

רפואה מותאמת אישית בסרטן הריאות - התקווה שמעבר למסך העשן

ניר פלד
אנה בלילובסקי רוזנבלום

יחידת הריאות, המכון לאונקולוגיה דוידוף, מרכז רפואי רבין, קמפוס בילינסון, פתח תקווה

משמעותית, כפי שניתן להבין מאישור התרופה בהליך מהיר בארה"ב [9]. במשך עשורים ועד לאמצע שנות ה-2000, הטיפול במחלה המתקדמת היה ברובו אמפירי, אחיד לכלל המטופלים, והתבסס על משלבי כימותרפיה מבוססי פלטינום [10]. גישת "הטיפול האחיד" הובילה את היעילות הטיפולית לכדי קיפאון, עם הישרדות ממוצעת שחוצה במעט את טווח השנה הבודדת. בעשור האחרון, הודות לשיפור המשמעותי בהבנת המנגנונים המולקולאריים והגנטיים של התהוות סרטן הריאה, והבנת שיטות אבחון מדויקות [11], אותרו אתרים ייעודיים לטיפול תרופתי [12]. אתרים אלו הם לרוב ביטוי לתלות נקודתית בת חסימה באותם חולים המבטאים מוטציות אלו [13]. חולים אלו הם לרוב צעירים יותר ובעלי הרגלי עישון מופחתים, כפי שנסקר היטב בסקירתם של **גוטפריד** וחב' [5]. האסטרטגיה הטיפולית הישנה, המבוססת

סרטן הריאות הוא הקטלני מכלל מחלות הסרטן וגורם לכשליש מהתמותה ממחלות הסרטן בישראל [1]. סרטן זה הוא השני בשכיחותו בגברים ובנשים (אחרי סרטן השד וסרטן הערמונית), אך גורם לתמותה בדומה לסרטן שד, סרטן הכרכשת (המעיה הגס) וסרטן הערמונית גם יחד [2]. מידי שנה מאובחנים בישראל כ-2,000 חולי סרטן ריאה חדשים ומהם כ-1,600 נפטרים [1]. עישון גורם לכ-80% מהתחלואה בסרטן הריאה [3], ולפיכך מוטלת עלינו כחברה החובה למקד את המאבק למיגור העישון מקהילתנו.

מחציון חיים של שנה אחת לכ-3.5 שנים [7]. עם זאת, טיפולים אלו מתאימים לכ-20% מכלל חולי סרטן הריאה המתקדמים [7], קרי, מדי שנה, כ-1,200 חולים עדיין נותרים תחת מטריית טיפולי הכימותרפיה הקודמים. בשנתיים האחרונות, אנו עדים לטיפולים פורצי דרך העונים בעיקר לקבוצה זו; טיפולים אלה מאפשרים לגייס את מערכת החיסון לשם טיפול בסרטן הריאה. לדוגמה, תוצאות אחרונות מעידות על שיעור הישרדות של כ-20% בשלוש שנים בסרטן ריאה [8] כתגובה לטיפול באימונותרפיה בקרב חולים שהישרדותם הצפויה הייתה חודשים בלבד. אין ספק שזוהי פריצת דרך

סקר לאבחון מוקדם לסרטן הריאה בקרב מעשנים מעל גיל 55 שנים בבדיקת CT נמוכת עוצמה, מומלץ כיום על ידי מרבית הגופים המקצועיים [4] ואושר למימון ברחבי ארה"ב. מדינות אחרות עומדות בפני אישור תוכניות דומות הודות להצלת חיים לנוכח האבחון המוקדם. בגיליון זה, סוקרים **גוטפריד** וחב' [5] את השיפור המשמעותי באיכות ותוחלת החיים של חולי סרטן ריאה מתקדם המתאפיינים בסמנים גנטיים ייחודיים. אבחון וטיפול מוכוון מטרה החל באוסף תיאורים בודדים [6] אשר הצטברו עם השנים למכלול נתונים משכנע שתרם להעלאת תוחלת החיים

מילות מפתח:
סרטן ריאה; טיפול מונחה מטרה; אימונותרפיה.

Key words:
Non-small cell lung cancer; Targeted therapy; Precision medicine; Immunotherapy; Driver mutations.

טבלה 1:

פירוט התרופות המאושרות לטיפול בסרטן הריאה בארה"ב (FDA) ובאירופה (EU)

שם התרופה	שנת אישור	סוג השימוש המאושר	שם התרופה	שנת אישור	סוג הטיפול המאושר
Cisplatin	*1978	קו ראשון	Erlotinib	2010 FDA	טיפול אחזקה
Carboplatin	*1989	קו ראשון	Crizotinib	2011 FDA	תרופה מכוונת מטרה (כקו ראשון / אחריו)
Vinorelbine	1994 FDA	קו ראשון	Nab-Paclitaxel	2012 FDA	קו ראשון
Gemcitabine	1996 FDA	קו ראשון	Erlotinib	2013 FDA	תרופה מכוונת מטרה (כקו ראשון / אחריו)
Paclitaxel	1998 FDA	קו ראשון	Afatinib	2013 FDA	תרופה מכוונת מטרה (כקו ראשון / אחריו)
Docetaxel	1999 FDA	קו שני	Ceritinib	2014 FDA	תרופה מכוונת מטרה (כקו שני לאחר Crizotinib)
Docetaxel	2002 FDA	קו ראשון	Nintedanib	2014 EU	קו שני
Gefitinib	2003 FDA	קו שני	Ramucirumab	2014 FDA	קו שני
Pemetrexed	2004 FDA	קו שני בשאת שאינה של תאי קשקש	Nivolumab	2015 FDA	קו שני בשאת קשקשית
Erlotinib	2004 FDA	קו שני	Gefitinib	2015 FDA	תרופה מכוונת מטרה (כקו ראשון / אחריו)
Bevacizumab	2006 FDA	קו ראשון בשאת שאינה של תאי קשקש	Pembrolizumab	?	נמצאת במסלול מהיר לאישור
Pemetrexed	2008 FDA	קו ראשון בשאת שאינה של תאי קשקש	Alectinib	?	נמצאת במסלול מהיר לאישור
Pemetrexed	2009 FDA	טיפול אחזקה בשאת שאינה של תאי קשקש			

מקורות: NSCLC Version 5.2015, European Medicines Agency NSCLC Guidelines, National Cancer Institute, National Comprehensive Cancer Network Guidelines, US Food and Drug Administration, NIH. *התרופה לא אושרה רשמית ב-NSCLC אך הינה בשימוש נפוץ בפועל

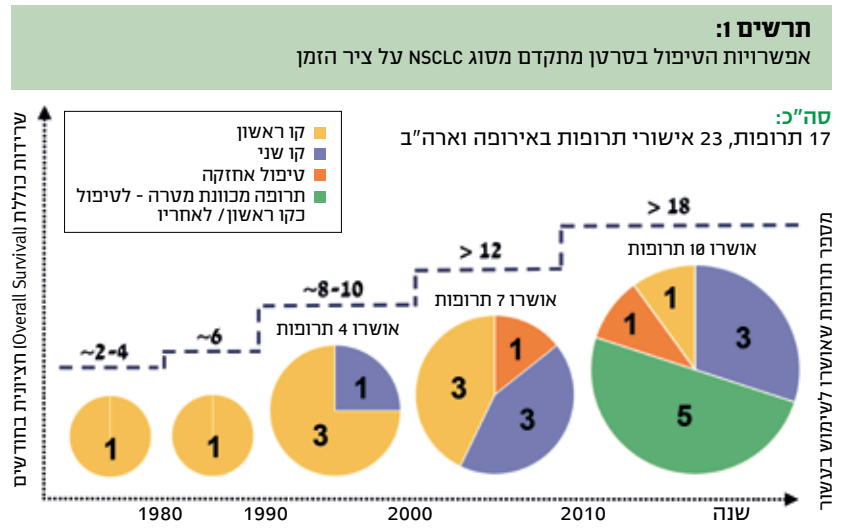
צפיפות מוטציות גבוהה אשר מבליטה את שונות התא הממאיר מהתא הבריא, מהווה אף היא גורם ניבוי לתגובה, כפי שדווח לאחרונה [15]. בעתיד, נראה שהטיפול האימונתרפי ישולב בטיפול בסרטן הריאה החל מהקו הראשון ועד לקווים מתקדמים.

לסיכום

בשנים האחרונות, חלה מהפיכה באופן הטיפול בסרטן הריאה אשר הנגישה חסמים בירניים (סלקטיביים), נקודתיים ויעילים לטיפול במחלת הסרטן. טיפולים אלו מתאימים לכ-20% מכלל חולי סרטן הריאות. בשנים האחרונות, אנו עדים לבשורה חדשה בדמות האימונתרפיה, הפותחת תקווה לכלל חולי הסרטן ובפרט לחולי סרטן הריאה, אשר לא ניתן היה להתאים להם עד כה טיפול מוכוון מטרה. חובתנו לקרוא להעצמת המלחמה בתעשיית הטבק, מיגור העישון מסביבתנו בכל דרך ועשייה למען סקר לאיתור סרטן הריאה בקרב האוכלוסיות בסיכון.

מחבר מכותב: ניר פלד

יחידת ריאות, המערך האונקולוגי דוידוף
מרכז רפואי רבין, קמפוס בילינסון
רחוב קפלן, פתח תקווה 49100
טלפון: 03-9377958
פקס: 03-9377958
דוא"ל: nirp@post.tau.ac.il



לאחר קריזוטיניב לאדנוקרצינומה של הריאה בעלת גורם שעותק (טרנסלוקציה) ALK. תרופות דור מתקדם לעמידות למעכבי EGFR זמינה באופן מחקר ובקרב גם מסחרית. כפי שצוין לעיל, מגמה נוספת שנכנסה היישר אל תוך חזית הטיפול האונקולוגי היא האימונתרפיה. מטרת הטיפולים היא למנוע מתאי השאת (Tumor) לדכא את מערכת החיסון מפעילותה התקינה. לכן, איתור חלבונים מעודדי ממאירות המשתקים את מערכת החיסון ברקמת החולה, מהווה ככל הנראה סממן המנבא תגובה לטיפולים אלו.

על טיפול אמפירי, פינתה לפיכך את מקומה לאסטרטגיה חדשה המבוססת על מאפייניה המולקולאריים של השאת, ומאפשרת כיום לטפל בחולים נבחרים כקו טיפול ראשון ב-EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors משנת 2009 וב-ALK Tyrosine Kinase Inhibitors משנת 2011 [14].

בשנה האחרונה, זמינים בישראל טיפולים ביולוגיים מדורות מתקדמים הנותנים מענה לאותם החולים המפתחים עמידות לטיפולים הביולוגיים מהקו הראשון. בסל התרופות האחרון אושרה תרופת הסריטיניב כקו שני

ביבליוגרפיה

1. הרישום הלאומי לסרטן והמרכז הלאומי לבקרת מחלות, משרד הבריאות. עדכון נתוני היארעות ותמותה מסרטן לשנת 2012, יום הסרטן הבינלאומי, 4.2.2015.
2. Siegel R, Ma J, Zou Z & Jemal A, Cancer statistics, 2014. CA: a Cancer Journal for Clinicians, 2014; 64:9-29.
3. Centers for Disease Control and Prevention, Smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses - United States, 2000-2004. MMWR. Morb Mortal Wkly Rep, 2008; 57:1226- 1228.
4. Shlomi D, Ben-Avi R, Balmor GR & al, Screening for lung cancer: time for large-scale screening by chest computed tomography. Eur Respir J, 2014; 44:217-38.
5. גוטפריד מ', קייזמן ד', משאלי מ' ו-ריימן רבינוביץ נ', הגישה
6. Peled N, Palmer G, Hirsch FR & al, Next-generation sequencing identifies and immunohistochemistry confirms a novel crizotinib-sensitive ALK rearrangement in a patient with metastatic non-small-cell lung cancer. J Thorac Oncol, 2012; 7:e14-6.7.
7. Kris MG, Johnson BE, Berry LD & al, Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. JAMA, 2014; 21;311.
8. Rizvi NA, Mazières J, Planchard D & al, Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. Lancet Oncol, 2015; 16:257-65.
9. Nivolumab Approved for Lung Cancer. Cancer Discov, 2015 Apr 2.
10. Schiller JH, Harrington D, Belani CP & al, Eastern Cooperative Oncology Group. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med, 2002; 346: 92-98.
11. Pekar-Zlotin M, Hirsch FR, Soussan-Gutman L & al, Fluorescence In Situ Hybridization, Immunohistochemistry, and Next-Generation Sequencing for Detection of EML4-ALK Rearrangement in Lung Cancer. Oncologist, 2015; 20:316-22.
12. Chan BA & Hughes BG, Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. Transl Lung Cancer Res, 2015; 4:36-54.
13. Peled N, Yoshida K, Wynes MW & al, Predictive and prognostic markers for epidermal growth factor receptor inhibitor therapy in non-small cell lung cancer. Ther Adv Med Oncol, 2009; 1:137-44.
14. Li T, Kung HJ, Mack PC & al, Genotyping and genomic profiling of non-small-cell lung cancer: implications for current and future therapies. J Clin Oncol, 2013; 10;31:1039-49.
15. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A & al, Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. Science, 2015.