

מבזק מ"ר

סרטן ריאה ב- 2022 - הטיפולים התרופתיים החדשים

סרטן ריאה הינו הסרטן השלישי בשכיחותו בישראל, ועם זאת, הינו הגורם העיקרי לתמותה מסרטן בקרב גברים, והסיבה השנייה לתמותה מסרטן בקרב נשים אחרי סרטן השד. הסיבה העיקרית לשיעורי התמותה הגבוהים הינה האבחנה בשלבי מחלה מתקדמים, שכן סרטן הריאה לרוב אינו סימפטומטי עד לשלבים מאוחרים. כ-75% מהמטופלים מאובחנים עם מחלה מתקדמת כאשר מחציתם מתגלים כבר עם מחלה גרורתית - מחלה שאינה בררת ריפוי.

הטיפול בסרטן ריאה מתקדם מקומית - כאשר המטופל מאובחן עם מחלה מתקדמת מקומית (מחלה המערבת בלוטות למפה בשער הריאה או מיצר, או גידול גדול/חודר לאברי בית החזה), הטיפול בסרטן ריאה הינו רב תחומי, ויכול לכלול, על פי שלב המחלה ומיקומה, טיפול ניתוחי, כימותרפי, קרינתי, ובמקרים מסויימים גם אימונתרפיה וטיפול מכוון מטרה. הטיפול בסרטן ריאה מוקדם נקבע בדיון צוות רב תחומי הכולל כירורגים חזה, פולמונולוגים, רופאי דימות, מקרינים ואונקולוגים רפואיים, ולאחר שיקלול כל הנתונים תיקבע תכנית הטיפול. החידושים בטיפול במחלה גרורתית החלו לאחרונה להכנס גם למחלה מוקדמת יותר, עם פרסום מחקרים ששילבו אימונתרפיה וטיפול מכוון מטרה גם במחלה מוקדמת עם תוצאות טובות.

הטיפול בסרטן ריאה גרורתי -

שתי מהפכות עיקריות קרו בעשור האחרון בטיפול בסרטן ריאה גרורתי, שהביאו עימן טיפולים בעלי פוטנציאל להארכת חיים משמעותית עבור המטופלים - טיפול מכוון מטרה ואימונתרפיה.

טיפול מכוון מטרה בסרטן ריאה - התקדמות המחקר המולקולרי הביאה לגילוי מספר מוטציות מניעות (Driver mutations) בסרטן ריאה, ולפיתוח טיפול מכוון המעכב את החלבון הפגום שנוצר כתוצאה ממוטציות אלו. כ-20% מהחולים בסרטן ריאה מאובחנים עם מוטציה בררת טיפול ויכולים לקבל טיפול מכוון מטרה, רובם מטופלים שאינם מעשנים או עישנו מעט. כל חולי סרטן ריאה שאובחנו עם מחלה גרורתית יכולים לבצע פאנל מולקולרי בשיטת next-generation sequencing של 500 גנים על גבי הביופסיה שנלקחה בעת האבחנה, ואם נמצאה מוטציה בררת טיפול - יכולים לקבל את הטיפול המותאם. כעת ידוע על 7 מוטציות להן יש טיפול מכוון מטרה מאושר שנמצא בסל התרופות, ועוד לפחות 4 מוטציות שלהן טיפול מכוון מטרה מאושר או שנמצא בתהליך מחקר.

NTRK	RET	MET	ROS1	BRAF	ALK FUSION	EGFR	המוטציה הטיפול שנמצא בסל התרופות
Entrectinib (rozlytrek)	Pralsetinib (gavreto)	Capmatinib (tabrecta)	Crizotinib (xalkori)	Dabrafenib +trametinib (tanfilar+ mekinist)	Alectinib (alcenza)	OSIMERTINIB (TAGRISSO)	
Larotrectinib (vitakvi)		Tepotinib (tepmetko)	Entrectinib (rozlytrek)		Brigatinib (alunbrig)	AFATINIB (GIOTRIF)	
					Lorlatinib (lorviqua)	Erlotinib (tarceva)	
					Crizotinib (xalkori)	Gefitinib (iressa)	

קיימות מוטציות נוספות עבורן יש טיפולים מאושרי FDA שעדיין לא בסל התרופות: EGFR עם מוטציה באקסון 20, KRAS, HER2, עם מוטציה באקסון G12C. למטופלים הנושאים את המוטציות האלו יש לעיתים טיפולים שמוצעים במסגרת מחקר או במסגרת חמלה. רוב התרופות המכוונות מטרה הן תרופות ממשפחת מעכבי טירוזין-קוינאזות (TKIs), הניתנות בכדורים. תופעות הלוואי של התרופות הללו שונות זו מזו, אולם רובן גורמות לתופעות לוואי עוריות וגסטרואינטסטינליות במידה משתנה.

תופעות לוואי נוספות אשר יכולות להיות נפוצות עבור תרופות אלו הן חולשה, פגיעה בתפקוד כבדי, תופעות לוואי המטולוגיות, תופעות לוואי במערכת הנשימה וב-CNS (עייפות, כאב ראש). רוב תופעות הלוואי הפיכות ואינן קשות, אך ייתכנו גם תופעות לוואי חמורות של TKI's כגון תופעות לוואי קרדיווסקולריות.

אימונותרפיה עם מעכבי נקודות בקרה חיסונית (Immune Checkpoint Inhibitors) - אימונותרפיה הינה דרך טיפול בסרטן המשנה את פעילות מערכת החיסון על מנת שזו תתקוף תאים סרטניים. התרופות העיקריות הנמצאות בשימוש ממשפחה זו הינם נוגדנים חד שבטיים המעכבים קולטנים על גבי תאי ה-T- קולטני PD1 (או עיכוב של הליגנד PDL1), או קולטני CTLA4. אימונותרפיה ניתנת כיום לכל מטופל עם ממאירות ריאה גרורתית וללא מוטציה ברת טיפול, בדרך כלל בשילוב עם טיפול כימותרפי בקו הטיפול הראשון, או לעיתים כטיפול בודד- על פי רמת חלבון PDL1 בביופסיה של המטופל, זאת לאחר מחקרים שהראו הארכת חיים משמעותית בחולים בהם אימונותרפיה ניתנת בקו הטיפול הראשון. התרופות העיקריות ממשפחה זו המשמשות במחלה גרורתית הינן keytruda (pembrolizumab), opdivo+yervoy (nivolumab+ipilimumab).

אימונותרפיה ניתנת בטיפול יום אונקולוגי בעירוי. תופעות הלוואי העיקריות של הטיפול הינן התפתחות תסמונות אוטואימוניות כמו קוליטיס, דרמטיטיס, טירואידיטיס, פנאומוניטיס, הפטיטיס- ואם מתפתחות תופעות לוואי בדרגה גבוהה' הטיפול הוא סטרואידים ובקו שני-טיפול מדכא חיסון אחר.

מחקר קליני - המחקר הקליני בסרטן ריאה הניב תוצאות יפות עם טיפולים המובילים להארכת חיים משמעותית בחולים עם מחלה גרורתית ומקומית. המחקר בסרטן זה נמשך, עם פיתוח של תרופות חדשות ותשלובות טיפול חדשות, הנמצאות כעת בשלבי מחקר, ויכולות להקנות למטופלים אפשרות טיפול נוסף על הטיפול הסטנדרטי. במרכזי הסרטן הגדולים בארץ, כמו דוידוף, זמינים כעת מחקרים קליניים רבים בהתוויות ספציפיות של שלבי מחלה שונים וביטויים מולקולריים שונים, וניתן להפנות את המטופלים לבדיקת התאמה למחקר.

אבחון מוקדם של סרטן ריאה - סרטן הריאה מתגלה ברוב המטופלים עם מחלה מתקדמת מקומית או גרורתית. הוכח כי ביצוע CT חזה במינון קרינה נמוך אחת לשנה במטופלים שמעשנים לפחות 25 שנות חפיסה מפחית את התמותה מסרטן ריאות ב-20%. תכנית "תגר" לאבחון מוקדם של סרטן ריאות צפויה להתחיל בקרוב כפיילוט של אבחון מוקדם לאוכלוסייה מעשנת, והתקווה היא שעם כניסתו יתגלו יותר מטופלים בשלב מחלה מוקדם דבר שיגדיל את הסיכוי לריפוי המחלה.

ד"ר מור מושקוביץ, מנהלת השרות לגידולי ריאה, מרכז הסרטן דוידוף, מרכז רפואי רבין.

פרופ' ברוך ברנר, מנהל המחלקה האונקולוגית, מרכז דוידוף, אונקולוג ראשי, שירותי בריאות כללית.

ד"ר איליה בורוכוב, רוקח קליני, מחלקת רוקחות בקהילה, הנהלה ראשית.

References

1. Reck M, Remon J, Hellmann MD. First-Line Immunotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2022 Feb 20;40(6):586-597. doi: 10.1200/JCO.21.01497. Epub 2022 Jan 5. Erratum in: J Clin Oncol. 2022 Apr 10;40(11):1265.
2. Tan AC, Tan DSW. Targeted Therapies for Lung Cancer Patients With Oncogenic Driver Molecular Alterations. J Clin Oncol. 2022 Feb 20;40(6):611-625. doi: 10.1200/JCO.21.01626. Epub 2022 Jan 5.
3. Mithoowani H, Febbraro M. Non-Small-Cell Lung Cancer in 2022: A Review for General Practitioners in Oncology. Curr Oncol. 2022 Mar 9;29(3):1828-1839. doi: 10.3390/curroncol29030150.

עורכת: ד"ר דנה שוורץ אילן ■ ייעוץ: ד"ר ניקי ליברמן, מרק ליון, ד"ר דורון נצר

רח' ארלוזורוב 101, תל-אביב 89026, ת.ד. 05261. טל': 03-6923472 פקס: 03-6923626. דוא"ל: danasch@clalit.org.il

הממצאות וההנחיות הכלולים במסמך זה נועדו לשמש ככלי לימודי וכאמצעי להגברת המודעות, הן אינן מיועדות לשמש תחליף למידע מקצועי הנדרש בכל מקרה לגופו.