



INVENTING FOR LIFE

אוקטובר 2018

The Art of Besting Cancer

מקבץ עדכונים אחרונים בחקר הטיפול האימוני לגילוי תרופות
וטיפולים פורצי דרך למחלת הסרטן - סקירה מיוחדת.

גיליון מספר 2



תוכן עניינים

- 1 דברי פתיחה**
איריס אהרוני, מנהלת יחידת אונקולוגיה, MSD ישראל
- 2 כיצד תיראה האונקולוגיה המודרנית בעוד עשור**
פרופ' יעקב שכטר
- 3 ביומרקרים לאימונותרפיה בסרטן**
פרופ' אלי פיקרסקי
- 4 טיפולים באמצעות מערכת החיסון וריפוי לסרטן גרורתי – האור בקצה המנהרה?**
ד"ר מרדכי אבנר, ד"ר יונתן כהן, פרופ' תמר פרץ, פרופ' מיכל לוטם
- 5 פריצת הדרך והמצב כיום בטיפול בסרטן ריאה**
ד"ר מיה גוטפריד
- 6 סרטן הריאה - פרופיל, חזון והתפתחות**
פרופ' ניר פלד
- 7 הטיפול החיסוני בסרטן שלפוחית שתן גרורתי**
פרופ' אבישי סלע
- 8 אימונותרפיה בגידולי מערכת העיכול – מחזון למציאות**
ד"ר אילה הוברט
- 9 האתגרים בטיפול בסרטני ראש צוואר – העבר, ההווה ומה בעתיד**
ד"ר עמיחי מאירוביץ
- 10 מקומה של הכירורגיה בעידן האימונותרפיה**
פרופ' זיו גיל
- 11 רפואה מותאמת אישית**
ד"ר רענן ברגר
- 12 התפתחות המחקר הקליני אל מול אתגרי הזמן**
ד"ר רות גבע



איריס אהרוני

מנהלת יחידת אונקולוגיה, MSD ישראל

בחדש אוגוסט האחרון דירג כתב העת Fortune את חברת MSD במקום השני ברשימת החברות שמשנות את העולם ("Change the World List"). הישג זה הוא מקור גאווה לכולנו והוא משקף את המאמצים הרבים שמשקיעה MSD בפיתוח ובקידום מחקרים בתחומי טיפול מגוונים. בתחום האונקולוגיה, מנהלת כיום MSD יותר מ-800 מחקרים קליניים ברחבי העולם. בקרב חברות פארמה בינלאומיות מבוססות מחקר ופיתוח הפועלות בישראל, MSD מובילה בהיקף ההשקעות במחקרים קליניים, וממשיכה להיות פורצת דרך, חדשנית ומובילה בעולם האימונו-אונקולוגיה.

MSD בוחנת שילובים של תרופות חדשניות תוך כדי שיתוף פעולה עם חברות פארמה אחרות, עם מרכזי מחקר ופיתוח ועם חברות טכנולוגיה וביוטק. הישגיה של MSD בישראל מתאפשרים הודות לשיתוף פעולה יומיומי עם הרופאים האונקולוגים, הפתולוגים, הכירורגים, עם צוותים רפואיים למיניהם, ועם הגורמים האחראיים לבריאות הציבור, שחולקים איתנו את החזון של MSD – מציאת תרופות וטיפולים מאריכי חיים. גישה חדשנית ופורצת דרך זו מעניקה לישראל מעמד של מדינה חלוצה בתחום הבריאות, והיא נמנית עם המדינות הראשונות, ובהן ארצות הברית, המנגישות טיפולים חדשניים לחולים אונקולוגים. ישראל היא הראשונה להנגיש את קיטורודה לטיפול במלנומה, את בדיקת ה-PD-L1, ואת הטיפול בחולים בעלי ביטוי גבוה של הסמן MSI בהתוויות שונות ובתחומי טיפול נוספים. גישה אמיצה וחדשנית זו מעניקה תקווה לחולים ולמטפלים במחלת הסרטן. השנה, יחד עם פרסום הגיליון השני של מגזין האימונותרפיה, אנו נרגשים להציג בפניכם את התערוכה "The Art of Besting Cancer". התערוכה, שגובשה יחד עם רופאים וחוקרים, פותחת חלון "מקצועי-אמנותי" המאפשר להתרשם ממורכבות העבודה הייחודית של הצוות הרפואי בתחום האונקולוגיה. המיצגים מפגישים את האמת האובייקטיבית, את רגשות המטפל והמטופל ואת התהליך הנפשי שעובר על שניהם במסע של המאבק במחלת הסרטן. המסע חושף את ההתמודדות הרגשית והמעשית שמתלווה לתפקיד המיוחד שלכם.

מיצגים נבחרים מהתערוכה מוצגים בכנס המשותף של EACR-AACR-ISCR, שנערך בחסות האגודה למלחמה בסרטן ומתקיים בירושלים. לתערוכה המלאה הכוללת את המסע השלם, אני מזמינה אתכם להיכנס לאתר: bestingcancer.msdl.co.il

אני מאחלת לכולנו המשך מאמץ משותף ומוצלח.

איריס אהרוני

כיצד תיראה האונקולוגיה המודרנית בעוד עשור

פרופ' יעקב שכטר



מנהל מכון אלה למלבאום לאימונו-אונקולוגיה
מרכז הסרטן, המרכז הרפואי שיבא, תל השומר

כשאנחנו מנסים לחזות תהליכים מערכתיים, אנחנו נזקקים לכלי ניתוח המבוססים על הידוע, ומנסים לעשות אקסטרפולציה של התהליכים בכלים לוגיים ידועים. החיסרון בחיזוי כזה הוא שיש תהליכים וטכנולוגיות שאינם משמשים עדיין את ליבת העשייה הרלבנטית, ויש קושי לראות ולהבין תהליכים המתרחשים מעבר לאופק. כדי להתגבר על שתי הבעיות הללו אנחנו נזקקים גם לדמיון וליצירתיות.

במאמר זה אנסה לבנות את תמונת העולם האונקולוגי, כפי שאני ועמיתי ב"מכון אלה למלבאום" צופים שתיראה בעוד עשר שנים. אדון בתהליכי העבודה העיקריים הכרוכים בשינוי חשיבה אסטרטגי. מטבע הדברים לא אוכל לדון כאן בכלל התהליכים.

1. האבחון ההיסטופתלוגי – נושא זה יעבור שינוי עמוק והתשובה ההיסטופתלוגית בעתיד תיראה שונה מזו שאנו מכירים היום. ההתייחסות לאיבר המטרה שממנו התפתחה הממאירות (לדוגמה: Adenocarcinoma of the stomach) תהיה פחותה, ולעומת זאת יובאו בחשבון נתונים ביולוגיים וגנטיים שיהיו רלבנטיים בעיקר לבניית תוכנית טיפול ייחודית לחולה/לגידול הנדון: הנתונים יכללו מידע על מוטציות בנות טיפול תרופתי (כגון BRAF), על פרמטרים אימונולוגיים (כגון PD-L1, TMB) ועל פרמטרים מטבוליים. הטכנולוגיה של ביופסיה נוזלית (liquid biopsy) תיהפך לסטנדרטית וייתכן שתייתר את הצורך בביופסיה כירורגית של הגידול.

2. הפלטפורמה הבסיסית לטיפול בסרטן תהיה מבוססת על טיפול מותאם לחולה/לגידול, והוא יכלול בעיקר שתי טכנולוגיות: טיפול ביולוגי וטיפול אימונולוגי. לטכנולוגיות הטיפול הוותיקות כמו רדיותרפיה/כימותרפיה יהיה תפקיד שולי שיהווה תוספת לפלטפורמה הבסיסית דלעיל.

מכון אלה למלבאום נמצא בחזית הפיתוח של הכלים האימונותרפיים החדשים.

3. כיוון מעניין חדש שאני רואה הוא היפוך התהליך של "טיפול מותאם אישית". יהיו לנו כלים להתאים את החולה לטיפול, וזאת על-ידי שינוי הסביבה המטבולית של החולה או שינוי הסביבה האימונולוגית. תחום חדש פורץ דרך

המהווה דוגמה לגישה זו הוא המיקרוביום. נתאים את הסביבה האימונולוגית של החולה לטיפול האימונולוגי על-ידי "השתלת צואה". השתלה כזו עשויה להפוך את החולה מעמיד לאימונותרפיה למגיב לאימונותרפיה. קיימים גם כלים העשויים לשנות את המטבוליזם של החולה כך שיתאים לטיפול מסוים.

4. בעתיד, המטרה בטיפול אונקולוגי תהיה לרפא את החולה מהממאירות הגרורתית או לפחות להשיג תגובה עמידה/ממושכת (durable response).

5. אמצעי הדירוג של הגידול הסרטני (ה-Staging) יהיו מדויקים ויהיו מכוונים לפיזור גרורתי מיקרוסקופי, וזאת על-ידי שכלול הטכנולוגיה של זיהוי התאים הסרטניים (circulating tumor cells) – יפחת השימוש בהדמיות, כגון נטגן, ויגדל השימוש בביוולוגיה מולקולרית.

6. הטיפול בחולה האונקולוגי בעוד עשור יורכב משימוש בטכנולוגיות מגוונות כגון שילוב טיפול אימונולוגי/ביולוגי, ואפילו בשילוב תוספת כימותרפיה והקרנות.

בשנים הבאות יגלו המדענים מוטציות חשובות נוספות בגידולים הממאירים השונים (Driver mutation), ויגלו גם מטרות חדשות במערכת החיסון שיהיו מטרות לתרופות חדשות. כבר עתה מתקיימים ניסויים קליניים במטרות חדשות של מערכת החיסון, כגון LAG-3, ואני סבור שזו רק ההתחלה בנושא זה.

7. הטיפול התאי (cell therapy) נמצא לדעתי בפתחה של התפוצצות טכנולוגיות. המחקר המדעי משקיע מאמצים כבירים למצוא מטרות מתאימות בממאירויות שונות, ולפתח כנגדם תאי CAR-T שיכולת ה"הרג" שלהם תהיה מדהימה. גם טיפול תאי ב-T-Cells שעוברים שינוי גנטי במעבדה בהתאם למבנה האנטיגני הייחודי לגידול, יהיה כלי טיפולי אפקטיבי במסגרת הכלים האימונותרפיים.

מכון אלה למלבאום נמצא בחזית הפיתוח של הכלים התאיים לטיפול בסרטן. הטיפול בחולה האונקולוגי בטכנולוגיות החדשניות יוקדם, כך שטיפולים ביולוגיים ואימונולוגיים ישמשו לטיפול אדג'וונטי וניאו-אדג'וונטי.

אני מעריך שהשימוש בטכנולוגיות המודרניות בשלבים ראשוניים של הטיפול האונקולוגי, דהיינו ניאו-אדג'וונט, ייתר בחלק מהמקרים את הטיפול הכירורגי בחולים. שינויים קונספטואליים אלה הם כאן ועכשיו.

בנושא זה חייבים להזכיר גם את נושא "המניעה", כגון הימנעות מעישון, ואולם נושא זה אינו מעניינו של מאמר זה. 8. מכיוון שהטיפולים החדשים יהיו מותאמים לחולה, אני צופה שהרעילות שלהם תהיה קטנה מזו שאנו רואים היום, וכי חלק גדול מהטיפולים יינתן בקהילה. זהו כיוון שלדעתי חייב להילקח בחשבון כשבאים לתכנן את מבנה שירותי הבריאות בעשור הבא. גם מערכת החינוך הרפואי ובתי הספר לרפואה יעמדו בפני האתגר של שינוי נרחב במבנה הלימודים באופן שיכין את הרופאים הצעירים לשינויים שציינתי לעיל.

ניסיתי לצייר במאמר זה את תמונת העולם העתידי של החולה והרופא האונקולוגיים. אין לי ספק שהמציאות אף תעלה על הדמיון ותהיה חיובית יותר ואופטימית יותר.



ביומרקרים לאימונותרפיה בסרטן

פרופ' אלי פיקרסקי

המחלקה לאימונולוגיה וחקר הסרטן והמחלקה לפתולוגיה,
בית הספר לרפואה של האוניברסיטה העברית והדסה



הראשון שהציע כי יש קשר בין מערכת החיסון לסרטן הוא רודולף וירכהוף, אבי הפתולוגיה המודרנית, שזיהה לראשונה תסנינים דלקתיים בגידולים ממאירים. וירכהוף הציע כי גידולים מתפתחים על רקע תהליך דלקתי כרוני מקדים ברקמה¹. מאוחר יותר הקיש פול ארליך מהעובדה שמערכת החיסון דוחה שתלים זרים, כי למערכת החיסון תפקיד בזיהוי של גידולים ובסילוקם. ואכן, בגידולים שונים נוכחות של תאים מסוימים של מערכת החיסון בינות לתאי הגידול או סמוך להם יכולה להיות קשורה לפרוגנוזה טובה או רעה². ממצאים סותרים אלה הובילו לזיכרון ארוך שנים בדבר תפקידה של מערכת החיסון בהתפתחות סרטן.

בשנים האחרונות אנו עדים להתחלה של התבהרות התמונה המורכבת בעקבות ייחוס תפקידים מסוימים (בין פרו ובין אנטי-גידוליים) לתאים מסוימים, לעיתים אף בשלבים ספציפיים של הגידול. וכאילו כדי להוסיף בלבול לתמונה המורכבת, אותו תא יכול לרכוש פנוטיפים שונים שעשויים להוביל לתוצאות שונות ואף הפוכות מבחינת השפעתו על הגידול הסרטני. **הבנת יחסי הגומלין המורכבים בין התאים השונים של מערכת החיסון לתאים השונים שבגידול, היא הבסיס לפיתוח תרופות אימונו-אונקולוגיות, והיא גם הבסיס לפיתוח ביומרקרים לניבוי תגובה לטיפול ויישומם במסגרת הטיפול הקליני.**

ביומרקרים הולכים ותופסים מקום מרכזי בטיפול בחולי סרטן בכלל ובבחירת טיפול אימונו-אונקולוגי בפרט. אנו מכירים ביומרקרים המנבאים סיכון לחלות וכן מסייעים בזיהוי מוקדם, באבחנה וסיווג, בקביעת פרוגנוזה, בקביעת תגובה לטיפול, בקביעת סיכוי לחזרת מחלה, במעקב אחר הצלחת טיפול ובמעקב אחר חזרת מחלה. הקשר בין אונקולוגים לפתולוגים לאורך שנים נסב סביב אבחון וסיווג, והצריך אינטראקציה מתמשכת ביניהם כדי לאפשר טיפול מיטבי בחולים. השימוש בביומרקרים פרדיקטיביים (המנבאים סיכוי לתגובה לטיפול ספציפי) הופך את הקשר הזה להדוק יותר, משפיע יותר ונדרש יותר.

ביומרקר הוא פרמטר מדיד שמהווה אינדיקציה לתופעה רפואית כלשהי³. חשוב להבדיל בין ביומרקר פרוגנוסטי, שכפי ששמו מעיד עליו מנבא את הפרוגנוזה, לבין ביומרקר פרדיקטיבי המנבא את הסיכוי להגיב לטיפול כלשהו. כמובן שיש ביומרקרים שהם גם פרוגנוסטיים וגם פרדיקטיביים (כגון ביטוי קולטנים לאסטרופן בגידולים בשד). באופן ספציפי לבדיקות בפתולוגיה, חשוב שהאונקולוג המקבל את התשובה יבחין בין השניים – הדרישות המעבדתיות, הקליניות והרגולטוריות בביומרקרים פרדיקטיביים מחמירות יותר בשל הצורך בתשובה כמותית והסיכוי הגבוה יותר להשפעה של פרמטרים מעבדתיים על התוצאה הסופית.

עד כה דווח בספרות על יותר מ-100,000 ביומרקרים, אך רק בודדים נכנסו לשגרית הטיפול הקליני⁴. עובדה זו מצביעה על כך ששדה המחקר בביומרקרים נמצא בחיתוליו. יתרה מכך, כדי שביומרקר ייכנס לשגרית הטיפול, עליו להיות זמין, אמין, הדייר וזול. הניסיון מלמד שהביומרקרים שנשארים בשטח הם ביומרקרים שהבסיס הביולוגי לקשר שלהם לתוצאה ידוע. בתחום האימונותרפיה מוכרים כמה ביומרקרים עיקריים.

הראשון שבהם הוא ההיסטולוגיה – אנו מחלקים את הגידולים היום ל"גידולים חמים" ו"גידולים קרים". הגידולים החמים הם גידולים שיש בהם מספר גדול של תאי מערכת החיסון. רמת הביטוי של המולקולות המדכאות את מערכת החיסון באמצעות תאי הגידול (לדוגמה PD-L1), הנמדדת באמצעות צביעה אימונוהיסטוכימית, היא דוגמה לביומרקר שבו הבסיס הביולוגי לתגובה ברור מאליו. גם עומס המוטציות בגידול ואי-יציבות של מיקרוסטליטים

כתוצאה מפגם ביכולת התיקון של ה-DNA בתאי הגידול הנבדקים בגנום של הגידול, מנבאים תגובה לטיפולם אימונו-אונקולוגיים^{5,6}.

בשנים האחרונות נבדקים ביומרקרים רבים במכונים לפתולוגיה לטובת האונקולוגים, אך הדבר כרוך בכמה קשיים. לעיתים קרובות אנחנו מודדים משתנה רציף, אך התשובה נחתכת בין חיובי לשלילי. זהו כמובן מצב מתסכל הכרוך באופן אינהרנטי ביכולת ניבוי לא מיטבית, בעיקר במקרים הקרובים לנקודת החיתוך. קביעת נקודת החיתוך קריטית כמובן, ואנחנו לא מכירים עדיין את הדרך המושלמת לקבוע נקודות כאלה. התסכול הנובע ממצב זה רב:

יש חפיפה בין קבוצות החולים השונות המעיבה על החלטות הטיפול הנובעות מקביעת הביומרק.

כמו כן, במחלות הסרטן השונות שבהן רוב הביומרקרים מבוססים על בדיקות ברקמה, **הרקמה היא גורם מגביל**. ניהול השימוש ברקמה צריך להיעשות בצורה מושכלת על ידי צוות רב-תחומי כדי למצות את מרב הפוטנציאל הגלום בדגימה. במצב המיטבי כל מכון אונקולוגי יעבוד בשותפות עם המכון לפתולוגיה באותו בית חולים. קושי נוסף בשימוש בביומרקרים קשור **בעלויות שלהם ובתהליכי הרגולציה והרישום**. במצבים שבהם אנחנו מחפשים תופעה נדירה יחסית באוכלוסייה, מבחינת מערכת הבריאות עלות הבדיקה של אוכלוסיית המטרה עשויה להיות יקרה יותר מאשר הטיפול בחולה המסוים.

הרפואה מתקדמת כל העת, ולכן בעתיד יהיו ביומרקרים טובים יותר. לאן פנינו מועדות? דומה שהביומרקר החשוב ביותר בתחום הסרטן הוא עדיין אנליזה של חתך היסטולוגי צבוע בהמטוקסילין ואאוזין, בהתאם לשיטות שפותחו בימיו של וירכהוף.

הכוח של ביומרקר זה קשור למרכזיות של הקשר בין מבנה לתפקיד (רעיון Structure Function Relationship) בתהליכים ביולוגיים, שנכון הן בהומאוסטזיס והן במצבי מחלה. אמנם הטכנולוגיה נותרה כמעט בעינה במשך למעלה מ-150 שנה, אך הפענוח שלה הולך ומשתפר. עם זאת, לא די בשיפור היכולת לנתח חתכים היסטולוגיים. העלייה האקספוננציאלית הצפויה במספר התרופות הזמינות לחולי סרטן, תופעות הלוואי הכרוכות בנטילתן והעלות הגבוהה שלהן, מחייבות שיפור ביכולת לפתח ביומרקרים, להטמיע אותם במערכת הבריאות, ולדייק יותר ביכולת הניבוי.

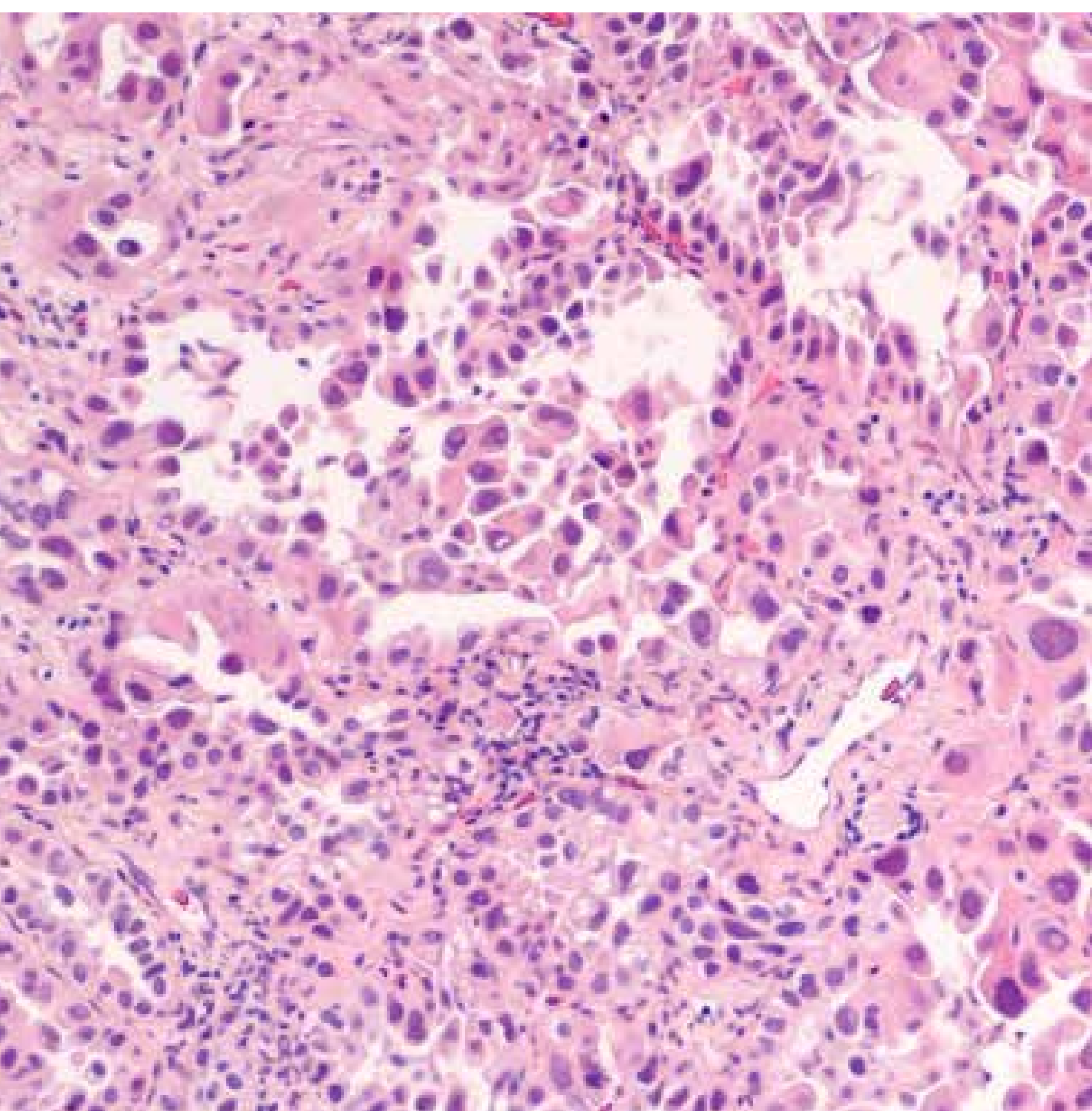
הכיוונים המבטיחים שעומדים לפתחנו הם ביומרקרים מורכבים המבוססים על בדיקה של כמה פרמטרים ולא של פרמטר בודד. צפוי שביומרקרים כאלה יהיו רגישים פחות לטעות שמקורה בגודל דגימת הרקמה ההולך וקטן. אנו חוזים בהופעת ביומרקרים "סיסטמיים" שאפשר לקבוע על סמך בדיקת דם. בתחום של אימונו-אונקולוגיה אנו צופים להכיר ביומרקרים הקשורים למערכת החיסון של החולה – כאלה שיאפשרו לזהות אם יש חולים שבאופן אינהרנטי יכולים להגיב בצורה שונה לטיפולים אימונו-אונקולוגיים שונים. כיוון שאפאתני אף יותר הוא ביומרקרים העושים שימוש בבדיקות *in vivo*, ונשאלת השאלה אם נוכל בעתיד להזריק לחולה גלאי שיחוש את התגובה החיסונית (או את התגובה של הגידול) וייתן לנו בזמן אמת נתונים על התגובה לטיפול, ואם נוכל לעשות זאת עבור כמה תרופות יחדיו.

הידע המתעצם בפרמקולוגיה, באימונולוגיה ובביולוגיה של הסרטן מפיה תקווה שנוכל בקרוב לטפל מהר יותר, טוב יותר ובעלות נמוכה יותר בחולים שלנו, ולהגיע לתוצאות טובות יותר. כדי להשיג מטרה זו, עלינו כרופאים

חוקרים להבין את המרכזיות של ביומרקרים בטיפול בחולי סרטן, ולקדם את המחקר בתחום זה.

References:

1. Balkwill F. et al. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 357, 539–545, (2001). This paper revisits Virchow's legacy and highlights the connections between inflammation and cancer.
2. Mantovani A. et al. Cancer-related inflammation. *Nature* 454(7203): 436–44, (2008).
3. <http://www.nap.edu/catalog/11892.html>
4. Poste G. Bring on the biomarkers. *Nature* 469(7329):156–7, (2011).
5. Topalian SL et al. Mechanism-driven biomarkers to guide immune check blockade in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 16(5):275–87, (2016).
6. Gibney GT et al. Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy. *Lancet Oncol.*17(12):e542–e551, (2016)





טיפול באמצעות מערכת החיסון וריפוי לסרטן גרורותי- האור בקצה המנהרה?

בית החולים
האוניברסיטאי
הדסה עין כרם

ד"ר יונתן כהן
מומחה באונקולוגיה רפואית,
מכון שרת לאונקולוגיה

פרופ' מיכל לוטם
ראש המרכז למלנומה ואימונותרפיה
של הסרטן, מכון שרת לאונקולוגיה

ד"ר מרדכי אבנר
מכון שרת לאונקולוגיה

פרופ' תמר פרץ
מנהלת המכון האונקולוגי ע"ש שרת
ומנהלת המרכז למחלות שד ממאירות

בעשרים השנים האחרונות חלה התקדמות משמעותית בטיפול בסרטן גרורתי. כניסתם של טיפולים מכווני מטרות והתרחבותה של האימונותרפיה חוללו שינוי מהותי בהאטת התקדמות המחלה (progression free survival, PFS) ואף בהארכת תוחלת החיים של המטופלים (overall survival, OS). אולם למרות ההתקדמות שחלה בתחום, עדיין מהססים להשתמש במונח "ריפוי" בעת שמגדירים עם המטופל את אופק הטיפול ואת הפרוגנוזה, עם כל ההשלכות הנפשיות, הפסיכולוגיות והסוציאליות שכרוכות בסוגיית הריפוי ותוחלת החיים.

כיצד להגדיר ריפוי?

הגדרה קלינית של ריפוי מתבססת על תגובה מלאה וארוכת טווח לטיפול כפי שנמדדת בשיטות הדמיות, בשילוב עם סמני גידול בגידולים שבהם הם מהווים פרמטר למעקב. אולם הגדרה זו מעוררת שאלות מהותיות. האם החיפוש אחר "תגובה מלאה" לטיפול, הגדרה המוכרת לנו היטב מהמעקב אחר חולים המטופלים בכימוותרפיה, נכון גם לגבי טיפולים אימונותרפיים, בהם ההגדרות והקריטריונים לתגובה שונים? מהו משך התגובה הנדרש על מנת להניח ריפוי?

הגדרת ריפוי אינה תלויה רק בסוג הגידול, אלא גם בטיפול אותו קיבל החולה. רוב הטיפולים האונקולוגיים המקובלים – ובכללם הקרנות, כימוותרפיה וטיפולים מכווני מטרות – פועלים באופן ישיר על הגידול, בעוד הטיפול האימונותרפיה משפיע על הגידול באמצעות הפעלה של מערכת החיסון. כתוצאה מכך, השפעת האימונותרפיה עשויה להימשך גם לאחר תקופת הטיפול הפעיל, כיוון שמערכת החיסון מפתחת מנגנוני זיכרון ותגובה ממושכת. נקודה חשובה זו מבדלת אימונותרפיה מטיפולים מכווני מטרות מולקולריים שבהם, ככלל, הפסקת טיפול תגרו לא פעם חזרה מיידי של המחלה. לדוגמה, בטיפול באימטיניב בחולי CML שהגיבו תגובה מולקולרית מלאה, הסיכוי לחזרת המחלה כעבור שנה הינו 60% [1]. לעומת זאת, בקרב חולים שהגיבו תגובה מלאה לטיפול במעכבי נקודות בקרה, ניתן להפסיק את הטיפול בצורה בטוחה [2]. נראה שההשפעה ארוכת הטווח של האימונותרפיה נובעת מ"תכנות מחדש" של מערכת החיסון. מנגנונים כגון תאי זיכרון והתפשטות אפיטופיים מאפשרים הפעלה של מערכת החיסון נגד הגידול גם כאשר התרופה כבר אינה ניתנת [3]. בכך נעוץ ההסבר לאופייה הייחודי של התגובה והסיכוי לריפוי בחולים שקיבלו טיפול אימונתרפי.

המהפכה בתחום המלנומה הממארת

רוב החולים בסרטן גרורתי אינם נכללים בקבוצה של מצבים בני-ריפוי. מלנומה גרורתית הייתה אחת הדוגמאות הקיצוניות לכך. זוהי מחלה עמידה לכימוותרפיה ולטיפול קרינתי, עם זמן הישרדות חציוני של פחות משנה בעידן שקדם לטיפולים החיסוניים או מכווני המטרות [4].

תמונה זו השתנתה מיסודה עם פרסומם של מחקרים שהדגימו הארכה בתוחלת החיים של חולים במלנומה שטופלו בחוסם CTLA-4, איפילימומאב [5-7]. אנליזה משולבת של מעקבים ארוכי טווח אחר החולים שהשתתפו

במחקרים השונים הראתה הישרדות חצינית של 11.4 חודשים, אולם קבוצת חולים קטנה הראתה תגובה ארוכת טווח לטיפול, עם שיעור הישרדות ל-3 שנים של 22% [7].

במחקרים אלו נצפתה תופעה המכונה "אפקט הזנב" או "השטחת עקומת ההישרדות". בקבוצת המטופלים ששרדו לטווח ארוך תחת טיפול אימונתרפי, "זנב" עקומת ההישרדות, - חלה ירידה משמעותית בהיארעות של מקרי מוות נוספים כתוצאה מהמחלה, ולמעשה עקומת ההישרדות "התיישרה". דפוס זה, שחזר על עצמו גם במחקרים שבחנו את יעילותם של חסמי PD-1, עשוי להעיד על פוטנציאל ריפוי, או לכל הפחות להצביע על תועלת מהטיפול שאינה משתקפת באופן מלא בפרמטרים המקובלים למעקב, כמו חציון הישרדות או שיעור הישרדות לאחר מספר שנים בודדות [8].

בשלב הבא החלו להצטבר ראיות ליעילות גבוהה עוד יותר של טיפול בתרופות מקבוצת חוסמי PD-1. התרופה פמברוליזומאב הדגימה יעילות במחקר הפאזה הראשונה KEYNOTE-001 [9] הפאזה השנייה KEYNOTE-002 [10], ואף בהשוואה ישירה לאיפילימומאב במחקר הפאזה השלישית KEYNOTE-006 [14]. כמו כן, נרשמו תוצאות מרשימות לטיפול בתרופה ניבולומאב כמונותרפיה במחקר CheckMate 066 בהשוואה לכימותרפיה דקרביזין [11] וכן כמונותרפיה או בשילוב עם איפילימומאב, בהשוואה לאיפילימומאב בלבד במחקר CheckMate 067 [12]. תוצאות מעודדות ממעקב ארוך טווח הוצגו לאחרונה בכנס האיגוד האמריקאי לאונקולוגיה קלינית (ASCO). במעקב של חמש שנים אחר חולי מלנומה שטופלו בפמברוליזומאב במסגרת המחקר KEYNOTE-001, שיעור ההישרדות לאחר חמש שנים היה 34% בקרב כלל החולים ו-41% בקרב חולים שטופלו בפמברוליזומאב כקו טיפול ראשון. חציון ההישרדות היה 23.8 חודשים בקרב כלל החולים ו-38.6 חודשים בקרב חולים שטופלו בפמברוליזומאב כקו טיפול ראשון [13].

קריטריונים להישרדות ארוכת טווח ויישומם במחקרים בתחום המלנומה

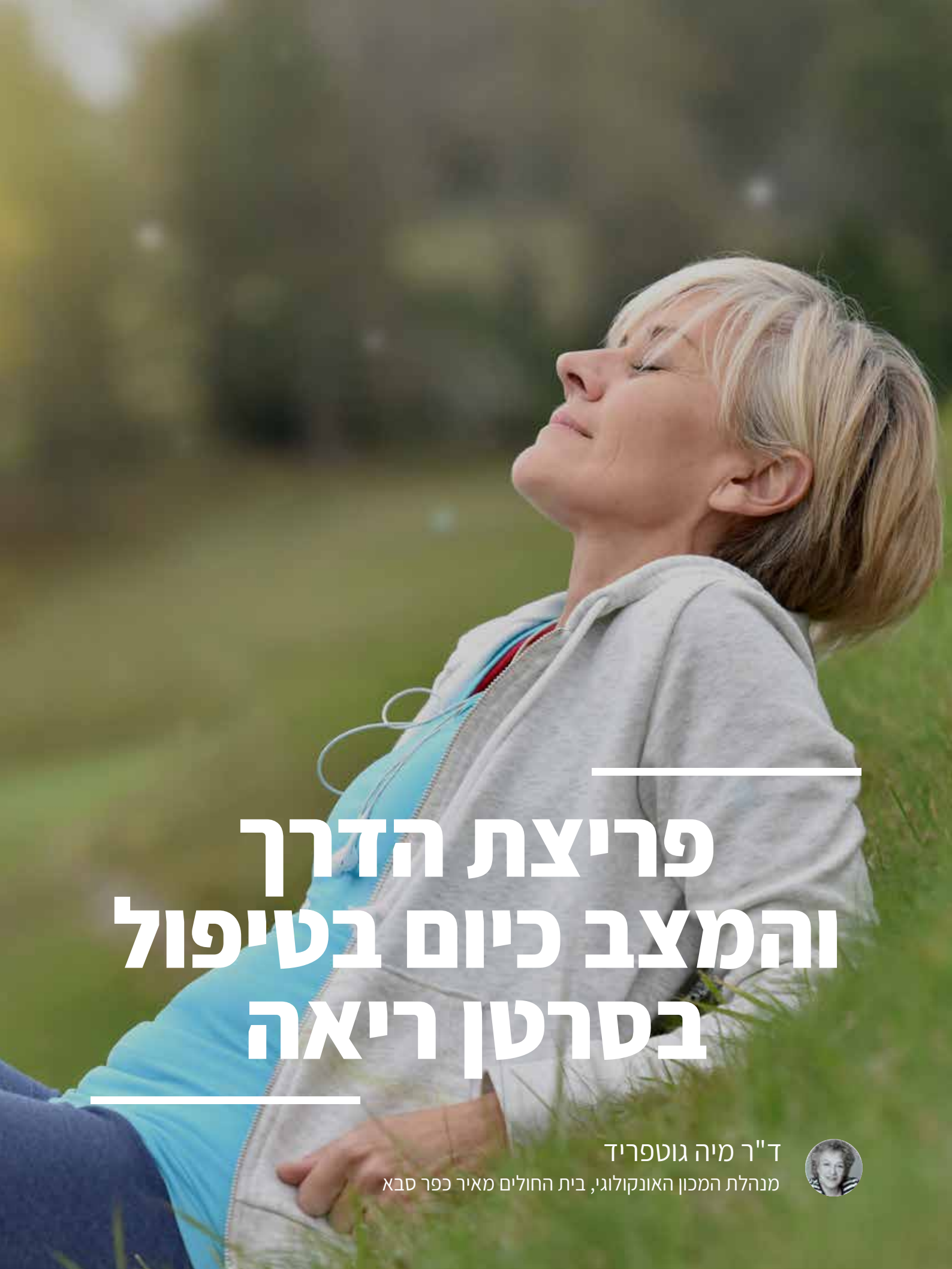
השאלה המתבקשת היא האם השיפור שתואר בתוחלת החיים של החולים ו"אפקט הזנב" פירושו רק עיכוב נוסף, ולו גם מרשים, של הבלתי נמנע, או שמדובר בתופעה חדשה של ריפוי אמיתי של מחלה גרורתית? בעוד ההגדרה לריפוי עדיין מעורפלת, האיגוד האמריקאי לאונקולוגיה קלינית (ASCO) והאגודה האירופית לאונקולוגיה רפואית (ESMO) קבעו קריטריונים להגדרת יתרון הישרדותי ארוך טווח במחקרים קליניים, במטרה להעניק עדיפות מיוחדת לאישור טיפולים העונים על קריטריונים אלו [15,16]. הגדרות היתרון עפ"י הקריטריונים הללו הן יחסיות בהשוואה לתרופה מתחרה, אינן מהוות הגדרה מוחלטת לריפוי מלא, אולם בעצם קיומן ניתן לראות את ההבנה והחשיבות המיוחדת לשינוי שחוללו הטיפולים האימונותרפיים בהבנת התועלת הקלינית האפשרית בטיפול בסרטן.

לסיכום, נראה כי יידרש מעקב ארוך שנים עד שניתן יהיה לדבר בוודאות על ריפוי במלנומה גרורתית, אולם המעקבים שנערכו לפרק זמן של עד חמש שנים במחקרים הראשונים לאישור הטיפולים במעכבי PD-1, מראים שיעורי הישרדות של 30%-40% מהחולים. בקרב חולים שהגיבו לטיפול, ובפרט בקרב אלו שהשלימו תוכנית

טיפול מלאה של שנתיים, הסיכוי לחזרת המחלה קטן עוד יותר. "אפקט הזנב" ניתן לכימות באמצעות קריטריונים שמוכיחים תועלת ארוכת טווח מהטיפולים האימונוטרפיים במלנומה. אם נוסף תוצאות אלו לרושם הקליני המתקבל מהצטברות של מקרים רבים בקליניקה המטופלים בחוסמי PD-1 שבהם נראית תגובה מלאה וארוכת טווח, הרי שיתכן ואנו צופים בראשיתו של ריפוי מלנומה גרורתית. תצפיות אלו הופכות את האתגר העומד לפתחנו לגדול עוד יותר. רק חלק מהחולים מגיבים לטיפול באימונוטרפיה, וקבוצה קטנה עוד יותר מתוכם זוכה לתגובה מלאה. לאור הסיכוי לריפוי, אנו שואפים להגדיל את שיעור התגובה לטיפול באופן מרבי. אתגר נוסף הינו השגת תגובות דומות גם בגידולים נוספים המטופלים באימונוטרפיה. המחקרים במלנומה גרורתית הינם בעלי טווח המעקב הארוך ביותר, אולם בקרוב יצטברו נתונים גם ממחקרים שנערכו בהתוויות אחרות. אנו מקווים שהיכולת להשיג תגובה ארוכת טווח ואף ריפוי בחלק מהחולים במלנומה גרורתית היא סנונית ראשונה המבשרת השגת תגובות כאלו גם בקבוצות נוספות של חולים במלנומה ובמחלות ממאירות גרורותיות אחרות.

References:

1. Mahon FX, Réa D, Guilhot J et al. "Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial.", *Lancet Oncol.* 2010 Nov;11(11):1029-35.
2. Robert C, Ribas A, Hamid O et al. "Durable Complete Response After Discontinuation of Pembrolizumab in Patients with Metastatic Melanoma." *J Clin Oncol.* 2018 Jun 10;36(17):1668-1674.
3. Gulley JL, Madan RA1, Pachynski R. "Role of Antigen Spread and Distinctive Characteristics of Immunotherapy in Cancer Treatment", *J Natl Cancer Inst.* 2017 Apr 1;109(4).
4. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ et al. "Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification.", *J Clin Oncol.* 2009 Dec 20;27(36):6199-206.
5. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. "Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma.", *N Engl J Med.* 2010 Aug 19;363(8):711-23.
6. Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al, "Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma." *N Engl J Med.* 2011 Jun 30;364(26):2517-26.
7. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C et al. "Pooled Analysis of Long-Term Survival Data from Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma." *J Clin Oncol.* 2015 Jun 10;33(17):1889-94.
8. Ribas A, Hersey P, Middleton MR et al. "New challenges in endpoints for drug development in advanced melanoma.", *Clin Cancer Res.* 2012 Jan 15;18(2):336-41.
9. Hamid O, Robert C, Daud A et al. "Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma.", *N Engl J Med.* 2013 Jul 11;369(2):134-44.
10. Ribas A, Puzanov I, Dummer R et al. "Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial.", *Lancet Oncol.* 2015 Aug;16(8):908-18.
11. Robert C, Long GV & Brady B. "Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation.", *N Engl J Med.* 2015 Jan 22;372(4):320-30.
12. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. "Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma.", *N Engl J Med.* 2017 Oct 5;377(14):1345-1356.
13. Hamid O, Robert C, Daud A et al. "5-year survival outcomes in patients (pts) with advanced melanoma treated with pembrolizumab (pembro) in KEYNOTE-001." [abstract], presented in ASCO annual meeting, June 2018, Chicago, USA.
14. Long GV, Schachter J, Ribas A et al. "4-year survival and outcomes after cessation of pembrolizumab (pembro) after 2-years in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naive advanced melanoma in KEYNOTE-006." [abstract], presented in ASCO annual meeting, June 2018, Chicago, USA.
15. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS et al. "Updating the American Society of Clinical Oncology Value Framework: Revisions and Reflections in Response to Comments Received.", *J Clin Oncol.* 2016 Aug 20;34(24):2925-34.
16. Cherny NI, Dafni U & Bogaerts J. "ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1.", *Ann Oncol.* 2017 Oct 1;28(10):2340-2366.



פריצת הדרך והמצב כיום בטיפול בסרטן ריאה

ד"ר מיה גוטפריד
מנהלת המכון האונקולוגי, בית החולים מאיר כפר סבא



אם יש מחלה שלא חלה ב-20 השנים האחרונות נסיגה שלה, הרי זו מחלת הסרטן. עם השנים חלה עלייה בשיעורי הסרטן, אך גם גדלה החשיפה של המטופלים למידע, ואמצעי האבחנה הלכו והשתפרו. לא מדובר במחלה חדשה, אבל בהחלט ניתן לקבוע כי שינויים שחלו בעת המודרנית אחראיים להתפשטותה המואצת. סרטן הריאה הוא הגורם הראשון לתמותה מסרטן בעולם המערבי. שיעור התמותה הגבוה נובע מהעובדה שסרטן הריאה מתגלה על פי רוב בשלבים המתקדמים של המחלה, שלבים IIB ו-IV, ולכן סיכויי ההישרדות לחמש שנים הם נמוכים.

בישראל מתגלים מדי שנה כ-2,000 מקרים חדשים של סרטן הריאה. סרטן זה מהווה כ-20% ממקרי התמותה מסרטן בישראל [1,2].

למרות העלייה במודעות לסכנות הטמונות בעישון והירידה בשיעור המעשנים בעולם במערבי וגם בישראל, עישון עדיין מהווה גורם הסיכון המהותי להתפתחות סרטן ריאה. עם זאת, מתחילת המאה ה-21, נצפית עלייה של כ-15% בשכיחות סרטן הריאה בקרב חולים שמעולם לא עישנו, והוא שכיח יותר בקרב נשים מאשר בקרב גברים. דבר זה נובע ממספר פקטורים, ובהם שימוש בהורמונים, השפעה גנטית וחשיפה לשינויים סביבתיים ולשינויים בתזונה [3].

בחמש השנים האחרונות אנו עדים לפריצת דרך משמעותית בתחום האימונותרפיה. באופן פיזיולוגי, למערכת החיסון תפקיד משמעותי במלחמה נגד תאים סרטניים. מטרת הטיפול האימוני היא לאפשר למערכת החיסון לבצע את הפעילות האנטי-סרטנית באמצעות שפעול המערכת או באמצעות הסרת העיכוב עליה. הטיפול האימוני הוא בשורה לחולי סרטן בשלב מתקדם ולמעשה שינה את הפרדיגמה הטיפולית במספר לא מבוטל של סוגי סרטן. בטיפולים האימוניים נמצאו שיעורי תגובה גבוהים בקרב חולים מתאימים, והם מאופיינים במשכי תגובה ארוכים יותר מאלו שנמצאו בטיפולים החלופיים. כלומר, לחולה שהגיב לאימונותרפיה יש סיכוי להגיב לאורך זמן, אף שמדובר בממאירות מתקדמת [4].

אימונותרפיה – פמברוליזומאב כמונותרפיה בקו ראשון לטיפול בסרטן ריאה גרורתית:

מחקרים שונים מראים שכ-30% מחולי ה-NSCLC בשלב מתקדם ביטוי החלבון PD-L1 אצלם גבוה מ-50% מתאי הגידול ($PD-L1 \geq 50\%$).

מחקר ה-KEYNOTE-024, הוא מחקר פאזה שלישית, שבו השוו בין טיפול בפמברוליזומאב (Pembrolizumab), טיפול אימונותרפי) לבין הטיפול הסטנדרטי בקרב חולי NSCLC בשלב מתקדם אשר מבטאים $PD-L1 \geq 50\%$ ולא מבטאים מוטציות מסוג EGFR ו-ALK. במחקר השתתפו 305 חולים ממרכזים שונים ברחבי העולם, כולל מרכזים מישראל, ונמצא בו כי לפמברוליזומאב יתרון בשיעור התגובה הכולל (ORR): 44.8% בקבוצת הפמברוליזומאב לעומת 27.8% בקבוצת הכימיה (לפי RECIST v1.1), ואצל 6 חולים נצפתה הפוגה מלאה. זמן טיפול ארוך יותר – חציון הישרדות ללא התקדמות מחלה (mPFS) עמד על 10.3 חודשים בקבוצת הפמברוליזומאב לעומת

6 חודשים בטיפול כימי ($HR=0.5$; 95% CI, 0.37-0.68; $p<0.001$). לפמברוליזומאב זמן הישרדות כוללת ארוך באופן משמעותי סטטיסטית בהשוואה לטיפול הכימי הסטנדרטי, למרות האפקט הפוטנציאלי של ה-crossover (בזמן ניתוח האנליזה 55% מהחולים בקבוצת הכימיה התחילו לקבל פמברוליזומאב) [5]. עדכון תוצאות המחקר בסוף 2017, הראה כי במעקב של 25 חודשים, חציון השרידות של חולים שטופלו בפמברוליזומאב עמדה על 30 חודשים, לעומת 14.2 חודשים בלבד בטיפול בכימותרפיה. לאחר 24 חודשים, 51.5% מהחולים בקבוצת הפמברוליזומאב היו עדיין בחיים, לעומת 34.5% מהחולים בקבוצת הטיפולים הכימיים. השיפור ההישרדותי היו משמעותי סטטיסטית – $HR=0.63$, **כלומר, הסיכון לתמותה בקרב מטופלים בטיפול זה נמוך ב- 37% [6]**.

נוסף על כך, שכיחות תופעות הלוואי בטיפול זה נמוכה יותר (תופעות לוואי מדרגות 3–5 נצפו בשכיחות גבוהה פי 2 בקרב חולים בקבוצה שטופלה בכימותרפיה בהשוואה לקבוצה שקיבלה פמברוליזומאב), וזאת למרות זמן חשיפה ארוך יותר (פי 2) לפמברוליזומאב לעומת הכימיה [6].

תופעות הלוואי הכלליות השכיחות ביותר בטיפול בפמברוליזומאב הן עייפות, גרד, ירידה בתיאבון ופריחה. הטיפול האימוני מתאפיין בקיומן של תופעות לוואי מתווכות חיסונית בגלל מנגנון הפעולה של התרופות, אשר מסירות את העיכוב או מעוררות את מערכת החיסון. התופעות האימוניות כוללות: היפרתירואידיזם, היפותירואידיזם (בדרגה 1-2), פנומוניטיס, קוליטיס, הפטיטיס, נפריטיס וכשל של הכליות ותגובה מקומית לעירוי. יש לציין שבמחקרים הקליניים רוב תופעות הלוואי האימוניות היו הפיכות וניתנות לטיפול ושליטה, בעזרת קורטיקוסטרואידים [7].

תוצאות אלו של מחקר KEYNOTE-024, הובילו לכך שה-FDA אישר לראשונה תרופה אימונותרפית לטיפול בקו ראשון בסרטן ריאה NSCLC גרורתי, וכיום זהו סטנדרט הטיפול לחולים (שביטוי החלבון PD-L1 אצלם גבוה מ-50% מתאי הגידול) בקו הטיפול הראשון.

לאחרונה פורסמה אנליזה למחקר זה בכתב העת המדעי LANCET, ובה נערכה השוואה בין איכות החיים של מטופלים בטיפול כימי סטנדרטי לאיכות החיים של מטופלים בפמברוליזומאב. המחקר הראה שיפור בכלל מדדי איכות החיים באלו שטופלו בפמברוליזומאב בהשוואה לאלו אשר טופלו בטיפול הכימי. כך, שבנוסף ליתרון ביעילות הטיפול ובהארכת החיים, לפמברוליזומאב יתרון משמעותי גם בהיבט של איכות החיים ופרופיל הבטיחות בהשוואה לטיפולים הכימיים אשר היו מקובלים עד כה באוכלוסייה זו [8].

כמובן, מטרת העל של הטיפולים השונים היא למנוע במידת האפשר מוות ולאפשר חיים ארוכים באיכות חיים טובה, ההישרדות הכוללת היא מדד מקובל לבחינת יעילות הטיפול האימוני. השרידות לחמש שנים בקרב חולי סרטן ריאה מסוג NSCLC גרורתי (שלב IV) עומדת כיום על כ-1%, אך הטיפולים החדשים מביאים עימם בשורה מאד משמעותית עבור החולים המתאימים [9].

בכנס ASCO האחרון, הוצג מעקב של ארבע שנים במסגרת מחקר ה-KEYNOTE-001 אחרי חולי סרטן ריאה גרורתי מסוג NSCLC שקיבלו פמברוליזומאב כקו טיפול ראשון (101 חולים) או שקיבלו פמברוליזומאב כקו טיפול שני ומעלה (449 חולים). התוצאות מראות כי טיפול בפמברוליזומאב הוביל לשרידות ארוכת טווח הן בקרב חולים שטופלו בקו ראשון והן בקווי טיפול מתקדמים. בקרב החולים שנמצא אצלם ביטוי גבוה של PD-L1 (מעל ל-50%) הודגם שיעור שרידות לארבע שנים של 48.1% בחולים שטופלו בפמברוליזומאב בקו טיפול ראשון ושל 24.8% חולים שטופלו בפמברוליזומאב בקווי טיפול מתקדם[10].

בקרב החולים שנראתה אצלם תגובה לטיפול, התגובה הייתה ממושכת. כמו כן לא נמצאה עדות לתופעות לוואי מצטברות או מאוחרות לטיפול בפמברוליזומאב.

כלומר, בטיפול בפמברוליזומאב כמונותרפיה – כמחצית מחולי ה- NSCLC בקו טיפול ראשון וכרבע בקווי טיפול מתקדמים, אשר הגידול שלהם מבטא PD-L1 מעל ל- 50%, יכולים להשיג הישרדות ארוכת טווח.

עד כה, מעקב זה הוא המעקב הארוך ביותר לבחינת יעילות ובטיחות הטיפול בפמברוליזומאב בחולי סרטן ריאה גרורתי מסוג NSCLC.

גם ממחקרים אחרונים אלו עולה כי מבחינת משך השרידות, פמברוליזומאב ממשיכה להראות יתרון הישרדותי על פני הכימיה בטיפול בקו ראשון בחולי סרטן ריאה NSCLC גרורתי שהגידול שלהם מבטא $PD-L1 \geq 50\%$.

References:

1. World Health Organization – GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide 2012
2. 2013–1980 הרישום הלאומי לסרטן בישראל, טבלת היארעות סרטן ריאה
3. Amanda G Dean et al. Understanding Lung Cancer: Presentation, Screening, and Treatment Advances. JNP; Volume 14, Issue 4, April 2018
4. Garon EB et al. Pembrolizumab for The Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015; 372:2018-2028.
5. Martin Reck et al. KEYNOTE-024: Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer, N Engl J Med 2016; ESMO 2016.
6. Julie R Brahmer et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab vs. Platinum –based chemotherapy for advanced NSCLC with PD-L1 TPS $\geq 50\%$, presented at World Conference on Lung Cancer (WCLC), Japan; Abstract OA 17.06
7. KEYTRUDA PI; approved by the Ministry of Health in June 2018
8. Julie R Brahmer et al., Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial, Lancet Oncol. 2017
9. American Cancer Society, January 2017
10. Felipe E et al. 4- Year Overall Survival for Patients With Advanced NSCLC Treated With Pembrolizumab: Results From KEYNOTE-001, presented at (ASCO) Annual Meeting, Chicago; Abstract 9030



סרטן הריאה - פרופיל, חזון והתפתחות

פרופ' ניר פלד

מנהל המערך האונקולוגי, מרכז לגסי הריטג' לאונקולוגיה
ומכון ע"ש ד"ר לארי נורטון בסורוקה, אונ' בן גוריון, באר שבע



סרטן הריאה הוא הקטלני מבין כלל מחלות הסרטן וגורם לכשליש ממקרי התמותה מסרטן בישראל. סרטן הריאה הוא השני בשכיחותו בגברים ובנשים (אחרי סרטן הפרוסטטה והשד), אך גורם לתמותה בשיעור דומה לזו הנגרמת מסרטן שד, מעי גס ופרוסטטה גם יחד. מדי שנה מאובחנים בישראל כ-2,000 חולי סרטן ריאה חדשים וכ-1,600 נפטרים ממנה. עישון גורם לכ-85% ממקרי סרטן הריאה, ולפיכך עלינו כחברה מוטלת החובה למקד את המאבק למיגור העישון מקהילתנו.

עד לפני שנים אחדות, סך המאובחנים בסרטן הריאה היה זהה לסך הנפטרים מידי שנה, אך לאחרונה חלה מהפיכה בתחום זה בכמה רבדים אשר נותנים אותותיהם בימים אלו. ראשית, אבחון מוקדם באמצעות CT נמוך עוצמה לאוכלוסית הסיכון (מעשנים פעילים או בעברם שעישנו מעל 30 שנות חפיסה וגילם 55-74) [1], מומלץ היום על ידי כלל האיגודים המקצועיים, והוא מפחית התמותה המרכזי בקרב אוכלוסיית הסיכון, שכן רוב המאובחנים בתכנית זו מאובחנים בשלב מוקדם המאפשר טיפול מקומי (כירורגי/קרינתי) בעל סיכויי ריפוי מרביים. יישום המלצות הסקר (האבחון המוקדם) עשוי להציל מאות בני אדם מידי שנה. כמו כן פיתוחים מבית היוצר "כחול לבן" המשלבים שימוש בסמנים שונים ובטכנולוגיית האף האלקטרוני לאבחון [VOCs] breath volatile organic compounds (signature), יכולים לסייע לאפיון המחלה ולניטור לאורך שנות המעקב תחת הטיפול, התפתחות עמידות ותגובה מחודשת [2,3].

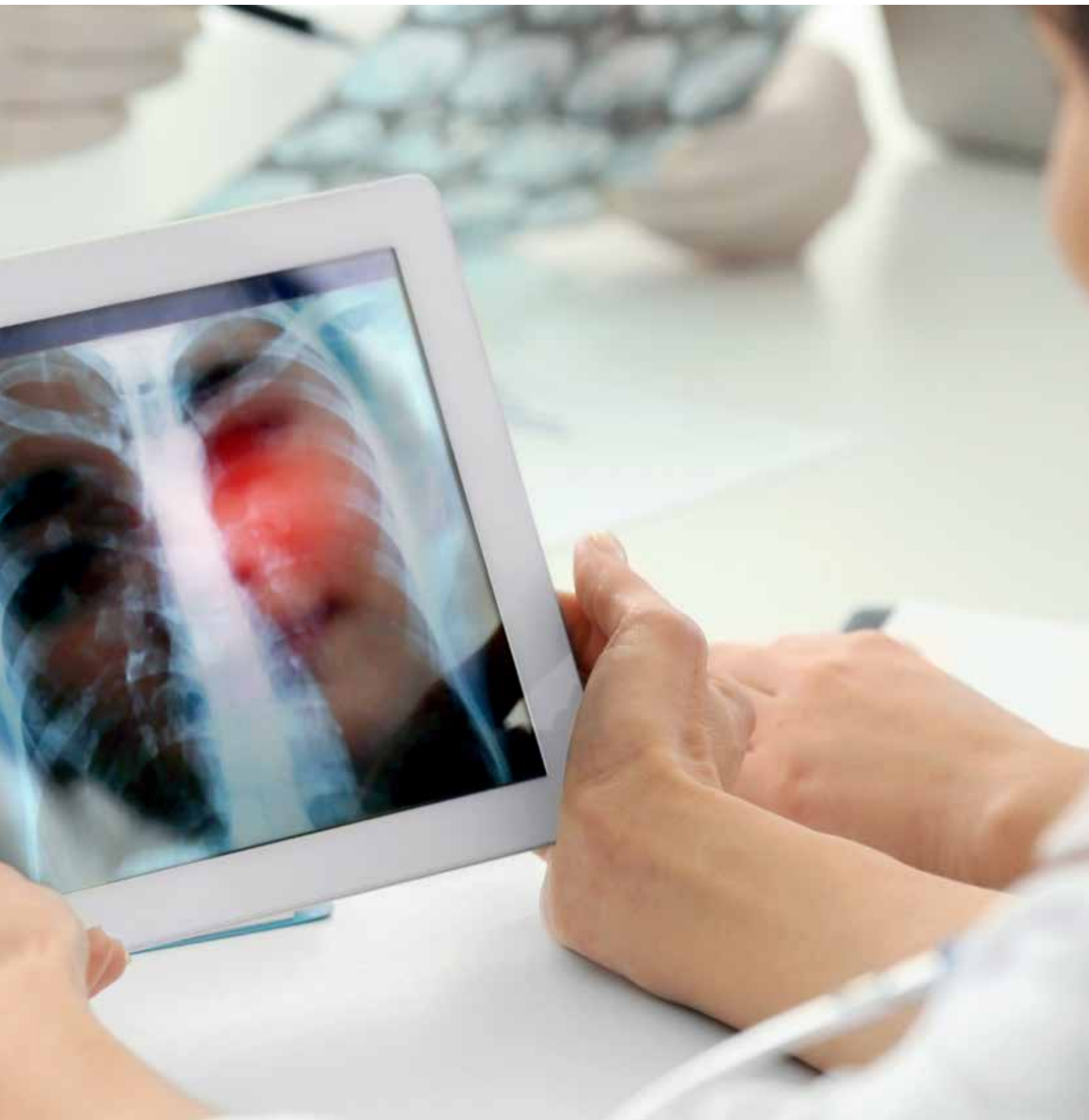
בתחום האפיון המולקולרי, ברור היום כי אין המדובר במחלה אחת, כי אם באוסף של מחלות שונות המתאגדות באיבר אחד. היכולת לפלח את תתי-הסוגים הרבים של המחלה, מאפשרת להתאים טיפול אישי המעלה את סיכויי התגובה ולהאריך חיים הודות לטיפול יעיל יותר ופחות רעיל. בתחום זה טיפולים מוכוונים מטרה זמינים בישראל במסגרת סל הבריאות ומאפשרים חציון שרידות זהה לזה המקובל היום בעולם המערבי, קרי הכפלה של פי 3-8 בחציון השרידות הממוצע בקרב חולים אלו. עם זאת, שיעור החולים המאופיינים בפרופיל מולקולרי שיש לו טיפול ספציפי מותאם הוא נמוך, ובמרבית המקרים מתפתחת עמידות לטיפול [4].

גיוס מערכת החיסון לטובת מיגור המחלה באמצעות תרופות אימונותרפיות הוא החידוש המשמעותי של השנים האחרונות. גיוס מערכת החיסון זהו כלי יעיל לטיפול בעזרת תרופה בודדת (מונותרפיה), במיוחד במקרים שבהם הגידול מבטא חלבון מיסוך בשם PD-L1 [5], או בשילוב עם כימותרפיה בכלל החולים הסובלים מסרטן ריאה גרורתי מסוג תאים לא גדולים והיסטולוגיה לא קשקשית [6,7]. מכלל המחקרים המצטברים בימים אלו עולה כי כימותרפיה בולמת את המחלה הסוערת, בזמן שהעצמת מערכת החיסון מאפשרת קרב עומק בין מערכת החיסון לבין תאי הגידול. קרב זה יכול להסתיים לעיתים בהכרעת המחלה, קרי בריפוי, על אף קיומה של מחלה גרורתית.

הצלחת טיפולי מטרה, כמו גם טיפולים להעצמת מערכת החיסון, חושפים אותנו לאתגר המחר. הצורך עולה במעקבים אונקולוגיים, צורך עולה ברפואה תומכת וצורך עולה בשירותים תומכים. בעידן זה חלים שינויים רבים וניכרת עשייה רבה הן בתחום המחקרים הקליניים והן בתחום ניהול החולה והתאמת טיפול מותאם אישית. עידן זה בו חלים שינויים דרמטיים במשך השרידות של המטופלים ובאיכות חייהם, אנו מתמקדים באיתור מנהיגי העתיד אשר ישכילו לראות את הנולד ולמצוא את כל עולמם בזכות הייחודית של הענקה בעת מזור.

References:

1. Shlomi, D., et al., Screening for lung cancer: time for large-scale screening by chest computed tomography. *Eur Respir J*, 2014. 44(1): p. 217-38.
2. Nardi-Agmon, I., et al., Exhaled Breath Analysis for Monitoring Response to Treatment in Advanced Lung Cancer. *J Thorac Oncol*, 2016.
3. Peled, N. and M. Ilouze, Screening for Lung Cancer: What Comes Next? *J Clin Oncol*, 2015. 33(33): p. 3847-8.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guide- lines in Oncology (NCCN Guidelines): non-small cell lung cancer. Version 8.2015. NCCN website. nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Accessed August 7, 2017.
5. Reck, M., et al., Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2016. 375(19): p. 1823-1833.
6. Gandhi, L., et al., Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, 2018. 378(22): p. 2078-2092.
7. Socinski M.A., et al., Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*, 2018. 378 (24): p.2288-2301







הטיפול החיסוני בסרטן שלפוחית שתן גרורתית

פרופ' אבישי סלע
מנהל המכון האונקולוגי, מרכז רפואי שמיר, אסף-הרופא, צריפין



ב-40 השנים האחרונות היה הטיפול בסרטן שלפוחית שתן גרורתי מושתת על טיפול כימי בלבד. במשך השנים נלמדו העקרונות הבאים:

1. טיפול בתשלובת תרופות עדיף על פני טיפול בתרופה בודדת;
2. תשלובות המבוססות על התרופה cisplatin הן היעילות ביותר והן כוללות MTX/vinblastine/gemcitabine/cisplatin (M-VAC) ו-adriamycin/cisplatin (M-VAC) במינון גבוה;
3. הוגדרו חולים שאינם יכולים לקבל cisplatin, כגון חולים הלוקים בתפקוד לבבי או כלייתי ירוד, בהפרעה עצבית דרגה שנייה או במצב תפקודי-שלב 2, לפי WHO (World Health Organization).

טיפול הפלטינום ניתן בקו הטיפול הראשון. שיעור התגובה בטיפול זה היה כ-50%-60%, חציון ההישרדות הכוללת היה כ-14-16 חודשים, ולא נרשמה כמעט הישרדות כוללת בטווח של 5 שנים¹.

יעילות התרופות לאחר כישלון קו הטיפול הראשון הייתה מאוד מוגבלת. התרופה היחידה שנרשמה רק באירופה, בעקבות מחקר פאזה III הייתה vinflunine, שהביאה לתוספת הישרדות כוללת של 2.6 חודשים. על סמך מחקרי פאזה II נכללות התרופות docetaxel, paclitaxel או pemetrexed בקווים המנחים של NCCN (5.2018) (קטגוריה A2 לטיפול בחולים עם מחלה חוזרת או עמידה לפלטינום)¹⁹ עם שיעור תגובה של כ-9% וחציון הישרדות כוללת של 5-7 חודשים. מצב זה יצר צורך מיוחד לטיפול במחלה כזאת.

משנת 2016 אישרו רשויות הבריאות העולמיות 5 תרופות חיסוניות שונות – מעכבי PD-1 ו-PD-L1 – לטיפול בקו השני בסרטן שלפוחית מתקדם. התרופות החיסוניות שאושרו על-ידי ה-FDA בעקבות ממצאי המחקרים בנושא זה מפורטות בלוח 1.

טבלה 1: תרופות חיסוניות שאושרו ע"י ה-FDA לטיפול בקו שני בסרטן שלפוחית שתן גרורתי

	Atezolizumab ^{3,13}	Nivolumab ⁴	Pembrolizumab ⁵	Avelumab ⁶	Durvalumab ⁷
Phase	Phase II single arm ³ Phase III randomized ¹³	Phase II single arm	Phase III randomized	Phase Ib	Phase I/II
No. of patients	310 ³ , 467 ¹³	265	270	249	191
Dosing	1200 mg q3w	3 mg/kg q3w	200 mg q3w	10 mg/kg q2w	10 mg/kg q2w
ORR	15% ³ ; 13% ¹³	19.6%	21.1%	16.1%	17.8%
mOS	7.9 ³ /8.6 ¹³ months	8.7 months	10.3 months	7.7 months	18.2 months
mPFS	2.1 months	2.0 months	2.1 months	1.5 months	1.5 months

בכל המחקרים ניסו החוקרים למצוא סמנים (ביומרקרים) היכולים לנבא את פעילות התרופות החיסוניות. הם התמקדו בביטוי של PD-L1 בתאים הגידוליים ובתאי מערכת החיסון. בוצעו בדיקות נוגדנים בשיטות שונות ובמרכיבים שונים של התגובה החיסונית. כמעט בכל השיטות, כשליש מהחולים נמצאו חיוביים לסמן המולקולרי, אך יעילותו של הסמן לצורכי חיזוי תגובה

בקו השני של סרטן שלפוחית השתן מוטלת בספק.

מבין המחקרים השונים ראוי לעמוד על שני הניסויים הקליניים במחקר פאזה III.

מחקר KEYNOTE-045

5

מחקר זה השווה טיפול ב-pembrolizumab בין חולים שמחלתם הוחמרה לאחר 2-1 קווי טיפול המבוססים על platinum לבין קבוצת ביקורת שכללה טיפול באחת מ-3 התרופות האלה: paclitaxel, docetaxel, vinflunine. היעד הראשי היה לבחון מהו משך ההישרדות הכוללת (Overall Survival – OS) ומהו משך ההישרדות בלא התקדמות מחלה (Progression Free Survival – PFS). במחקר השתתפו 542 חולים, והממצאים שעלו ממנו הראו צמצום בתמותה של 30% ותוחלת חיים של 10.3 חודשים בקרב החולים בקבוצת המחקר שנטלו pembrolizumab, לעומת 7.3 חודשים בקבוצת הביקורת¹². שיעור התגובה לתרופה היה 21%, בהם 9.3% עם רמיסיה מלאה, לעומת 11.0% שיעור תגובה בקבוצת הביקורת, בהם 2.9% עם רמיסיה מלאה. משך התגובה נע בין 1.6 חודשים ויותר עד 30 חודשים ויותר, והחציון טרם הושג, לעומת 4.4 חודשים בלבד בקבוצת הביקורת⁵. הסמן שנבחן, PD-L1 (Combined Positive Score – CPS), לא הצליח לנבא את יעילות הטיפול בצורה טובה, כיוון שגם החולים שהוגדרו כשליליים לביומרקר הציגו תגובות בשיעור דומה ושמרו על יתרון משמעותי בהישרדות לעומת זרוע הכימיה.

מחקר IMvigor211¹³

מחקר זה בדק את יעילות התרופה atezolizumab לעומת אותן 3 תרופות ששימשו בקבוצת הביקורת במחקר הקודם. היעד הראשי היה לבחון את ההישרדות הכוללת. המחקר תוכנן כהיררכי: נדרש יתרון בתוחלת חיים באותם חולים שביטאו את הסמן החיסוני, ואם הוא הושג, נבדקו יעדים שניוניים כשיעור תגובה לטיפול ומשך השליטה במחלה. במחקר זה לא נמצא הבדל בהישרדות הכוללת בין קבוצת המחקר בעלת הביטוי הגבוה ביותר של PD-L1 (IC2/3) – נצפה חציון הישרדות כוללת של 11.1 חודשים שטופלו ב-atezolizumab לעומת 10.6 חודשים שטופלו בכימותרפיה,

[HR = 0.87 (95% CI 0.63-1.21)]

היעד הראשי של המחקר לא הושג והיות שתוכנן כהיררכי, לא התאפשרו השוואות סטטיסטיות פורמליות נוספות. עבור

כלל המטופלים במחקר (Intent To Treat – ITT) חציון ההישרדות עמד על 8.6 חודשים בקבוצת המחקר שטופלה

ב-atezolizumab, לעומת 8.0 חודשים בקבוצת הביקורת, HR = 0.85 (95% CI 0.73-0.99).

)

סיכום המחקרים השונים בקו השני מראה ששיעור התגובה הוא 13%-21%, וההישרדות הכוללת היא 8-18 חודשים^{2-5,13}.

יתרון משמעותי בהישרדות הכוללת לעומת שימוש בתרופות כימיות בקו השני הודגם רק עבור pembrolizumab. קרוב לוודאי שאין מקום לשימוש בביטוי של PD-L1 לבחירת החולים המתאימים לטיפול בקו השני. חציון שיעור השליטה במחלה (PFS) הוא כ-2-3.3 חודשים, דבר המדגיש שאין להשתמש במדד זה כמנבא את יעילות הטיפול. רעילות הטיפולים לא חרגה מהמפורסם על תרופות אלו במחלות אחרות, ולכן לא הרחבתי בעניין זה. מכל מקום, נראה שפרופיל הרעילות בהן קל יותר מאשר בטיפול הכימי.

ההצלחה של התרופות הללו בקו השני הביאה להתמקדות בקו הטיפולי הראשון. החולים שאינם מתאימים לטיפול כימי ב-cisplatin הם קבוצה שזקוקה למענה מיידי. ההישרדות הכוללת של חולים אלו היא כ-9 חודשים^{14,15}. בהתוויה זאת אושרו

בארצות הברית ובאירופה שתי תרופות על סמך מידע שהתקבל ממחקרי פאזה II: pembrolizumab ו-atezolizumab. שני המחקרים הדגימו שיעורי תגובה דומים עבור כלל המטופלים בכל אחד מהמחקרים (ראו לוח 2).

לוח 2: שיעורי התגובה של טיפול חיסוני בקו ראשון בחולי סרטן דרכי שתן גרורתי שאינם מתאימים לטיפול ב-cisplatin

KEYNOTE-052	IMvigor210	
	IMvigor210 Atezolizumab ¹⁶	KEYNOTE-052 Pembrolizumab ¹⁷
Overall response rate	24%	29%
Complete response	8%	8%
Partial response	16%	21%

עוד עלה מן המחקרים כי חציון ההישרדות הכוללת היה 11.5 חודשים לחולים שטופלו ב-pembrolizumab ו-16.3 חודשים לאלו שטופלו ב-atezolizumab. במחקר שבו החולים טופלו ב-pembrolizumab נמצא ביטוי גבוה של הסמן והוא הראה העשרה בתגובה עם ORR של 47.6%, וכן שיפור בהישרדות – 18.5 חודשים¹⁷. לעומת זאת, ביטוי נמוך של PDL-1 התבטא בשיעור תגובה של 21.1% וחציון הישרדות של 10 חודשים.

בעקבות נתונים ראשוניים שנתקבלו במחקרי קו ראשון (פאזה III) המתנהלים עתה, התוויית הקו הראשון של שתי תרופות אלה עודכנה על ידי EMA ו-FDA והם הגדירו את הרמה המינימלית של PD-L1 הדרושה למתן התרופה במטופלים שאינם יכולים לקבל cisplatin¹⁸. פירוט ההחלטות המדויק עבור כל תכשיר מופיע באתרי הרשויות.

הגישה הטיפולית העתידית הנחקרת עתה עם התרופות הללו מבוססת על כמה מישורים:

1. שילוב של תרופות – טיפולים כימיים ביחד עם תרופות חיסוניות וכן שילוב של תרופות חיסוניות שונות.
2. מתן טיפול חיסוני אחזקתי לאחר השגת מָרָב התגובה בטיפול הכימי וזאת כדי להפחית את הסיכויים לחזרת המחלה.
3. אפיון מולקולרי שיאפשר בחירה נכונה יותר של החולים המתאימים לטיפול אימונותרפי.
4. מעבר לטיפול בשלבי מחלה מוקדמים יותר, טרם היווצרות מצב של מחלה מתקדמת וגרורתית.

References:

1. Sella A, et al. The therapy of metastatic bladder cancer. Lerner SP, Schoenberg M, Sternberg C (Eds): Textbook of Bladder Cancer. London: T&F-Informa, 2005.
2. Patel MR, et al. Lancet Oncol 2018 Jan;19(1):51-64.
3. Rosenberg JE et al. Lancet 2016;387:1909-1920.
4. Sharma P et al. Lancet Oncol 2017;18:312-322.
5. Bellmunt J et al. N Engl J Med 2017;376:1015-1026.
6. Apolo AB et al. ESMO 2017. Abst 856P.
7. Powles T et al. JAMA Oncol. 2017 Sep 14;3(9):e172411
8. Rosenberg JE et al. Lancet 2016;387:1909-1920.
9. Sharma P et al. J Clin Oncol 2016;34(suppl.):Abstract 4501.
10. Powles C et al. J Clin Oncol 2016;34:3119-3125.
11. Apolo AB et al. J Clin Oncol 2016;34(suppl.):Abstract 4514.
12. Fradet Y, et al. J Clin Oncol 2018;36(suppl.):Abstract 4521.
13. Powels T et al. EAS 2017.
14. De Santis MD et al. J Clin Oncol 2011;330:191-199.
15. Sella A, Kovel S. Int Braz J Urol 2012;1:49-56.
16. Balar AV, et al. J Clin Oncol 36, 2018(suppl.):Abstract 4523.
17. Vuky J, et al. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl.): Abstract 4524.
18. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm608075.htm>.
19. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2018/05/WC500249798.pdf





אימונותרפיה בגידולי מערכת העיכול – מחזון למציאות

ד"ר אילה הוברט

מנהלת המרכז לגידולים במערכת העיכול, מכון שרת, בית חולים הדסה עין כרם



בשנים האחרונות זיהינו את היעילות המרשימה של האימונותרפיה בטיפול במלנומה, ובהמשך בהדרגה בגידולים רבים נוספים. בשנה האחרונה בעיקר החלו להצטבר עדויות מעודדות שלפיהן גם בגידולי מערכת העיכול יש מקום לאימונותרפיה.

סרטן קיבה גרורתי הוא גידול שכיח וקשה לטיפול וחציון השרידות לאחר האבחון עומד על כ-11 חודשים. בקווי טיפול מתקדמים כשלו ניסיונות למצוא טיפול יעיל פרט לכימוותרפיה. במחקר הבינלאומי KEYNOTE-059, מחקר פאזה II, בתווית פתוחה, גויסו חולי סרטן קיבה או חיבור וושט- קיבה (GEJ) עם מחלה גרורתית בקווי טיפול מתקדמים. חולים גויסו לטיפול בפמברוליזומאב לאחר מיצוי של שני קווי טיפול לפחות. 50% מהם קיבלו למעלה משני קווי טיפול קודמים. שיעור התגובה לטיפול בפמברוליזומאב היה 11.6% ומשך חציון התגובה היה מרשים ועמד על 8.4 חודשים.

בניסיון לייעל את הטיפול נבדק הביומרקר PD-L1 כמנבא תגובה. החולים חולקו לכאלו שהייתה אצלם צביעה חיובית ל-PD-L1 בגידול או בתאים האינפלמטוריים בסביבת הגידול (Combined positive score) ולכאלו שהייתה אצלם בגידול צביעה שלילית ללא ביטוי PD-L1. שיעור התגובה בקרב החולים שהייתה אצלם צביעה חיובית ל-PD-L1 עמד על 15.5% לעומת 6.4% בקרב המטופלים שהצביעה אצלם הייתה שלילית, ומשך חציון התגובה היה 16.3 חודשים לעומת 6.9 בהתאמה. כאשר בחנו את החולים בקו טיפול שלישי שנמצאו אצלם גידולים המבטאים PD-L1, שיעור התגובה עלה ל-22.7%¹.

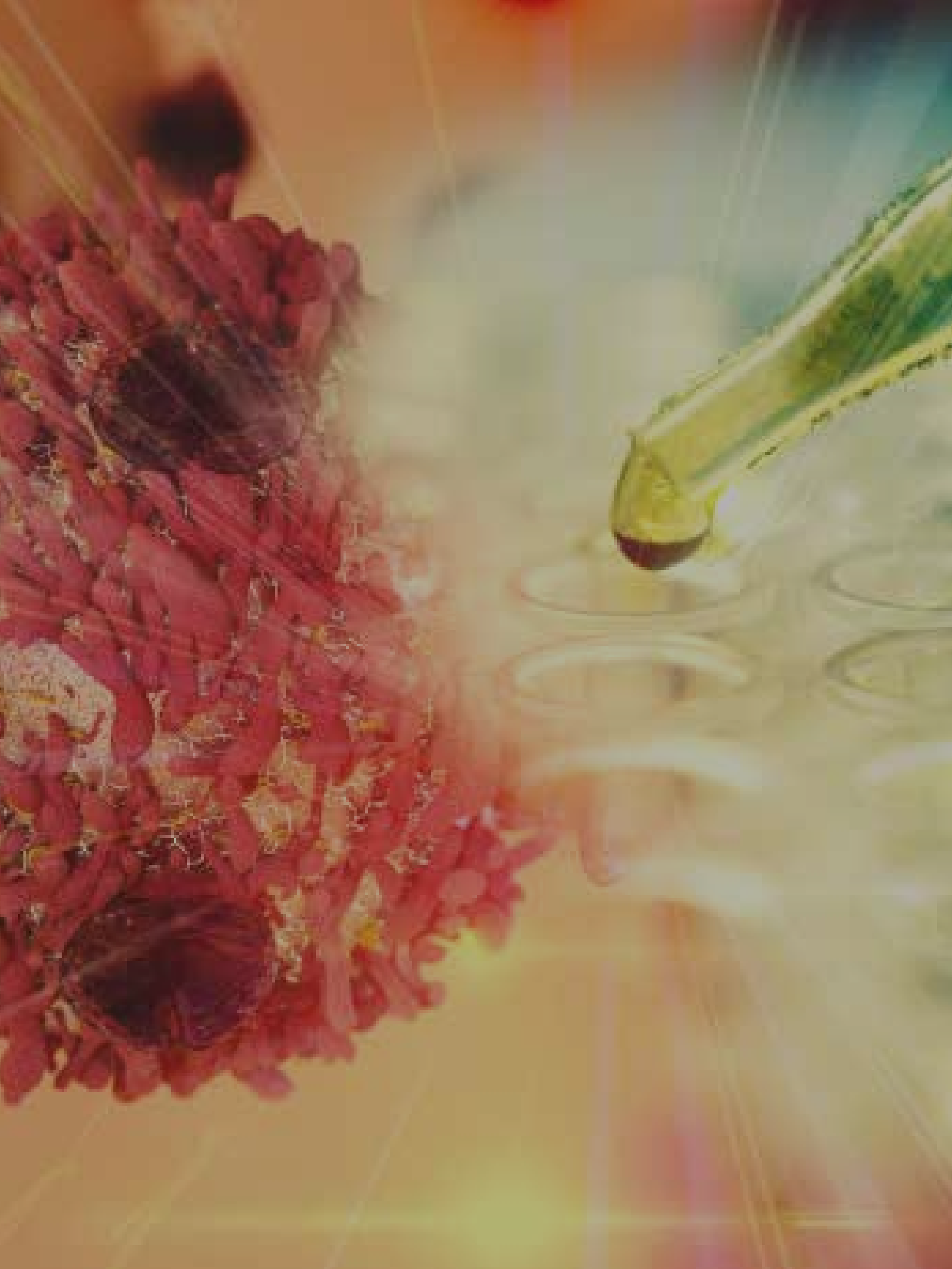
נראה כי יש תת-קבוצה ברורה בקרב חולי סרטן הקיבה הגרורתי המפיקה תועלת רבה מחשיפה לאימונותרפיה. אחת הדרכים לזהות חולים אלו היא חיפוש ביומרקרים נוספים, פרט ל-PD-L1. עומס מוטציות הוא ביומרקר שיכול לסייע לנו בטיפול בסרטן קיבה, שכן עומס מוטציות גבוה בגידול מוביל ליצירת נאואנטיגנים, מה שמעלה את הסיכוי שהללו יזוהו על ידי מערכת החיסון. במחקר שהתפרסם לאחרונה נבדקו 295 דגימות של סרטן קיבה. ב-34% מהגידולים נמצא עומס מוטציות גבוה יחסית. חלקם, כצפוי, היו גידולים שהם MSI-High אך לא כולם. עומס מוטציות גבוה בקרב חולי סרטן הקיבה יכול להיווצר על ידי גורמים שונים, בהם ליקוי במערכת ה- (MMR) Mismatch Repair, ליקוי במנגנון תיקון הנזק ל-DNA שמתרחש במנגנון השחלוף ההומולוגי (Homologous recombination repair deficiency) ועישון. המשמעות של מידע זה היא כי חלק ניכר מגידולי הקיבה עשויים להגיב לטיפול באימונותרפיה².

מאפיין מולקולרי נוסף שיכול לנבא תגובה לטיפול הוא צביעה חיובית ל-EBV (Epstein Barr Virus). גידולים אלו מגיבים בנסיגות חלקיות והתגובה שלהם ממושכת. גידולים שבהם נמצאה צביעה חיובית ל-EBV מאופיינים בהסננה לימפוציטרית עשירה בגידול ולעיתים קרובות נמצאת בהם הגברה גנומית של כרומוזום 9 באזור המכיל את הגנים המקודדים ל-PD-L1 ול-PD-L2. ביומרקר חשוב אשר נמצא בשימוש כיום לבחינת היעילות של פמברוליזומאב בטיפול בסרטן קיבה גרורתי הוא MSI-H/MMR deficiency. הביטוי של ביומרקר זה בגידולים סולידיים גרורתיים היה בסיס לאישור ייחודי של ה-FDA ל-Tumor agnostic indication בכלל הגידולים הסולידיים הגרורתיים³.

מחקרים קליניים בוחנים היום את היעילות ואת הבטיחות של מעכבי PD-1/PD-L1 בקווים מוקדמים בסרטן הקיבה כמונותרפיה או בשילוב עם כימותרפיה או עם תרופות אימונו-אונקולוגיות מסוג Immune check point inhibitors כגון מעכבי CTLA-4. בעתיד, ביומרקרים משולבים עשויים לשפר את בחירת החולה וייתכן שיובילו לטיפול אישי. זיהוי של סמנים ביולוגיים ופיתוח של טיפולים משולבים, המשלבים Immune check point inhibitors, הם תחומי מחקר מתמשכים וחשובים לייעול הטיפול האימונותרפי בגידולי מערכת העיכול.

References:

1. Fuchs CS et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *Jama Oncology*. 2018;4(5):e180013
2. Kim ST et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer. *Nature Medicine*. 2018; <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0101-z>



האתגרים בטיפול בסרטני ראש צוואר – העבר, ההווה ומה בעתיד

ד"ר עמיחי מאירוביץ

מומחה לאונקולוגיה, רדיותרפיה ורפואה פנימית, מנהל היחידה לקרינה ממוקדת,
מכון שרת לאונקולוגיה, בית החולים האוניברסיטאי הדסה עין כרם



סרטני ראש צוואר הם קבוצת גידולים ממקור האפיתל הקשקשי של ריריות הראש והצוואר. זו קבוצת הסרטנים השישית בשכיחותה בעולם, עם הטרוגניות רבה בשכיחות ובגורמי הסיכון בין אוכלוסיות שונות.¹ לצידם של סרטני הראש צוואר ישנם מספר קבוצות סרטנים, שמקורם באותו איזור (של הראש צוואר) והתנהגותם מעט שונה מהראשונים. כדוגמת סרטן הנזופרינקס, סרטני בלוטות הרוק, וסרטן קשקשי של העור, להם גם אתיולוגיות שונות. גורמי הסיכון העיקריים לסרטני ראש צוואר הינם עישון, צריכת אלכוהול, וזיהום בוורוס הפפילומה (HPV).

הטיפול הקלאסי בסרטני ראש צוואר כולל משלבים של כירורגיה, רדיותרפיה וכימותרפיה במטרה לרפא את החולים. זהו אחד התחומים בהם הראו בצורה ברורה כי לא חייבים לנתח כדי להבריא חולי סרטן. במשלב נכון של כימותרפיה וקרינה ניתן לשמר איברים חיוניים, לשמור על פונקציות ולהעניק לחולים איכות חיים טובה יותר, בלי לקפח את סיכויי החלמתם.^{2,3} לחולים עם מחלה מתקדמת, יש צורך להוסיף אחרי ניתוח משלבים של כימותרפיה וקרינה, המשפרים את הישרדותם.

הטיפול הכימותרפי המקובל, ציספלטין, מלווה בתופעות לוואי שעלולות להיות חמורות. אמנם בעשורים האחרונים התגברנו בעזרת טיפול תרופתי יעיל על אחת מתופעות הלוואי המטרידות, הבחילות. אך נוירופתיה, ירידה בשמיעה, ופגיעה אפשרית בתפקוד כלייתי עדיין מגבילים את השימוש בה. טיפול בנוגדן ל-EGFR (Cetuximab) הראה יעילות בטיפול המשולב במחלה, אך לא באותה מידה כציספלטין.⁴

ההקרנות ניתנו במינונים גבוהים מאד, של עד 70 גריי ולאורך תקופה ארוכה של כ-7 שבועות, ובד"כ לשדות קרינה רחבים. עבודות רבות הראו שככל שהטיפול הקרינתי אינטנסיבי יותר, התוצאות טובות יותר אך מלוות ברעילות גבוהה יותר.^{5,6} שדות הקרינה, שלעיתים היו גדולים, גרמו לתופעות לוואי המפריעות לאיכות חייהם של החולים בטווח הקצר ולאילו שהבריא, לטווח הארוך. כתוצאה מרעילות משמעותית זו, נוצרו אתגרים חדשים למציאת דרכים לצמצום הנזקים.

בשנים האחרונות, עלתה חשיבות הזיהום בוורוס הפפילומה (HPV) כגורם אתיולוגי לסרטן הראש צוואר. המחקר הבסיסי עזר ללמוד על המנגנון⁷, והתצפיות הקליניות הראו כי בחולים שזו אתיולוגית המחלה שלהם, הפרוגנוזה טובה יותר.⁸ סיווג המחלה לשלבים (Stage) השתנה בהתאם, ולראשונה השנה הוא כולל התייחסות לנוכחות HPV בגידול^{9,10}. המחקרים המתקיימים היום, שרובם טרם הבשילו, מנסים להפחית את אינטנסיביות הטיפול, עוצמת הקרינה והצורך בכימותרפיה בחולים אלו. פעולה זו אינה מובנת מאליה, במיוחד כאשר מדובר בטיפול למטרת רפוי. גם הגישה הקרינתית עוברת מהפך, לא רק בהורדת עוצמת הקרינה לנשאי ה-HPV. השיפורים הטכנולוגיים המתקדמים בצידוד הקרינה, מאפשרים דיוק רב של שדות הקרינה. זה בתורו, מאפשר להגדיר בצורה חדשה יותר את האזורים אותם נרצה להקרין ואת אלו שניתן לחסוך.

עבודות, שנעשו בשנים האחרונות, המראות את דפוסי חזרת המחלה בחולים שנכשלו¹¹ ועבודות שבדקו את הקשר בין מנות קרינה לתופעות לוואי באזורים שונים, לימדו אותנו כי ניתן לשמור על אזורים חיוניים ממנות קרינה גבוהות, ללא פגיעה בתוצאות הסופיות, גם אם הם סמוכים לאזור החולה. תוצאות אלו מגבירות את אחריות רופאי הקרינה לדייק בצורה "כירורגית" בהגדרת המטרות לטיפול ולשימור. זו כעת הפרקטיקה, למרות שמחקרים רנדומליים בנושא עדיין לא פורסמו במספרים גדולים.

לכל זה מתווספת כעת ה"אסטרטגיה האימונותרפית" המסמנת לנו את העתיד, שכבר נוכח. ככל אסטרטגיה טיפולית חדשה, העבודות הראשונות שפורסמו בשנתיים האחרונות היו בחולים גרורתיים, ובקווי טיפול מתקדמים, והראו תוצאות טובות¹²⁻¹⁵. מכאן הדרך קצרה לניסויים בקו ראשון במחלה גרורתית, וניסויים במחלה ראשונית הנערכים בימים אלו.

האם אימונותרפיה לבדה תוכל להשיג את התוצאה המצופה? אמנם התוצאות בגידולים הגרורתיים היו טובות, שיעור תגובה של עד כ-20%, אך עלינו לשאוף ליותר מכך כאשר רוצים לרפא מחלה. ניסיון לשפר את התוצאות נעשה ע"י משלב אימונותרפי וכימותרפי, כפי שניתן בגידולים אחרים. המנגנון המוצע בטיפול כזה, מעלה את שיעור התגובה ע"י חשיפה לאנטיגנים גידוליים רבים יותר כתוצאה מהשפעת הכימותרפיה, ובכך הגברת האפקטיביות של האימונותרפיה¹⁶.

במקביל, מקומה של הקרינה כמשפרת תגובה אימונית כנגד הגידול עשוי לגדול, במיוחד בגידולי ראש צוואר. התופעה של אפקט אימוני של קרינה הייתה ידועה שנים רבות וכונתה - "אפקט עובר האורח" ("Bystander effect"). המשמעות היא כי טיפול מקומי בגרורה, יכול להשרות תגובה, ככל הנראה אימונית, בגרורות מרוחקות, שלא טופלו. הטיפולים האימונותרפיים "חשפו" שוב את הרלוונטיות של התופעה, שנחשבה לאנקדוטלית. מחקרים ראשונים מראים את החשיבות שלה בעידן האימונותרפיה, והתגובה הקלינית מרשימה¹⁷. מחקר בסיסי שפורסם לאחרונה מנסה להתחקות אחר המנגנון שבבסיס התופעה (החלבון שזוהה במחקר זה הוא Tbx1), כמו כן לאפיין את מנות הקרינה הנדרשות. בעידן בו עולם הקרינה משתנה, הן במינוני הקרינה והן בגודל הפרקציות, זהו מידע חיוני על מנת למקסם את האפקט¹⁸. אין לי ספק כי בעתיד לאימונותרפיה יהיה תפקיד מכריע בטיפול ראשוני בסרטני ראש צוואר ולצידה קרינה וכימותרפיה "מרוסנות" שיעצימו את האפקט האימונותרפי, ברעילות נסבלת לטווח קצר וארוך.

ומה לגבי הכירורגיה? כמו הכימותרפיה והקרינה ה"קלאסית" הם יישארו אתנו עוד זמן רב. אני לא סבור כי במחלה הטרורגנית, אסטרטגיה אחת תספיק ונידרש לכל האמצעים העומדים לרשותנו בטיפול. אבל, בעתיד הקרוב נוכל לבחור את החולים והטיפולים האופטימליים למצבם בצורה מושכלת על מנת לתת את המענה האופטימלי.

References:

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87-108.
2. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study G, Wolf GT, Fisher SG, et al. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991;324:1685-90.
3. Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sakhmoud T. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:890-9.
4. Magrini SM, Buglione M, Corvo R, et al. Cetuximab and Radiotherapy Versus Cisplatin and Radiotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2016;34:427-35.
5. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:7-16.
6. Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, et al. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2017;18:1221-37.
7. Hirshoren N, Bulvik R, Neuman T, Rubinstein AM, Meirovitz A, Elkin M. Induction of heparanase by HPV E6 oncogene in head and neck squamous cell carcinoma. *J Cell Mol Med* 2014;18:181-6.
8. O'Sullivan B, Huang SH, Su J, et al. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2016;17:440-51.
9. Huang SH, O'Sullivan B. Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. *Current Treatment Options in Oncology* 2017;18:40.
10. Part II Head and Neck. In: MB A, ed. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed ed. New York Springer; 2017;p.53.
11. Eisbruch A, Schwartz M, Rasch C, et al. Dysphagia and aspiration after chemoradiotherapy for head-and-neck cancer: which anatomic structures are affected and can they be spared by IMRT? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1425-39.
12. Seiwert TY, Burtneess B, Mehra R, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016;17:956-65.
13. Bauml J, Seiwert TY, Pfister DG, et al. Pembrolizumab for Platinum- and Cetuximab-Refractory Head and Neck Cancer: Results From a Single-Arm, Phase II Study. *J Clin Oncol* 2017;35:1542-9.
14. Ferris RL, Blumenschein G, Jr., Fayette J, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2016;375:1856-67.
15. Harrington KJ, Ferris RL, Blumenschein G, Jr., et al. Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1104-15.
16. Rizvi NA, Hellmann MD, Brahmer JR, et al. Nivolumab in Combination With Platinum-Based Doublet Chemotherapy for First-Line Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:2969-79.
17. Golden EB, Chhabra A, Chachoua A, et al. Local radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to generate abscopal responses in patients with metastatic solid tumours: a proof-of-principle trial. *Lancet Oncol* 2015;16:795-803.
18. Vanpouille-Box C, Alard A, Aryankalayil MJ, et al. DNA exonuclease Trex1 regulates radiotherapy-induced tumour immunogenicity. *Nat Commun* 2017;8:15618.



מקומה של הכירורגיה בעידן האימונותרפיה

פרופ' זיו גיל

מנהל מחלקת אא"ג ניתוחי ראש צוואר, המרכז למחלות הראש והצוואר והמעבדה למחקר
ישומי של הסרטן, הקריה הרפואית רמב"ם, מכון רפפורט למחקר, הטכניון חיפה



סרטן הראש והצוואר הוא אחד מסוגי הסרטן הנפוצים ביותר בעולם, ושכיחותו גבוהה בדרום אסיה, בברזיל ובמרכז אירופה (1). חשיפה לחומרים מסרטנים המכילים טבק ואלכוהול היא הגורם האטיולוגי הדומיננטי ביותר של קרצינומה של תאי הקשקש של הראש והצוואר (squamous cell carcinoma) (2). בעשור האחרון נמצא כי גם וירוס הפפילומה (HPV) הוא גורם אטיולוגי מוביל לגידולים של הלוע (3). הטיפול בגידולי ראש וצוואר שונה מגידול לגידול. בעוד טיפול הבחירה לסרטן חלל הפה וסרטן הסינוסים הוא כירורגי, גידולים של הלוע, הנאזופארינקס וההיפופרינקס מטופלים לרוב באמצעות הקרנות או בשילוב של קרינה וכימותרפיה במקרים של גידולים מתקדמים, ובגידולים של הגרון מושגת תוצאה דומה בין שהטיפול בקרינה ובין שהוא בניתוח.

במהלך שלושים השנים האחרונות חל שיפור ניכר בהישרדות של חולים הסובלים מגידולי הראש והצוואר, בעיקר בשל ההבנה המשופרת של הביולוגיה של המחלה, זיהוי מוקדם שלה ושילוב טיפול ברדיותרפיה וכימותרפיה לאחר הניתוח (4). הטכניקות הכירורגיות לטיפול בגידולי ראש וצוואר עברו גם הן מהפכה בשלושת העשורים האחרונים, מגישות פתוחות שהיו מקובלות בתחילת המאה שעברה, לגישות אנדוסקופיות וניתוחים בעזרת רובוט (5). לטיפול בגידולי ראש וצוואר, כמו לטיפולים בסוגי סרטן אחרים, יש כמה מטרות: (1) לחסל את הגידול תוך צמצום ההשפעה השלילית של הטיפול, (2) לשמר את איכות החיים, (3) למזער את הסיכוי להתפתחות גרורות או גידולים משניים (6). אפשר לחלק את הגורמים המשפיעים על אופן הטיפול לגורמים המאפיינים את הגידול ולאלו התלויים במטופל. את הגורמים המאפיינים את הגידול נהוג לחלק לפי תכונות היסטולוגיות ומולקולריות. המאפיינים ההיסטולוגיים הם סוג הגידול, עומק החדירה, נוכחות גרורות אזוריות או מרוחקות ופלישה עצבית (7); והתכונות המולקולריות הן נוכחות הווירוס HPV, עומס מוטציות ומעורבות של מוטציות ספציפיות. גורמים התלויים במטופל הם מצב כללי, עישון, גיל, תחלואה נלווית והעדפתו של החולה.

הפרוגנוזה של חולי קרצינומה של הראש והצוואר היא גרועה יחסית, ולמרות השיפור שחל בעשורים האחרונים, התמותה מגידולים אלו יכולה להגיע למעל 50% ב-5 שנים בגידולים מתקדמים, ופחות משנה כאשר מזהות גרורות (8). ביטוי של וירוס הפפילומה כרוך בפרוגנוזה טובה יותר, שכן גידולים אלו מגיבים טוב לקרינה, בניגוד לגידולים הקשורים בעישון. בעוד הטיפול בגידולים של הראש והצוואר ללא גרורות מרוחקות הוא ניתוחי, הטיפול בחולים שנמצאו אצלם גרורות, כולל כימותרפיה המבוססת על שילוב של ציספלטין, 5-FU ומעכבי EGFR. למרבה הצער, טיפולים אלו אינם מובילים לריפוי המחלה בשלביה המתקדמים, ואף כרוכים בתופעות לוואי קשות (8).

בעשור האחרון חלה התקדמות ניכרת בתפיסת הטיפול בגידולי ראש צוואר, לאחר שמחקרים פרוספקטיביים כפולי סמיות בנוגדנים לחלבון PD-1 ו-PDL-1, נמצאו יעילים כנגד גידולים חוזרים או מפושטים (9,10). עקב מחקרים אלו מדינת ישראל הייתה מהמדינות הראשונות שהכניסו את התרופות האימונו-אונקולוגיות לסל התרופות בהתוויה זו. כניסת התרופות האימונו-אונקולוגיות לארסנל הטיפול מעלה מחדש את השאלה לגבי מקומה של הכירורגיה בטיפול בסרטן הראש והצוואר. הנחת המוצא היא כי ניתוח אינו מתבצע אלא אם יש סיכוי להסרה מלאה של כל תאי הסרטן (כריתה מסוג "R-0") ורצוי שגם ייוותרו שוליים של חצי ס"מ ומעלה נקיים מגידול. זאת בעוד טיפול בהקרנות מתבצע גם כטיפול פליאטיבי או כדי למזער תסמינים קשים ופגיעה באיכות החיים, גם אם אינו מסייע להארכת החיים.

כאמור, ניתוח להקטנת הגידול אינו מומלץ כאשר כריתה שלמה אינה אפשרית או עלולה לגרום לנכות קשה. אולם ייתכן שבשילוב עם אימונותרפיה, כריתה חלקית תוביל להקטנת מספר התאים הסרטניים ובד בבד תעזור את מערכת החיסון האדפטיבית ותסייע לפעילות של התרופות האימונו-אונקולוגיות. התקופה שלאחר הניתוח מתאפיינת בהפעלה של מערכת החיסון, המתווכת בחלקה באמצעות הפרשת ציטוקינים (בין השאר IL-4, IL-6 ו-IL-10) הגורמים לשינויים במאזן תאי T מיד לאחר הניתוח. שילוב תרופות אימונו-אונקולוגיות עם טיפול כירורגי יכול להתבצע גם כטיפול משלים לאחר שהושגה כריתה שלמה של הגידול עם גבולות חיוביים, או כאשר יש עדות לגורמי סיכון נוספים (11).

אמנם אין עבודות קליניות המצביעות על כך שצמצום הגידול באמצעות ניתוח יכול לסייע לשיפור היעילות של תרופות אימונו-אונקולוגיות מסוג Check Point Inhibitors, אך הרעיון הכללי של הקטנת הגידול וטיפול אימונותרפי משלים מיושם כבר הלכה למעשה בניסויים קליניים המתקיימים בימים אלה במרכז לגידולי הראש והצוואר במרכז הרפואי רמב"ם בחיפה. ניסויים קליניים אלו משלבים בין קרינה מקומית לגידול לבין תרופות אימונו-אונקולוגיות. עלינו להמתין להצלחת הניסויים הללו ואז לשקול תכנון ניסויים קליניים המשלבים כירורגיה ואימונותרפיה. נוסף על עריכת ניסויים קליניים, יש צורך בהבנה עמוקה יותר של ההשפעה של הניתוח על מנגנון העמידות החיסונית של הגידול ועל השפעת תרופות מסוג Check Point Inhibitors בתקופה שלאחר הניתוח.

References:

1. Shah JP & Gil Z. Current concepts in management of oral cancer-surgery. Oral Oncol. 2009 Apr-May;45(4-5):394-401. doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.05.017. Epub 2008 Jul 31.
2. Na'ara S, Amit ;, Billan S, et al. Outcome of patients undergoing salvage surgery for recurrent nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis. Ann Surg Oncol. 2014 Sep;21(9):3056-62.
3. Amit M, Ilana K, Avraham SP et al. Trends in human papillomavirus-related oropharyngeal cancer in Israel. Head Neck. 2016 Apr;38 Suppl 1:E274-8.
4. Amit M, Yen TC, Liao CT, et al; International Consortium for Outcome Research (ICOR) in Head and Neck Cancer. Improvement in survival of patients with oral cavity squamous cell carcinoma: An international collaborative study. Cancer. 2013 Dec 15;119(24):4242-8.
5. Duek I, Billan S, Amit M, et al. Transoral Robotic Surgery in the HPV Era. Rambam Maimonides Med J. 2014 Apr 28;5(2):e0010.
6. Amit M, Abergel A, Fliss DM, et al. The clinical importance of quality-of-life scores in patients with skull base tumors: a meta-analysis and review of the literature. Curr Oncol Rep. 2012 Apr;14(2):175-81.
7. Amit M, Na'ara S, Gil Z. Mechanisms of cancer dissemination along nerves. Nat Rev Cancer. 2016 Jun;16(6):399-408.
8. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med 359:1116-1127, 2008
9. Bauml J, Seiwert TY, Pfister DG, et al. Pembrolizumab for platinum- and cetuximab-refractory head and neck cancer: results from a single-arm phase II study. J Clin Oncol 2017;35
10. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J med 2016;375:1856-67
11. Fridman E, Na'ara S, Agarwal J et al. International Consortium for Outcome Research in Head and Neck Cancer. The role of adjuvant treatment in early-stage oral cavity squamous cell carcinoma: An international collaborative study. Cancer. 2018 Jul 15;124(14):2948-2955.

רפואה מותאמת אישית

האם מדובר בשינוי כללי המשחק בטיפול בחולי סרטן?

ד"ר רענן ברגר

מנהל המערך האונקולוגי, המרכז הרפואי ע"ש חיים שיבא, תל השומר



רקע

תצפיות רבות שנערכו במשך מאות שנים על חולי סרטן העידו על שוני עצום בין חולה לחולה, אך הגישה לטיפול בחולי סרטן הינה אמפירית ומבוססת על "One size fits all", כלומר, כל המטופלים שיש להם אותה אבחנה מקבלים את אותו הטיפול. כתוצאה מכך, ברוב המוחלט של המקרים ניתנים לחולי הסרטן טיפולים אונקולוגיים שסיכויי ההצלחה שלהם נמוכים.

עם התפתחות טכנולוגיות מודרניות והתקדמות המחקר, ניתן לזהות יותר ויותר מנגנונים המופעלים על ידי התאים הסרטניים ושניתן לעכבם על ידי תרופות ביולוגיות שפותחו למטרה זו. כתוצאה מכך נכנסו בשני העשורים האחרונים תרופות ביולוגיות רבות לשגרת הטיפולים של חולי הסרטן דוגמת טרסטוזומאב לחולות סרטן שד, אימטיניב לחולי לוקמיה מיילואידית כרונית, סוניטיניב או פזופניב לחולי סרטן כליה וזומוראפניב לחולי מלנומה. בשנתיים האחרונות הטיפול בחולים מסוימים, בעיקר אלו הסובלים ממלנומה גרורתית, מסרטן ריאה גרורתי או מסרטן כליה, עלה מדרגה עם כניסת הטיפולים האימונותרפיים לשגרת הטיפולים.

עם זאת, רובם המוחלט של חולי הסרטן עדיין מקבלים טיפולים סטנדרטים שסיכויי ההצלחה שלהם משתנים ונמוכים – במקרים רבים מדובר בסיכויים של 20%-30% ואפילו פחות מכך. המשמעות המעשית של עובדה זו היא שעל אף ההתפתחויות הללו, כ-70% מהטיפולים המוצעים למטופלים לא יועילו להם וברוב המקרים יגרמו לרעילות ולפגיעה באיכות חייהם.

בשנים האחרונות ישנה התפתחות מרשימה בטכנולוגיות המאפשרות ריצוף של הגנום כולו בזמן קצר ובמחיר שהולך ופוחת. לכן האתגרים הגדולים של הרפואה בכלל ושל רפואת הסרטן בפרט כיום, הינם שילוב ההתפתחויות הטכנולוגיות הדרמטיות הללו בשגרת הרפואה היום-יומית כך שכל מטופל יקבל את הטיפול הטוב ביותר המותאם למחלתו ולמצבו הרפואי עם סיכויי ההצלחה הגבוהים ביותר.

גישות גנומיות ואחרות לקביעת טיפול וניבוי הצלחת הטיפול בחולה הספציפי: החלטות טיפוליות המבוססות על גישות גנומיות רווחות מזה מספר שנים. ישנן כיום בשוק מספר בדיקות המתבססות על אותן טכנולוגיות מתקדמות של Next Generation Sequencing (NGS). אלה כוללות פאנל של מאות גנים הנבדקים ב-DNA של רקמה סרטנית של חולה סרטן ספציפי מתוך כוונה לזהות מוטציות או שינויים בגנום של הרקמה הסרטנית, שיכוונו לטיפול תרופתי מותאם אישית במחלתו. בנוסף לבדיקה הגנומית, ישנן טכנולוגיות לבצע גם בדיקות נוספות על אותה רקמה, המבוססות על חלבוני הרקמה (Proteomics) ועל מולקולות ה-RNA של הרקמה (Transcriptomics), ומטרתן לספק מבט רחב יותר על מנגנוני המחלה הספציפית של המטופל.

פיתוח נוסף באותו הקשר, התופס תאוצה בשנים האחרונות הינו Liquid biopsy, שמבוסס על אותן טכנולוגיות גנומיות

המכוונות למולקולות DNA המסתובבות חופשיות בדם. ישנה נשירה של DNA מרקמה סרטנית לדם עקב תמותה טבעית של התאים הסרטניים בגידול הראשוני ובגרורות; וכיום ניתן לרצף בשיטות של NGS את אותן מולקולות DNA ברגישות גבוהה מספיק כדי לזהות את המוטציות, גם אם מדובר באחוז מזערי מכלל ה-DNA החופשי בדם. היתרון המובהק של בדיקות אלו לצורך טיפול מותאם אישית הוא הפשטות של הבדיקה, שאינה מצריכה ביצוע פרוצדורה חודרנית של ביופסיה. כתוצאה מכך קיימת יכולת לערוך בדיקות ברצף (Serial biopsies), לעקוב בזמן אמת אחר שינויים ביולוגיים שעוברת הרקמה, לזהות מנגנוני עמידות ולהיעזר בכל אלו כבסיס להחלטה על הטיפול המתאים להמשך.

עם זאת, מתוך ניסיון שהצטבר מטיפול בחולים רבים, נראה שהצלחת הטיפול הנובעת מהגישות המותאמות אישית עדיין איננה מובילה למהפכה בכל הקשור ליכולת שלנו כרופאים להשתלט על הממאיריות של מטופלינו לאורך זמן ותוך שמירה על איכות חיים טובה עבורם.

על מנת לבחון באופן מחקרי את יעילות הגישה הגנומית, אנו, כחלק מקונסורציום Worldwide Innovative Network (WIN) תכננו וביצענו את המחקר הקליני WINTHER [1] המחקר כלל חולים עם סרטן גרורתי מסוגים שונים, שמחלתם התקדמה על קו טיפול אחד לפחות. מטרת המחקר הייתה לאפשר טיפול מותאם אישית לכל מטופל במחקר, שהתבסס על טכנולוגיית NGS או על רמת הביטוי של מכלול הגנים ברקמה הסרטנית אצל המטופל לעומת ביטויים ברקמתו הבריאה.

כל מטופל במחקר קיבל טיפול מותאם אישית והצלחתו השווה לטיפול הקודם שניתן לו עבור מחלתו. התוצאות שנשלחו לאחרונה לפרסום [2] מראות יתרון במשך השליטה על מחלתו של המטופל בגישה המותאמת אישית לעומת הטיפול הסטנדרטי שקדם לו.

גישות פונקציונליות לניבוי הצלחה של טיפולים אונקולוגיים שונים

מזה עשרות שנים מנסים ללא הצלחה לפתח בדיקות פונקציונליות בהם מנסים טיפולים שונים על התאים הסרטניים עצמם המוצאים מהמטופל, במטרה לנבא איזה טיפול יעבוד ולתת אותו באופן מותאם למטופל המסוים. ישנן סיבות רבות להעדר ההצלחה בניבוי עד כה, כשהסיבה העיקרית נובעת כנראה מכך שרקמה סרטנית הינה רקמה המורכבת לא רק מתאים סרטניים אלא גם מתאים רבים אחרים כגון תאי כלי דם ותאי מערכת החיסון, ומבנה תלת-ממדי, וכל אלה יוצרים רקמה שיש לה תכונות רבות שחייבות להילקח בחשבון בזמן בדיקת הרגישות לטיפול תרופתי כלשהו.

כתוצאה מהבנת הצורך בשמירת המבנה התלת-ממדי המורכב של הרקמה הסרטנית, החלו בשנים האחרונות ניסיונות לפיתוח גישות פונקציונליות אחרות, בהן נלקחת רקמה סרטנית מהמטופל ומבוצעות בדיקות רגישות לתרופות שונות, תוך כדי ניסיון לשמר את המבנה התלת-ממדי של הרקמה ולשמור על הרכב התאים הרלבנטי בתוכה [3].

כיום קיימת טכנולוגיה חדשה המנסה לשמר את הסביבה המורכבת ואת המבנה התלת-ממדי של הגידול הסרטני במבחנה, ובצורה זו לספק נתונים מדויקים יותר בנוגע ליעילות האפשרית של טיפולים שונים עבור המטופל הספציפי ממנו נלקחה הרקמה. מביצוע של כ-1,300 בדיקות מסוג זה עלה שבדיקה שיצאה שלילית באמצעות הטכנולוגיה הזו

ניבאה ב-100% אי הצלחה טיפולית ובדיקה שיצאה חיובית ניבאה הצלחה טיפולית בכ-87% מהמקרים [3].

סיכום

הגישה של התאמת הטיפול הנכון בזמן הנכון למטופל הספציפי הולכת ותופסת תאוצה. למרות שרוב המטופלים האונקולוגים עדיין לא מרוויחים מספיק מהגישה של התאמת הטיפול אליהם ולמחלתם ושדרך ארוכה עוד לפנינו, ניתן לראות התקדמות עקבית בתחום, ושיותר ויותר מטופלים מרוויחים ממנה. קשה לחזות את העתיד בתחום, אך אני מאמין שצבירה עקבית של נתונים קליניים, גנומיים וביולוגיים ביחד עם התפתחות נוספת של הטכנולוגיות, כולל תחומים של Big Data ובינה מלאכותית, יובילו לפריצות דרך שיבססו את הגישה של הרפואה המותאמת אישית כפריצת הדרך הבאה במלחמה במחלות רבות, ובהן מחלת הסרטן.

References:

1. Rodon J, Soria JC, Berger R et al. Challenges in initiating and conducting personalized cancer therapy trials: perspectives from WINTHER, a Worldwide Innovative Network (WIN) Consortium trial. Ann Oncol. 2015 Aug;26(8):1791-8
2. Rodon J, Soria JC, Berger R et al. WINTHER: An international WIN Consortium precision medicine trial using genomic and transcriptomic analysis in patients with advanced malignancies, J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 12011)
3. Majumder B et al. Predicting clinical response to anticancer drugs using an ex vivo platform that captures tumour heterogeneity. Nat Commun. 2015 Feb 27;6:6169



התפתחות המחקר הקליני אל מול אתגרי הזמן

ד"ר רוית גבע

מנהלת המרכז לממאיריות מערכת העיכול, מנהלת יחידת המחקר במערך האונקולוגי,
המרכז הרפואי תל אביב ע"ש סוראסקי



מחקר קליני הינו הבסיס לרפואה מבוססת ראיות. בעשורים האחרונים היו התקדמויות פורצות דרך בטיפול הרפואי בכלל ובטיפול האונקולוגי בפרט. הידע המדעי המתפתח והביוטכנולוגיה הרפואית פורצת הדרך מאפשרים להצמיד את הרפואה עוד ועוד קדימה.

בשער בין חלום למציאות, בין ידע תאורטי למעשי, בין מעבדה למטופל, עומד איתן השומר והוא המחקר הקליני, הדורש מכל חולם ותאורטיקן הוכחה לטענותיו לפני שהטיפול המוצע הופך להיות סטנדרט טיפול הניתן באופן קבוע. בעידן המודרני בו עלותן הגבוהה של טכנולוגיות רפואיות חדשות יוצרת עומס משמעותי ביותר על כל תקציב ממשלתי, למחקר הקליני יש חשיבות משמעותית אף יותר גם לתיקוף היקף התרומה הקלינית של כל טיפול.

שלבי המחקר הקליני הקלאסיים בדרך להבאת תרופה או תכשיר רפואי לשימוש הינם:

פאזה ראשונה – מטרתה העיקרית היא קביעת מינון לפיתוח התרופה והערכה ראשונית של בטיחות השימוש בבני אדם. בעבר תופעות הלוואי היוו המדד העיקרי להגבלת מינון. כיום, עם כניסת תרופות ביולוגיות ואימונותרפיות בעלות פרופיל תופעות לוואי קל יחסית אנו מסתמכים יותר על פרמקודינמיקה ופרמקוקינטיקה בקביעת המינון המומלץ לפיתוח.

פאזה שניה – מטרתה העיקרית, מציאת סיגנל ליעילות באינדיקציות שונות וקביעת אינדיקציות/התוויות מרכזיות להמשך מחקר בפאזה שלישית.

פאזה שלישית – שלב המחקר החשוב ביותר בפיתוח, הבנוי מהשוואה מבוקרת של שתי גישות טיפול במחקר רנדומלי. המקובל ביותר הוא כמובן ה- Double Blind Control Trial. מטרתה העיקרית של פאזה זו היא הערכת יעילות הטיפול בהשוואה לסטנדרט הטיפול המקובל. הוכחת יעילות מעבר לטיפול המקובל תוביל לשינוי ב- Standard of Care.

פאזה רביעית – מחקר פרוספקטיבי אך בעיקרו תצפיתי בו ניתן הטיפול במסגרת האינדיקציה המוכחת בפאזה שלישית למספר גדול של חולים. מטרתה העיקרית של פאזה זו היא איסוף מידע על בטיחות.

שלבי מחקר אלו הם חיוניים בפיתוח נכון של מוצר רפואי כדי לאפשר שימוש בטוח ונכון בבני אדם. החסרון העיקרי הוא הזמן והמשאבים הגדולים הנדרשים לתכנון וביצוע מחקרים אלו. בשל כך נוסו במהלך השנים מודלים שונים שיכילו את מטרות הפיתוח הנ"ל אך בלוחות זמנים קצרים יותר. מודלים אלו מתרכזים במספר גישות מרכזיות:

1. איחוד פאזות – מחקרים המכילים באותו design שתי פאזות בדר"כ. המחקר השכיח כיום הוא פאזה ראשונה/שניה – מחקר המתחיל בעליית מינונים ועם קביעת המינון לפיתוח ממשיך ישירות להרחבת כמות החולים במספר אינדיקציות. חלקן מוגדרות מראש ע"פ המנגנון הביולוגי של התרופה וחלקן ע"פ סיגנל ראשוני שהודגם במהלך שלב עליית המינונים הנעשה בדר"כ בכל האינדיקציות ללא הגבלה. מודלים אחרים מאחדים פאזה שניה ושלישית. אסטרטגיה זו היא בשימוש גובר בעיקר בעידן האימונותרפיה ובחינת שילובי אימונותרפיה חדשים.

2. שימוש ב- endpoints אלטרנטיביות להוכחת יעילות – לא כל מדד מהווה הוכחה מספקת ליעילות. הרגולטורים הגדולים כגון ה-FDA הגדירו לאינדיקציות השונות מדדים מקובלים להוכחת יעילות. באונקולוגיה ברוב המקרים

נדרש הטיפול החדש להדגים הארכת חיים (overall survival) מעבר לסטנדרט הטיפולי הקיים. היות ומדד זה דורש לרוב זמן מעקב ארוך, במחקרים רבים יש שימוש במטרות אלטרנטיביות. הנפוצה בהן היא ה-Progression free survival. מטרה זו מהווה בדר"כ הוכחה מספקת לרישום מהיר יותר של המוצר ולעיתים ידרוש הרגולטור המשך מעקב ארוך והדגמה גם של הארכת חיים. לרוב המטרות האלטרנטיביות אין הוכחת קורלציה מספקת בינן לבין הארכת חיים ולכן הן לא יכולות להחליף אותה באופן מלא.

3. סינון מוקדם של המטופלים ע"י מדד מנבא – השימוש במדד מנבא לבחירת המטופלים שירוויחו מהטיפול מאפשר מחד הפחתת חשיפה של תרופה לא יעילה למטופלים שלא ירוויחו ממנה כלל, ומנגד הדגשת הרווח היחסי של הטיפול ע"י בדיקתו באוכלוסיה עם סיכויי תגובה גבוהים יותר. המדד המנבא דורש אף הוא שלבי הוכחה נפרדים אך אנו רואים יותר ויותר את שילוב המדד ובחירת אוכלוסיית המטופלים במחקרים רבים וכבר בשלבים ראשוניים של הפיתוח.

4. מודלים מורכבים – במטרה לייעל את שלבי הפיתוח אנו רואים נסיונות לשילוב מודלים מורכבים יותר של מחקר כגון ה-Bayesian model או מחקר מתגלגל המעביר את המטופל מטיפול מטיפול או תשלובת אחת לשנייה בתוך אותו המחקר. מודלים אלו מיועדים בעיקר להגיע במהירות לסיגנל חזק ומיקוד אינדיקציות, או לצורך הוכחת גישה טיפולית ולא דווקא מוצר טיפולי בודד. דוגמה לגישה טיפולית היא למשל בחירת טיפול ע"פ מדד מנבא ולא קו טיפולי מקובל.

5. מאמרי real life data - מאמרים שהם בעיקרם תיאוריים, העוזרים בשיקוף מגמות טיפול שונות באוכלוסיות מטופלים גדולות. מאמרים אלו יכולים לתת מידע רב על תועלת הטיפול בעולם האמיתי. עם זאת, יש לזכור שהם מבוססים בעיקרם על מידע רטרוספקטיבי לא מסודר והם אינם מהווים תחליף להוכחת יעילות במחקר מבוקר. בין מחקרים אלו לבין מחקרים רנדומליים ישנם מודלים לגישור כגון Pragmatic Randomized Control Trials. מחקרים כאלו מגייסים אוכלוסיות מטופלים הטרוגניות במטרה לשקף ולבדוק יעילות באוכלוסיות קרובות ככל שניתן לאוכלוסיות היעד בעולם האמיתי.

בכל תחומי הרפואה ושלבי הטיפול מניתוח ועד טכנולוגיה רפואית ועד תרופות מתקדמות, הקהילה הרפואית והמדעית חשופה שוב ושוב ללחצים רבים הקשורים בתהליכי פיתוח התרופות, במטרה להביא את הטיפולים החדשניים ביותר למטופלים במהירות המירבית. חשוב לזכור שאין כיום תחליף למחקר קליני מדורג. יש לשאוף לייעל את התהליכים, לחסוך בזמן, כסף וחיי אדם אך תוך שמירה על הוכחה מדעית מסודרת. חשוב לזכור שלכולנו מטרה אחת חשובה והיא המטופל עצמו, בריאותו ואיכות חייו.

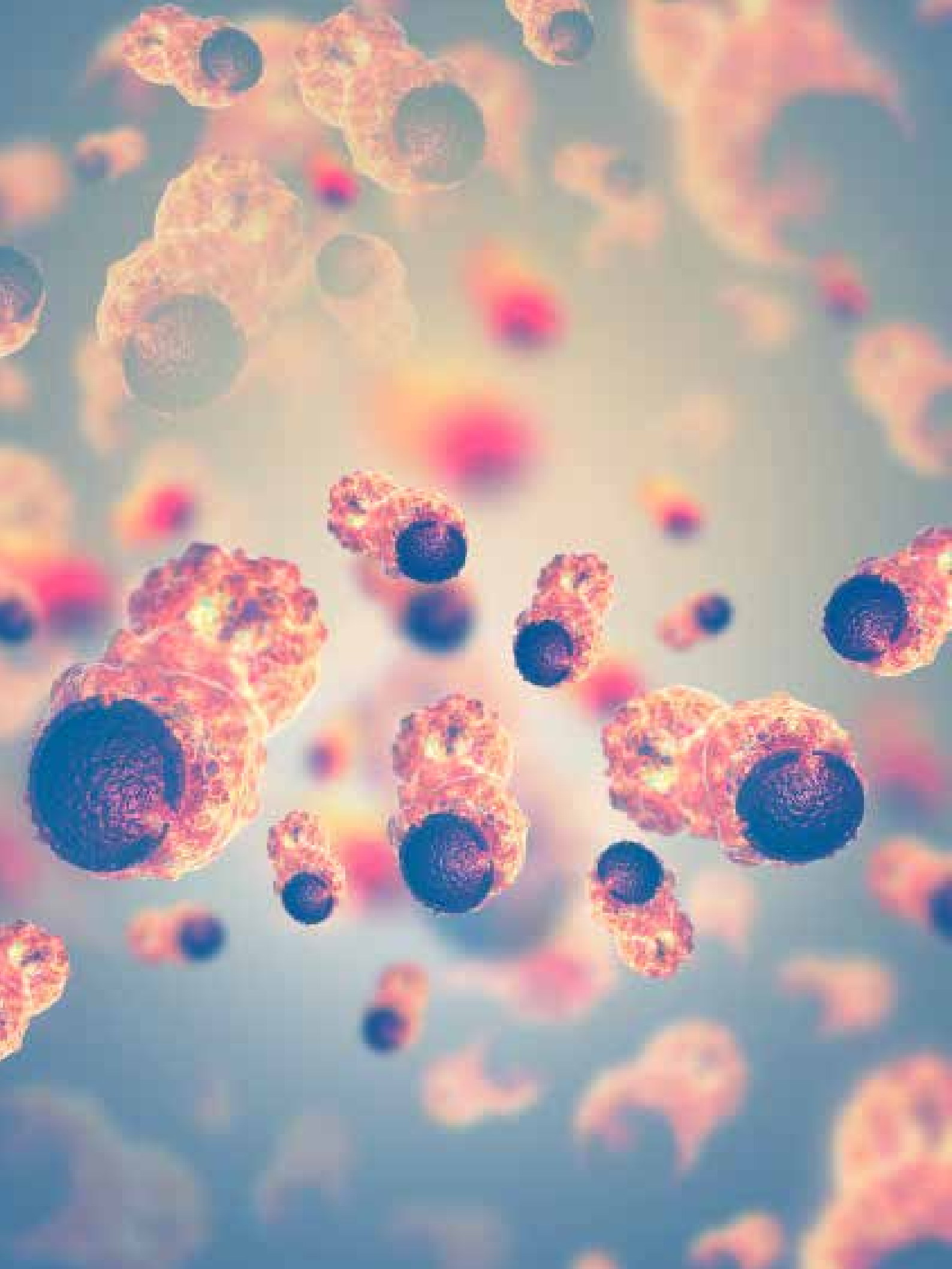
References:

1. Biomarker-Stratified Phase III Clinical Trials:

Enhancement with a Subgroup-Focused Sequential Design. Matsui S, Crowley J.

Clin Cancer Res. 2018 Mar 1;24(5):994-1001. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1552. Epub 2017 Sep

2. Two-stage approach based on zone and dose findings for two-agent combination Phase I/II trials. Shimamura F, Hamada C, Matsui S, Hirakawa A.



פעילות
האגודה
למלחמה
בסרטן

התרומה שלך מסייעת לנו להציל חיים

מאות תקנים

מימון אחיות, עובדות
סוציאליות ופסיכולוגים
לחולים בבתי חולים ובקהילה



100,000

שעות לימוד ניתנו
לילדים חולי סרטן
בפרויקט "השלמת
חומר נלמד"



כ-100

משפחות של ילדים חולי
סרטן מכל המגזרים
משתתפות מדי שנה בנופש
משפחות



70,000

תלמידים וילדי הגנים
נחשפים לפעילויות "חכם בשמש"
ולהרצאות וחומרי הסברה
בנושאי אורח חיים בריא
ונזקי העישון.

כ-500
מענקי מחקר
הוענקו לרופאים
וחוקרים ברחבי הארץ
בעשור האחרון



עשרות אלפי

חולים השתתפו
בסדנאות וחוגים
עבור חולים, מחלימים ובני
משפחותיהם במרכזי "חזקים ביחד"™



3,000

חולי סרטן קיבלו פאות,
טיפול קוסמטיקה
וטיפוח ע"י קוסמטיקאיות
מוסמכות ופאנים.



כ-1,500,000

גולשים נכנסים לאתר
האגודה למלחמה בסרטן מדי
שנה ונחשפים למידע על
דרכי מניעה וטיפול



730

ערכות למידה
בעברית וערבית
לבתי ספר להגברת
המודעות לנזקי העישון בשיתוף
משרד הבריאות ושפ"י



כ-250

מתנדבות 'יד להחלמה'
מסייעות לנשים המתמודדות
עם סרטן השד

דוגמאות לחלק ממגוון הפעילויות למען החולים ונגד המחלה מדי שנה



לתרומה חייגו 1-800-35-46-46 או היכנסו לאתר cancer.org.il

"טלמידע"® - לקבלת מידע ועלוני הסברה, ללא תשלום 1-800-599-995

"טלתמיכה"® - לשירות תמיכה נפשי ראשוני 1-800-200-444

האגודה למלחמה בסרטן - לחיים בריאים

פעילות האגודה למלחמה בסרטן מתאפשרת הודות לתרומות הציבור ללא מימון מתקציב משרד ממשלתי כלשהו.

