לפורמולה שומנית שגרמה לתגובת רגישות יתר אצל חלק מן המטופלים. לאחר 4 שנים של בדיקות קליניות בגידולים מוצקים, נמצא בשנת 1987 (23 שנים לאחר גילויה לראשונה) כיעילה בטיפול בחולות סרטן שחלה. ה- NCI מיסד מחקר ופיתוח משותף, בו הוסכם לחלוק בנתונים קליניים והתרופה עברה לייצור חברת Bristol Myers Squibb (BMS) בשנת 1991. כתוצאה מכך Taxol הפכה לתרופה שנשאה הכנסה של ביליון דולר בשנה, והובילה לויכוח מר בקונגרס באשר לניצול התעשייתי של תגלית ממשלתית, שקרא לשליטה במחיר התרופה. תרופה נוספת שפיתוחה היה בעייתי היתה camptothecin שהופקה מ- Chinese ornamental tree. למרות שהראתה תוצאות מבטיחות במחקרים פרה-קליניים, לתרופה היתה פעילות אנטי-סרטנית נמוכה והיתה רעילה לכליות. רק בשנת 1996 פותח אנלוג בשם irinotecan שזכה לאישור ה-FDA לטיפול בסרטן המעי הגס (Roberts & Chabner, 2005).

להערכה, לפני המעבר לשלב של ניסויים קליניים. במטרה נעלה לפתח תרופות כנגד הסרטן, ביסוס ניתוח סטטיסטי אחיד, פיתוח פרוטוקולים טיפוליים והובלה של מחקרים קליניים, חבר ה- NCI לארגונים נוספים: Cancer Chemotherapy National Service Center (CCNSC) American Cancer Society. ארגונים אלה יצרו את ה- The Eastern Cooperative Oncology Group שקיים עד היום.

בשונה מן העבר, תוכניות המחקר נתמכו באמצעות חוזים ולא מענקים, דבר שנחשב לא מקובל בעולם האקדמי. אולם, ברבות הזמן השימוש בחוזים הפך להיות מזוהה עם מחקר ממוקד מטרה ואיכותי. לימים, פעילות זו הולידה ומינפה את התעשייה הפרמצבטית (DeVita & Chu, 2008).

כאמור, בשנות החמישים היעילות הקלינית של הטיפול הכימי בסרטן היתה מוטלת בספק, למרות מספר תגובות מרשימות לטיפול בגידולים טרופובלסטים ממקור השלייה ושק החלמון. בשנת 1958 דווחה תוכנית טיפול ייחודית לגידולים אלו על ידי Min Chiu Li, שעשה שימוש ב- methotrexate בצורה שאף אחד לא האמין שהתוצאות משמעותיות, מכיוון שמקור הגידול היה רקמה אימהית היברידיית (בת-כלאיים), שבאותם ימים נחשבה כקשורה ונשלטת על ידי מערכת החיסון. לאחר ששתי המטופלות הראשונות החלימו, הן הוצגו במרכז הרפואי של ה- NCI וטיפול זה זכה בפרס מאוחר יותר, בשנת 1972, כאשר אותו חוקר פיתח את התשלובת הראשונה היעילה לטיפול בסרטן אשכים גרורתי (DeVita & Chu, 2008).

## שנות השישים

בשנות השישים אונקולוגיה לא היתה תחום התמחות. היחס לרופאים שנתנו כימותרפיה, ברוב המרכזים הרפואיים, היה חשדני ומפקפק בנוגע ליעילות הטיפול ולנוק שהוא עלול לגרום. במוסד הרפואי בו Vince DeVita החל את הקריירה שלו, הרופא שנתן כימותרפיה כעיסוק נוסף היה האנדוקרינולוג Louis K. Alpert, שבגלל מראהו הקפדני ותווי פניו המחוודדים וגם כי נכח בעת מתן הכימותרפיה, כונה על ידי צוות בית החולים והפקולטה "לואיס פני נץ והרעל". כאמור, רעל היה המונח הכללי כלפי השימוש בתרופות כנגד סרטן ובתי חולים רבים לא קבלו בהבנה "מתן רעלים" כטיפול במחלה. אוניברסיטת Yale בקונטיקט היתה המוסד האקדמי הראשון שערך מחקר שבדק מתן כימותרפיה לבני אדם, ולמרות זאת הכימותרפיסט ממיסדי התחום, Paul Calabresi, נאלץ לעזוב את האוניברסיטה בגלל מעורבות במחקרים רבים מידי שבדקו כימותרפיה, דבר שלא היה מקובל בקרב הפקולטה וחברי הסגל. אפילו במרכז הקליני של ה- NCI, בו ארעו פריצות הדרך המוקדמות החשובות

procarbazine ונוצר פרוטוקול MOPP. שני הפרוטוקולים נחקרו על עכברים ועל בני אדם, במטרה לבדוק את שיעור התגובה וגם את תזמון האינטרבלים בין הטיפולים, כדי לאפשר התאוששות מיטבית של מח העצם.

שני הפרוטוקולים הללו התקבלו בהתנגדות עזה ב-NIH ובמרכזים הרפואיים הגדולים, אולם Tom Frei בניגוד לעמדת המבקרים, הורה להמשיך במחקרים. התוצאות היו מפתיעות - שיעור הרמיסיות זינק מממעט אפס ל-80%, והמאמר של DeVita, Serpick & Carbone שהציג את תוצאות הטיפול בפרוטוקול MOPP ב-Annals of Internal Medicine בשנת 1970, נותר עד היום המאמר הנצפה ביותר בז'ורנל זה. מחקר זה היה הדוגמא הראשונה, כי ניתן לרפא מחלת הודג'קין מתקדמת במבוגרים על ידי כימותרפיה (DeVita & Chu, 2008).

מחלה נוספת שדווח בה על ריפוי, היא Diffuse large B-cell Lymphoma. תחילה הטיפול במחלה היה בפרוטוקול MOPP, אולם בשנת 1975 חוקרי ה-NCI הדגימו ריפוי מלא באמצעות החלפת mechlorethamine ב-cyclophosphamide ויצירת פרוטוקול C-MOPP (cyclophosphamide, oncovin, procarbazine, prednisone). עתה היה ברור, כי תרופות כימיות יכולות לרפא סרטן (DeVita & Chu, 2008).

### שנות השבעים ואילך

בשנת 1972, הפרס על שם אלברט ומרי לאסקר למחקר רפואי הוענק לקבוצת חוקרים, שהיו אחראים להראות ולהוכיח את העיקרון לריפוי סרטן על ידי תרופות. פרס לאסקר לשירות ציבורי הוענק באותה שנה ל-Gordon Zubrod על התפקיד המכריע שלו בארגון והוצאה לפועל של מחקרים בסרטן. כמו כן, בשנת 1973, תחום האונקולוגיה ברפואה נוסד באופן רשמי כתת התמחות ברפואה פנימית, כאשר כימותרפיה היתה הכלי הטיפולי במחלת הסרטן (DeVita & Chu, 2008).

כאמור, הטיפול הכימי היה מקובל באותם ימים בשלבים המוקדמים של סרטן, והניסיון שתשלוכת כימותרפית יכולה לרפא סרטן מתקדם נתן תקווה לריפוי גם בגידולים מוצקים. אולם במחלה מתקדמת מקומית-אזורית רוב המטופלים, הן בסרטן השד והן בגידולי מערכת העיכול, הטיפול הכימי לבדו לא עזר ורובם פתחו חזרה של המחלה. נשאלה השאלה, האם לתת כימותרפיה בנוסף לניתוח או לקרינה? האם המתן יגרום לתופעות לוואי חמורות ולרעילות יתר? כמו כן, ההשערה של Skipper על הרג תאים והקשר ההפוך בין מספר התאים ליכולת הריפוי הציעה בעצם, שתרופות יעילות כנגד מחלה מתקדמת יעבדו טוב יותר כטיפול אדג'ובנטי, מכיוון שהן צריכות להתמודד רק עם גרורות מיקרוסקופיות.

בשנות ה-50 חברת מחקר איטלקית בשם Farmitalia, חיפשה מרכיבים אנטי-סרטניים ממקורות באדמה. הם בודדו מיקרוביום מן *Streptomyces peucetius* שהפיק פיגמנט אדום, ומצאו שהאנטיביוטיקה שהופקה ממנו הראתה יעילות בגידולים אצל עכברים. יחד עם צוות צרפתי הופקה התרופה daunorubicin, שהורכבה מהמילים dauni - שבט רומי קדום שישב באזור גילוי הבקטריום באיטליה, עם המילה הצרפתית rubi - שתיארה את צבעה האדום של התרופה. בשנות ה-60 נערכו ניסויים קליניים והתרופה נמצאה יעילה בטיפול בלויקמיה ולימפומה, אך רק בשנת 1967 הכירו ברעילות הקרדיאלית שלה. אותם חוקרים גילו את התרופה adriamycin שנקראה על שם הים האדריאטי והיתה שונה במבנה שלה מ-daunorubicin. מאוחר יותר שונה שמה ל-doxorubicin כדי להתאימה לשיום התרופות המקובל. Doxorubicin הראתה פעילות אנטי-סרטנית טובה יותר, במיוחד בגידולים מוצקים (Fujiwara, Hoshino, & Westley, 1985).

בשנת 1937 צמד החוקרים Furth & Kahn הראו, כי מספיק להשתיל תא לאוקמי אחד, כי לגרום למוות בעכבר. על בסיס עיקרון זה Skipper ועמיתיו (1964) סברו, שכדי לרפא לאוקמיה נחוץ להכחיד את התא הלאוקמי האחרון. הם שיערו כי מינון מסויים של תרופה יכול להרוג חלק קבוע של תאי סרטן "cell kill" ולא מספר קבוע, ולכן ההצלחה של הטיפול תלויה במספר התאים הקיימים בתחילת הטיפול. גישה זו שינתה את התפיסה הקיימת כלפי מינון הטיפול, לטובת מתן מינון אגרסיבי של כימותרפיה. בנוסף, זוהה גם לוח הזמנים של הטיפול כגורם חשוב, כמו גם שילוב של מספר תרופות שנחשב אז מוקצה בקהילה הרפואית. השילוב הוכיח עליונות על פני מתן תרופה בודדת.

בשנת 1964 Frei, Freirech ואחרים ניסו לראשונה לשלב את התרופה החדשה שהתגלתה, Vincristine, בפרוטוקול VAMP (vincristine, amethopterin, 6-mercaptopurin, prednisone). היה זה הפרוטוקול הראשון מתוך סדרת תוכניות טיפול, שהגבירו את שיעור ההפוגה ואת משכה ל-60%, כאשר מחצית מהרמיסיות נמשכו שנים ונחשבו כריפוי מהמחלה. כדי להתגבר על תופעות הלוואי הקשות של הכימותרפיה, ניסו הקלינאים לטפל בחוסרים באמצעות עירווי דם וטסיות, כמו כן השתמשו באנטיביוטיקות כדי לטפל בזיהומים לא שגרתיים, שנבעו כתוצאה מדיכוי מערכת החיסון.

בתחילת שנות השישים, מחלת הודג'קין מתקדמת היתה אף היא פטאלית, וטופלה בתרופה אחת ממשפחת Alkylating agents. במטרה לשפר את הרמיסיות הקצרות Frei, Moxley & DeVita (1965) יצרו את פרוטוקול MOMP (mechlorethamine, oncovin, methotrexate, prednisone), ומאוחר יותר הוחלף methotrexate ב-



# תודה

לאגודה למלחמה בסרטן



על **30** שנות

סיוע ושיתוף פעולה פורה

השפיעו למעשה על כל איבר בגוף. האונקולוגים קיבלו זאת כ"מחיר" שיש לשלם כדי לשלוט במחלה קטלנית זו. הסכנה של דיכוי מח עצם פחתה, כאשר פותחו עירויים של טסיות דם על ידי Freireich ועמיתיו ב-NCI בשנת 1959. כמו כן, בשנת 1984 החלו להשתמש באנטיביוטיקה בחולים עם נויטרופניה במטרה למנוע זיהומים, ומאוחר יותר, בשנת 1992 התגלו פקטורי צמיחה Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF), שאפשרו שיקום מהיר של הנויטרופילים (Roberts & Chabner, 2005).

בשנת 1971 עבר בקונגרס האמריקאי "חוק הסרטן הלאומי" שמטרתו היתה למסד ולהאיץ את המלחמה בסרטן, באמצעות הקצאת משאבים לפיתוח תרופות חדשות ולקיום מחקרים. עם הון הולך ותופח, התוכנית לפיתוח תרופות פיתחה מערכות חדשות לסריקת חומרים, תחילה על ידי השתלת שתלי גידולים ממקור הומאני בעכברים, במטרה לחזות פעילות אנטי סרטנית בבני אנוש. בפאנל בדיקה זה זוהו לראשונה ה-Taxanes. מאוחר יותר, בשנות ה-90, עברו לשימוש בתאי סרטן ממקור הומאני, שגדלים בתרבית המסוגלת לעשות מטבוליזם של תרופות בדומה למתרחש בגוף. במקביל, החלו להבין כי קיימות אברציות מולקולריות בתאי הסרטן, ולכן הסריקה האקראית של חומרים הוחלפה בסריקה כנגד מטרות מולקולריות ספציפיות. ככל שהשוק לתרופות אנטי סרטניות גדל, כך השקיעה תעשיית הפרמצבטיקה בפיתוח תרופות חדשות (DeVita & Chu, 2008).

נוגדנים חד-שבטיים זוהו לראשונה בשנות ה-70, כאשר הוגדרה מחלה המיאלומה הנפוצה, בה תאי B מתאי-אב מסוים, מייצרים נוגדנים בצורה בלתי מבוקרת. מכיוון שתאים אלו נוצרים מאותו תא אב במח העצם, כל הנוגדנים יהיו זהים - חד שבטיים. בשנת 1975 פרסמו Köhler ועמיתים תהליך ליצירת נוגדנים חד-שבטיים, המבוסס על התכה בין תאי B המייצרים נוגדן נגד אנטיגן ספציפי, לבין תא מיאלומה שאינו מייצר נוגדנים. התא שנוצר - היברידיומה, יכל להתחלק ללא הגבלה וליצור כמות בלתי מוגבלת של נוגדן. הנוגדנים נוצרו לרוב באמצעות בעל חיים מכרסם, שלדמו הוזרק חלבון אנטיגן יחד עם חומר המגרה את המערכת החיסון ליצור תאי B, אשר מייצרים נוגדנים ספציפיים לאנטיגן שממשיך במבחנה. המטרות המולקולריות זוהו לכאורה, בתוכנית שניסתה לאתר וירוסים הגורמים לסרטן. מאחר שלא הצליחו למצוא וירוסים ממשיים, התוכנית שונתה לבדיקת גנים ולהבנת הביולוגיה המולקולרית. תוכנית זו חשפה אונקוגנים, גנים מדכאי סרטן ומסלולי איתות תאיים החיוניים להבנת הביולוגיה של הסרטן. עבודות אלו הובילו לזיהוי רוב התרופות ממוקדות המטרה וסייעו בריצוף הגנום האנושי (DeVita & Chu, 2008).

על מנת לבדוק השערה זו עוצבו שתי תוכניות מחקר על ידי ה-NCI, של מתן תרופות כטיפול אדג'ובנטי (משלים). נבחרה התרופה L-phenylalanine mustard (L-PAM) ותשלובת CMF (cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil), שנבנתה כטיפול מחזורי והראתה תוצאות מרשימות במחקרים פרה-קליניים. הבעיה המרכזית היתה לבדוק את משלבי הטיפול הללו כטיפול אדג'ובנטי לניתוח, מכיוון שרוב המנתחים בארצות הברית עדיין הסתייגו ממחקרים קליניים שבדקו מתן טיפול לאחר ניתוח. הכירורג Bernard Fisher וקבוצתו, The national surgical adjuvant breast project, ערכו מחקר אדג'ובנטי, שמומן על ידי ה-CCNSC. המחקר בדק את השימוש ב-thiotepa לאחר מסטקטומיה רדיקלית. במקביל, Paul Carbone מה-NCI יצר קשר עם Bernard Fisher, שהסכים לבדוק L-PAM במחקר אקראי מבוקר, אך עדיין לא היה מוסד רפואי בארצות הברית שיהיה מוכן לבדוק מתן כימותרפיה כטיפול אדג'ובנטי לאחר ניתוח בסרטן שד. אי לכך, Bernard Fisher יצר קשר עם Gianni Bonadonna, מנהל המרכז הרפואי Tumori במילאנו, איטליה, שם גוייס המנתח החלוץ Umberto Veronesi שטיפל בנשים רבות עם סרטן שד, וכמו Fisher חקר את האפשרות להקטין את ניתוח המסטקטומיה הרדיקלית ולהוביל מחקר אקראי מבוקר. במחקר השתתפו שתי קבוצות: האחת קבלה CMF כטיפול אדג'ובנטי, לעומת הקבוצה השנייה שהסתפקה בנייתוח בלבד. ה-NCI תחת הנהגתו של Zubrod ערך חוזה עם המרכז הרפואי Tumori לשיתוף פעולה מתמשך, ובתום 5 שנים הושלמו שני מחקרים. מחקר שבדק טיפול אדג'ובנטי ב-L-PAM פורסם בשנת 1975, יחד עם ההכרזה כי רעיותו של נשיא ארצות הברית, בטי פורד, ואשת סגנו, האפי רוקפולר אובחנו בסרטן שד. המחקר של Bonadonna שבדק CMF פורסם שנה מאוחר יותר. תוצאות שני המחקרים הצביעו על יתרון הטיפול האדג'ובנטי, ולאחר מכן נפתחו מחקרים אדג'ובנטים נוספים, בסרטן שד ובגידולי מערכת העיכול, שהראו ירידה משמעותית בתמותה מגידולים אלה (DeVita & Chu, 2008).

במחצית שנת 1974, בעקבות העבודה על לאוקמיה אקוטית, לימפומה וסרטן שד, Lawrence Einhorn ועמיתיו ב-Memorial Hospital, שהתבססו על העבודה הראשונית של Min Chiu Li, החלו בסדרה של מחקרים שהובילו לעליה בשיעור הריפוי של סרטן אשכים גרורתי, עד ל-60% בשנת 1978. הם השתמשו בתשלובת Cisplatin, Vinblastin, Belomycin ועל ידי כך עודדו את השימוש בתשלובת של מספר תרופות (DeVita & Chu, 2008).

דרך הפיתוח הקליני של תרופות אנטי-סרטניות, חוקרים נתקלו בבעיות משמעותיות חוזרות שנבעו מהרעילות האקוטית והרעילות לטווח הארוך של הכימותרפיה, אשר

שחלק מהירידה בתמותה נזקפת לפעולות מניעה ולשיפור ביכולת הגילוי המוקדם, החלק האחר מיוחס לטיפול התרופתי ולהכללת הטיפול הכימי ברוב משלבי הטיפול (DeVita & Chu, 2008). אולם, בבואנו לטפל במחלה מתקדמת, אפשרויות הטיפול המעטות, השיפור בעיבוד הטכנולוגי, המחיר הגבוה יחסית של התרופות האנטי-סרטניות החדשות ואף הנכונות של האונקולוגים לטפל גם באוכלוסייה קשישה ומורכבת, הובילו לצמיחה של שוק התרופות האנטי-סרטניות. לדוגמה, עלות 8 שבועות טיפול בסרטן מעי גס מתקדם למטופל לפני שנת 1996, היתה פחות מ-100 דולרים, בטיפול שהתבסס על 5-fluorouracil בלבד. עד שנת 2004, ה-FDA אישר 5 תרופות נוספות לטיפול בסרטן המעי הגס: irinotecan, oxaliplatin, capecitabine, cetuximab, bevacizumab שהגדילו את עלות 8 שבועות טיפול לכ-30,000 דולרים (Roberts & Chabner, 2005).

תובנה משמעותית נוספת, שהולכת ומתבהרת בעשור האחרון היא: לגידולים סרטניים מאותו סוג היסטולוגי, קיימת שונות גנטית מבחינת פרופיל ביטוי הגנים. במשך 60 שנה רופאים סמכו על הסיווג ההיסטולוגי של הגידול כדי להכתיב את אפשרויות הטיפול, על אף שבמקרים רבים של גידולים מוצקים לא היתה תגובה לטיפול או שהיתה קצרה מאד. כיום נעשה ברור, כי ההבנה של הפרופיל המולקולרי של הגידול חיונית לבחירת הטיפול התרופתי וכי ברוב סוגי הסרטן - רק תת קבוצה של חולים יראה תגובה לתרופה חדשה (DeVita & Chu, 2008). בחירת המטופל לפי הפרופיל המולקולרי, באמצעות תבחנים לזיהוי תתי קבוצות של מטופלים שעשויים להגיב בסבירות גבוהה לטיפול מסוים, צריכה להפוך למטרה המרכזית בפיתוח תרופות לסרטן (Roberts & Chabner, 2005). הדבר יאפשר פיתוח תרופות יעילות יותר, יוזיל את עלות הטיפול, יפחית את מידת הרעילות של טיפול בלתי יעיל, ישפר את הישרדות המטופל ואת איכות החיים שלו.

### ביבליוגרפיה

Chabner, B. A., & Roberts, T. G. (2005). A Review of the Evolution of Systemic Chemotherapy in the Management of Colorectal Cancer. *Nature Reviews Cancer*, 5, 65-72. doi:10.1038/nrc1529

DeVita, V. T., & Chu, E. (2008). A History of Cancer Chemotherapy. *Cancer Research*, 68(21), 8643-8653. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6611

Fujiwara, A., Hoshino, T., & Westley, J. W. (1985). Anthracycline Antibiotics. *Critical Reviews in Biotechnology*, 3(2), 133-157. doi:10.3109/07388558509150782

הדוגמה הראשונה לטיפול מכוון מטרה הוא פיתוח מעכב טירוזין קינאז imatinib, לטיפול בלאוקמיה מיאלואידית כרונית. הטרינסלוקציה הידועה ככרומוזום פילדלפיה Bcr-Abl זוהתה בשנת 1961, אולם רק שנים מאוחר יותר, בשנת 1996, פותחה התרופה הנקשרת לאתר הקישור ה-ATP של חלבון Bcr-Abl ומעכבת את פעילות הקינאזה הפגומה. בעקבות השימוש בתרופה זו, ניהול הטיפול ותוצאי הטיפול ב-CML השתנו בצורה דרמטית. הנוגדנים החד שבטיים הוכחו קלינית במחצית שנות ה-90. למרות שבהגדרה הם לא טיפול כימי, הם עובדים בצורה יעילה בשילוב עם כימותרפיה, למשל trastuzumab בסרטן השד, cetuximab, bevacizumab בסרטן המעי הגס, rituximab בלימפומה. תרופות אלה הפכו לחלק בלתי נפרד מהטיפול עד היום ובעצם עם כניסתם לשימוש, הטיפול האנטי סרטני הפך ממוקד מטרה (DeVita & Chu, 2008).

### לסיכום

תרופות כימיות התגלו במקרה, או בשיטת ניסוי וטעיה, כאשר נבדקו לטיפול במחלות אחרות ונמצאו כמועילות לטיפול בסרטן. באופן רחב, טיפולים כימיים סווגו לקבוצות: Alkylating Agents, Antimetabolites, Antitumor Antibiotics, רכיבי Platinum ותרופות ממקור טבעי. כמו כן, נמצאים בשימוש נרחב בטיפול בסרטן תרופות המפריעות למטאבוליזם ההורמונלי, נוגדנים חד שבטיים ומולקולות קטנות.

בגלל העמידות לתרופה בודדת, שילוב תרופתי נמצא חיוני להכחדה של הגידול ולריפוי (DeVita & Chu, 2008). כמו כן, מחקרים רבים הראו יתרון משמעותי לשילוב בין טיפול מכוון מטרה, כגון נוגדנים חד שבטיים, לבין כימותרפיה מסורתית (Roberts & Chabner, 2005). אולם, העמידות לטיפול שהודגמה בעשורים האחרונים נותרה בעינה. קיימות סיבות שונות לעמידות לתרופות, הכוללות: מוטציות, הגברה של אנזים המטרה, ביטוי יתר של חלבונים המנתבים את התרופה, או שינויים במסלולים של מוות תאי (אפופטוזיס) - כל אלה יכולים להביס תרופה אחת, למרות שתוכננה ומוקדה למטרה מסוימת. כמו כן, בתרופות רבות העמידות מתרחשת על ידי מכאניזם של משאבות סילוק התרופה מהתאים. בנוסף, הגידולים מפתחים תת שבטים של תאים שעמידים לטיפול, ולכן הטיפול הכימי מוביל לצמיחה מהירה של תאים עם עמידות לתרופה. כתוצאה מכך, הטיפול האנטי סרטני מוביל לריפוי בסוגים מסויימים של מחלות, גם במחלה מתקדמת, אך לא תמיד תוצאת הטיפול היא ריפוי, אלא הארכת זמן ההישרדות ולעיתים שיפור באיכות החיים (DeVita & Chu, 2008).

בעצם, משנת 1990, חלה ירידה בתמותה מסרטן, למרות העלייה בתוחלת החיים והזדקנות האוכלוסייה. בעוד

Pechura, C. M., Rall, D. P. (Eds). (1993). *Veterans at Risk: The health effects of mustard gas and lewisite*. Institute of Medicine (US) Committee on the Survey of the Health Effects of Mustard Gas and Lewisite. Washington (DC): National Academies Press (US). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK236059/>

Gustavsson, B., Carlsson, G., Machover, D., Petrelli, N., Roth, A., Schmoll, H. J., Tveit, K. M., & Gibson, F. (2015). A review of the evolution of systemic chemotherapy in the management of colorectal cancer. *Clinical Colorectal Cancer*, 14(1), 1-10. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2014.11.002>

Krumbhaar, E. B., & Krumbhaar, H. D. (1919). The blood and bone marrow in yellow cross gas (mustards gas) poisoning. Changes produced in the bone marrow of fatal cases. *Journal of Medical Research*, 497-509. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/.../jmedres00019-0266.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/.../jmedres00019-0266.pdf)

