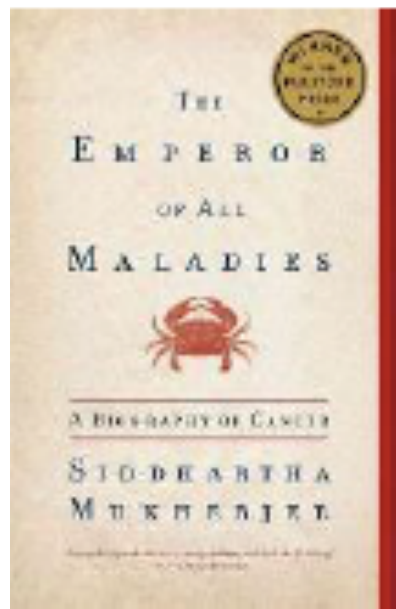


CANCER



נקודות ציון הסטוריות

בעיקר בעקבות

The Emperor of all Maladies / Siddhartha Mukherjee

תיעוד של סרטן בעולם העתיק:

Edwin Smith papyrus 1862

מהמאה ה-17 לפה"ס, תיעוד כתבים של אימהוטפ כנראה מ-2500 לפה"ס מתאר סרטן שד כבלוטה קשה וקרה

440 לפה"ס הירודוטוס מתאר סרטן שד למלכת פרס אשת דארוס שנותחה ע"י יווני בשם דמוסדס. היווני כנראה שיכנע את דארוס לפלוש ליוון.

400 לפה"ס היפוקרטוס טובע את המונח "סרטן" עקב מבנה כלי הדם סביב גוש הסרטן.

גאלן קשר סרטן למרה שחורה, וקבע שאין לו ריפוי. בשיטות הניתוח ללא הרדמה (ע"י חיתוך בסכין חלודה, שריפה בברזל לוחט או טיפול בחומצה סולפורית) אולי מוטב שלא טיפלו בניתוחים.

מאחר וסרטן היא מחלה עם סיכוי עולה בגיל, לא היתה שכיחה בעולם העתיק עקב אורך חיים קצר.

Andreas Versallius 1533

חקר בפריז גופות נידונים למות ושלדים מהמגיפה הגדולה בקטקומבות. מצא טעויות רבות בספרי גאלן, ובעיקר לא מצא "מרה שחורה". הוציא ספרי אנטומיה.

Matthew Baillie 1793

הוציא בלונדון סיפרי אנטומיה. מתאר סרטן בריאות ובמעיים. לא מוצא ערוצי נוזל שחור למרה.

John Hunter 1760

רופא סקוטי המסווג סרטן לפי שלבי התפתחות

William Morton 1846

שימוש באתר להרדמה בניתוחים הודגם בבוסטון

Joseph Lister 1865

מנתח סקוטי שהבין שפצע פתוח גורם למוגלה חום ודלקת עקב זיהום, ומחטא פצעים בחומצה קרבולית (שימוש לחיטוי ביוב). 1869 עורך ניתוחים בהרדמה ובחיטוי.

Louis Pasteur 1856

מגלה שרוטב בשר מתקלקל באויר אך נשמר בכלי סגור - קושר לבקטריות מהאויר

William Halsted 1890

ניתוח רדיקאלי Mastectomy ניתוח לטיפול בסרטן - להוציא גרורות. למרות זאת סרטן חזר.

מנתחים אירופאים מפורסמים אצלם למד Halsted

Theodor Billroth 1880

מנתח וינאי שהחל ביישום עקירה רדיקאלית של גידולים סרטניים

Richard von Volkmann

מהעיר הלי בגרמניה - ניתוחי סרטן שד

Hans Chiari

ניתוח סרטני כבד

Anton Wolfer

ניתוחי בלוטת התריס (thyroid)

עם הזמן לימוד אנטומיה והתמחות לניתוחי סרטן באברים שונים: מוח, ריאות, כבד וכו"
אך בניתוחים איבוד דם רב, אין עדין ידע על סוגי דם ועירוויי דם גרמו למות.

Charles Moore

מבחין בשוליים של הסרטן כמקור לגידול מחדש ומביא לשיטת הניתוח הרדיקאלי
ולהוצאת בלוטות הלימפה - למרות תוצאות לוואי של נפיחות היד מהצטברות נוזלים.

דירוג סרטן (מטסטאטי או מקומי) נקשר לסכויי החלמה

Matthias Schleiden & Theodor Schwann 1838
"תיאורית התא": כל החיים בנויים מיחידה בסיסית – התא

Rudolf Virchow 1840-58
תא נוצר מתא – "Omnis cellula e cellula". לא ניתן אשראי לרמרק.
זה שלב נוסף לתורת התא בבסיס כל החיים של שליידן ושוואן.
מתאר סרטן כגידול לא מבוקר של תאים – ניאופלזיה . ליאוקמיה – סרטן דם – התרבות תאי דם לבנים

1937 הנשיא רוזוולד מקים את המכון הלאומי לסרטן

מ-1939 אנטיביוטיקה (פניצילין, כלוראמפיניקול, טטרציקלין, סטרפטומייצין)
וחיסונים (פוליו, שחפת וכו') "מעלים" התקפות לב וסרטן כגורמים הראשיים למוות.

George Minot 1926
חוסר ויטמין B₁₂ גורם לאנמיה (1934 נובל)

Lucy Wills 1928
חומצה פולית הכרחית ליצירת DNA וחסרונה גורם לאנמיה לכן
נסיון לרפא לוקמיה ע"י "אנטגוניסטים" לחומצה פולית ע"י Sidney Farber
והכימאי Yellapragada Subbarao

אנילין מאובר – צבע כותנה סינטטים: **William Perkin 1856** – כימאי בלונדון
בעקבותיו תעשית הכימיה בגרמניה ייצרה צבעים סינטטיים – אנילין, אליזרין, קרמין
בעקבות מפלת המחיצה בין כימיה אורגאנית ואיאורגאנית ותורת הויטליזם ע"י סינטיזה של
אוריאה ע"י פרדריך והלר **Fredrich Wöhler 1928**

1878 Paul Ehrlich

שימוש בצבעים מנגזרות אנילין לסימון רקמות מביופסיות בניתוח. הגה רעיון של "magic bullet".
זכה בפרס נובל על תרופה לסיפיליס.

1882 Robert Koch

צביעה של בקטריות וגילוי הגורם לטוברקולוזיס
ארליך מגלה כי הזרקת רעלים מסויימים לגוף גורמת להווצרות "אנטי-רעלים" בדם – נוגדנים
המבוססים על התאמת מפתח למנעול לקישור ספציפי – תחילת הכמוטרפיה
מצא כימיקאליים שדיכאו בקטריות גורמי מחלת שינה (טריפן אדום) וסיפיליס (סלוארסון)
נובל על גילוי אפיניות ספציפית 1908 אך הדמיון בין תאי סרטן לתאים נורמאליים מקשה על
תקיפה ספציפית לסרטן

Henri Becquerel, Pierre & Marie Curie: Uranium, Radium, William Röntgen: X-rays 1900
בעקבות גילוי אפקט הקרינות על רקמות חיות: **Emil Frubbe** בשיקגו בנה מקור רנטגן בו השתמש
להרג ממוקד של תאי סרטן, ובהמשך שימוש דומה במקורות רדיואקטיביים. למרות שהתברר
שקרינה גם גורמת לסרטן (בעיקר לאוקמיה), היא שימשה כסכין ניתוח עם נזק נמוך, ויעילה
לסרטן ממוקד, אך עדין לא היתה יעילה לסרטן שהתפשט.

תעשית הכימיה הגרמנית נרתמה במחה"ע ה-1 לייצור גאז חרדל

1919 Edward & Helen Krumbhaar

מצאו שניצולי תקיפות גאז חרדל סבלו מחוסר דם ופגיעה במח העצמות

כבר פרסלזוס במאה ה-16 היבחין שכל תרופה היא רעל בריכוז גבוה

לכן ניסו גאז חרדל לתקיפת סרטן תאי דם לבנים Louis Goodman & Alfred Gilman 1942

הצלחה ברמיסיה של לאוקמיה. זו הוכחה לכימיקאליים שתוקפים ספציפית סרטן.

George Hitchings & Gertrude Elion 1838

טרודי, כימאית שעבדה בשימור צבע למיונז וחמוצים, הצטרפה למעבדת ג"ורג" במסע חיפוש

לכימיקאליים סינטטיים שישמשו תרופות, וקבלה פרס נובל על כימיה של פורינים (בוני DNA)

6- מרקפטו-פורין נמצא יעיל ל-ALL - Acute Lymphoblastic Leukemia

מגיפת הפוליו – הנשיא רוזוולד שהיה נפגע פוליו בעצמו – ייסד בית חולים ומעבדת מחקר 1937
מצעד הפרוטות – גייס תרומות. 1940 יונה סלק וסיבין יצרו פוליו ווקסין – חיסון לוירוס הפוליו
בעקבותיו נוסד בית החולים לילדים חולי סרטן בבוסטון 1940
עד 1955 נבדקו עשרות אלפי כימיקאלים סינטטיים, תוצרי תסיסת עבשים, ומיצויי צמחים
כמקור אפשרי לכימוטרפיה
אקטינומייצין D - מוצר בקטרית אדמה – בודד ע"י Selman Waksman
נמצא סינרגיסטי עם טיפולי קרינה
1940 סטרפטומיציין לטיפול בטוברקולוזיס (שחפת)
גילוי עמידות לתרופה בודדת – שימוש בקוקטלים
גילוי סמנים, לרוב הורמונים, שרמתם בדם נותנת הערכה לנסיגה של סרטן: מאפשר היזון חוזר
מידי לטיפולים. התברר שהמשך טיפול גם אחרי שנראה שסרטן נסוג גרם לאי חזרה של הסרטן.
1958 וינקריסטין – אלקלואיד מצמחים, עוצר חלוקת תאים, וצורף לקוקטיל VAMP
בעית חדירת כימוטרפיה דרך מחיצת הדם למוח – הזרקה לנוזל המוח ישירות
זיהוי מורפולוגי של תאי סרטן בדם במיקרוסקופ
1950 קפלן (סן פרנסיסקו) משתמש במאיצים כמקור קרינה לטיפול ממוקד בסרטן
וירוס גורם סרטן Peyton Rous sarcoma virus - 1909
וירוס פפילומה – גורם לסרטן השחלה
1920 הבינו שנובע ממוטציה סומאטית
(פרס נובל Rous) 1966

1947 Sydney Farber

ניסה לראשונה כימוטרפיה – שימוש בכימיקאלים לריפוי סרטן. הזריק Aminopterin שעצר חלוקת תאי דם לבנים לילדים חולים. בעקבות "מצעד הפרוטות" לתמיכה בביעור פוליו, שהביא לפיתוח תכשיר סאלק, בעזרת מועדון וראיטי ו- "Gimmy fund" הקים בית חולים לילדים חולי סרטן. בזמן זה Marry Lasker התגייסה למימון מחקר סרטן, ייסדה את "American Cancer Society" וצרפה את פרבר למאמץ לקבל מענק ממשלתי לחקר סרטן. **Gordon Zubrod** היה המנהל הראשון של National Cancer Institute בושינגטון, לאחר שבזמן מלחמת העולם אירגן את המלחמה במלריה וייסד את הנסיונות הקליניים המבוקרים הראשונים בפיתוח תרופות. והביא לחוק למימון מחקר וטיפול בסרטן בזמן ניקסון.

Jay Freireich & Tom Fri

הצטרפו לצוות חיפוש חמרי טבע וכימיקאלים סינטטיים כתרופות לסרטן, וניסו אותם על ילדים חולי סרטן. להתגבר על עמידות לתרופה, הם פיתחו קומבינציה של שתי תרופות. ואח"כ ארבע תרופות בתקווה שיהיו "סינרג'יסטיות" WAMP היתה הקומבינציה הראשונה שלחלק מהמיקרים לא רק הביאה לרמיסיה, אלא מיגרה את הסרטן לתמיד בכשליש מהמיקרים.

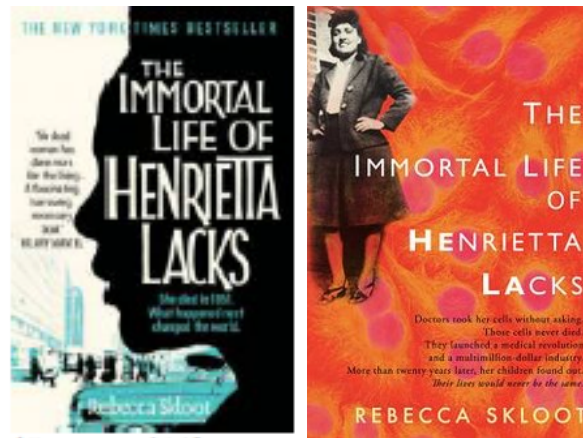
David Nathan

הפיץ את הטיפול הקומבינטורי.

1951 George Otto Gey

תאים שנלקחו מסרטן רחם של Henrietta Lacks (ללא רשות כנראה) שגודלו בתרבית והמשיכו להתרבות ללא שינוי בחיות שלהם. הם ביססו את שורת התאים – cell line הראשונה, HeLa, שנפוץ עד היום במחקר ביולוגיה תאית, ואחריו גידלו עוד שורות תאים מרקמות שונות, סרטניות ונורמאליות, עם תכונות התרבות וחיות ברמות שונות.

שורות תאים כאלה אינן יציבות גנטית במשך הדורות של חלוקה שלהם, ולכן מציינים את ה"גיל" של תרבית, (מספר המעברים של דילול וזריעה מחדש). משרד הבריאות הלאומי האמריקאי NIH מחזיק בנק תאים גדול, ונהוג לקבל שורת תאים קפואים ממעבר נמוך לפני תחילת סדרת ניסויים בתאים אלה.



סיפורה רב המכר
של רבקה סקלוט
על תאיה הנצחיים
של הנרייטה לקס

פיתוח פרוצדורות סדורות למחקר רפואי:
סטטיסטיקה – נוימן ופירסון 1928 (p-value)
פלציבו ותרופה באותו מחקר

1976 Barnet Rosenberg
חוקר השפעת חשמל על תאים – שימוש באלקטרודות פלטינה – עוצר חלוקה
ציספלטין – חומר ישן חוזר והופך לתרופה כימוטרפית – מתקיף DNA
טקסול – שהופק מקליפת עץ – עוצר חלוקה – נהפך לרכיב חשוב בכימוטרפיה
כמויות התרופות הועלו לרמה גבוהה – הטיפול גורם להקאות, נשירת שערות וכו"

1929 Edward Doisy
מגלים אסטרוגן וטסטוסטרון טיפול בסרטן הערמונית והשד בהורמונים נשיים וגבריים
כריתת הרחם לפרות הורידו תפוקת חלב [George Beaston 1890](#)

1968 Elwood Jensen
מגלה הרצפטור לאסטרוגן – מופיע רק על חלק מסרטני השד
טיפול בטמוקסיפן כאנטגוניסט לאסטרוגן
שילוב ניתוח וכימוטרפיה – משפר ריפוי

אמצעי גילוי מוקדם – pap smear ממוגרפיה: מניעה היא הריפוי הטוב ביותר
בעית ה- false positives & negatives וטיפול עודף. סרטנים שפירים
קרצינוגנים – מנקי ארובות, עישון, אסבסט

1884 רוברט קוך – קורלציה בין בקטריות ומחלה – לא אומר עדין שהם הגורם למחלה

סרטן כמוטציה גנטית
סרטן כבעיה ברשתות שליטה במנגנוני התא
פוספורילציה, בישופ וורמוס – נובל 1989 Src
וינברג – סרטן הוא מחלה של מנגנוני שליטה בתא – אונקוגנים: ras, neu, myc, Her2, Erc, Mek,
סרטן כמחלה תורשתית – Rb רטינובלסטומה, BRCA
גנים מדכאי סרטן p53

Bet Vogelstein 1988
מספר הכרחי של מוטציות גנטיות שמאפשרות שלבי התפתחות סרטן
אנגיוגנזה – משיכת כלי דם לגידול
תמותת תאים מתוכננת – (Apoptosis) מוטציה שמונעת מוות תאים לא נורמאליים
אקטיבציה לא מבוקרת של מנגנונים צמיחה וחלוקה תאית – מדכאי קינזות
נדידת תאים, חדירת תאים מהגוף הסרטני לרקמות נורמאליות סביבו או דרך הדם לרקמות
רחוקות – Metastasis

סרטן מתחיל באופן מקומי – ניתוח הוא טיפול יעיל
תאי סרטן מתחלקים מהר – טיפול כמוטרפי הכולל עצירת חלוקת תאים גורם לנסיגת הגידול

טמוקסיפן – סרטן השד Herceptin Genentech – recombinant DNA technology->
נגד לאוקמיות c-kyt Gleevec chronic myeloid leukemia
נגד גידול כלי דם Avastin
לפגיעה במנגנון סילוק אשפה בתא הפעיל מאד בתאי סרטן Velcade

כיום - שיבוט כל הגנום האנושי
צבירת המוטציות הנפוצות בסרטנים שונים כבסיס למחקר שיטתי לטיפול בתוצאות המוטציות