

למה אנחנו מפסידים במלחמה בסרטן?

[ואיך לנצח בה]

מאת קליפטון ליף, פורצ'ן מגאזין

תרגום: ספי הורביץ

למאמר המקורי: www.isav.org.il/drupal/articles/fortune.pdf

אוסטיין, ארביטוקס, גליווק... תרופות הפלא החדשות עשויות לגרום לך לחשוב שאנחנו סוף סוף מביסים את המחלה הנוראה. אנחנו לא. הנה כיצד אפשר להפוך את הקערה על פיה.

זה מוזר לחשוב על זה שאני עדיין מצליח לזכור את הריח אחרי כל הזמן הזה שעבר. השנה הייתה 1978, לא הרבה אחרי יום ההולדת ה-15 שלי, והייתי מתגנב לחדר של אחי. שם, על מבנה שלם של מדפים שנמתח עד התקרה, עמדו הספרים הכי כבדים שהיו לנו בבית – 24 הכרכים של האנציקלופדיה בריטניקה. הספרים החורים היו מכוסים בשכבה דקה של אבק, אני זוכר. הדפים הריחו כמו כרית מאובקת מבושמת בריח מנטה.

בזהירות, הוצאתי את הכרך מ-HALICARNASSUS ל-IMMINGHAM ופתחתי אותו בערך "מחלת הודג'קינס". לקח לי נצח לקרוא את הערך בן חצי תריסר הפסקאות, כשהספר כבד המשקל נפרש על הברכיים שלי כמו ספר תנ"ך. היה שם דיון על "מערכת לימפה" מסתורית, על "גרנולומה" ו"קרני גאמא", כאילו שהמחלה הזאת – זו שהרופא בדיוק אמר שיש לי – הייתה משהו שלקוח מתחום המדע הבדיוני. אבל את השורה האחרונה הבנתי טוב, טוב מדי: שבעים וחמישה אחוזים מהלוקים במחלה ימותו בתוך חמש שנים.

כפי שהסתבר, לא מתתי מהודג'קינס, למרות שהסרטן התפשט מהצוואר שלי לריאות ולטחול. איבדתי את הטחול שלי לניתוח ואת רוב השיער שלי לכימותרפיה והקרנות. אבל היה לי מזל והתקבלתי למבדק קליני ב"מכון הלאומי לסרטן" שבדק טיפול משולב חדש – ארבעה כימיקלים רעילים שנקראים ביחד MOPP, יחד עם קרני הגאמא הבלתי נראים האלה, שנשלחו מתוך מכונת קובאלט 60 ענקית, שלוש קומות מתחתי. האחיות שנעצו מחטים ביד שלי היו כל כך נחמדות שהתאהבי בכולן. לרופא המבריק שקיעקע את הגבולות של תיבה דמיונית על החזה שלי, ואז היכה בי עם קרינה במשך ארבעה שבועות, היו ידיים חמות ומבט קומי של השראה, כאילו הוא חשב על משהו מצחיק בדיוק לפני שהוא נכנס לחדר הטיפולים. משלם המיסים האמריקני שילם את החשבון במלואו.

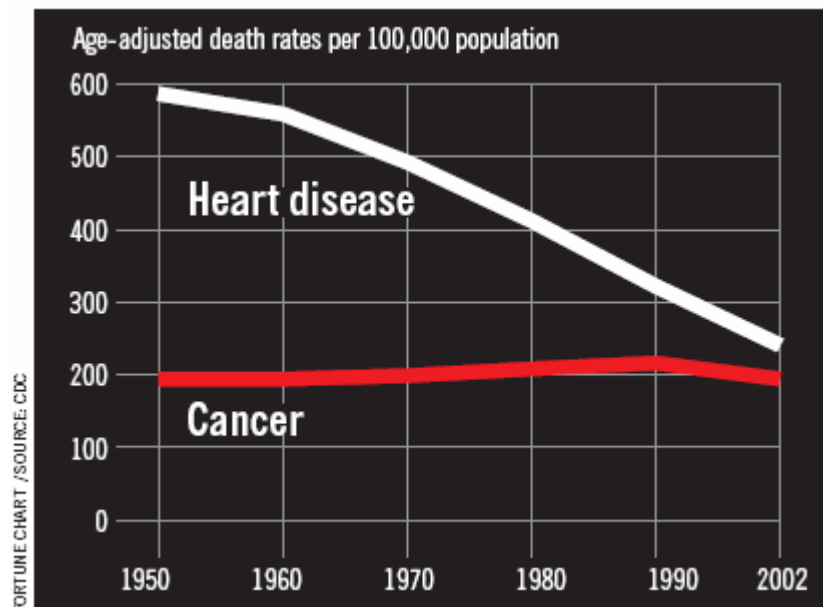
יותר מכל דבר אחר, כמובן, היה לי מזל להישאר בחיים. אז זה גורם לשאלה שאני עומד לשאול להישמע כפזית טובה במיוחד: מדוע התקדמנו כל כך מעט במלחמה שלנו בסרטן?

השאלה עשויה להפתיע ולזעזע כל אדם שהיה עד למישהו יקר לו ששרד את המחלה הנוראה – או שנדהם והתרגש למראה לאנס ארמסטרונג דוחף עצמו לזכייה חמישית [כבר שביעית למעשה, ס.ה.]. בטור דה פראנס אחרי שניצח את סרטן האשכים, או שקיבל מכתב מקרן תרומות שאומר כי תרופה לסרטן היא ממש בהישג ידינו. רק לאחרונה, כשדיווחים תקשורתיים חגגו תרופות מהפכניות שכאלו לסרטן כמו גליווק, הרצפטין, אירסה, ארביטוקס, והאוסטיין שבדיוק זכתה לאישור, התרופה נראתה קרובה יותר מתמיד.

אבל היא לא. תקווה ואופטימיות, שכל כך חיוניים למאבק הזה, כיסו על כמה בעיות מערכתיות אמיתיות מאוד שהפכו את המאבק המורכב, חמקמק, חסר מנוחה הזה אפילו קשה יותר לניצחון. התוצאה היא שבזמן שהיו כמה הישגים משמעותיים מאז שמסע הצלב הזה החל ב"מבצע הסרטן הלאומי" ב-1971, אנחנו רחוקים מלנצח את המלחמה הזו. כל כך רחוקים, למעשה, שזה נראה כמו הפסד.

אויב הציבור מספר אחד

רופאים הצליחו להוריד את שיעור התמותה ממחלות לב באופן דרמטי. אבל הסרטן קטלני מתמיד ועשוי לגבור בקרוב על מחלות הלב כרוצח מספר אחת של אמריקנים.



רק צריך לספור את הגופות שבשדה הקרב. ב-2004, הסרטן יתבע את חייהם של 563,700 מבני משפחותיכם, החברים שלכם, חבריכם לעבודה, ואמריקנים נוספים. יותר אמריקנים ימותו מסרטן ב-14 החודשים הקרובים מאשר מתו בכל המלחמות שאומה זו לחמה... יחד. אפילו כשמאמצי המחקר והטיפול נעשו אינטנסיביים יותר בשלוש העשורים האחרונים והמימון לאלה נסק באופן דרמטי, מספר מקרי המוות השנתי מסרטן עלה בזמן זה ב-73% - יותר מפי אחד וחצי משיעור גידול האוכלוסייה האמריקנית בתקופה זו.

בעשור הקרוב, הסרטן צפוי לתפוס את מקומן של מחלות הלב כגורם המוביל לתמותה בארצות הברית, לפי תחזיות של ה-NCI [המכון הלאומי האמריקני לסרטן, ס.ה.]. והמרכזים לבקרה ומניעת מחלות. הסרטן הוא כבר גורם המוות המוביל בגילאים מתחת ל-75. בטווח הגילאים 45-64, הסרטן אחראי ליותר מקרי מוות מאשר שלושת הגורמים המובילים הבאים (מחלות לב, תאונות ושבץ) גם יחד. זו גם המחלה הקטלנית ביותר בקרב ילדים, בני שלושים פלוס – וכל מי שביניהם.

חוקרים מציינים שתוחלת החיים כיום גבוהה יותר משהייתה בעבר, ומכיוון שסרטן נעשה נפוץ יותר ככל שהגיל עולה, אין זה הוגן להסתכל רק על המספרים הגסים כשמעריכים התקדמות. לכן כשהם מחשבים את שיעורי התמותה, הם מתקנים את הנתונים כדי להשוות בזמן את קטל הסרטן לפי קבוצות גיל. אבל אפילו לפי ניתוח זה (בו שיעור הקשישים באוכלוסייה "חוזר" למצב בו היה בתקופת כהונתו של הנשיא ריצ'רד ניקסון בתחילת שנות ה-70), אחוז האמריקנים שמתים מהסרטן הוא בערך אותו הדבר כפי שהיה ב-1970... וב-1950. המספרים צורמים אפילו יותר כשמשווים אותם לאלה של מחלות הלב והשבץ – גורמי מוות מובילים אחרים שתוקפים בעיקר אמריקנים מבוגרים וקשישים. שיעורי התמותה מתוקני-גיל ממחלות אלה קטנו בשיעור יוצא דופן של 59%-69%, בהתאמה, במשך אותה חצי מאה בדיוק.

חוקרים אומרים גם כי יותר אנשים שורדים זמן רב יותר עם סרטן מאשר בעבר. אבל כאן, גם, התמונה המלאה מאכזבת יותר. בשיעורי ההישרדות ברוב סוגי הסרטן הנפוצים נמדדו תוספות של חודשים למשך ההישרדות הממוצע, ולא שנים. העלויות המשמעותיות הבודדות שכן נמדדו בשיעורי הריפוי והארכת משך החיים, היו בקומץ של סוגי סרטן לא נפוצים – בהם מחלת הודג'קין, כמה סוגים של לוקימיה, סרטן בלוטת התריס, סרטן האשכים ורוב סוגי הסרטן הנפוצים בילדים (רוב ההישגים האלו קרו כבר בתחילת ה"מלחמה בסרטן", בשנות ה-70). לפני שלושים ושלוש שנים, מחצית מחולי הסרטן שרדו חמש שנים או יותר מזמן אבחונם. המספר היום עלה ל-63%¹.

עדיין, מעט מאוד מההתקדמות הצנועה הזו הוא תוצאה של תרכובות מסעירות חדשות שהתגלו במעבדות ה-NCI או באחד ממכוני חקר הסרטן הגדולים האחרים – היכן שכמעט כל הכסף הציבורי מגיע אליו. במקום, שינויים התנהגותיים פשוטים כמו הפסקת עישון, הביאו לירידה במקרי התמותה מסרטן הריאות. חשוב מכך, בעזרתם של בדיקות עצמיות של החזה וממוגרפיה, בדיקות PSA לסרטן הערמונית, ובדיקות נוספות, אנחנו מגלים גידולים רבים יותר ומהר יותר. רות עציוני, ביו-סטטיסטיקאית במרכז לחקר הסרטן של פרד האצ'ינסון בסיאטל, מדגישה כי כאשר מפרקים את ארבעת סוגי הסרטן הגדולים (ריאות, מעי הגס וחלחולת, שד וערמונית) לפי שלבי המחלה – שזה אומר עד כמה התאים הסרטניים התפשטו – שיעורי ההישרדות לטווח ארוך בסרטן מתקדם כמעט ולא עלו מאז שנות ה-70.

והמקרים החדשים רק ממשיכים להופיע. אפילו עם ירידה רגעית באמצע שנות ה-90, שיעור מקרי הסרטן החדשים הרקיע שחקים מאז החלה המלחמה בסרטן. בשנה הקרובה ל-1.4 מיליון אמריקנים נוספים תהיה את השיחה המפחידה ביותר עם הרופא שלהם. אחד מכל שני גברים ואחת מכל שלוש נשים יחלו במחלה מתישהו

במשך חייהם. כפי שחוקר ותיק במכון דנה-פארבר לחקר הסרטן מסכם, "זה כמו שאחד ממגדלי התאומים מתרסק על החברה שלנו מדי יום".

אז למה אנחנו לא מנצחים את המלחמה בת הכמה עשורים הזו בטרור – ומה אנחנו יכולים לעשות כדי להפוך את זה?

זאת הייתה השאלה ששאלתי עשרות חוקרים, רופאים ואפידמיולוגים בבתי חולים מובילים בטיפול בסרטן ברחבי ארצות הברית; פארמאקולוגים, ביולוגים וגנטיקאים מחברות תרופות ומרכזי מחקר; פקידים ב-FDA, NCI וב-NIH; מתרימים, פעילים וחולים. במשך שלושה שבועות של ראיונות ביוסטון, בוסטון, ניו-יורק, סן-פרנסיסקו, וושינגטון ומרכזי סרטן אחרים, נתקלתי ברבים מהאנשים החכמים והמחויבים ביותר שאי פעם הכרתי. הרוב הגדול, יש לומר, היו אופטימיים לגבי ההתקדמות שאנו עושים, מאמינים שהסטטיסטיקה היבשה מסתירה עושר של ידע שנרכש – ידע, כך הם אומרים, שיוביל יום אחד לטיפולים מצילי חיים ליותר מ-100 המחלות שאנחנו מקבצים לשם "סרטן". רובם הרגישו, למרות הטרוניות התדירות שלהם על איך שמחקר מתבצע, כי אנחנו צועדים במסלול הנכון.

עדיין, כמעט כל אותם מומחים הביאו עדויות שכשכולן נלקחות יחד, מתארות "תרבות סרטן" לקויה – חשיבה קבוצתית שמובילה עשרות אלפי רופאים ומדענים לעבר המטרה של מציאת שיפורים ולו הזעירים ביותר בטיפולים, במקום לעבר השגת פריצות דרך אמיתיות; שמעודדת פתרון מבודד (ומיותר) של בעיות, במקום שיתוף פעולה; ושמתגמלת הישגים ופרסומים אקדמיים לפני כל דבר אחר.

בכל שלב בין המדע הבסיסי למיטות החולים, החקירות נשענות על מודלים גרועים באופן עקבי ושחוזים הצלחה – עד למצב בו מפותחות מאות תרופות לסרטן, שרבות מהן מאושרות על ידי ה-FDA, למרות ש"יעילותן" המוכחת קשורה מעט מאוד לריפוי סרטן.

"זה כמו טרגדיה יוונית", מאבחן אנדי גרוב, יו"ר אינטל שהחלים מסרטן הערמונית, שבמשך שנים ניסה לנער את התרבות המקובעת הזו כחבר במספר קבוצות ייעוץ בנושא הסרטן. "כולם משחקים את תפקידם האינדיבידואלי בשלמות, כל אחד עושה את מה שנכון לפי חייו שלו, והתוצאה הכוללת פשוט לא עובדת".

טרגדיה, למרבה הצער, היא המילה המושלמת לתאר את זה. דמויות הרואיות נאבקות בכוחות גדולים וחזקים מהן עצמן. מוות והרס מיותרים. אבל בניגוד לטרגדיה יוונית, שם הגורל הוא המכתיב את התוצאה הסופית, מסע הצלב הלאומי נגד הסרטן לא חייב היה להיות משוחק כפי ששוחק. והוא לא חייב להישאר כך.

"מעריך קשה ביותר של בעיות"

ביקוע גרעיני היה בסך הכל בן שמונה חודשים כשגרמניה פלשה לפולין בספטמבר 1939 ופתחה את מלחמת העולם השנייה. נילס בוהר הכריז על התגלית בכנס פיזיקה תיאורטית שנערך באוניברסיטת ג'ורג' וושינגטון. שלוש שנים מאוחר יותר החלה ברצינות התכנית לבניית מתקן גרעיני מאיזוטופ של היסוד אורניום. בתוך שלוש שנים – ב-6 באוגוסט 1945 – פצצה בשם "ילד קטן" התפוצצה מעל הירושימה.

"נאסא" הוקמה ב-1 באוקטובר 1958. אחד-עשר שנים מאוחר יותר, שני גברים רקדו על הירח. תיעוד הגנום האנושי כולו הושלם רק 18 שנים אחרי שהרעיון נהגה לראשונה במפגש קטן של מדענים בסנטה-קרוז, קאליפורניה. גם אם נלך אחורה עד לווטסון וקליף, לתגלית של מבנה ה-D.N.A., הדבר הושג לאחר חצי מאה בלבד.

חוקרי סרטן שונאים כאלה השוואות. מדע טוב, אומרים רבים, לא יכול להיות מנוהל. (אה, כמובן, אולי דברים פשוטים כמו פיזיקה גרעינית, מדע טילים וגנטיקה – אבל לא סרטן.)

רק כדי להיות בטוחים, סרטן הוא אכן אתגר שאין כדוגמתו. הסיבה לכך היא שלרוצח זה יכולת ייחודית לשנות את זהותו. "סימן ההיכר של תא סרטן הוא חוסר יציבותו הגנטית", אומר אייזאה "גיוש" פידלר, מרצה והעומד בראש המחלקה לסרטן ביולוגי ב-Anderson Cancer Center. ה-D.N.A. של התא אינו קבוע כמו זה של תא נורמלי. תא נורמלי מעביר העתקים מדויקים של הקוד בן שלוש מיליארד האותיות שלו לכל תא חדש. אבל כאשר תא סרטן מתחלק, הוא עשוי להעביר לצאצאיו העתק מעוות של הוראותיו הגנטיות – ואפילו ההבדל הדק ביותר יכול להביא להשפעה עצומה על התנהגות התא. התוצאה, אומר פידלר, היא שבזמן שהתפישה היא שסרטן מתחיל בתא אחד שעבר מוטציה, הגידולים שבסופו של דבר נוצרים בנויים מאין ספור תאים "בני דודים", עם מגוון מאפיינים מוזרים, החיים זה לצד זה. "ההטרונות של הגידולים היא המכשול העיקרי, העיקרי, העומד בדרך לטיפול קלי", הוא אומר.

הרולד רמוס, נשיא ה-Memorial Sloan-Kettering Cancer Center בניו יורק, מסכים. "אני בסך הכל חושב שמדובר במעריך קשה ביותר של בעיות", אומר רמוס, שראה את הבעיות האלו מיותר זוויות אולי מכל אדם אחר. הוא זכה (במשותף) בפרס נובל לאחר שגילה את האנקוגן הראשון (אנקוגן הוא גן נורמלי שלאחר שהוא עובר מוטציה הוא עשוי לגרום לסרטן) ב-1976. הממצא הקריטי הזה, חמש שנים בתוך המלחמה בסרטן,

עזר לבסס את ההבנה שסרטן נוצר מגנים שעברו מוטציה. מאוחר יותר כיהן ורמוס כמנהל ה-NIH תחת ממשל הנשיא ביל קלינטון, בתקופה של עליות ניכרות במימון. "זמן תמיד נראה קצר יותר במבט לאחור", הוא אומר, "אני חושב, רגע, בתקופה של 30 שנים, המין האנושי עבר מבורות כמעט מוחלטת לגבי איך סרטן נוצר, למצב בו הוא יודע די הרבה על הנושא".

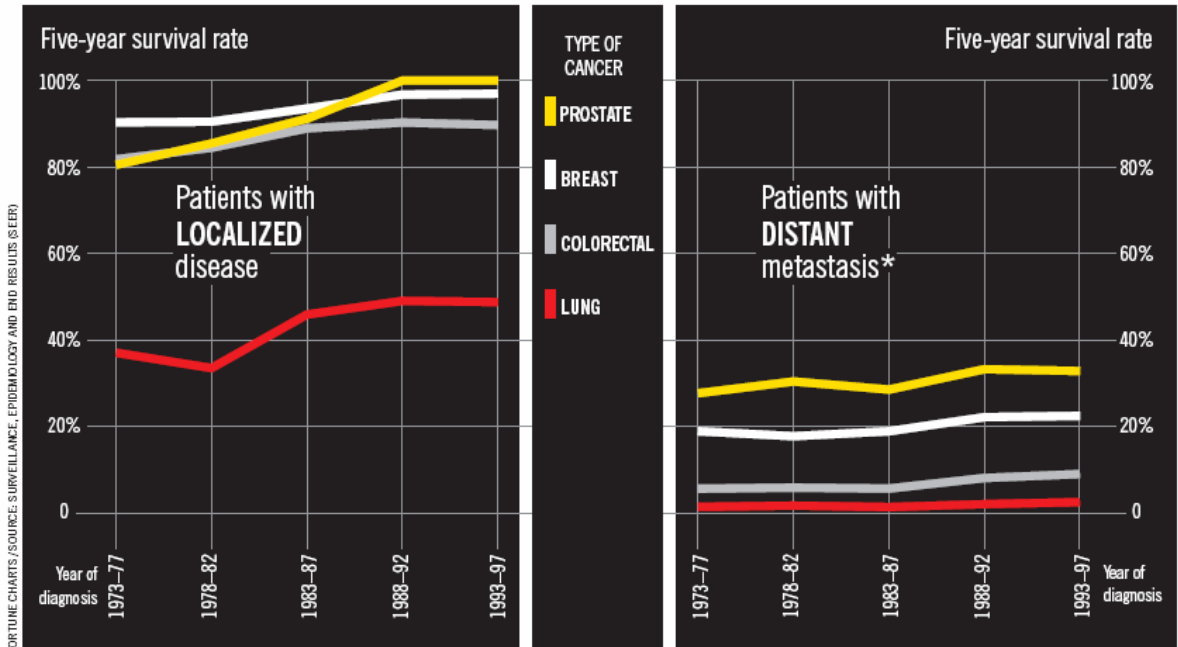
ועם זאת, כל הידע הזה מגיע עם מחיר. ויש טיעון חזק שעומד לעלות, שאולי המחיר הזה היה יקר מדי. הנשיא ניקסון הקדיש בדיוק 100 מיליון דולר "נאום מצב האומה" להצעת "קמפיין אינטנסיבי למציאת תרופה לסרטן". המילה "מלחמה" לא נשמעה עוד בנאום, אבל אחת כזו בערה בחודשים שלאחריו – מלחמת לוביזם התחוללה סביב השאלה כמה שליטה מרוכזת תהיה בידי הרשות המתוכננת לעניין הסרטן. בין הנאום לבין החתימה הרשמית על הקמת ה-National Cancer Act בדצמבר של אותה שנה, התחולל "קרוב בין 'מחקר יצירתי' לבין 'מחקר תבניתי'", כשמה של כותרת של אחד הדיווחים החדשותיים בעניין. ברית אדירה בין כמעט כל הקהילה הרפואית, בתי הספר לרפואה, שלוש בתי החולים הגדולים בטיפול בסרטן אז (Memorial Sloan-Kettering, M.D. Anderson, ו-Roswell Park בבאפלו) אמרה כן לכסף ממשלתי, אבל רצתה מעט מאוד הכוונה ורק שיתוף פעולה רופף מאוד עם הדוד סאם.

בצד הנגדי עמד סידני פארבר, הרופא מבוסטון שהיה ידוע כסנדק של חקר הסרטן. הוא רצה גיבוי ציבורי למתקפה מאסיבית ומתואמת. "אנחנו לא יכולים לחכות להבנה מוחלטת; 325,000 חולי הסרטן [האמריקנים, ס.ה.]. שהולכים למות בשנה הקרובה לא יכולים לחכות; מה גם שהדבר אינו הכרחי, בכדי להשיג התקדמות ניכרת בריפוי הסרטן, בכדי שיהיה בידינו הפתרון המלא לכל הבעיות של המחקר הבסיסי", העיד פארבר בשימועים בקונגרס האמריקני בסתו של אותה שנה. "ההיסטוריה של הרפואה מלאה בדוגמאות לתרופות שהושגו שנים, עשורים ואפילו מאות שנים לפני שמנגנון הפעולה של אותן התרופות הובן – החל בחיסונים, דרך דיגיטליים [תרופה לטיפול במחלות לב, ס.ה.], ועד האספירין".

פארבר הפסיד.

ארבעת סוגי הסרטן הקטלניים ביותר

ב-1971, כשהחלה המלחמה בסרטן, 50% מהאנשים שאובחנו כחולים בסרטן המשיכו לחיות לפחות עוד חמש שנים. היום, 33 שנים ו-200 מיליארד דולר מאוחר יותר, אחוז השורדים חמש שנים מהמחלה מאז האבחון הוא 63%, התקדמות צנועה של 13%. אולם התבוננות מאחורי המספרים על ארבעת סוגי הסרטן הקטלניים – ריאות, סרטן וחלחולת, שד וערמונית – מראה שההתקדמות אינה נעשית היכן שאנחנו עשויים להניח שהיא נעשית. בעזרת גילוי מוקדם וטיפול, יותר מטופלים חיים יותר. אולם ברגע שהסרטן התפשט, סיכויי הישרדות מיום רק בקושי עולים על אלה שלפני שלושה עשורים.



*Cancer that has spread beyond the primary site region.

כיום המאמץ בתחום הסרטן הוא מובנה ומוגדר כמעט לחלוטין – כל כך, עד שכמעט בלתי אפשרי לאתר מהיכן מגיע כל הכסף שמממן את המחקר הזה. ננסה בכל זאת.

נתחיל בתקציב ה-NCI. נקבע על ידי הקונגרס, התקצוב שנקבע השנה למוסד עומד על 4.74 מיליארד דולר. מבקרים מתלוננים על כך שהתקציב תוגבר ב-3.3% בלבד לעומת השנה שעברה, אבל הדוד סאם נותן בכמויות

אדירות גם בדרכים אחרות – עובדה שמעטים מבינים. ה-NIH, באופן טכני האבא של ה-NCI, יספק עוד כ-909 מיליון דולר בשנה הקרובה למימון מחקר דרך ה-Institute of Environmental Health Sciences ודרך מנגנוני מענקים אחרים, קטנים יותר. המשרד לענייני חיילים משוחררים יוציא קרוב לודאי מעט יותר מ-457 מיליון הדולרים שהוא הוציא ב-2003 על מחקר ותכניות מניעה. ה-CDC יוסיף עוד כ-314 מיליון דולר להסברה וחינוך בנושא. אפילו הפנטגון משלם עבור מחקר בסרטן – הוא יוציא 249 מיליון דולר בשנה הקרובה על קרוב ל-500 מענקים למחקרים שנבדקו על ידו, בנושא סרטן השד, הערמונית והשחלה.

כעת תוסיפו את האוצר הממשלתי לקלחת – מושלים חתמו על 89 הקצבות הקשורות לסרטן בין 1997 ל-2003 – יחד עם עוצמת גיוס הכספים של ארגוני צדקה בנושא הסרטן, מרכזי סרטן, ובתי חולים מחקרניים, שבשנה הקרובה יגייסו בערך 2 מיליארד דולר נוספים מתורמים נדיבים, לפי דיווחי מס עדכניים. ולבסוף, מוציאי הכספים העצומים, ענקי התרופות. ה-Tufts Center for the Study of Drug Development מעריך שחברות תרופות יקדישו כ-7.4 מיליארד דולר, שזה בערך רבע מהוצאות המחקר ופיתוח השנתיות שלהן, למוצרים לסרטן ולמחלות מטאבוליות ואנדוקריניות.

כשמחברים את כל זה ביחד, אמריקנים הוציאו מכספם, באמצעות מסים, תרומות, ומחקר ופיתוח פרטיים, קרוב ל-200 מיליארד דולר, בערכים ריאליים של היום, מאז 1971. מה השקעה לאומית זו העלתה בחקתה עד כה?

ללא ספק, הכסף הקנה לנו כמות עצומה של ידע, בדיוק כפי שורמוס אמר. חוקרים מיפו את התהליכים הפנימיים הכל כך מורכבים בתא האנושי בפירוט יוצא דופן, תוך זיהוי של עשרות שרשראות תקשורת מולקולאריות, או "נתיבי איתות", בתוך מגוון חלבונים, פוספטים וליפידים המיוצרים על ידי גוף האדם. בקצרה, מדענים מכירים כיום (או חושבים שהם מכירים) כמעט את כל השלבים הביו-כימיים בהם משתמש התא כדי להתחלק, לעצור את גדילתו, ולחוש נזק הנגרם לו ולמות בזמן הנכון – כמו גם רבים מהגנים המקודדים את ההוראות לתהליכים אלה. יתרה מזאת, הם יודעים כיצד אותם מנגנונים נקבעים-גנטית משתבשים בתאים סרטניים.

לפי PubMed, מסד הנתונים האינטרנטי של ה-NCI, קהילת חקר הסרטן הוציאה לאור במשך השנים 1.56 מיליון עבודות – נכון, 1.56 מיליון – בעיקר על התהליך הזה ועל גנים הקשורים אליו, במאות כתבי עת. רבים מהממצאים נחלקים ביותר מ-100 הכנסים והועידות הבינלאומיות שנערכות מדי שנה.

ועדיין איכשהו, איפשהו באמצע הדרך, משהו חשוב הלך לאיבוד. החיפוש אחר ידע הפך לסיום בפני עצמו, במקום אמצעי לסיום. המחקר הפך ליותר ויותר צר, עד כדי כך שרופאים-חוקרים המבקשים להתבונן באופן מערכתית כולל על הסרטן או על האורגניזם המדובר כולו – או שרוצים להביא גישות חדשות שונות – לעתים קרובות לא מצליחים להשיג מימון.

קחו, למשל, את מנגנון המימון העיקרי של ה-NCI, דבר שנקרא "מענק ROI". המענקים האלה נדיבים ביותר, ממוצע של 338,000 דולר למענק ב-2003. ומדובר באחד המענקים הקלים ביותר להשגה: אחת מכל שלוש בקשות מתקבלת. אבל הכסף הולך כמעט כולו לחוקרים שמתמקדים על מנגנונים גנטיים ומולקולריים מסוימים מאוד בתא הסרטן או ברקמות אחרות. ככל שנישת המחקר צרה יותר, כך לעתים נדמה, כך גדלים הסיכויים של החוקר להשיג מימון. "התמריצים לא עולים בקנה אחד עם המטרה", אומר לאונרד זוולינג, סגן הנשיא לאדמיניסטרציה מחקרית ב-M.D. Anderson, הנותן קול לתחושותיהם של רבים. "אם המטרה היא לרפא סרטן, אתה לא מתגמל אנשים לפרסומים קטנים".

ז'אן פייר איסה, קולגה של זוולינג שחוקר לוקימיה, מתוסכל באותה מידה מהקיבעון המחשבתי של קהילת חקר הסרטן. עדיין, הוא מודה, הפיתוי של המערכת חזק ביותר. "אתה עושה עבודה על שינוי מזערי במבנה של גן, ואתה משפיע באופן דרמטי על סרטן בעכבר, ואתה עבודה מתפרסמת ב-Science או ב-Nature ובמיטב הירחונים המדעיים. זה בונה את המוניטין שלך. אז אתה מתחיל לקבל מענקים ומלגות על סמך זה", הוא אומר, "תפתח כל ירחון מוביל ו-80% ממה שתראה זה עכברים או זבובי פירות או תולעים. מתי אתה מקבל מחקרים אנושיים שם?"

אכן, קהילת חקר הסרטן פרסמה מספר מדהים של 150,855 מחקרים ניסויים בעכברים, לפי בדיקה במסד הנתונים PubMed. נחשו כמה מהם הובילו לטיפולים בסרטן? מעטים, מעטים מאוד. למעשה, אם אדם מעוניין להבין היכן ה"מלחמה בסרטן" נכשלה, העכבר יהיה מקום טוב להתחיל בו.

מימון בשפע

המימון מהמכון הלאומי לסרטן הוא רק חלק קטן מהמימון. הרבה מאוד כסף למחקר בסרטן מגיע ממקורות רבים – חלקם כאלה שלא היית חושב עליהם (כמו הפנטגון).

\$4.7 BILLION

is the official war chest in the cancer fight.

National Cancer Institute

2004 BUDGET: \$4.7 BILLION

\$9.7 BILLION

is the additional amount that's chipped in each year from four more federal agencies, five leading charities, nine major cancer centers, and the big drug companies.

Total other federal funding \$1.9 BILLION

Major charities \$1.0 BILLION

Cancer centers \$0.8 BILLION

Pharmaceutical company R&D \$6.0 BILLION

Annual cancer funding:

\$14.4 BILLION

FORTUNE CHART / SOURCES: Totals derive from data for the most recent year available. Other federal funding includes cancer spending by NIH (except NCI) and the VA (excluding treatment), CDC, and Pentagon. Data on charities and cancer centers are from federal tax forms; state figures are not included. Pharma total is from Tufts Center for the Study of Drug Development and *Fortune* estimates.

המודלים בסרטן גרועים

מחוץ למשרדו של אריק לנדר תלוי פוסטר צר, בגובה של כמעט שני מטרים. זוהי טבלה, מיונית, בה יש קווים שחורים המקשרים בין זנים שונים של בעלי חיים. מה שמציג הפוסטר נראה כמעט תנ"כי – הוא מראה, לדוגמה, שלדגי הזברה הרבה מן המשותף עם תרנגולות; שהקיפוד והחדף הם למעשה מעין בני דודים; ושלמרות שבני אדם דומים יותר לקופי המקק מאשר לעכברים, ההבדל ביניהם לא באמת כזה גדול.

הקשר, כמובן, הוא ד.נ.א.. הגנומים שלנו חולקים הרבה מאותם קודים מופלאים של החיים. ושם בדיוק נמצאים גם הפיתוי וגם התסכול המאפיינים את חקר הסרטן כיום. גנים מוטנטים מסוימים גורמים לתאים להתחלק בצורה בלתי נשלטת, להתפשט לרקמות אחרות היכן שהם לא אמורים להימצא, ולסרב לסיים את חייהם בזמן שהם אמורים. זה סרטן. מחקר, כמו שצינו, מתמקד כעת, ראשית, במציאת המנגנונים המולקולריים המקבלים רוח חיים מאותם הגנים, ושנית, בניסיון למצוא תרופות שיעצרו את אותם המנגנונים.

האסטרטגיה נשמעת ברורה – ואין אדם המשמיע זאת בצורה טובה יותר מאשר לנדר, מייסדה ומנהלה הכריזמטי של ה-Whitehead Institute's Center for Genome Research בקיימברידג', מסצ'וסטס, וממנהיגי פרויקט מיפוי הגנום האנושי. "נסיד הנוקלאוטידים" [נוקלאוטיד=גרעין התא, ס.ה.], כפי שכונה פעם על ידי המגזין פורצ'ן, משרטט את המסלול הביולוגי למרפא לסרטן כאילו שהוא מכוון אותך לסניף הסטארבאקס הקרוב: "יש רק, תבחר מספר, נגיד 30,000, גנים. הם עושים רק מספר סופי של דברים. יש רק מספר סופי של מנגנונים שיש לסרטן. מדובר במספר גדול; אני לא מתכוון לרדד את העניין. יש אולי 100 מנגנונים בהם משתמשים סוגי הסרטן השונים, אבל 100 זה בסך הכל 100". אז, הוא ממשיך, אנחנו צריכים לארגן מתקפה שתבודד את המנגנונים האלו על ידי סילוקם של גנים המביאים לסרטן בעכברים, אחד אחרי השני, ואז לבדוק תרופות שהורגות את התאים המוטנטיים. "אלו ניסויים אפשריים", הוא אומר, "לסרטן שנוצר ממוטציה גנטית גם נקודות תורפה. טיפולים רציונליים בסרטן מבוססים על מציאת נקודות התורפה בכל מוטציה חדשה בסרטן".

העקרון הוא, בכל מקרה, להמשיך. לתהליך עצמו, מצד שני, יש נקודת תורפה רצינית. וזה לוקח אותנו חזרה לפוסטר שמראה את מיון הגנומים. גן של עכבר יכול להיות דומה מאוד לגן אנושי, אבל שאר העכבר שונה מאוד.

העובדה שחוקרי סרטן כה רבים שוכחים או מתעלמים מההבחנה הזו כשהם עובדים על "מודלים בעכברים" במעבדה ללא ספק מרגיזה את רוברט ויינברג, פרופסור לביולוגיה ב-MIT וזוכה ב"מדליה הלאומית למדע" עבור התגלית שלו גם של הגן המסרטן הראשון וגם של הגן מעכב הסרטן הראשון. "אחד המודלים הניסויים הנפוצים ביותר בחקר הסרטן האנושי הוא לקחת תאי סרטן אנושיים הגדלים בצלחת פטרי, לשים אותם בעכבר – בעכבר עם מערכת חיסונית מוחלשת – מאפשרים להם לפתח גידול, ואז חושפים אותו לסוגים שונים של תרופות שעשויות להיות מועילות לבני אדם. אלה נקראים מודלים פרה-קליניים", מסביר ויינברג. "וידוע זה יותר מעשור, אולי שניים, שלאותם מודלים פרה-קליניים לסרטן בבני אדם יש יכולת חיזוי חלשה מאוד במונחים של כיצד למעשה בני אדם – גידולים אמיתיים בחולים – יגיבו." למרות הדמיון הגנטי ובמערכות האיברים בין עכבר לאדם, יש הבדלי מפתח בין שני מינים אלה בפיזיולוגיה, מבנה הרקמות, קצב חילוף החומרים, תפקוד מערכת החיסון, איתנותם מולקולריים, כל דבר שתעלה בדעתך. אם כן, הגידולים שנוצרים בכל אחד מהמינים, מאותם גורמים גנטיים, שונים באופן ניכר זה מזה. ויינברג אומר: "בעיה מהותית שטרם נפתרה במסגרת מאמץ חקר הסרטן כולו, בכל הנוגע לטיפולים, היא שהמודלים הפרה-קליניים לסרטן בבני אדם, בחלקם הגדול, גרועים".

במרחק של כמה קילומטרים משם, ברוס צ'ינר, פרופסור לרפואה בהרווארד ומנהל קליני במרכז הסרטן בבית החולים הכללי במסצ'וסטס, גם כן מוצא את המודלים חסרים. הוא מסביר כי בשל מגוון סיבות ביולוגיות "גידולי האניסטנט" אותם יוצרים חוקרים בעכברים, פשוט לא יכולים לחקות את התכונה הקשה ביותר של הסרטן בבני אדם, את שינוי הד.נ.א. המהיר שלו. תכונה זו, כפי שאמרנו, גורמת למורכבות אדירה בגידולים הקטלניים ביותר.

"אם אתה מוצא תרכובת שמרפאה יתר לחץ דם בעכבר, היא תעבוד גם על בני אדם. אנחנו לא יודעים כמה רעילה היא תהיה, אבל קרוב לודאי שהיא תעבוד", אומר צ'ינר, מי שניהל במשך שנים את מחלקת הטיפול בסרטן ב-NCI. אז חוקרים מנסים באופן חוזר ונשנה את אותה הגישה ביחס לסרטן, מכניסים גן אחד לעכבר, או מוציאים גן אחר ממנו, ויוצרים אצלו גידול סרטני. "אז הם אומרים, 'יש לי מודל לסרטן הריאות!', ובכן, זה לא מודל לסרטן הריאות, בגלל שלסרטן הריאות בבני אדם יש מאות מוטציות גנטיות", הוא אומר. "זה נראה כמו הדבר הכי מורכב שאפשר לראות, מבחינה גנטית".

הומר פירס, מי שהיה בעבר חוקר סרטן וחוקר קליני ב-Eli Lilly וכיום הוא חוקר עמית בחברת התרופות, מסכים שהמודלים של העכברים הם "כושלים בצורה מביכה" ככלי לקביעת יעילות של תרופה בבני אדם. "אם תסתכל על מיליוני העכברים שנרפאו, ותשווה את זה להצלחה המקבילה, או חוסר ההצלחה, שהשגנו בטיפול במחלות ממאירות מבחינה קלינית [בבני אדם, ס.ה.]", הוא אומר, "תבין שמשוהו חייב להיות לא בסדר בכל המודלים האלה".

וישווה דיקסיט, סגן נשיא למחקר באונקולוגיה מולקולרית-Geneteh בדרום סן פרנסיסקו, מזועזע עוד יותר מכך ש"99% מהחקירות שמתבצעות בתעשייה ובאקדמיה משתמשות בקסנוטרנספלציות [השתלה של תאים, רקמות או איברים, ממין אחד לאחר, ס.ה.].". מדוע נעשה שימוש כל כך נרחב במודל העכבר? התשובה פשוטה. "זה מאוד נוח, קל לעשות בו מניפולציות", מסביר דיקסיט, "בשביל להעריך גודל של גידול, כל מה שאתה צריך לעשות זה להסתכל עליו."

למרות שחברות תרופות מזהות באופן ברור את הבעיה, הן לא תיקנו אותה. וכדאי להן, אומר ויינברג, "אם לא מסיבה אחרת אז לפחות בגלל מאות מיליוני הדולרים שהן מוציאות בכל שנה על המודלים האלה".

מה שמדכא עוד יותר זאת האפשרות האמיתית מאוד שהסתמכות על המודל הפגום הזה גרמה לחוקרים לפספס תרופות שכן היו עובדות בבני אדם. אחרי הכל, אם כל כך הרבה תרופות מבטיחות שריפאו סרטן בעכברי מעבדה נכשלו בבני אדם [7.7.04]. הצהיר לסטר קרואפורד, מנכ"ל ה-FDA: "הסיכוי של תרופה שעברה בהצלחה את הניסויים בבעלי חיים להצליח בבני אדם הוא 8%". כלומר 92% מהתרופות שעברו בחיות נכשלות בניסויים הקליניים – ס.ה.], גם ההיפך סביר מאוד: יותר מכמה מתוך מאות אלפי התרכובות שהתעלמו מהן ב-20 השנים האחרונות היו יעילים למדי. רוי הרבסט, שעובד ב-M.D Anderson ומי שניהל מבדקים גדולים של אירסה וטיפולים מובילים אחרים לסרטן הריאות, בטוח שהדבר קורה לעתים קרובות. "זה דבר שמטריד אתי מאוד", הוא אומר. "סביר להניח שאנחנו מפסידים הרבה דברים שאינם יעילים כשהם לבד, או שלא בדקנו אותם במערך התנאים המתאים, או שלא זיהינו בהם את המטרה הנכונה".

אם כולם מבינים שישנה בעיה, מדוע דבר לא נעשה? שתי סיבות, אומר ויינברג. הראשונה, היא שלא קיים מודל אחר שיחליף את העכבר המסכן. השנייה, הוא אומר, "היא שה-FDA יצר אינרציה מכיוון שהוא ממשיך להכיר במודלים אלה כסטנדרט מוביל לחיזוי יעילות של תרופות".

"יש לנו מחסור ברעיונות טובים"

מדובר בעוד אחת מבין שאלות ביצה-תרנגולת רבות שמטרידות את קהילת הסרטן. מה הגיע קודם: הסטנדרטים הקלוקלים של ה-FDA לשיפוט של תרופות, או המודלים הפגומים שבעזרתן מפתחות החברות הפרמצבטיות תרופות?

החידה רלוונטית לא רק לשלבי פיתוח ראשוניים של תרופה, בהן מודלים פגומים של בעלי חיים מטעים מדענים לחשוב שהתרכובות החדשות שלהם יחסלו גידולים בבני אדם. היא עולה, עם הסתעפויות משמעותיות הרבה יותר, בשלב האחרון של ניסויים בבני אדם, כאשר ה-FDA מחפש עדויות לכך שתרופה חדשה אכן עוזרת לחולים שנטולים אותה. במקרה הזה, למודל הלקוי קוראים גרסיה.

מלהיב לראות גידול מצטמק בעכבר או באדם ולדעת שתרופה גורמת לזה. גידול שמצטמק הוא באופן אינטואיטיבי דבר טוב. לכן לא מפתיע שזה אחת המטרות החשובות ברוב המבדקים הקליניים [בבני אדם, ס.ה.]. באופן לא מבוטל, הסיבה לכך היא שמטרה זו מזידה: אנחנו יכולים לראות את זה קורה. (כשאתם קוראים את המילה "תגובה" בכתבה בעיתון על איזו תרופה חדשה ומלהיבה לסרטן, הצטמקות של הגידול הוא מה שהם מדברים עליו).

אבל, כמו העכבר, גרסיה אצל הגידול לבדה היא למעשה כלי חיזוי עלוב להתקדמותה של מחלה. אונקולוגים יכולים לעתים קרובות להקטין את גודלו של גידול באמצעות כימותרפיה ורדיותרפיה [הקרנות, ס.ה.]. לפעמים זה מקל על הסרת הגידול בניתוח. אם לא, הוא עדיין יכול לעזור להרוויח מעט זמן. אבל, אם הרופאים לא יגיעו לכל תא ארוך, האמת המצערת היא שסביר להניח שהגרסיה לא תביא לשיפור בסיכויי ההישרדות של החולה.

הסיבה לכך היא שכאשר רוב הגידולים הממאירים מאובחנים, הם כבר די גדולים – בגודל של ענב, אולי, אם יותר ממיליארד תאים שמרכיבים את מאסת הגידול. כאשר הגידול מתגלה, יש סיכוי טוב שכמה מאותם תאים הספיקו להיפרד מהגידול המקורי ונמצאים כבר בדרכם לחלק אחר בגוף. זה נקרא גרורה.

מרבית התאים הללו לא יכו שורשים ברקמה או איבר אחרים: תא גרורה עומד בפני קרב ברגע שהוא נכנס לאזור האלים של זרם הדם. אבל התהליך כבר התחיל - ועם מיליארד תאים שמתרבים כאילו אין מחר, מספר הולך וגדל של תאי גרורה ינסו לצלוח את המסע הזה. באופן בלתי נמנע, כמה מהם יצלחו.

בסופו של דבר, אלה לא גידולים מקומיים שהורגים בני אדם עם סרטן, אלא תהליך היווצרות הגרורות – בשיעור מדהים של 90% ממקרי המוות. התפשטות אגרסיבית של תאים לעצמות, כבד, ריאות, או איזורים חיוניים אחרים, זורעת הרס קטסטרופלי.

אז היית חושב שחוקרי סרטן עובדים על תופעת הגרורות הכל כך מטרידה כבר שנים, לומדים את המנגנון המורכב שלו. בקושי. לפי סקירה של מגזין פורצ'ן של מענקי מחקר שנותן ה-NCI החל מ-1972, פחות מ-0.5% מהצעות המחקר שהוגשו התמקדו בגרורות – למשל, ניסיון להבין את תפקיד הגרורה בסרטן מסוים, או רק את

תהליך היווצרות הגרורות עצמו. מתוך קרוב ל-8900 הצעות מחקר שזכו למענקים בשנה האחרונה מה-NCI, 92% מהם אפילו לא הזכירו את המילה *גרורה*.

לפני שנתיים, הגיש חוקר מוערך הצעת מחקר אלגנטית ל-NCI על אפיגנטיקה (שינויים בתפקודי גן רגילים) של גרורות לעומת זו של גידולים ראשוניים. ההצעה עומדת כעת בבקשת האישור השלישית במספר שלה, הוא אומר. "כלומר, דבר לא ידוע על הנושא, אבל איכשהו לא מתעניינים בזה מספיק בשביל לממן את זה!"

גיוש פידלר מה-M.D. Anderson משער שנושא הגרורות בקושי זוכה למימון בגלל ש"זה מסובך, בסדר? ואינדיבידואלים לא מתוגמלים על עשיית דברים מסובכים." קובעי חלוקת המענקים, הוא מוסיף, "מרגישים נוח יותר עם ה[מחקר] הממוקד. הנה נוגדן שאני אשתמש בו, והנה עוד כמה שטויות, ואז אני מקבל את הכסף."

גרורות, לעומת זאת, הן רעיון מורכב – תופעה בסדר גודל של אורגניזם שלם, שעשויים להיות מעורבים בה עשרות תהליכים שונים. קשה לבצע ניסויים נשנים כשיש כל כך הרבה משתנים. אבל זה בדיוק סוג המחקר שאנו זקוקים לו. במקום זאת, אומר ויינברג, חוקרים מעדיפים ניסויים ישירים יותר, המפיקים מגוון תוצאות אותן ניתן להפיק שוב בניסוי. למרבה הצער, הוא אומר, "צבירת המידע מייצרת אצל אנשים את האשליה שהם עשו משהו משמעותי."

השאפה לצבור ידע מגיע גם ללב תהליך הרגולציה של פיתוח תרופות. המנדט של ה-FDA הוא לוודא שתרופה הינה בטוחה ושהיא עובדת לפני שמאשרים את מכירתה לציבור. לכן, הרגולטורים צריכים נתונים חזקים המראים כי לתרופה היתה השפעה מסוימת במבדקים. אולם, קשה לראות "פעילות" במניעה ממשוה מלקרות מלכתכילה. כנראה שיש פרמטרים ביולוגיים טובים – חלבונים, אולי, הקיימים בגופינו – שיכולים להגיד לנו אם תאי סרטן החלו את תהליך ההתפשטות לרקמות נוספות בגוף. נכון לכרגע, אנחנו לא יודעים מה הם.

חברות התרופות, די בטבעיות, לא מתרכזות בפתרון בעיית הגרורות (הדבר שהורג אנשים); הן מתמקדות בפיתוח תרופות שמקטינות גידולים (הדברים שלא).

עשרות מן התרופות הללו זוכות לאישור בכל מקרה. באותו הזמן, רבות מהן לא – וה-FDA מואשם בקביעות בעיכוב המלחמה בסרטן. האשמה, אבל, היא פחות של השופט, ויותר של השחקנים. זה, בגלל שרוב התרופות מקטינות-הגידולים פשוט לא מתפקדות משמעותית טוב יותר מהטיפולים הרגילים. או כפי שריק פזדור, מנהל תרופות אונקולוגיות ב-FDA, מנסח זאת, "זה יעילות, טיפשים! ² אחת הבעיות הגדולות שיש לנו היא להתמודד עם דרגת היעילות האפסית". כשברור שמשוה עובד, הסוכנות בדרך כלל מזדרזת להעניק עדיפות לבדיקת התרופה, ו/או להאיץ את אישורה, שני מנגנונים שמאיצים את תהליכי הרגולציה לתרכובות המכוונות למחלות קטלניות.

"יש לנו מחסור ברעיונות טובים שיוכלו לעבוד", מסכים ברוס ג'ונסון, אונקולוג ב-Dana Farber, שמנהל גם מחקרים על סרטן הריאות עבור מוסדות המקושרים לבית הספר לרפואה של אוניברסיטת הרווארד, שותפות ענק הכוללת את בית החולים הכללי במסצ'וסטס, Brigham and Women's Cancer Center, ואחרים.

זוהי גם מסקנתו הנוראית של מחקר שהתפרסם באוגוסט שעבר ב-*British Medical Journal*. שני פארמקולוגים איטלקים בחנו תוצאות של מבדקים שנעשו ב-12 תרופות נגד סרטן שאושרו להפצה בשוק האירופאי בין השנים 1995 ל-2000, והשוו בינם לבין הטיפולים הסטנדרטיים למחלות בהן הן אמורות לטפל. החוקרים לא מצאו שום יתרונות משמעותיים – לא שיעורי הישרדות גבוהים יותר, לא עלייה באיכות החיים, לא בטיחות גבוהה יותר – בכל אחת מהתרופות החדשות. כולן, עם זאת, היו יקרות פי כמה מהתרופות שקדמו להן. באחד המקרים, המחיר היה גבוה פי 350.

מדוע התרופות החדשות מאכזבות

מודלים לקויים לפיתוח תרופות. אובססיה להקטנת גידולים. התמקדות במנגנונים של התא הבודד כמעט עד לכדי התעלמות ממה שקורה באורגניזם כמכלול. כל הכשלים הללו מגיעים לשיאם במבדק הקליני – מערכת בת שלושה שלבים לבדיקת תרופות חדשות והליכים רפואיים אחרים בבני אדם, מנוהלת בנוקשות. הליך זה הינו הדרך היחידה לעבור ממחקר לתרופה מאושרת – ועם זאת קשה למצוא מישהו בקהילת הסרטן שאינו מתוסכל קשות ממנו.

בפברואר 2003, פאנל בכיר של מנהלי מרכזי סרטן הגיע למסקנה שהמבדקים הקליניים הם "ארוכים, מייגעים" ועמוסים ברגולציה; ללא שינוי מהותי ומשאבים טובים יותר, הפאנל הסיק, כי "המערכת צפויה להישאר לא יעילה, חסרת משוב, ויקרה בצורה מדהימה".

כל מה שהחולים יודעים הוא שלתהליך [המבדקים הקליניים, ס.ה.] אין הרבה מה להציע להם. שימו לב לעובדה ששיעור מדהים של 97% מהמבוגרים החולים בסרטן לא טורחים להשתתף.

ישנן שתי בעיות עיקריות במבדקים הקליניים. הראשונה היא שמשך הזמן והעלות הכספית שהם דורשים משמעותם היא שלחברות התרופות – שנותנות את חסותן על מרבית מבדקים אלה - עניין מובהק בלבדוק את התרכובות להן הסיכוי הגבוה ביותר לזכות באישור מה-FDA. אחרי הכל, מדובר בדרך כלל בחברות ציבוריות, עם בעלי מניות שדורשים את החזרת ההשקעה הכספית שלהם. כך שהחברות לא מתמקדות בפריצות דרך בטיפולים, אלא בשיפורים של תרופות קיימות.

התהליך לא מעודד נטילת סיכונים או גישות יוזמות לגילוי תרופות. הוא לא מעודד חשיבה חדשה ואמיצה. לא כשבדרך כלל לוקח 12 עד 14 שנים לפתח תרופה. ולא כש-802 מיליון דולר – זה בדרך כלל מה שנחשב לעלות של פיתוח תרופה – מונחים על הכף.

יותר מכך, המערכת במהותה מחייבת את החברות לבדוק את התרופות המבטיחות ביותר על החולים במצב הגרוע ביותר – היכן שקל יותר לראות פעילות (כמו גידול שקטן) אבל כמעט בלתי אפשרי לרפא את החולים. בנקודה הזו הסרטן כבר התפשט יותר מדי והגידולים נעשו מלאים מדי במוטציות גנטיות. כתוצאה מכך, תרופות שעשויות היו לעבוד היטב בחולים בשלב מוקדם יותר של המחלה, לעתים קרובות לא זוכות להזדמנות להוכיח את זה. (כפי שתראו, זה יכול להיות פקטור עצום בחשיבותו בתגובות המאכזבות שנרשמו עד כה למחזור של תרופות מבטיחות חדשות).

הבעיה השניה גדולה אפילו יותר: מבדקים קליניים מכוונים ליעד מוטעה – עשיית "מדע" נכון, במקום הצלת חיי אדם. לא שהמבדקים לא מטופלים כראוי – החולים במבדקים מטופלים בצורה טובה במיוחד. אבל, עצם הסיבה לקיומם של המבדקים הינה לבדוק היפותזה: האם טיפול X טוב יותר מטיפול Y? ולפעמים – יותר מדי פעמים, למרבה הצער – המידע שמופק מהתהליך הארוך בצורה מחרידה הזו, לא ממש משנה. אם הקדשת 10 שנים ויותר בשביל לגלות שתרופה מסוימת מקטינה גידול בשיעור ממוצע של 10% יותר מהטיפול הנוכחי הקיים, לכמה אנשים באמת עזרת?

קחו שתי תרופות שאושרו לטיפול בסרטן המעי הגס והחלחולת: ארטיבוקס (Ertibux) ואוסטיין (Avastin). בכל אחד מהמקרים לקחו חודשים ארוכים רק כדי לרשום את מספר האנשים הדרושים לביצוע המבדקים הקליניים. רופאים שהשתתפו במבדקים נאלצו לתת את התרופות לפי הנחיות נוקשות קבועות מראש, ולאסוף מידע לאורך הדרך. (החיכוכים הידועים בין ImClone [חברת ביוטכנולוגיה גדולה, ס.ה.] לבין ה-FDA נוצרו בגלל שהחברה לא ארגנה את המבדקים הקליניים שלה כפי שנדרש ממנה).

והנה מה שקליניקאים למדו לאחר שנים של מבדקים. כאשר האוסטיין נכנסה לטיפול הכימותרפי הסטנדרטי, הקומבינציה הצליחה להאריך את חייהם של כ-400 חולים בזמן ממוצע של 4.7 חודשים. (מבדק קודם של התרופה בחולים בסרטן השד נכשל). אונקולוגים מעריכים את התוספת הזו כמשמעותית, בהתחשב בכך שחולים במצב מתקדם של המחלה חיים בדרך כלל פחות מ-16 חודשים.

וארביטוקס? למרות שהוא אכן הקטין גידולים, הוא לא הראה כלל שיפור בתוחלת החיים של חולים. היו אחדים שהתרופה הועילה להם, אך ההישרדות במוצע בקבוצת החולים שנבדקה לא השתנתה. עדיין, ארביטוקס אושרה לשימוש בעיקר עבור טיפולי "קו שלישי", לאחר שכל טיפול אחר שנוסה נכשל. מינון שבועי של התרופה עולה \$2,400.

זכרו, נדרשו מספר שנים והשתתפותם של אלפי חולים בשלושה שלבים של מבדקים, כמויות עצומות של נתונים, והוצאות אדירות רק כדי לגלות את מה שהקליניקאים והחוקרים ידעו כבר בשלב המוקדם ביותר במבדקים בבני אדם: אף אחת מהתרופות לא תציל יותר מקומץ מתוך 57,000 האנשים [בארצות הברית בלבד, ס.ה.]. שימותו מסרטן המעי הגס/חלחולת השנה.

אפשר להגיד את אותו הדבר על ה-Iressa של חברת התרופות AstraZeneca, תרופה נוספת מהדור החדש של תרופות הפלא הביולוגיות – תרכובות ה"מיועדות" נקודתית להפריע לאיתותים המולקולריים בתאי סרטן. לא היה מבדק אחד שהראה שה-Iressa מביאה לתועלת משמעותית לחולים, כמו תופעות לוואי קלות יותר או שיעורי הישרדות טובים יותר – עובדה בה הודתה החברה בפרסומים הדחופים שלה בתקשורת. למרות זאת, ה-FDA אישר את התרופה בשנה שעברה כטיפול אחרון במקרים סופניים של סוג מסוים של סרטן הריאות, תוך ציון העובדה שהתרופה הקטינה גידולים ב-10% מהחולים עליהם נבדקה התרופה.

"אנשים חכמים מאוד, עם הרבה כסף, ביצעו מבדקים של יותר מ-10,000 חולים ברחבי העולם – בכדי לבדוק את אותן תרופות מולקולריות חדשות", אומר ברוס ג'ונסון מ-Dana Farber. "ה-Iressa של AstraZeneca ו-Isis Pharmaceuticals Eli Lilly בדקו תרכובת שנקראת "איסיס 3521". כמה וכמה חברות נוספות השקיעו עוד עשרות מיליוני דולרים, וכל זה הסתכם לכדי כלום אחד גדול".

תרופה אחת מסוג זה שבבירור איננה כישלון היא Gleevec של חברת התרופות נובאטריס, שהצליחה להציל חיי אדם וגם לדכא התפתחות של גידולים. לתרופה השפעה דרמטית על סוג כמעט לא מוכר של לוקמיה הנקרא CML ועל סרטן בטן, הנדיר אפילו יותר, הנקרא GIST. דיווחים מוקדמים אומרים כי כנראה שהתרופה

העובדת, בדרגות שונות, גם בעוד שלושה סוגי סרטן אחרים. ההצלחה של Gleevec הוצגה כ"הוכחה" לכך שהאסטרטגיה שבעקבותיה הלכנו במלחמה בסרטן במשך כל השנים הייתה נכונה.

אבל אפילו Gleevec אינה מה שהיא נראית. CML אינו סרטן מסובך: בתוכו, יש מוטגציה גנטית בודדה הגורמת למנגנון איתות קריטי להשתבש; Gleevec מצליחה ברוב תחכומה ליירט את אותו איתות משובש וקטלני. ברוב סוגי הסרטן הנפוצים עשויים להיות בין חמישה לעשרה דברים שונים שהשתבשו. בנוסף, אפילו סוגי סרטן "פשוטים" נעשים חכמים יותר: תאי הסרטן שנחשפים לאורך זמן לתרופה משנים את מבנם הגנטי ובכך "עוקפים" את האיתות הגנטי שה-Gleevec חוסם, ובעצם בונים עמידות בפני התרופה.

לא פלא שסרטן הוא כל כך הרבה יותר מרגיז מאשר מחלות לב. "אתה לא מקבל השפעות מנוגדות", אומר בוב כהן, מנהל בכיר של דיאגנוסטיקה מסחרית ב-Greentech. אם תשתמש בתרופה שלא הורסת לחלוטין את הגידול, ה"הטרונגניות תנבע מהתאים הסרטניים שכן שרדו, ותאמר: 'התרופה לא מזיזה לי בכלל! אתה לא יכול לפגוע בי עם החומר הזה.' ואז אתה מתחיל להתמודד עם הקשיים והמורכבויות המטורפות האלה. שם אנחנו נמצאים." ולכן הסיכוי היחיד הוא לתקוף את המחלה מוקדם יותר – ובמגוון חזיתות שונות. שלוש תרופות, ארבע תרופות, חמש תרופות, כולן יחד. קוקטיילים של תרופות נסיוניות היו, כמוכן, מה שרופאים השתמשו בו כדי להשתלט על נגיף האיידס, שהמבנה הגנטי שלו שמשתנה במהירות כל כך גדולה נחשב בעבר לגזר דין מוות. פחות או יותר כל קליניקאי או מדען שרואיין לכתבה הזאת מאמין שגישה דומה נדרשת בדור החדש של תרופות נגד סרטן. אבל שוב, כוחות מוסדיים בתוככי עולם הסרטן הופכים את זה לקרוב מאוד לבלתי אפשרי.

שילוב של צירוף תרופות שטרם אושרו במבדקים קליניים מעלה לא מעט בעיות משפטיות ורגולטוריות המביאות את חברות התרופות לסגת מהרעיון. אמנם אונקולוגים רבים של חברות תרופות מחויבים לבריאות הציבור בדיוק כמו שחוקרים מטעם המדינה או מרכזי הסרטן מחויבים לכך, הגמישות שלהם ויכולתם לקחת סיכונים בהעלאת רעיונות קטנה יותר. בסופו של דבר, הם זקוקים לאישור של ה-FDA לתרכובות אותן הם חוקרים ומפתחים. אם שתיים או שלוש תרופות שלא אושרו נבדקות בתכנון, קשה אפילו יותר להבין איזו אחת מהן עובדת ואיזו לא, ואיזו מהן אחראית לתופעות הלוואי, או איזה שילוב שלהן. "זה נעשה מאתגר הרבה יותר בהקשר של ניהול מסד הנתונים, פירוש התוצאות, והשגת המידע", מוסיף פירס.

בארוחת ערב ב-Ouisie's Table ביוסטון, ללד זווילינג מה-M.D. Anderson, המפקח על ציות רגולטורי ביותר מ-800 המבדקים הקליניים של המרכז, ולאשתו, ג'יני קליינרמן, מנהלת המחלקה הפדיאטרית באותו מרכז, אין בעיה להתלונן על החסמים המשפטיים שנדמה שגדלים ללא שליטה. לוקח לקליינרמן לא יותר מ-10 דקות להביא שלושה סיפורים על נסיונות שהיו לה להביא יחד חברות תרופות שונות למבדקים קליניים לילדים חולי סרטן. בניסיון הראשון, המבדק ארך כל כך הרבה זמן עד שהחברה הביוטכנולוגית עם התרכובת המבטיחה הספיקה לפשוט את הרגל לפני שזה הסתיים. בשני עורכי הדין התמקחו כל כך הרבה על נושא הביטוח, עד ששתי החברות משכו את ידיהן מהפרויקט. השלישי, לעומת זאת, היה הגרוע ביותר. היו שתי תרופות שיחד נראה היה כי הן מביאות את המערכת החיסונית לפעול טוב יותר למציאת תאים בעייתיים העשויים להתפתח ל-Osteosarcoma, סרטן עצם המתרחש אצל ילדים. "העבודה עם עורכי הדין, הייתה פשוט בלתי אפשרית", היא אומרת, "בגלל שכל צד [מחברות התרופות] רצה להיות הבעלים של הזכויות על הקומבינציה!".

לשנות את הדרך בה אנו חושבים על סרטן

מוזר ככל שזה ישמע, הרבה מהכישלון שלנו במלחמה בסרטן – וחשוב מכך, הרבה מהפוטנציאל שיש לנצח סוף סוף במאבק הזה – קשור להגדרה. לפני בערך 2400 שנה הרופא היווני היפוקרטס תיאר את הסרטן כמחלה שמתפשטת החוצה ואוחזת בחלק אחר מהגוף בדומה ל"זרועות של סרטן", כפי שהוא ניסח זאת באלגנטיות. באופן דומה, ספרי עיון רפואיים כיום אומרים כי הסרטן מתחיל מרגע שתאים מגידול מתרחב פורצים מבעד למעטה חלבוני דק המפריד בינם לבין רקמה אחרת. זו דרך מליצית לומר שבכדי להיחשב לסרטן, על תא ממאיר לחדור לחלק אחר בגוף.

למייקל ספורן, פרופסור לפארמקולוגיה ורפואה בבית הספר לרפואה דארטמות', יש שתי מילים לומר על זה: "שטות מוחלטת!" הוא ממשיך: "אנחנו תקועים עם ההגדרה הזאת למהו סרטן מאז 1890. זה מה שלימדו אותי בבית הספר לרפואה: 'זה לא סרטן עד שישנה פלישה'. זה כמו לומר שהאסם לא עולה באש לפני שלהבות אדומות יוצאות מהגג שלו".

למעשה, הסרטן מתחיל הרבה יותר מוקדם מזה. ושם נמצאת האסטרטגיה הטובה ביותר להשתלט עליו, מאמין ספורן, שלאחרונה זכה לתואר "חוקר מצטיין" מידי ה-NCI: בואו נחפש באופן אגרסיבי את אותה גחלת שבווערת לה בגופינו בשקט, כמעט מבלי שנרגיש בה, במשך שנים – ונכבה אותה לפני שהיא תתלקח במלוא עוצמתה. למנוע מהסרטן מלהגיע אי פעם לשלב הקטלני של המחלה מראש.

ספורן, שבילה יותר משלושה עשורים ב-NCI, נאבק במשך שנים רבות כדי להביא את עמיתיו החוקרים לחשוב על הסרטן לא כעל מצב קיום (כלומר, קבוצה פולשנית של תאים המתחלקים מהר), אלא כעל תהליך, "סרטון".

סרטן, כך ספורן, הוא מחלה רבת שלבים העוברת בדרכה שינויים ברמת התא, ושלעיתים חבויה זמן רב בתהליך התפתחותה.

לכן, הסוד הוא להתערב בתחילת התהליך – במיוחד בנקודות מפתח בהן מתרחשות פגיעות (הידועות לרופאים כדיספלזיה, היפרפלזיה ושלבים קדם-סרטניים אחרים של התא). בכדי לעשות זאת, הקהילה הרפואית צריכה לזנוח את התפישה לפיה אנשים בשלב מוקדם של התפתחות סרטן הינם "בריאים" ולכן אין צורך לטפל בהם. אנשים אינם בריאים אם הם נמצאים על נתיב הצועד לקראת סרטן.

אם זה נשמע רדיקלי ולא סביר, חישבו על זה: מנענו מיליוני התקפי לב ומקרי שבץ על ידי שימוש באותה אסטרטגיה בדיוק. ספורן אוהב להזכיר שמחלת לב לא מתחילה בהתקף לב; היא מתחילה מוקדם הרבה יותר, רמות גבוהות של כולסטרול וליפידים [שומנים] בדם הגורמים לסתימת עורקים. אז אנחנו מתמודדים איתם. שבץ לא מתחיל בקריש דם במוח. היא מתחילה בלחץ דם גבוה. אז אנחנו מטפלים בזה על ידי שינוי אורח החיים יחד עם תרופות. "מחלות בכלי הדם, כמובן, אינם קרובים בכלל לרמת המורכבות של הסרטן", הוא אומר, "אבל העיקרון זהה". ספורן מוסיף: "כל אותם אנשים האובססיביים לגבי תרופות, תרופות ותרופות, ואותה תרופת פלא שחומקת מאיתנו, הם – אני שונא לומר את המילה הזו, אבל אם אתה רוצה להיות מעשי – הם מתנהגים באנוכיות על ידי כך שהם מתעלמים מכל מה שאפשר לעשות בכל הנוגע למניעה".

הדבר המדהים בתיאוריה הזאת – מלבד כמה שהיא ברורה מאליה – היא שאנחנו יכולים להחיל אותה כבר עכשיו. שינויים קדם-סרטניים בתא מסמנים את ההתפתחות בסוגים רבים של גידולים סרטניים; רבים מאותם שינויים בתא קל לזהות ולהסיר, ואחרים ניתן לדכא באמצעות תרופות קיימות וטיפולים אחרים.

דוגמה מושלמת לכך היא Pap Smear, בדיקה המאתרת שינויים קדם סרטניים בתאי צואר הרחם. הליך פשוט זה, שאחרי הסרה כירורגית של תאים סרטניים, הוריד את מספר החולים והמתים מסרטן צואר הרחם, בהתאמה, ב-78% ו-79% מאז החל השימוש בו בשנות ה-50 של המאה הקודמת. במדינות בהן ה-Pap Smear לא מתבצעת, סרטן צואר הרחם הוא גורם תמותה מוביל בקרב נשים.

הדבר נכון גם לגבי סרטן המעי הגס. לא כל פוליפ בבלוטות המעי מתפתח להיות סרטן. אבל סרטן במעי חייב לעבור את השלב הא-נורמלי הזה בדרכו להיות קטלני. הרשימה של תנאי דיספלזיה [התפתחות לא תקינה של רקמה] אחרים ממשיכה עוד ועוד, מ-Barrett's esophagus [ושט בארט, מחלה המביאה לכיבים בושט ומהווה רמז להתפתחות עתידית של סרטן בושט] עד hyperkeratosis (סרטן בגרון ובראש). כמובן, רופאים משתמשים כבר היום בסוג זה של בדיקות עבור כמה סוגים של סרטן, אבל הם צריכים לעשות את זה הרבה, הרבה יותר.

יש שמתלוננים על כך שהסימנים הביולוגיים המוקדמים להתפתחות סרטן, עם זה שהם נעשים יותר ויותר מדויקים, עדיין רחוקים מלהיות מוחלטים, וטוענים שעלינו לחכות עד שנדע יותר. (נשמע מוכר?) חוקרים של מחלות לב, בינתיים, בחרו בטקטיקה ההפוכה, והצליחו בעזרתה הרבה יותר. לא כולסטרול גבוה ולא לחץ דם גבוה מבטיחים התפתחות של מחלות לב, אבל הם מטופלים בכל מקרה.

חוקרי סרטן אחדים עשו צעדים משמעותיים במציאת יותר סימני אזהרה מוקדמים – חיפוש אחר "חותמות" של חלבונים בדם, בשתן, ואפילו על העור, שיכולות לזהות תנאים קדם-סרטניים וסרטן בשלב מוקדם מאוד, שסביר מאוד שימשיך להתפתח. לדוגמה – לאנס ליוטה, מנהל פתולוגיה ב-NCI, הדגים כיצד סרטן בשחלה יכול להתגלות באמצעות בדיקת דם מתקדמת – כזאת שמזהה "תבניות גושים" של 70 חלבונים שונים בדמן של נשים. "גילינו אוקיינוס שלם של סימנים מוקדמים שלא היו ידועים קודם לכן", הוא אומר. ייתכן כי מדובר בתגלית מצילת חיים בקנה מידה אדיר. באמצעות התרופות הקיימות כיום, סרטן השחלה כאשר הוא מתגלה בשלב מוקדם ניתן לריפוי ביותר מ-90% מהמקרים; בשלב מאוחר הוא כבר קטלני ב-75% מהמקרים. תוצאות ראשוניות של מבדק חלבונים עבור סרטן הבלב מבטיחות גם הן, אומר ליוטה.

כן, לאסטרטגיה הזו יש מחיר. יש הטוענים כי בדיקה סיטונאית של סימנים של תאים חולים – שרבים מהם לא יתפתחו לכדי סרטן פולשני – תהווה נטל אדיר על מערכת הבריאות, ותוביל לגל של ניתוחים מסוכנים פוטנציאלית, בכדי להסיר דברים שיתכן מאוד שלעולם לא ייעשו קטלנים. אבל בודאי שהמחיר של לא לעשות כלום גבוה הרבה יותר.

אכן, זה סימן מעודד שאנדי פון-אשנבאך, מנהל ה-NCI, ואליאס זרוני, מי שמוביל את ה-NIH, שניהם מאמינים באסטרטגיה זו. "מה שהשקעה שלנו במחקר ביו-רפואי הובילה אותנו אליו הוא הבנת הסרטן כמחלה שהיא תהליך, ולהכרת השלבים השונים לאורך התהליך הזה – מלהיות פגיעים לסרטן, דרך החולי, ועד לסבל ולמוות כתוצאה ממנו", אומר פון-אשנבאך, אורולוג לשעבר ששרד סרטן אשכים ופעמיים סרטן עור. אם כך, הוא אומר, הוא רוצה להציע את ה-NCI ל"משימה למנוע מהתהליך מלקרות מלכתחילה או לאתר את התפתחות הסרטן מוקדם מספיק בכדי לנטרל אותו עם מה שפחות נזק".

כיצד לנצח במלחמה

שיחה כזאת הייתה כבר בעבר. אבל כסף למימון המתקפה מעולם לא הגיע. וכמה מומחי סרטן שרואיינו לכתבה הזאת מודאגים מכך שהרטוריקה של ה-NCI, למרות שהיא מעודדת, עדיין לא נעשתה משהו מעבר למס שפתיים.

בשביל שהאומה תוכל להפוך את היוצרות במלחמה הברוטאלית הזאת, קהילת הסרטן חייבת ליזום מתקפה מתואמת היטב על המחלה הזאת. לרופאים ולמדענים יש היום מספיק ידע כדי לעשות את מה שסידיני פארבר קיווה שהם יעשו לפני 33 שנים: לעבוד כצבא משותף, ולא כאינדיוידואלים הנלחמים לבדם.

ה-NCI יכול להתחיל את השינוי הזה באופן מידי על ידי שינוי דרסטי של הדרך בה הוא מממן מחקר. הוא יכול לבטל את התרבות שנוצרה על ידי ה-1RO (המענקים שהביאו למיליוני ניסויים בעכברים) באמצעות הזת מאזן המענקים לטובת פרויקטים שיתופיים המסתכלים על ה"תמונה הגדולה". לסוכנות הסרטן יש כבר מערך מימון שכזה, לנסיונות הנקראים SPORE (קיצור של "תוכניות מיוחדות למצוינות מחקרית"). אלה מפגישים לעבודה משותפת חוקרים מדיסציפלינות שונות כדי לפתור אספקטים שונים של פאזל הסרטן. גם כך, מימון של מחקרים אישיים זוכה לרבע מתקציבו הכולל של ה-NCI, וגדול פי יותר מ-12 מגודל המימון הניתן למלגות SPORE. הסוכנות צריכה להפסיק להיות מכונה אוטומטית למימון מדע בסיסי, ובמקום זה עליה להשתמש בכספי משלם המיסים שברשותה כדי לפקד על מתקפה רחבה נגד הרוצח החמקמק – ממציות דרך לעצור את הגרורות ועד ליצירת מודלים ניסויים שמחקים טוב יותר תגובה אנושית.

באותו הזמן, על ה-NCI להקדיש עצמו למציאת סימנים ביולוגיים שיכולים לצפות התפתחות של סרטן, ושבעזרת בדיקות דם או שתן פשוטות (כמו ה-PSA) או הדמיה מולקולרית משופרת (PET או סריקת CT), יוכלו למנוע את המחלה או לשלוט בה. בתחום זה, נוכל, כאומה, למנוע עשרות אלפי מקרי סרטן – ו-30% ממקרי המוות מסרטן, לפני ה-NCI – על ידי כך שנגרום לאנשים להפסיק לעשן. אבחנה ברורה מאליה זו נעשתה על ידי כל חוקר שראיינתי.

אבל, לא מדובר בהתחייבות של כמה מיליוני דולרים. מדובר בהתחייבות של כמה מיליארדי דולרים. אבל ארצות הברית גם ככה מוציאה מיליארדי דולרים על מחקר, וזה אפילו לא כולל את 64 מיליארד הדולרים שאנחנו מוציאים מדי שנה על טיפולים. בכדי להפוך את שינוי המקורות קל יותר, הקונגרס צריך להעביר את כל אוצר המלחמה הפדראלית בסרטן לידיה של רשות אחת, לא חמש. מחקר הסרטן צריך להיות מנוהל על ידי ה-NCI, ולא על ידי ה-VA והפנטגון.

חשוב לא פחות, הנהגת חקר הסרטן, ה-FDA והמחוקקים צריכים להפוך את הבדיקה והאישור של תרופות להליך שנותן מידע לחולים על מה עובד ומה לא מהר הרבה יותר מכיום. אם התקווה הטובה ביותר לטיפול בסרטן נמצאת בשילוב של מספר תרופות שונות, ניאלץ להסיר מכשולים משפטיים ולייצר תמריצים שיעודדו את חברות התרופות לבדוק תרכובות נסיוניות בשיתוף פעולה, במבדקים קצרים יותר. מבדקים אלה צריכים להיות ממומנים על ידי ה-NCI – בהליך נבדל מהליך האישור של תרופה בודדת. בנוס אחד לחברות התרופות: אם הפעילות המשותפת הביאה לשיפור נראה בשיעורי ההישרדות, הליך האישור של ה-FDA יזור. "יידרש דיון בקהילת הסרטן כדי להביא לשינוי הזה", אומר הומו פירס מ-Eli Lilly. "אני חושב שכולם מאמינים שבסופו של דבר, סרטן יטופל על ידי תרופות יעד שונות – אולי תוך שילוב עם תרופות כימותרפיות מסורתיות, ואולי לא. כי לשם הביולוגיה מובילה אותנו, זה עתיד שאנחנו חייבים לקבל ולאמץ – למרות שהוא ידרוש מודלים חדשים של שיתוף פעולה".

תרופות פלא שלא היו

עשורים של פריצות דרך העלו תקוות שוב ושוב בקרב חולי סרטן – אבל כשלו בלעמוד בציפיות.

טיפול הקרנה – מיד לאחר גילוי של וילהלם רנטגן ב-1895 את קרני ה-X, כמה רופאים העריכו כי גלים של אנרגיה גבוהה מ"מאיצי חלקיקים" אקזוטיים יוכלו לשמש כדי להרוג את רוב הגידולים הסרטניים. יותר ממאה שנים מאוחר יותר, הקרנה מכוונת היא כלי חשוב בארסנל של האונקולוגים אבל לא קליע הקסם שרבים חשבו שיהיה.

Interferon – ב-1980, העולם נדהם מה-"IF" הגדול – המחזק את המערכת החיסונית, ומיוצר על ידי הגוף בכמויות קטנות – כשהשמועה פשטה שקוטל הוירוסים הטבעי הזה יכול גם להקטין גידולים. למרות שהוא עדיין בשימוש בכמה טיפולי סרטן, ה-IF לא מילא את ההבטחה שקיים.

Interlukin-2 – בדומה ל-Interferon, חלבון זה עוזר בהפעלת המערכת החיסונית של הגוף. וכמו ה-IF, ה-IL-2 נחשב בעבר ל"פריצת הדרך בסרטן" לה חיכינו (ראו שער גיליון פורצן מ-1985, צד ימין למטה). אך לאחר שנים של מבדקים, הטיפול הוביל רק להפוגות מעטות בחולים.

Endostatin – לאחר באז ראשוני גדול, התרכובת הראשונה מרבות שנועדו להילחם בייצור כלי הדם בגידולם נכשלה באופן דרמטי במבדקים בבני אדם. החיפוש אחר דור חדש למשפחה זו נמשך.

גליווק – לכדור הצהוב הקטן של חברת Novartis השפעה מופלאה בכמה סוגי סרטן נדירים הכוללים מוטציות גנטיות פשוטות, למרות שהמחלה יכולה לפתח עמידות לתרופה הביולוגית "המכוונת יעד" הזאת.

כשמבדקים קליניים יתחילו להציע לחולים יותר משיפורים מינוריים לעומת טיפולים תרופתיים קיימים, אנשים עם סרטן ימהרו להשתתף במבדקים אלה. וכששיעורי ההשתתפות יעלו, הדבר יאיץ את התהליך כך שנוכל לבדוק יותר שילובים, מהר יותר וזול יותר.

אולם, כדי לבדוק אילו תרופות הן באמת מבטיחות, אנו זקוקים לדבר אחד נוסף: לבדוק אותם על אנשים בשלבים מוקדמים יותר של המחלה. הסיבה, שוב, חוזרת לחוסר יציבותו הגנטית של הסרטן – התפתחות שלא רק שהורסת את גוף החולה, אלא גם מציפה את הגידולים במוטציות. כשחולי סרטן נמצאים בשלבים הסופיים של המחלה, תרופות שלהן השפעה חזקה על סרטן מוקדם יותר לא מראות שיפור רב כלל. מצבת החוקים הנוכחית שלנו, לעומת זאת, דוחפת את חברות התרופות אל סיטואציה בלתי אפשרית לניצחון, בה המוצא היחידי שלהן הוא פיתוח תרופות עם שיפורים קלים ביותר לעומת תרופות קיימות. תרופות שעשויות להועיל למספר חולי סרטן נדחקים כעת לשולי הדרך, מכיוון שהן אינן עוזרות לאנשים שלהם היא לא הייתה יכולה לעזור בכל מקרה. זה חייב להיפסק.

ראו מה קרה עם השורה החדשה של התרופות שפותחו כדי להיאבק בתהליך הנקרא Angiogenesis (היווצרות כלי דם חדשים) – תרכובות שנועדו לבלום את התפתחותם של נימים המספקים חמצן ותזונה לגידולים הסרטניים. אוסטין היא הידועה ביותר, אבל ישנם עוד כ-40 תרופות עם ייעוד דומה הנמצאות כעת בשלב המבדקים הקליניים.

זה, אגב, עוד אחד מהרעיונות שקהילת חקר הסרטן לא לקחה ברצינות, בקושי הסכימה לממן אותו, במשך עשורים. הרעיון נהגה לראשונה לפני 43 שנים על ידי יהודה פולקמן, היום מנתח ב- Children's Hospital Boston. בעת שלמד על דם מלאכותי במעבדה של הצי האמריקני, היכה בו רעיון פשוט ולכאורה ברור מאליו: כל תא זקוק לחמצן בכדי להתפתח, כולל תאי סרטן. מכיוון שחמצן מגיע דרך הדם, גידולים הגדלים במהירות לא יוכלו להתפתח ללא גישה לכלי דם.

פולקמן הבין מאוחר יותר שגידולים למעשה מצרפים אליהם כלי דם חדשים על ידי שליחת איתות חלבוני. אם תוכל לכבות את האיתות הזה, הוא סבר, תוכל להרעיב את הגידולים ולהשאיר אותם קטנים. המנתח הפיץ עבודה שכתב על הניסויים שערך לכתבי עת רפואיים שונים, אבל הכתבה נדחתה על ידם שוב ושוב. עד שהעורך של ה- *New England Journal of Medicine* שמע את פולקמן מעביר הרצאה והציע לפרסם אותה בגיליון Beth Israel Seminars ב-1971 – באופן אירוני, השנה בה החלה "המלחמה בסרטן".

לאחר עשורים של התנגדות נחרצת, קהילת הסרטן נכנעה לבסוף לחשיבתו של פולקמן - כפי שאווסטין מדגימה זאת. עדיין, ההבטחה הגדולה ביותר בתחום התרופות ה- Anti-Angiogenesis תתממש רק כאשר רופאים יוכלו להשתמש בהן כטיפול לחולים בשלבים מוקדמים יותר. זה בגלל שלתרופות שנועדו לחנוק את אספקת הדם לגידול לוקח זמן רב יותר לעבוד מאשר לרעלים כימותרפיים מסורתיים – זמן שלאנשים בשלב מתקדם של המחלה עם גידולים המתפתחים במהירות ייתכן ואין. רופאים זקוקים גם לחופש לרשום תרופות שכאלה בקומבינציה. גידולים מגייסים כלי דם חדשים באמצעות כמה מנגנוני איתות, כך חוקרים מאמינים, לכן הגישה הטובה ביותר היא להשתמש במספר תרופות, שיירטו את כל המסלולים.

מי יודע? אולי פרדיגמה חדשה תפרוץ מהרעיון בן 40 השנים של פולקמן. אבל בשביל לבצע את השינוי הלכאורה פשוט וברור מאליו הזה, על תרבות הסרטן כולה להשתנות – מהחוקים המפקחים על אישור תרופות, עד לעיוותים בחוק וזכויות קניין אינטלקטואלי. למדע יש כעת את הידע ואת הכלים; אנחנו צריכים לפעול.

הרופא הטוב

בשבועות שעברו מאז שסיימתי את הדיווח שלי והתחלתי לכתוב את הכתבה, תמונה אחת היכתה בי: מגירה מלאה במכתבים. המכתבים היו שייכים לאריק וויינר, רופא בן 47 מ-Dana-Farber. הוא ואני כבר דיברנו כמעט שעה שלמה כשהוא הראה לי את המגירה.

זו הייתה שעה מאוחרת בליל שישי, וווינר, עדיין במרפאה, תיאר את ההתקדמות שלנו במלחמה בסרטן. הוא סיפר לי על האופטימיות שלו. אז הוא הזכיר את המגירה שלו: "ההתלהבות יורדת במידה רבה בגלל העובדה שיש לנו 40,000 נשים שמתות כל שנה מסרטן השד [בארצות הברית לבדה, ס.ה.]. ואתה יודע, יש לי מגירה מלאה במכתבים שכמעט כולם הם מבני משפחה של מטופלים שלי שמתו..."

ביקשתי לראות את המכתבים, ואז ביקשתי שוב, ושם זה היה, בתחתית המגירה שבארון התיק שלו – שתי תיקיות מפוצצות במכתבים, בעיקר כאלה הרשומים בכתב יד. מרגע שהמכתבים מגיעים, וויינר התוודה, הוא

לא מסתכל עליהם שוב. "אני לא חוזר אחורה", הוא אמר במבוכה, "בהתחלה התירוץ שלי [לאגירת המכתבים, ס.ה.] היה שאם מישוהו ירצה לומר שאני רופא רע, אני אחזיק בדברים האלה שאנשים אמרו לי, ואוכיח את טעותו".

אם הקירות במשרד שלו מהוים איזושהי אינדיקציה, אין שום סיכוי שוויינר הוא רופא רע. הם מלאים במזכרות מחבקות ממטופלים. יש שם תמונה של טולסטוי שהביאה לו אישה שהגידול הסרטני שלה בשד הוקטן על ידי התרופה הרצפטין, אבל מתה בתוך חמש שנים מאז. (וויינר אמר לה פעם שהוא למד היסטוריה רוסית בייל). יש שם תמונה של הגרנד-קניון שצולמה על ידי אחות צעירה שהייתה נחושה לקחת לטיול את בנה בן ה-10 במערב ארצות הברית לפני שהיא מתה. ביתה של מטופלת אחרת אפילו הביאה את לאנס ארמסטרונג שיחתום על חולצה צהובה בשביל וויינר, חובב מושבע של רכיבה על אופניים. זה הדבר הבולט ביותר במשרד שלו.

לא, אלה לא רק החולים במלחמה הזו בסרטן שזקוקים לתקווה מחודשת. אלה גם החיילים.

¹ הערת המתרגם: נתון זה יש בו משום הטעייה, כאילו העלייה בשיעורי ההישרדות מסרטן נובעת משיפור בטיפול. למעשה, עלייה בשיעור הישרדות זה, שהוא כאמור מרגע האבחון, הוא בעיקרו תוצאה של אבחון מוקדם יותר של סרטן היום לעומת המצב בשנות ה-70. כלומר, זמן ההישרדות שנמדד ארוך יותר לא בגלל שטיפולים חדשניים האריכו את חיי החולים, אלא בעיקר בעקבות גילוי מוקדם יותר של המחלה, שמאריך את משך ההישרדות הנמדד (בין האבחון למוות), ולא דוקא את משך חיי החולה.

² הערת המתרגם: פראפרזה על ביטוי שגור, בדרך כלל בבחירות, בתרבות האמריקנית, שתוכנו מדבר על "הנושא החם", העיקרי, שצפוי להכריע את הבחירות.