yhealth

בחזית המלחמה העולמית בסרטן // יוני 2018

רק למנויי
ידיעות אחרונות

קאר חם

זה נראה כמו מדע בדיוני - הוצאת תאים מהגוף, הנדסה שלהם והחזרה כדי שיילחמו בגידול. אבל טכנולוגיית ה-**CAR-T** משנה את כל מה שידענו על טיפול בסרטן / **4**

7
התקווה לחולי לוקמיה קטלנית

8
כמו אוויר לחולי סרטן ריאה

10
כך מונעים מסרטן השד לחזור

12
מגייסים את מערכת החיסון למלחמה

14
הבדיקה הגנומית: משנה את כללי המשחק

ידיעות אחרונות
מחלקת מוספים מיוחדים

פרופ' יצחק אביטל

בי"ח סורוקה, מקבוצת כללית

מבינה מלאכותית ועד תאי גזע

הסרטן עודנו אחד המאבקים החשובים של המין האנושי. במהלך חיינו, בממוצע, 44% מתושבי ישראל יאובחנו כחולי סרטן. כשפנינו אל העתיד חשוב שנדע ונכיר את הטכנולוגיות והחידושים הרבים שיעמדו לצדנו במאבק זה.

הטמעת הטכנולוגיה תתחיל כבר בהכשרת אנשי המקצוע. כלי הדמיה ומציאות מדומה יאפשרו למנתחים לתרגל מיומנויות חשובות באופן דומה, למשל, להכשרת טייסים בחיל האוויר.

גם פניו של חדר הניתוח עצמו ישתנו לחלוטין. הוא יכלול מחשבי על אשר יהיו העוזרים והיועצים של המנתחים. מחשבים שינתחו בזמן אמת רצף נתונים עצום מנתונים פיסיולוגיים על המנותח, ועד לנתוני Big Data מצטברים מניתוחים ברחבי העולם. המחשבים ישתתפו בקבלת ההחלטות באמצעות בינה מלאכותית ויציגו למנתחים המלצות – מה כדאי לעשות, מתי ובאלו כלים. כמובן שגם הכלים ישתנו. שימוש ברובוטים "מהדור השני" ישפר את הביצוע המכני של הניתוח. "עיניים" העושות שימוש במכשירים אופטיים וצבעים ביולוגיים מסוימים, יוכלו לראות רקמות סרטניות נסתרות לעין האנושית. מערכת ניווט דמוית GPS תאפשר לרופאים לראות "מעבר לפינה" בזמן הניתוח.

החדשנות בטיפולים עצמם היא בשורה של ממש. ביופסיה של נוזלי הגוף, לדוגמה תאפשר איתור תאים סרטניים, דנ"א ורכיבים אחרים כתחליף לניתוח לאבחון סרטן.

נתונים ביולוגיים וגנטיים מבוססי DNA יגלו למנתחים אילו מטופלים יחלימו טוב יותר לאחר הניתוח ובאיזה מטופל יש להימנע מניתוח לחלוטין ויאפשרו כירורגיה מותאמת אישית.

ולבסוף, נוכל בעתיד לשפר את תהליך ההחלמה, באמצעות גישה רב תחומית כוללנית שמתחילה עוד לפני הניתוח, וכוללת תזונה משפרת חיסון, שיפור השימוש בנוזלים תוך–ורידיים, ואיזון כאב בזמן הניתוח ולאחריו. בנוסף, שימוש בטכנולוגיה מבוססת תאי גזע תאיץ את ההתאוששות של איברי הגוף לאחר הניתוח ותאפשר אף היא החלמה מהירה יותר של החולה.

המאבק נגד הסרטן עדיין ניטש. אך אין ספק שבעלת הברית שלנו במאבק זה – הטכנולוגיה – מאפשרת לנו התקדמות גדולה בדרך לניצחון.

פרופ' אביטל הוא מנהל מרכז לגאסי הריטג' לאונקולוגיה ומכון ד"ר לארי נורטון בסורוקה, מנהל המחלקה לבירורגית א', מומחה בבירורגיה אונקולוגית

תוכן

3 הטכנולוגיה הופכת את הסרטן מקטלני לכרוני

4 טכנולוגיות ה-CAR לא עוצרות במלנומה

7 החיים עם לוקמיה מיאלואידית חריפה

8 לתקוף את סרטן הריאה מכל הכיוונים

10 טיפול מונע, גם בגילוי מוקדם בסרטן שד

12 תכירו את השילוב האימונותרפי המהפכני

14 הבדיקה שהצילה את אורי מהקרנות למוח

יוני 2018

ידיעות אחרונות

הפקה: מחלקת מוספים מיוחדים

מנהלת מחלקת מוספים: יפית יפרח

מנהל תפעול ולוגיסטיקה: אלי שריד

הפקה: בטי כספי וזוהרה זולברג

עיצוב גרפי: יונת דביר

טראפיק ובקרת איכות: משה אוחיון

עורך: יהודה שוחט

ליצירת קשר חייגו: 03-6929228

כתובת המערכת: נח מוזס 1 ראשון לציון

צילומים: shutterstock

מיוצר ע"י

מרכז הדפסות מסחריות מקבוצת ידיעות אחרונות

בשיתוף מרכז לגאסי הריטג' לאונקולוגיה ומכון ד"ר לארי נורטון, סורוקה - מרכז רפואי אוניברסיטאי

סורוקה

ובחסות החברות

NOVARTIS Roche abbvie Bristol-Myers Squibb

פרופ' ניר פלד

מנהל המערך האונקולוגי, בית החולים סורוקה

הופכים את הסרטן לשפעת

החלום של כולנו הוא שסרטן יהפוך לשפעת. מחשבה קצרה נוספת, תלמד אותנו שהשוואה אינה רחוקה מן המציאות. הלא השפעת הינה אויב קבוע כל חורף מחדש, מאמץ חיסוני אדיר מתקיים מדי שנה למניעת השפעת בכל רחבי העולם, זני חיסונים מהונדסים גנטית מפותחים לאותו יצור המשנה את אופיו בצורה אקראית. ועדיין, החזקים שורדים, והחלשים נכנעים.

גם מחלת הסרטן הינה גורם מכריע, שתתקוף כ–40% מאיתנו, חומקת ממערכת החיסון, משנה את אופייה מטיפול לטיפול ומשאבי עתק מושקעים למיגור התופעה. בדומה לשפעת, מניעה מוקדמת עומדת בעדיפות יתרה, ועלינו כחברה החובה להילחם בעישון, בזיהום האוויר, בהימנעות מחשיפה לשמש ובמאמץ מתמיד לשיפור התזונה. בתחום האבחון המוקדם, לפנינו מלאכה מרובה ובכללה החדרת סקר לסרטן הריאה שעומד בראש המשימה, חיזוק הסקר לממאירות המעי הגס וביסוס הסקר לסרטן שד.

שיפורי הטכנולוגיה ופרויקט הגנום האנושי הובילו להבנה טובה יותר של מנגנוני הסרטן, ולהולדת מכלול תרופות ביולוגיות החוסמות מסלולי סרטן באופן סלקטיבי בסוגי סרטן רבים. פריצת הדרך הבולטת היא במחלת הלוקמיה הכרונית (CML) שהפכה ממחלה בה השרידות הייתה כשלוש שנים בשנת 1980, למחלה בה היא עומדת עד מעל 27 שנים כיום!

הצלחות רבות קיימות בתחומים רבים אחרים, אם כי בשיעורים נמוכים יותר, אך המגמה ממשיכה והיכולת לאתר את מסלולי העמידות של הגידול מאפשרת התאמת טיפול מחודשת והארכת חיי המטופלים. גם השנה, בדומה לשנים קודמות, התבשרנו ביעדי טיפול חדשים ובהצלחות חדשות הנותנות מענה לאוכלוסיות שונות בעולם הסרטן.

הצלחת הטיפולים הביולוגיים מותנת איפה באיתור המסלול הבודד והנקי המניע את התא הסרטני לחלוקה אינסופית. ריבוי מסלולי שפעול ועומס שינויים גנטיים מרמזים לרוב על חוסר יעילות של חסימת מסלול בודד והצורך בגישה שונה. זו הגיעה לסל הכלים האונקולוגי בצורת האימונותרפיה, המחדרת את פעילות תאי החיסון כנגד תאי הסרטן אשר הצליחו לחמוק ממערכת החיסון באמצעות פיזור חלבוני מיסוך בסביבתם הקרובה (PDL1). תרופות אלו, המעצימות את פעילות מערכת החיסון, פתחו אופקים מרחיקי לכת, ולא רק שהביאו להארכת חיים אלא איפשרו אף הבאת מזור מוחלט לחלק מהחולים במחלות שנחשבו בעבר כחשוכות מרפא כגון סרטן העור (מלנומה), סרטן הכליה, סרטן הריאה וגם סרטנים אחרים.

מכלול החידושים והיכולת הטובה יותר להכיר את אופיו של הגידול, מאפייניו הגנטיים המדויקים ולעיתים אף הכרת השינויים החלבוניים/תרגומיים, מאפשרים תפירת חליפה אישית טיפולית השונה ממקרה למקרה. רפואה מותאמת אישית במיטבה, מכניסה למשוואה גם את מאפייני המטופל עצמו. גיל עשרים שונה משבעים, רזה שונה משמן והאופטימי שונה מהפסימי.

מה עוד נכנס למשוואה? זמינות הצוות, יכולות אבחון, נגישות לתרופות ובקיצור, שוויוניות! כאזרחי מדינת ישראל, זכינו לסל בריאות יעיל ונדיב, אך תמיד יהיה רובד אבחון נוסף ויכולות טיפול שאינן בידי הכול. כקהילה רפואית, אנו עושים ככל הניתן להנגשת כלי אבחון מולקולריים מיטביים בכלל בתי החולים, והנגשת תרופות המותאמות לרוב בהתאם לכללי הסל.

עם זאת, בעיון בנתוני התחלואה והשרידות הארציים בולט הפער בין המרכז למול הפריפריה. חולי הסרטן באזור הנגב והצפון מאובחנים מאוחר יותר ושורדים פחות בהשוואה לחולי המרכז. חובתנו לכן לפעול לשיפור האבחון המוקדם ולהעצמת טכנולוגיית האבחון והריפוי, למען הענקת שירותי רפואה שוויוניים בכל רחבי הארץ.

מרכזי סרטן כוללניים המשולבים במחקר בסיסי ויישומי קמו בכל רחבי הארץ, והמקצוע האונקולוגי הפך ממקצוע אפור למדע בדיוני תוך שימוש בכלי גנומיקה מתוחכמים, ביופסיות נוזליות, ניתוחים ביו–אינפורמטיים ורק מידע הסייבר נראה חסר. בחודש הקרוב ייפתח בסורוקה המרכז הגדול בישראל לטיפול ולחקר מחלת הסרטן: "מרכז לגאסי הריטג' לאונקולוגיה ומכון ד"ר לארי נורתון".

ההצלחה בהארכת חיי חולי הסרטן כורכת בתוכה את הצורך במערך הדמייתי זמין, רפואה תומכת נרחבת ובמספר מומחים הולם לשנות המעקב הארוכות. בשנת 2015 אובחנו בישראל 26,164 מקרי סרטן חדשים ובהם מטפלים כ–300 מומחים בלבד. ומה עם אלה שכבר אובחנו? אכן, העלייה בתוחלת החיים וההצלחה הטיפולית מגדירות עבורנו כי העצמת הקיים והכשרת הצוות הם צו השעה.

ההצלחה בהארכת חיי חולי הסרטן כורכת בתוכה את הצורך במערך הדמייתי זמין, ברפואה תומכת נרחבת ובמספר מומחים הולם לשנות המעקב הארוכות

כבר לא מדע בדיוני

כשפורסמה לראשונה הטכנולוגיה, הרימו רבים גבה. האפשרות להוציא תאים מגופו של אדם, להנדס ולהרבות אותם, ואז להחזיר לגוף כדי להילחם בגידולים - נשמעה דמיונית. כשהתקבלו התוצאות הראשונות, שפשפו הרופאים את עיניהם בתדהמה: חולים שכבר אפסו הסיכויים להציל את חייהם, נוקו לחלוטין מסרטן. כעת הוכתרה CAR-T המהפכנית כטכנולוגיה פורצת דרך » דורון קופרשטיין

הטיפול הזה נשמע כל־כך עתידני, שרבים מהקהילה הרפואית הרימו גבה כשהוצג לראשונה. ואז הם ראו את התוצאות. הכירו את טכנולגיית CAR, במסגרתה לוקחים מחולים מנת דם, מוציאים ממנה את תאי הדם הלבנים מסוג T, ושולחים אותם למעבדה בארצות־הברית או אירופה. שם, בתהליך סודי ומורכב, מהונדסים התאים גנטית ומתווספים להם קולטנים (רצפטורים) מיוחדים שיודעים לזהות את הגידולים הסרטניים, לתקוף אותם ולמעשה לשחרר את הגוף מהגידולים. מנת הדם ה"מחומשת" נשלחת בחזרה לחולה ומוזרקת לגופו. סוף טיפול.

בכנס הסרטן השנתי בשיקגו (ASCO) של האיגוד האמריקאי לאונקולוגיה, הוצגו נתונים חדשים לגבי הטיפול החדשני מסוג car-t-cells, שכיום מתבצע בחולי לוקמיה לימפובלסטית חריפה (ALL), הנפוצה יותר בקרב ילדים וצעירים מתחת לגיל 25 ובקרב חולי לימפומה מסוג DLBCL האופיינית יותר למבוגרים. טכנולוגיות דומות, שפועלות על סוגים אחרים של תאים, כבר נכנסו אף הן לשימוש ונמצאות במחקרים שונים ברחבי העולם. בכנס הסרטן השנתי, הוכתרה הטכנולוגיה כפורצת דרך.

רגע לפני הסוף

"על פני הגידולים ישנו חלבון שנקרא אנטיגן, שאינו ספציפי לגידול", מסביר פרופ' ארנון נגלר, מנהל המערך ההמטואונקולגי מהמרכז הרפואי שיבא בתל השומר. "מערכת החיסון מורכבת מחלק סלולרי - תאי T-cells, וחלק הומורלי, של הנוגדנים. במסגרת הטיפול המהפכני, מרכיבים את החלק של הנוגדן על פני תאי ה-T. בשפה הרפואית, זה נקרא כלאיים בין האנטיגן לבין הרצפטור על פני תאי ה-T".

החלבון הראשון שנגדו פותח ה-car-t, נקרא CD19, שמצוי בתאים סרטניים רבים. כאשר התאים המשודרגים מזהים את החלבון על התא, הם תוקפים אותו ומעלימים אותו מהגוף. בתחילה פורסמו תוצאות הטיפול על שני חולים, ואלה יצרו ציפיות חסרות תקדים ברחבי העולם מכיוון שללא הטיפול שני החולים לא היו כיום בין החיים. בהמשך, טופלו באותה שיטה חולים בלוקמיה חריפה, מחלה שכיחה בעיקר בילדים, ואחר כך גם בלימפומות - מחלה שכיחה יותר במבוגרים. "התוצאות היו מצוינות", אומר פרופ' נגלר, "ומדובר באנשים שכל הטיפולים האחרים נכשלו אצלם".

ALL היא מחלה של לימפוציטים (תאי דם לבנים) צעירים, בשלב שבו הם אינם בשלים עדיין, וקרויים לימפובלסטים או תאים בלסטים. במצב רגיל, תאי דם לבנים מתרבים בצורה מאורגנת ומבוקרת. בלוקמיה, לעומת זאת, התהליך יוצא מכלל שליטה והתאים מתרבים ללא בקרה, מבלי שהבשילו. תאים צעירים אלו ממלאים את מח העצם, ומונעים את ייצור תאי הדם התקינים.

DLBCL היא תת הסוג הנפוץ ביותר של Non Hodgkin Lymphoma. בלימפומה תאי מערכת החיסון מסוג לימפוציטים מתרבים ללא בקרה ופוגעים בלימופציטים התקינים, דבר הפוגע במערכת החיסון של הגוף.

> פרופ' ארנון נגלר: "אלה חולים שבלי הקאר סביר שהיו נפטרים. כלומר, הם מיצו כל טיפול אחר ומחלתם לא הושפעה מהטיפול. הקאר הציל את חייהם"

"מדובר בחולים, שלרופאים כבר אין מה לעשות איתם", אומר פסקל טוסון, מנהל תחום טיפולי התא והגנטיקה בחברת התרופות נוברטיס, שלה הסכם עם בית הספר לרפואה באוניברסיטת פנסילבניה, שם פותחה בשנים האחרונות שיטת הטיפול.

"היחודיות של השיטה הזו", מוסיף טוסון, "הוא שלא מדובר כאן בתרופה שהרופא רושם ואוספים מבית המרקחת. זוהי טכנולוגיה מותאמת אישית. ההתאמה מבוצעת לכל חולה בנפרד. מכאן גם המורכבות של השיטה".

המחקר שהוצג בכנס הוא למעשה המשך מחקר קודם, שתוצאותיו הראשוניות הוצגו לפני זמן מה. "בהמשך המחקר רצינו לראות שמה שהתגלה בחודשי המחקר הראשונים (כעבור שלושה חודשים ושישה חודשים), אחוזים גבוהים מאוד של הפוגה מהמחלה, עדיין תקף".

ואכן, תוצאות המחקר מרשימות. אחרי 14 חודשים מהטיפול, כ-40% מחולי הלימפומה הראו הפוגה מוחלטת ו-12% נוספים הראו הפוגה חלקית. כלומר - 52% מהחולים הראו הפוגה כזו או אחרת מהמחלה, שהמשיכה להתקיים גם כעבור

פרופ' ארנון נגלר

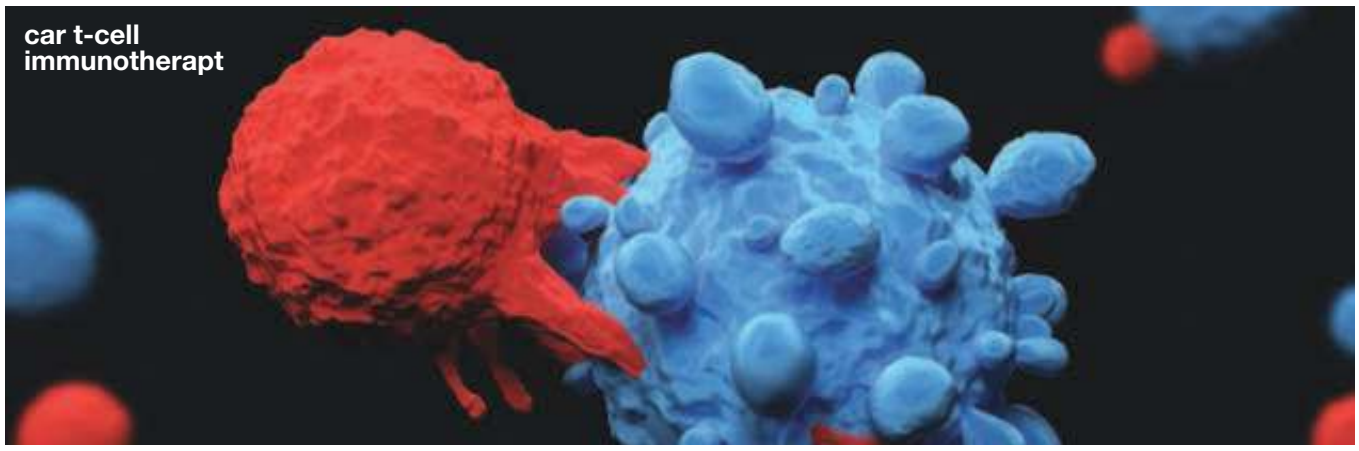
12 חודשים עבור מרביתם.

מחקר נוסף שפורסם בכתב העת הרפואי New England of Medicine בחן את יעילות הטיפול בקרב חולי ALL צעירים והציג תוצאות מרשימות - 82% מהחולים הגיבו לטיפול והראו הפוגה מוחלטת מהמחלה שהמשיכה להתקיים גם כעבור 13 חודשים.

"זו רק ההתחלה", אומר עמנואל אוסטני, מנהל אזור אירופה של תחום טיפולי התא והגנטיקה בנוברטיס. "ככל שהזמן יעבור, מעריכים, זמן ההפוגה רק ילך ויגדל. ואל תשכח שמדובר כאן בחולים שלרפואה לא היתה עבורם תשובה. תאר לך מה יקרה אם ניתן את זה לאנשים במצב טוב יותר".

למעשה, קיימים כבר מקרים של חולים שלא נכללו במחקר, אך טופלו בשיטה וחיים כבר זמן רב. המטופל הרשום הראשון היה איש כוחות הביטחון, שתאי הלוקמיה כבר התפשטו בכל גופו. באוגוסט 2010 הוא קיבל מאות מיליוני תאי T של עצמו. כעבור ימים אחדים עלה חום גופו, לחץ הדם שלו ירד והוא סבל מקשיי נשימה, תופעות לוואי קשות שהביאו לאשפוזו בטיפול נמרץ. הסיבה לתופעות הלוואי: מערכת החיסון שלו הופעלה במידה מוקצנת בתגובה לתאים. החולה התאושש, וכעבור חודש בלבד כבר לא מצאו הרופאים בבדיקות שלו שום סימן לנוכחות תאים סרטניים. התוצאות היו כל כך מדהימות, שהרופאים חזרו על הבדיקה וקיבלו תוצאות דומות.

חולה נוספת שטופלה עוד בראשית הדרך היא



ילדה בת 6 עם לוקמיה שגססה מהמחלה והרופאים לא הותירו לה סיכוי לחיות. היא עברה את הטיפול וחיה עד היום – שש שנים לאחר שכבר חרצו את דינה. חולה אחר שטופל בטכנולוגיה, הגיע לטיפול לאחר שמצבו החמיר ולא נותרו לו אפשרויות טיפוליות אחרות, והוא חי עד היום ללא המחלה, כבר 29 חודשים.

במאמר שפרסמו החוקרים, הם הסבירו שכל תא T שהוחדר לגוף החולה, היה אחראי להמתה של עשרות אלפי תאים סרטניים. אותם תאים שהוחדרו לגוף החולים, המשיכו לעבוד גם כשהסרטן מוגר והראו יכולת לתקוף אותו אם ישוב.

צבא של מאות מיליונים

איך זה בעצם עובד? מדובר בתהליך שנמשך שלושה שבועות. לאחר שדגימה של תאי ה-T מוצאים מגופו של המטופל, הם נשלחים למעבדה בארצות-הברית או באירופה, שם מוסיפים להם את המרכיבים שמאוחר יותר ילחמו בתאים הסרטניים בגופו של החולה.

נוסף על כך, מכפילים את תאי ה-T של החולה, כך שבסופו של דבר יוזרקו מאות מיליוני תאים, שמתוכנתים לא רק להילחם בתאי הסרטן באופן מיידי – אלא גם להישאר בגוף לאורך זמן רב, ואם צריך אף להכפיל את עצמם בעתיד אם הגוף יפתח תאים סרטניים חדשים שצריך להילחם בהם. כלומר פעולה מיידית ופעולה משמרת לתקופה ארוכה יותר. לאחר הזרקת הדם מחדש בגופו של החולה, נדרשת תקופה של אשפוז בבית החולים, כדי לעקוב אחרי תופעות לוואי אפשריות ולטפל בהן.

לאחר תוצאות המחקרים הראשוניים בטכנולוגיה, החליטו ב־FDA להעניק לשיטה מעמד של טיפול פורץ דרך. למעשה, אישור השיווק ניתן תוך חמש שנים בלבד, לעומת זמן כפול בדרך כלל לתרופות אחרות. "תקופת ההישרדות הממוצעת של חולים אלה עומדת על שישה חודשים ללא הטיפול, כלומר עם הטיפול הסטנדרטי המקובל", מסביר אוסטני, "לכן הצורך בטיפול אפקטיבי יותר היה גבוה מאוד, וזו הסיבה שהאישור ניתן במהירות יחסית".

בישראל ישנם כ-100 חולים שיכולים ליהנות מהטיפול, וכיום נבדקת האפשרות לטפל בטכנולוגיה גם בחולים בשלבים מוקדמים יותר של המחלה. כלומר, לא רק במקרים שבהם כבר לא נותרה כל ברירה אחרת. הנושא נמצא כיום במחקרים, שתוצאותיהם יפורסמו בעתיד.

כמו בכל טיפול לסרטן, גם לזה ישנן תופעות לוואי שונות כמו חום, לחץ דם נמוך, קשיי נשימה ולעיתים גם תופעות של רעילות מהתאים המוחדרים לגוף. "מדובר בתופעות לוואי זניחות כי בקרב כל המטופלים שלנו איכות החיים השתנתה לחלוטין", הסביר אוסטני. "במקום לעבור טיפולי כימותרפיה חוזרים ונשנים בבתי החולים במשך תקופות לא קצרות, הם מקבלים טיפול אחד, וגם אם יש מעט תופעות לוואי, לא צריך לחזור עליו והם חוזרים לחיות חיים נורמליים".

לאחרונה פורסם סיפורו של אמיר, בן 44 ממרכז הארץ, שאובחן עם לימפומה ולא הגיב לטיפולים המקובלים. "סבלתי מכאבים בזמן ריצה והתלוננתי עליהם", הוא סיפר. "בתחילה שויכו הכאבים לבעיה אורטופדית, ולאחר בדיקות מקיפות נמצא בבדיקת סי.טי מעין 'חור' בעצם האגן . בהמשך התברר שזו לימפומה אגרסיבית, בדרגה 4, מפושטת באזורים רבים בגוף".

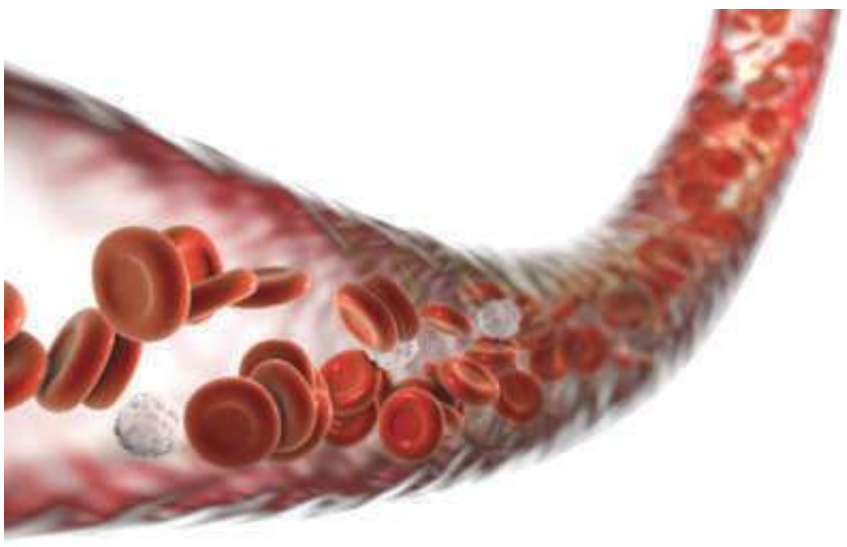
אמיר הספיק לעבור שני מחזורי כימותרפיה והשתלת מח עצם עצמית, ואלה השיגו הפוגה של חצי שנה בלבד לפני שהמחלה חזרה לתקוף באגרסיביות. גם טיפול כימותרפי נוסף לא הועיל, והמחלה המשיכה להתפשט ואף לא איפשרה השתלת מח עצם מתורם.

משלא נמצא פיתרון אחר, הופנה אמיר לשיבא ועבר את הטיפול הייחודי. התוצאה: כמו קסם, כעבור חודש בלבד

הראו הבדיקות שהגוף התנקה מהסרטן. "בימים הראשונים אחרי החדרת התאים אמנם פיתחתי חום גבוה, אבל לא הגעתי למצב סוער כמו חלק מהמטופלים שעוברים את התהליך", הוא סיפר. "כיום כבר אין מחלה פעילה ואין ממצאים פתולוגיים".

החיים יקרים

הטיפול המהפכני, שזכה כבר לאין ספור פרסומים בכתבי עת מדעיים וגם בתקשורת המיינסטרים, עובד כיום בעיקר בסוגים שונים של סרטני דם משום שבגידולים כמו לוקמיה או לימפומה, קל יחסית לתאים המהונדסים לתקוף את תאי הסרטן שנוכחים בזרם הדם. כיום מתנהלים ניסויים קליניים שונים לבדוק את יעילות השיטה גם נגד גידולים שונים.



לפני חודשים אחדים פורסם על ניסוי שנערך על ידי חוקרים מאוניברסיטת פנסילבניה ובית החולים הכללי של מסצ'וסטס, בעשרה חולים סופניים בסרטן מוח מסוג גליובלסטומה רב צורנית.

החולים בניסוי הזה שרדו בממוצע כתשעה חודשים לאחר תחילת הטיפול – זמן רב באופן משמעותי לעומת התחזיות, בשל מצבם וסוג הסרטן האלים מאוד שמהם סבלו. אצל אף אחד מהם הגידול לא נעלם לחלוטין, אבל אצל מקצתם המחלה התייצבה ולא חלה הידרדרות במשך תקופה.

טכנולוגיה טיפולית דומה נמצאת בשימוש של חברת קייט פארמה הישראלית, שנרכשה לאחרונה על ידי חברת התרופות הענקית גיליאד סיאנסז. הטכנולוגיה של החברה מתבססת על מחקריהן של פרופ' זליג אשחר ממכון ויצמן, ופרופ' סטיבן רוזנברג מארצות-הברית. בשנה האחרונה היא עלתה לכותרות בזכות האקזיט הענק.

גם בבית החולים תל השומר מיישמים את הטכנולוגיה, לא באופן מסחרי. "טיפלנו עד היום בארבעים וחמישה חולים", אומר פרופ' ארנון נגלר. "רובם עם לימפומה, והשאר עם לוקמיה לימפטית חריפה. רובם המוחלט ילדים, ושלושה מבוגרים".

גם במקרה הזה, התוצאות יוצאות דופן. בלימפומה הושגה תגובה ב-70% מהחולים, וריפוי ב-40% מהם. "אלה חולים שבלי הקאר סביר להניח שהם היו נפטרים. כלומר, מדובר באנשים שמיצו כל טיפול אחר, והמחלה שלהם הראתה יציבות ולא הושפעה מהטיפול. הקאר הציל את חייהם".

ה"קאר" שבו מטפלים בשיבא הוא "CD28", והוא נמצא בשימוש תחת פיקוח של ועדת הלסינקי. כלומר, כטיפול חמלה בלבד ולא באופן מסחרי. מכיוון שכך, הוא ניתן אך ורק לאנשים שאיבדו כל תקווה אחרת. מאז שהוכנס לשימוש, התקבלו בשיבא פניות מכל רחבי הארץ ומספר המאושפזים המטופלים בטכנולוגיה עולה.

שתי הטכנולוגיות המסחריות לא נמצאות בסל התרופות בישראל ועל כן לחולים שאינם בעלי אמצעים אין כל יכולת להשיג את הטיפול אלא במסגרת מחקר. אפשר לנסות לעבור את הטיפול באחד מעשרות המרכזים הרפואיים הרלוונטיים בארצות הברית, אבל המחיר כמעט דמיוני – כ-400 אלף דולר בממוצע.

"נכון, יש ביקורת על המחיר, אבל אם מנתחים את הנתונים מבינים שהעלות היא לגמרי לא יותר גבוהה מטיפולים אחרים בשוק, שיעילים פחות", מסביר אוסטני מחברת נוברטיס. "אל תשכח שמדובר בטיפול חד פעמי, וזהו ערך משמעותי לחולה, הוא יכול לחזור לחיים נורמליים. כולנו יודעים איך נראים חייו של חולה סרטן, הם מתהפכים לחלוטין, שלא לדבר על משפחת החולה שגם חייה עוברים תהפוכות, וכאן זה נחסך. ויש גם ערך למערכת הבריאות – האפקטיביות של הטיפול. נכון לעכשיו, עלות הטיפול של התרופה המקובלת בקרב חולים אלו עומדת על 600–750 אלף דולר".

בארצות הברית, חברות הביטוח מכסות את עלות הטיפול וגם מערכת הבריאות הציבורית מגויסת. במקרים אחרים, חברות התרופות לוקחות על עצמן לממן את עלות הטיפול עבור חולים מסוימים. בישראל הטיפול עשוי לקבל אישור במהלך השנה הבאה, אך בשל מחירו אין לדעת האם ייכנס לסל התרופות.

> אמיר, חולה שטופל בטכנולוגיה: "בימים הראשונים אחרי החדרת התאים אמנם פיתחתי חום גבוה, אבל כיום כבר אין מחלה פעילה ואין ממצאים פתולוגיים"

ד"ר אורי גרינבוים

רופא בכיר במחלקה ההמטולוגית בי"ח סורוקה, מקבוצת כללית

הדור הבא

אחד הכלים העוצמתיים ביותר למלחמה בסרטן הוא מערכת החיסון. בגופנו נוצרים תאים רבים בעלי פוטנציאל ממאיר, אך מערכת החיסון, ובעיקר תאי ה-T שלה – יודעים לזהות את תאי הסרטן ולהשמיד אותם בטרם התפתחה המחלה. רק כשמתחמקים תאי הגידול ממערכת החיסון, יכול להתפתח סרטן.

אחת מפריצות הדרך החשובות של השנים האחרונות היא היכולת לגרום לתאי T של החולים לזהות תאי גידול, ולהשמיד אותם. אחד מהמפתחים הראשונים הוא חתן פרס ישראל פרופ' זליג אשחר, אשר הגה את הרעיון במעבדתו במכון ויצמן. בהמשך – עבר הפיתוח לארה"ב, ובשנה האחרונה אושר לראשונה הטיפול לשימוש מסחרי.

תאי ה-T נאספים מדם החולה, ובעזרת הנדסה גנטית מתוכנתים מחדש לבטא על התא קולטן המזהה את תאי המחלה, וגורם לתא ה-T להשמיד אותם. עד כה עיקר ההצלחות של הטיפול היו בלימפומה ולוקמיה של תאי B: תאי ה-T המהונדסים מוחזרים לחולה, מזהים את התאים הממאירים, מתרבים ומשמידים את תאי הגידול. בהמשך חלק מהתאים נשארים כתאי זיכרון בגוף. המחקרים האחרונים מראים כי כחצי ויותר מהחולים, להם כבר לא היה כל טיפול אפשרי, מבריאים מטיפול חדשני זה. עדיין ישנם מכשולים במהלך הטיפול, הגורם לתגובה חיסונית עוצמתית, אך עם הזמן לומדים הרופאים לשלוט בתגובה זו, ולהימנע מנזק קשה למטופלים. בשלבי מחקר שונים נמצאים כעת מטרות נוספות על גידולים נוספים, ביניהם מיאלומה נפוצה, גליובלסטומה ועוד. אנו תקווה כי פריצת דרך זו תוכל להביא מזור לחולי סרטן רבים להם אין כיום אפשרות לטיפול מרפא למחלתם.

> אחת מפריצות הדרך החשובות של השנים האחרונות היא היכולת לגרום לתאי T של החולים לזהות תאי גידול, ולהשמיד אותם

"חזרתי להרגיש טוב"

אברהם ברומברג

יש לה שם נוראי, וסיכויי ההישרדות נחשבים לנמוכים, אבל תרופה חדשה נותנת תקווה גם לחולי לוקמיה מיאלואידית חריפה. אברהם ברומברג, למשל, חי איתה בשלום גם בגיל 77 ולא עוצר לרגע » יהודה שוחט

אברהם ברומברג היה בטוח שלו זה לא יכול לקרות. אחרי הכל, במשך שנים הוא הקפיד לעשות ספורט, לבקר בחדר כושר, לצאת להליכה של שעה וחצי בכל יום. בדיוק כמו שכתוב בספר. ואז זה פשוט קרה. האבחון: לוקמיה מיאלואידית חריפה. בתרגום חופשי: סרטן בדם, בגרסה חשוכת מרפא. שנתיים חלפו, והוא עדיין עושה ספורט, עובד וחי כמו כל אדם בריא.

ברומברג, בן 77 מרחובות, אב לשלושה וסב לתשעה, מבין דבר או שניים במחקרים קליניים, ככימאי עם תואר שלישי במכון ויצמן. "כשהגעתי לרופא עם הבדיקות, חשכו עיניו", הוא צוחק. "הכל היה אדום. שלחו אותי לחדר מיון ולא הבנתי מה אני עושה שם, כי הרגשתי טוב. רק אחרי בדיקת מח עצם, התברר שאני לוקה בלוקמיה מטיפוס AML. לא התמוטטתי, אבל ראיתי שפניהם של רעייתי ושלושת הילדים נפלו".

לוקמיה מיאלואידית חריפה (AML) היא הלוקמיה החריפה השכיחה ביותר בקרב מבוגרים, ומקורה בתאים שאחראים על יצירת כדוריות דם לבנות ואדומות במח העצם (מיאלואידים). המחלה מתבטאת בעייפות גבוהה, דימומים וזיהומים חוזרים כתוצאה מירידה משמעותית בתאים לבנים ואדומים, שנגרמת מהתאים הממאירים שתופסים את מקומם של התאים הנורמליים במח העצם ומשבשים את תהליך ייצור תאי הדם. ככלל, מדובר במחלה חשוכת מרפא וסוערת עם שיעור הישרדות נמוך ומספר מקרי מוות רב ביותר – כ–26% סיכוי להישרדות של חמש שנים, כאשר בחולים מבוגרים יורד הסיכוי לשישה אחוזים בלבד.

הישרדות מפתיעה

בפני ברומברג הוצגה האפשרות המתבקשת: לעבור טיפולים כימותרפיים בבית החולים. הילדים שלו היו אלה שביקשו קודם להתייעץ, וכך שמעו על תרופה כימית קלה יותר בשם וידאזה, ויחד איתה הציעו לו בבית החולים בילינסון לשלב טיפול ניסיוני שבדיוק היה במחקר. הטיפול הצליח מעל למשוער, אבל הניסוי נסגר ואז המליצו לו הרופאים לשלב את הכימותרפיה עם תרופה חדשה.

הטיפול המקובל ללוקמיה שממנה סובל ברומברג הוא כימותרפיה, לעיתים השתלת מח עצם ולאחרונה גם טיפול אימונולוגי של תרופה בשם מילוטרג. התרופה שקיבל ברומברג יחד עם הכימותרפיה היא ונטוקלקס (Venclexta). מחקרים שהוצגו בכנס הסרטן האחרון שנערך בשיקגו על התרופה, מחזקים את התקווה למהפכה בכל מה שנוגע לטיפול במחלה.

"התרופה נוגדת את אחד הסמנים שנמצאים בתוך תאי הלוקמיה, בי.סי.אל–2", מסביר פרופ' יעקב רואו, מנהל המכון ההמטולוגי במרכז הרפואי שערי צדק. "הוונטוקלקס פועל כניגוד למולקולה הזאת, ועוזר מאוד יחד עם התרופות הכימותרפיות".

על פי המחקר, התרופה בעצם מחזירה לתאים את היכולת להפעיל את מנגנון המוות התאי המתוכנן (אפופטוזיס), ובכך היא הפכה לתרופה הראשונה שמחסלת תאים סרטניים באופן הזה. לאחר שקיבלה מה–FDA ארבע פעמים מעמד של תרופה פורצת דרך, היא אושרה במסלול מהיר לטיפול בלוקמיה לימפטית כרונית (CLL), לקבוצת חולים שיש להם צורך רפואי שאין לו מענה (חסר בזרוע הקצרה של כרומוזום 17), ולאחרונה אושרה גם בקומבינציה טיפולית עם Rituximab לכל חולי CLL בקו שני, כלומר לאחר שטיפול אחד נכשל.

> פרופ' רואו: "התרופה הזאת בשילוב כימותרפיה נותנת לאנשים האלה תקווה שלא הייתה להם בעבר. זה נראה מאוד מבטיח, גם אם מוקדם"

מחקרי פאזה ראשונה ופאזה שנייה שפורסמו לאחרונה, הראו יעילות משמעותית של ונטוקלקס בחולים קשים, בשילוב עם תרופות כימותרפיות שונות – הפוגה מלאה של מעל ל–60% עם חציון הישרדות של 12 חודשים ומעלה – יותר מפי שניים מהטיפולים הקיימים כיום.

בכנס הסרטן האחרון (אסקו), הוצגו תוצאות עדכניות של שילוב התרופה יחד עם כימותרפיה מסוג HMA בחולים שלא יכולים לעבור כימותרפיה והשתלה בשל מצבם. המחקר הראה שרידות חציונית של 17.5 חודשים, והערכות שמחצית החולים שורדים 12 חודשים. גם כאן, שיפור משמעותי לעומת המצב כיום.

מחיר החיים

"ישנן כמובן גם תופעות לוואי", אומר פרופ' רואו, "אבל התרופה בטיחותית, וצריך לזכור שאנשים עם מחלה כזאת מוכנים לקבל או לספוג תופעות לוואי שלא היו מוכנים לספוג אלמלא סבלו מהמחלה. כלומר, החיים שווים יותר. יש לנו כאן סרטן מאוד אכזרי, אז מן הסתם אם יש תרופה שמאריכה חיים – המחיר שווה. לצורך העניין, תן לי תרופה חדשה לסרטן קטלני ותגיד שאולי היא עושה נזק לכליות, אני אקח. יעילות מול בטיחות אלה דברים שנשקלים כל יום, ומהבחינה הזאת הרפואה היא כמו אמנות".

את התרופה, שעדיין אינה בסל התרופות למחלה שממנה הוא סובל, קיבל ברומברג רק בזכות הביטוח הפרטי שלו. "תופעת הלוואי העיקרית שלה היא פגיעה בכדוריות הדם הלבנות", הוא אומר, "ולכן שבוע לפני שאני מקבל את הטיפול בבית החולים, אני מזריק לעצמי חלבון מסונטז שמאיץ את הטרומבוציטים. בין הטיפולים חזרתי להרגיש טוב, צועד לפחות שעה ביום וחי כבר שנה וחצי עם הטיפול באיכות טובה". פרופ' רואו מבקש עדיין להסתייג מעט, אבל מסכם: "עם כל ההסתייגות, התרופה הזאת בשילוב וידאזה (כימותרפיה), נותנת לאנשים האלה תקווה שלא הייתה להם בעבר. זה נראה מאוד מבטיח, גם אם מוקדם".

ד"ר אורי רוביו

סגן מנהל המכון ההמטולוגי בבי"ח סורוקה, מקבוצת כללית

אופטימיות זהירה

בוקר יוני 2025, יום קייצי יפה. בלילה התורן במחלקה ההמטולוגית קיבל לאשפוז את א.פ. חולה בת 43, בריאה בדרך כלל, אך בחודש האחרון החלה לסבול מדלקת גרון עקשנית שלא השתפרה עם אנטיביוטיקה. היא הופנתה למיון סורוקה כשהיא סובלת מחולשה וחום 39. בספירת דם נמצאו 120,000 תאים לבנים, ובמשטח הדם הראשוני הסתבר כי מדובר בריבוי תאים צעירים הקרויים מילובלסטים, שאופייניים ללוקמיה מילואידית חריפה.

בדרכי למחלקה, העברתי במחשבותיי את הצפוי לקרות עוד מעט לכשנפגוש אותה. להתוודע לחולה חדשה ומיד לבשר לה את הבשורה הקשה – מחלה שמאיימת על חייה. אבל רגע. ב–2020 חלה פריצת–דרך בחקר המחלה והבנת המנגנונים העומדים בבסיסה. המחקר הביא לפיתוח אמצעי אבחנה מתקדמים ושינה את הנוף הטיפולי במחלה.

ביכולתנו היום לדגום בבדיקת דם פשוטה את תאי המחלה, לרצף תוך שעה את הגנום של התאים הסרטניים ולקבל דו"ח מפורט של המוטציות הגנטיות הדוחפות את התאים להפוך ממאירים. בעבר נאלצנו לבצע דגימת מח עצם לחולה – בדיקה לא נעימה וכואבת, אפיון המחלה היה חלקי וכל החולים קיבלו טיפול זהה ששילב שתי תרופות כימותרפיות. לאחר טיפול ראשוני וארוך זה, נאלצו החולים לעבור טיפולים כימותרפיים נוספים ופעמים רבות גם השתלת מח עצם מתורם.

הרהרתי בחולי הלוקמיה אז והיום... למרות הבשורה הקשה על מחלתה ידעתי שיש ביכולתנו גם לרפא אותה, בסיכויי הצלחה גבוהים. בדיקת הדם תישלח למעבדה, וכבר באותו ערב היא תקבל משלב תרופות ביולוגיות המכוונות ספציפית למוטציות שיתגלו. כעבור יומיים מצבה ישתפר פלאים.

חלום? תתפלאו, יש סיבה לתקווה.

> בדרכי למחלקה, העברתי במחשבותיי את הצפוי לקרות עוד מעט לכשנפגוש אותה. להתוודע לחולה חדשה ומיד לבשר לה את הבשורה הקשה

כמו אוויר לנשימה

זו בשורה של ממש עבור החולים בסרטן הריאה: שני מחקרים חדשים מגלים כי באמצעות טיפולים מתקדמים ושילוב בין תרופות אימונותרפיות לתרופות ממוקדות מטרה, אפשר לחיות גם עם הסרטן הקטלני » **דורון קופרשטיין**

"זו תופעה חדשה שמעולם לא ראינו, חולים בסרטן הריאה שיכולים לחיות שנים רבות בלי המחלה", אומר פרופ' ניר פלד, מנהל המערך האונקולוגי בבית החולים סורוקה בבאר שבע. התופעה שעליה מדבר פרופ' פלד, באה לידי ביטוי במחקר שהוצג בכנס הסרטן השנתי בשיקגו (ASCO) של האיגוד האמריקאי לאונקולוגיה, המביא עמו חדשות טובות לכלל חולי סרטן הריאה מסוג תאים שאינם קטנים NSCLC שהוא השכיח ביותר.

מחקר IMPOWER 150 שפורסם בכתב העת הרפואי NEW ENGLAND והוצג בכנס בשיקגו נערך עם הטיפול האימונותרפי אטזוליזומאב (טיסנטריק) בשילוב טיפול ביולוגי ממוקד מטרה – בוציזומאב (אווסטין) לצד שתי תרופות כימיות בקו הראשון. השילוב השיג הישרדות כוללת חציונית של 19.2 חודשים, שזוהי ההישרדות הכוללת הארוכה ביותר שנצפתה עד כה במחקר בכלל החולים בסרטן ריאה גרורתי מסוג תאים שאינם קטנים שהוא השכיח ביותר. 43% מהחולים במחקר השיגו הישרדות כוללת של מעל שנתיים. אלו בשורות מצוינות עבור כאלף חולים חדשים בכל שנה בישראל.

"עושה נפלאות"

החולים שקיבלו את השילוב של התרופות זכו לחציון של 19.2 חודשי הישרדות, לעומת 14.7 חודשים בקבוצת הביקורת. "חמישה חודשים אמנם לא נשמעים כתוספת גדולה, אבל בקרב חולי סרטן ריאה מדובר בהישג של ממש", אומר פרופ' פלד. "מה שחשוב זו לא תוספת ההישרדות אלא כמה חולים פחות מתים בטווח הארוך. אם מסתכלים על החולים שמגיבים לטיפול, ואנחנו מדברים על 56% אחוזים, כשליש מהם יכולים להגיע לריפוי מהמחלה".

למה חשוב לתת את הטיפול הזה לצד תרופות כימיות ולא בטיפול יחיד שיעזור למערכת החיסון להתגבר על המחלה?

"אימונותרפיה באמת מגיעה מהצד של חיזוק מערכת החיסון ואין לה הרבה תופעות לוואי, בטח לא כמו התרופות הכימיות, אבל לוקח לה כחודשיים עד שהיא עובדת על הגוף. כשנותנים רק אותה כטיפול יחיד, אנחנו מאבדים חלק מהחולים כי המחלה בחודשיים האלו מתקדמת מהר והם לא מספיקים ליהנות מהטיפול. כשנותנים את התרופה לצד תרופות כימיות, הן מצליחות לזעזע את הגידול והגוף מצליח לשרוד את החודשיים הללו, ואז האימונותרפיה נכנסת לפעולה וכמו שאנחנו רואים – עושה נפלאות".

בתחילה הוגדר הטיפול למשך שנתיים, משום שלא האמינו שחולים יחזיקו מעמד זמן רב כל כך. "היום אנחנו רואים שאפשר להמשיך עם הטיפול גם מעבר לשנתיים", אומר פרופ' פלד.

אריה לרר

"לפעמים אנחנו נאלצים להפסיק את הטיפול אצל חולים שסובלים מתופעות לוואי חריפות, ובמקרים רבים אנחנו מגלים שהגידולים לא חוזרים, כלומר מערכת החיסון תיקנה את עצמה. אבל גם אם הגידולים חוזרים, תמיד אפשר לחזור לטיפול והוא עובד מחדש כמו בהתחלה".

בין השאר, נערך מחקר דומה גם בישראל והתוצאות כאן היו תואמות לאלה שנצפו בשאר המדינות. "ראיתי אנשים שממש נרפאו מהמחלה", אומר פרופ' פלד. "הם מקבלים את החיסון הזה – ואני משתמש במילה חיסון כי מדובר בנוגדן – כל שלושה שבועות, ונהנים מחיים רגילים לחלוטין".

אחד מהחולים שעליהם מדבר פרופ' פלד הוא אריה לרר, בן 64 מיקנעם, שהסרטן היכה בכל משפחתו. באוקטובר 2015, ארבעה חודשים אחרי שבתו אושרת נפטרה מסרטן בקיבה, הוא החל לסבול מכאבים חזקים בגב התחתון. "בתחילה לא התייחסתי", הוא מודה. "אחר כך, כשהלכתי לבדיקות, חשבו שמדובר בבעיות בלב".

> אריה לרר: "אני חי טוב. בזמן הזה גם אשתי אובחנה בסרטן השד, בשלב מוקדם. עכשיו שנינו לגמרי בסדר. התחלתי לעשות ספורט, ואנחנו נהנים. אני חייב תודה לבן שלי שהציל את חיי"

כאן נכנס לתמונה בנו נתי, שהחליט לתפוס פיקוד. "זה היה ביום חמישי, כשהודעתי לו שאנחנו נוסעים לבית החולים ולא זזים משם", הוא אומר. "תכל'ס, חיפשנו סרטן. הגענו לבית החולים, עברנו בדיקות במהלך סוף השבוע, וביום ראשון המנהלת של הפתולוגיה כבר הראתה לי את הגידול של אבא – סרטן בריאה. באותו רגע עשינו יחד, כל בני המשפחה, ישיבת חירום בבית החולים. למחרת כבר פנינו לפאונדריישן וואן ולקחו דגימה מהגידול למעבדות בחו"ל. בגלל מה שעברנו עם אחותי, עשינו הכל מראש ולא חיכינו לרופאים".

לרר עבר את כל הבדיקות הרלוונטיות, וכעבור כמה ימים כבר הגיע באופן פרטי לפרופ' ניר פלד עם הממצאים: סרטן בשלב 4. "על פניו, משך החיים במצב כזה הוא בין חצי שנה לשנה", אומר נתי. "אבל המטרה שלנו הייתה להציל אותו, ולא להתחיל להתקשקש".

בהמלצת פרופ' פלד, החל לרר בטיפול כימותרפי בשילוב אטזוליזומאב (טיסנטריק), וכעבור חודשיים הפסיק עם הכימותרפיה ונשאר רק עם הטיפול האימונותרפי. "פחות משלושה חודשים אחרי תחילת הטיפול, חזרנו לפרופ' פלד והוא הודיע לאבא שלי שהוא כמעט נקי", מספר נתי. "היום הוא כבר נקי לגמרי, נוסע פעם בשלושה שבועות לקבל את התרופה בעירוי".

כמו שאמר פרופ' פלד, אריה חזר לגמרי לחיים. "אני חי טוב", הוא מודיע. "בזמן הזה גם אשתי אובחנה בסרטן השד, בשלב מוקדם. עכשיו שנינו לגמרי בסדר. התחלתי לעשות ספורט, ואנחנו נהנים. אני חייב תודה לבן שלי שהציל את חיי".

איך בדיוק עובדת התרופה? מדובר בנוגדן שמיועד להיקשר לחלבון המכונה PDL1, שמתבטא על פני תאי גידול ועל פני תאי החיסון שמסתננים לגידול. הנוגדן נקשר לחלבון וחוסם את האינטראקציות שלו עם הקוטלנים הבעייתיים. טיפולים עם מנגנון דומה הם פמברוליזומאב (קיטרודה), ניבולומאב

(אופדיבו) שניתנת באופן דומה לצד תרופות נוספות ומראות תוצאות דומות. "כרופא אונקולוג, טוב לי שארגז הכלים שלי לטיפול בחולה כולל מספר גדול של קומבינציות טיפוליות", אומר פרופ' פלד. "כך אני יכול להתאים את התרופה הטובה ביותר לכל חולה על-פי תופעות הלוואי או יעילות הטיפול בחולה".

ד"ר מיה גוטפריד, מנהלת המכון האונקולוגי, בבית החולים מאיר, מטפלת בסרטן ריאות כבר מראשית שנות התשעים, ולדבריה המחקרים האחרונים בתחום והתוצאות שמשיגות התרופות האימונותרפיות הם "וואו", כדבריה. "יש לי חולה שקיבלה את הטיפול עד ספטמבר 2015, ואז הפסיקה – ועד היום היא בהפוגה מוחלטת. באימונותרפיה, מה שחשוב זה משך התגובה. החולים שמגיבים שורדים, ואנחנו רואים שממשיכים להגיב אחרי שנתיים".

לדבריה, "עד לפני עשר שנים, סרטן בריאה טופל רק בכימיה. בעשר השנים האחרונות – התפתחו שתי אופציות נוספות. האחת היא טיפולים ביולוגיים, שמתאימים ל-23% מהאוכלוסייה. עבור השאר, חזר לפני כארבע שנים הטיפול האימונותרפי. בשנות התשעים הטיפולים האלה נכשלו, ולכן כשבאו אליי עם הצעה לטפל כך שוב, אמרתי שאני לא מאמינה שזה עובד".

"תוצאות המחקר של הטיפול במשלב של אימונותרפיה יחד עם טיפול ביולוגי וכימותרפיה הן בשורה חשובה ביותר עבור החולים בסרטן ריאה גרורתי ועבורנו הרופאים המטפלים. תוצאות המחקר הראו לראשונה הישרדות כוללת של כמעט 20 חודשים בכלל החולים בסרטן ריאה גרורתי מסוג תאים שאינם קטנים שהוא השכיח ביותר", הוסיף ד"ר עבד אגבאריה, מנהל המכון האונקולוגי בבית החולים אסותא, "למעלה ממחצית מהחולים במחקר הגיבו לטיפול, זהו שיעור תגובה מהגבוהים ביותר שנצפו עד היום במחקר בחולי סרטן ריאה. אני מעריך כי לאור תוצאות המחקר ישתנה הסטנדרט הטיפולי בקו הראשון בסרטן הריאה מסוג תאים שאינם קטנים".

מחלה בהפתעה

סרטן הריאה הוא הגורם המוביל למוות מסרטן ברחבי העולם. מדי שנה מתים יותר ממיליון וחצי בני אדם מהמחלה. בישראל מדי שנה מתגלים כ-2,300 חולים חדשים בסרטן הריאה וכ-1,800 ישראלים מתים מידי שנה מהמחלה. סרטן הריאה מחולק, באופן כללי, לשני סוגים: סרטן ריאה מסוג תאים קטנים, וסרטן ריאה מסוג תאים שאינם קטנים. האחרון הוא השכיח יותר, ואחראי לכ-85% מהמקרים.

בשנים האחרונות עם ההתקדמות הטכנולוגית ופיתוחן של בדיקות גנומיות, אופיינו עוד כ-15 תתי סוגים של סרטן הריאה המוגדרים על פי המוטציה המרכזית שמניעה את התפתחות הגידול וביניהן ALK, EGFR, HER2, K-RAS, BRAF ROS1 ועוד או על פי ריבוי של מוטציות (עומס מוטציות).

ד"ר מיה גוטפריד

מחקר נוסף בתחום הריאה שהציג תוצאות מרשימות בכנס בשיקגו היה מחקר המשך שבוצע על חולים להם נמצאה מוטציה בגן שנקראת ALK. מוטציה המתרחשת ב-3-4% מהחולים בסרטן הריאה. גידול מסוג זה שכיח יותר בחולים צעירים עם היסטולוגיה של אדנוקרצינומה וללא רקע של עישון. כלומר, במקרים רבים המחלה מופיעה בהפתעה גמורה אצל חולים צעירים באמצע חייהם אשר לא עישנו מעולם. מדובר בסרטן סוער עם הופעה מוקדמת של גרורות מוחיות, אצל 40% מהחולים.

בכנס ה-ASCO התפרסמו נתונים חדשים ממחקר ALEX שהראה כבר לפני שנה עליונות טיפולית לאלקטיניב (אלצנזה) מול התרופה קריזוטיניב (קסלקורי), שהיה הטיפול המקובל לחולים אלו. החולים שקיבלו אלקטיניב זכו בממוצע לכמעט שלוש שנים ללא התקדמות המחלה עם הפחתה של 57% בסיכון להתקדמות המחלה בכלל החולים במחקר. בנוסף הגידולים התכווצו ביותר ממחצית גודלם ב-90% מהחולים שטופלו באלקטיניב.

"מדובר בתרופה שמצליחה לחסל גידולים מוחיים אצל החולים האלו, שרובם צעירים שעדיין עובדים", מוסיף פרופ' ניר פלד, "היתרון הגדול של התרופה הוא שהיא חודרת את המוח באופן מצוין ומייתרת את הטיפול הקרינתי למוח שעושה נזקים גדולים. בנוסף, התרופה נסבלת היטב, היא לא חופשיה לגמרי מתופעות לוואי, אבל אלו מעטות".

לדבריו "אין ספק שהבשורה הגדולה כאן היא משך הזמן – 3 שנים כמעט – שהתרופה מצליחה לעצור את המחלה מלהתקדם. לא מדובר אפילו בשרידות של 3 שנים, אלא בממוצע הזמן עד שהמחלה מראה סימני חזרה, כלומר ההישרדות של חולים אלו עם התרופה ארוכה בהרבה".

כיום אלצנזה מהווה סטנדרט טיפולי בקו הראשון לחולים הללו ובישראל היא ניתנת להם במסגרת סל התרופות הממלכתי.

פרופ' ניר פלד

מנהל המערך האונקוולגי,
בי"ח סורוקה, מקבוצת כללית

לפני ההידרדרות

המשאית דוהרת בירידות סדום, מהעיקול הראשון לשני ומהשני לזה שאחריו. הבלמים עייפים והתנע לעיתים מנצח. שם למטה, קשה כבר לעצור. באמצע, אפשר. לפעמים.

מוקדם זה שם המשחק. לפני שהיא תופסת תאוצה. לפני הירידה הקשה במשקל ואיבוד משאבי הגוף. כימותרפיה כבולמת ואימונותרפיה כבונת יכולת עומק. מחקר אחר מחקר תומכים ומראים השנה כי שילוב השניים כבר בהתחלה – זו הדרך לבלימה. כמו בירידה לסדום, העצמת הטיפול כבר בהתחלה מרסנת את ההחמרה ולעיתים אף מביאה לעצירה מוחלטת. השילוב בין הכימותרפיה לאימונותרפיה הביא להפחתת התמותה בכמחצית כפי שעולה משני מחקרים גדולים שפורסמו בשנה האחרונה, ואנו תקווה כי שילוב זה יונגש לכלל החולים בסל התרופות הקרוב.

מעיסוק שטוח הפך תחום סרטן הריאה לחזית הרפואה המותאמת אישית. כלי אבחון מתקדמים מנתבים את הבחירות בין חסימה ביולוגית סלקטיבית לבין שילובים כימו-אימוניים או אף דאבל אימוניים במצבים ייחודיים, שבעבר טופלו על ידי כימותרפיה בלבד. "מלכת הכיתה" השנה היא הביופסיה הנוזלית. פלא המאפשר ניתוח גנטי של רקמת הגידול באמצעות בדיקת דם "פשוטה". זו האחרונה מאפשרת הגעה לאבחון מדוייק תוך ימים ספורים והתאמת טיפול מיטבית. הביופסיה הנוזלית מצטיינת במיוחד בתכנון מסלול מחודש בזמן הופעת העמידות לטיפולים ביולוגיים, והצורך בהתאמת טיפול חוזרת. בדיקות אלו זמינות היום במרבית המרכזים הרפואיים בארץ.

שירותי הבריאות בישראל השכילו להכיל את מרבית החידושים בתחום סרטן הריאה, בשדה האבחון כמו גם בשדה הטיפול. הארכת החיים וגילוי פוטנציאל הריפוי גם במחלה גרורתית הן חדשה של ממש.

פרופ' פלד הוא יו"ר תחום סרטן הריאה באיגוד רופאי הריאות האירופאי

> כמו בירידה לסדום, העצמת הטיפול כבר בהתחלה מרסנת את ההחמרה ולעיתים אף מביאה לעצירה מוחלטת

המטרה
ריפוי מסרטן שד

על אף שיעורים גבוהים מאוד של גילוי בשלב המוקדם וטיפול מהיר, אצל אחוז ניכר מבין חולות סרטן השד עם "סיכון גבוה" - הגידול צפוי לחזור. מחקרים חדשים מגלים כי שילוב של תרופות ביולוגיות לפני ובעיקר אחרי הניתוח להסרת הגידול - מצמצמים משמעותית את סיכויי ההישנות של המחלה עם איכות חיים טובה » **יהודה שוחט**

כ–4,400 חולות חדשות עם סרטן שד חודרני מאובחנות בישראל מדי שנה. כמעט כולן – 97% – מתגלות בשלב המוקדם. המשמעות היא שבעזרת טיפולים מתאימים נשים אלו יוכלו להשיג ריפוי מלא מהסרטן. "מרבית סרטני השד מאובחנים בשלב מוקדם", אומרת ד"ר נעה אפרת בן ברוך, מנהלת המכון האונקולוגי במרכז הרפואי קפלן וראש קבוצת סרטן השד באיגוד האונקולוגי הישראלי. "גידול בשד, וגרורות בלימפה בבית השחי, אלה הגידולים שאנחנו יכולים לרפא בעזרת טיפול נכון. בסרטן שמאובחן בשלב גרורתי, אפשר לטפל, אבל ברוב המקרים קשה מאוד לרפא. סרטן שד יכול להיות מאובחן כגרורתי אצל ארבעה עד חמישה אחוזים מהנשים. עם זאת, כרבע מהנשים שאובחנו מוקדם, יהפכו לגרורתיות".

אחד הסוגים האגרסיביים של סרטן השד הוא זה החיובי לחלבון HER2, כ– 15% מהמאובחנות בשלב המוקדם חולות בו. האבחון המוקדם, מתברר, אולי מסייע להשתלטות על המחלה, אבל אינו מבטיח דבר לגבי העתיד. אצל כרבע מהן, על אף הטיפולים, תחזור המחלה ותהפוך לגרורתית. במצב כזה, לא ניתן עוד לרפא אותה אלא רק להאריך חיים. משום כך, מטרת הטיפול המשלים בסרטן שד מוקדם היא להכחיד את המחלה – בין השאר באמצעות טיפול משלים מקיף – ולנסות למנוע חזרה גרורתית.

"אחד מהמהפכים הגדולים בסרטן שד מוקדם, היה טיפול ממוקד מטרה נגד החלבון HER2, באמצעות טראסטוזומאב", אומרת ד"ר בן ברוך "עד אז, זו נחשבה למחלה עם סיכויי החלמה נמוכים גם באבחון מוקדם. מאז שהוכנסה התרופה, התמונה השתנתה ומרוב סרטני השד – רוב הנשים תחלמנה. כאן נכנסת פרטוזומאב, שפועלת נגד אותו נוגדן, והשילוב שלהן יחד טוב יותר"

מחקר ה–APHINITY, שכלל למעלה מ–4,800 חולות עם סרטן שד מוקדם חיובי ל–HER2 הדגים כי משלב מבוסס טראסטוזומאב (הרספטין) ופרטוזומאב (פרג'טה) הפחית באופן מובהק את הסיכון להישנות סרטן שד חודרני או מוות בהשוואה להרספטין וכימותרפיה בלבד, בכלל אוכלוסיית המחקר. הבשורות החשובות יותר היו עבור החולות הנמצאות בסיכון גבוה לחזרת המחלה. המשלב הרספטין ופרג'טה הציג את היעילות הגבוהה ביותר בחולות אלו, והביא להפחתת הסיכון לחזרת המחלה בכ–25% מעבר לטיפול המקובל בהרספטין וכימותרפיה בלבד. סיכון גבוה להישנות מחלה מוגדר במחלה עם מעורבות בלוטות לימפה או היעדר ביטוי של קולטנים להורמונים, בהסתמך על מחקר פאזה 3 הגדול – APHINITY.

לחסום את האותות

פרטוזומאב היא תרופה ממוקדת לקולטן HER2, חלבון הנמצא בחלק החיצוני של תאים תקינים רבים, ובביטוי יתר בחלק החיצוני של תאי סרטן החיוביים ל–HER2. התרופה תוכננה ספציפית למנוע מקולטן ה–HER2 להיצמד לקולטני HER אחרים על פני התא, בתהליך שנחשב כגורם לשגשוג והישרדות הגידול. היקשרות פרג'טה לקולטן עשויה גם לסמן למערכת החיסון של הגוף להרוס את תא הסרטן.

מנגנוני הפעולה של פרטוזומאב וטראסטוזומאב משלימים זה את זה, מאחר ושניהם נקשרים לקולטן, אך באזורים שונים. המשלב נועד לספק חסימה כפולה ומקיפה יותר של האותות התוך תאיים של מסלול ה– HER ועל–ידי כך למנוע מהגידול לשגשג ולשרוד.

"בסרטן שד מוקדם, ניתן לתת טיפול לפני הניתוח (טיפול נאו–אדג'ובנטי) על מנת להקטין את הגידול וכן לאחר הניתוח (טיפול אדג'ובנטי – משלים) על מנת למנוע את הישנות המחלה. משלב מבוסס פרג'טה כבר מאושר בישראל, באיחוד האירופי, בארה"ב ובמדינות רבות אחרות כטיפול טרום ניתוחי, "ואנחנו רואים שישנה יעילות גם אם נותנים את זה ביחד בשנה שאחרי הניתוח", אומרת ד"ר בן ברוך.

נגה קלינגר, בת 40 מתל אביב, נשואה ואמא לשניים (בן ארבע ובת תשע), יכולה להדגים על בשרה את יעילות הטיפול וחשיבותו. לפני כשנה היא מצאה בעצמה גוש בשד, ותוך עשרה ימים כבר אובחנה כחולה בסרטן שד, "חיובי גם לאסטרוגן וגם ל–HER2", היא אומרת. מאז, מטופלת נגה במחלקה האונקולוגית באסותא רמת החייל. "קיבלתי פרוטוקול כאורך הגלות – כימותרפיה משני סוגים, הקרנות, ניתוח וגם התרופות הביולוגיות. חבילת הכול כלול של סרטן".

> "ד"ר שני פאלוך-שמעון: "סביב האבחנה של סרטן שד מוקדם יש חלון הזדמנויות שצריך למקסם ולתת את הטיפול האופטימלי, כדי להפחית את הסיכון למחלה גרורתית"

ד"ר נעה אפרת בן ברוך

לאורך כל הדרך, הניחה נגה את הסרטן על השולחן. היא תיעדה את עצמה, העלתה פוסטים לרשתות החברתיות ועדכנה בכל שלב ושלב. "אני חושבת שאחת הבעיות שלנו בחברה היא שאנחנו לא מדברים על מחלות בכלל, וסרטן בפרט", היא מסבירה. "יש למשל את הקטע שלא קוראים לסרטן בשם, אלא אומרים 'המחלה'. אותי זה מטריף. בשלב מסוים העלית קליפ שלי רוקדת, וזה הפך לוויראלי והדהים אותי. כולם אמרו, 'כמה את אמיצה'. אני לא ראיתי בזה אומץ. להפך, עברתי משהו ולא הייתי מוכנה לעבור אותו לבד".

נגה קיבלה את המשלב של הרספטין ופרג'טה, לפני הניתוח ובמשך שנה לאחריו, "למרות שזה בסל רק לפני הניתוח, הביטוח הפרטי השלים את המימון", היא אומרת. "חוץ מזה אני לוקחת עכשיו טיפול אנטי הורמונלי למשך שבע שנים, בגלל שנמצאתי חיובית גם לאסטרוגן".

פצצת זמן מתקתקת

למעשה, המשלב עם פרטוזומאב מהווה כיום סטנדרט טיפולי משלים לחולות סרטן שד מוקדם HER2 חיובי, המצויות בסיכון גבוה להישנות המחלה. המשלב אושר על–ידי ה–FDA האמריקאי ובתחילת החודש גם על–ידי הרשות האירופאית, והוא מומלץ בהנחיות הבינלאומיות (NCCN, St. Gallen and AGO guidelines) כטיפול משלים בחולות סרטן שד מוקדם HER2 חיובי, המצויות בסיכון גבוה לחזרת המחלה. במהלך כנס האיגוד האמריקאי לאונקולוגיה (ASCO) בשיקגו פורסמו ההנחיות החדשות של האיגוד האמריקאי התומכות אף הן בטיפול

במשלב בחולות עם הסיכון הגבוה.
במהלך הכנס פורסמו נתונים חדשים ממחקר ה–APHINITY על איכות החיים של המטופלות במשלב עם פרג'טה. נתונים אלו הראו שאיכות החיים נשמרת גם בטיפול המשולב בתרופה המאפשר למטופלות להמשיך את שגרת חייהן ופעילות היומיום במהלך הטיפול.
אורי חרצ'ק, בת 30 מהקריות, גילתה גם היא בדיוק לפני שנה שהיא חולה בסרטן. היא הייתה אז בחודש השני להריונה. "בתחילה היו בטוחים שזה קשור להריון, אבל אני הבנתי שבחודש השני הגוף עדיין לא מייצר חלב", היא אומרת. "לחצתי על קופת החולים, ומשם הכל קרה מהר: ביופסיות, שני ניתוחים, כימותרפיה. הקדמנו קצת את הלידה, וילדתי בניתוח קיסרי שמיד אחריו עברתי עוד כימו ואז כריתת שד מלאה, וגם טיפול משולב של הרספטין ופרג'טה – שאני מקבלת אחת לשלושה שבועות".
אורי, אגב, לא קיבלה את הטיפול מקופת החולים, אלא גם באמצעות הביטוח הפרטי, "שעשיתי לגמרי במקרה דרך מקום העבודה", היא מודה. "היום אני מקבלת את הטיפול הזה, ומקווה שהגוף נקי לגמרי. צריך להמשיך לעשות בדיקות ומעקבים, ויש כמובן גם תופעות לוואי שנוכחות, אבל אני כבר אומרת לכולם שאני בריאה. העובדה שאני בלי שדיים היא שקט נפשי עבורי, אבל תמיד ארגיש כמו פצצת זמן מתקתקת".
גם ורד רחמים, בת 40 ואם לשתיים מיפו, גילתה באותה דרך שהיא חולה, "שבועיים אחרי שאבא שלי נפטר", היא אומרת. במקרה שלה, התגלו שישה גידולים – אחד ממאיר בלימפה, וחמישה שפירים בשד. בחודשים האחרונים, מאז שעברה כריתה, היא ממשיכה בטיפול הביולוגי. "חשוב לי לומר לנשים, לא משנה מאיזה גיל, שיילכו להיבדק", היא אומרת. "חשוב להיות ערניות למצב, כדי לגלות את הסרטן מוקדם".
ד"ר שני פאלוך–שמעון, מנהלת היחידה לאונקולוגיה של השד, המרכז הרפואי שערי צדק, מדגישה את חשיבות המענה המהיר לגילוי המוקדם. "סביב האבחנה של סרטן שד מוקדם יש חלון הזדמנויות שצריך למקסם אותו ולתת את הטיפול האופטימלי, כדי להפחית את הסיכון למחלה גרורתית", היא מסבירה. "ראינו במחקר שבחולות שהיו בסיכון גבוה להישנות המחלה, עם גידול מסוג HER2, התוספת של פרטוזומאב הפחיתה את הסיכון לחזרת המחלה. בארץ הטיפול הזה רשום רק טרום הניתוח, ויש שלוש דרכים לקבל אותו: באמצעות ביטוח פרטי, ברכישה פרטית או דרך תוכנית מחלה שהחברה בנדיבותה מאשרת לנו".

לחסוך כימותרפיה

בכנס האיגוד האמריקאי בשיקגו פורסם מחקר נוסף TAILORx, שהראה כי כ–70% מהנשים שאובחנו באמצעות הבדיקה הגנטית Oncotype Dx עם סיכוי נמוך לחזרת המחלה אינן זקוקות לטיפול כימותרפי לאחר הניתוח להסרת הגידול.

ורד רחמים

נגה קלינגר

המחקר כלל 10,273 חולות בסרטן שד מוקדם עם רצפטורים הורמונאליים חיוביים שהגידול שלהן לא התפשט לבלוטות הלימפה.
מחקר זה מצטרף למחקר שפורסם בתחילת השנה בכתב העת המדעי של האיגוד האמריקני לאונקולוגיה שהראה כי ניתן לחסוך טיפול כימותרפי גם ל–26% מהחולות עם בלוטות לימפה נגועות שאובחנו באמצעות הבדיקה הגנטית פרוסיגנה עם סיכוי נמוך לחזרת המחלה. המחקר כלל 2,558 חולות פוסטמנאפוזליות שאובחנו עם סרטן שד מוקדם עם רצפטורים הורמונאליים חיוביים וגידול גדול מ–2 ס"מ. למעלה ממחצית מהנשים, 1,395 חולות, היו עם 1 עד 3 בלוטות לימפה נגועות. יתר 1,163 המטופלות היו עם בלוטות לא נגועות.
בכנס בשיקגו פורסמו חדשות מעודדות גם עבור החולות בסרטן שד גרורתי מסוג טריפל נגטיב. מדובר בסוג מחלה אלים, אשר עדיין לא קיים עבורו טיפול ביולוגי ועל כן הטיפול בו הוא באמצעות כימותרפיה בלבד. איפטסריטיב היא תרופה מחקרית חדשה, שניתנת בטיפול פומי, יכולה לעכב את שגשוג הגידול ובמקביל לשפעל אותות לתמותת התא. בכנס פורסמו תוצאות ההישרדות הכוללת של מחקר לוטוס, פאזה 2, שכלל 124 חולות ובדק את השילוב של איפטסריטיב עם הכימותרפיה טקסול, לעומת פלסבו בשילוב עם טקסול, כטיפול קו ראשון בסרטן שד גרורתי מסוג טריפל נגטיב.
התוצאות: היעילות הגבוהה ביותר נצפתה בחולות אשר מחלתם ביטאה מוטציה ב–PI3K/AKT/PTEN, בהן הזמן עד להתקדמות המחלה הוארך מ–4.9 ל–9 חודשים, עם ירידה של 56% בסיכון להתקדמות המחלה או מוות.

ד"ר אירנה לזרב
רופאה בכירה במכון האונקולוגי בבי"ח סורוקה, מקבוצת כללית

מהפכה של תקווה

סרטן השד הוא הנפוץ ביותר בקרב נשים בעולם, במדינות מפותחות ומתפתחות כאחד. בישראל מדי שנה מאובחנים מעל ל–4,400 חולות חדשות עם סרטן חודרני של השד. בעולם המודרני עלולה כל אישה להיאבק במחלה זו, שאיזכור שלה מעלה תמונות איומות: טיפול כימותרפי, נשירת שיער, כריתת השד ומוות.
אבל התמונה הזו, שהייתה נפוצה במאה הקודמת, השתנתה בזכות פריצות דרך מדעיות. מחקרים שנערכו בשנים האחרונות גילו תהליכים ביולוגיים מורכבים הגורמים להתפתחות סרטן השד, ויישום המידע הביא לפיתוח תרופות ביולוגיות שפועלות באופן ממוקד ותוקפות את התאים הממאירים, מבלי לפגוע ברקמות הבריאות.
סרטן השד מסוג HER2 חיובי נחשב לסרטן אלים במיוחד שמהווה גורם תמותה בולט בקרב נשים צעירות. כיום ניתן לטפל בו באמצעות שילוב של טיפול ניתוחי, כימותרפי ותרופות ביולוגיות חדשניות המאריכות חיים באופן משמעותי. הרספטין הינה התרופה הביולוגית הראשונה שניתנה כטיפול מונע לחזרת סרטן השד חיובי ל–HER2, ונחשבת לאחת מפריצות הדרך המשמעותיות ביותר בעולם האונקולוגי. היא ניתנת בעירוי לווריד אחת לשלושה שבועות במשך שנה, ולאחרונה נרשמה בארץ התרופה הניתנת בזריקה תת עורית.
לאחרונה הוצגו תוצאות מעודדות במחקרים לתרופות ביולוגיות חדשות עבור נשים שחלו בסרטן מהסוג הזה. אחת התרופות העובדת במנגנון הפועל נגד HER2 נמצאה כמפחיתה את הסיכון לחזרת המחלה כטיפול משלים בתוספת להרספטין. תרופה נוספת הראתה תוצאות חיוביות כטיפול משלים בהמשך לטיפול בהרספטין. שימוש בתרופות החדשות מפיח תקווה באונקולוגים ובמטופלות, לריפוי מהמחלה הקטלנית.

> תהליכים ביולוגיים מורכבים גורמים להתפתחות סרטן השד, ויישום המידע הביא לפיתוח תרופות ביולוגיות שפועלות באופן ממוקד ותוקפות את התאים הממאירים, מבלי לפגוע ברקמות הבריאות

"זו מהפכה, כמו אגדה"

אחרי שהפך לסטנדרט הטיפולי בחולי מלנומה גרורתית, מגלים המחקרים שהשילוב בין הטיפולים האימונותרפיים שמגייסים את מערכת החיסון למלחמה, עובד גם בסוגים אחרים של סרטן. ויש עוד בשורה: גם תופעות הלוואי פוחתות, ואיכות החיים עולה » יהודה שוחט

"זה נשמע כמו אגדה שמספרים לחולים כדי לתת להם תקווה, אבל זו האמת. חולים בסרטן כליה גרורתי, שחיים כבר שלוש שנים. אחרי שקיבלו כמה טיפולים שנכשלו, אחרי שכבר כולם התייאשו, הם עדיין כאן. זו באמת מהפכה ואני גאה בזה שיש לי חלק בה".

ד"ר ויקטוריה ניימן, מנהלת מחלקת האשפוז במכון לאונקולוגיה במרכז דוידוף, במרכז הרפואי בילינסון, לא מגזימה ולא נזקקת להתרגשות מזויפת. המהפכה שעליה היא מדברת – שילוב בין תרופות אימונותרפיות. "אנחנו בעצם מגייסים את המערכת החיסונית של האדם, כדי להפעיל אותה מחדש", היא מסבירה. "למה שילוב? כי יש מנגנונים שונים, וכמה שנצליח לחסום יותר דרכים של הסרטן, כך נפיק יותר תועלת".

הטיפולים האימונותרפיים עומדים כיום בחזית המלחמה בסרטן, בתחילה במלנומה גרורתית ובהמשך גם בסרטן הכליה, בסרטן ריאות ועוד. אם עד לאחרונה הכרנו את הפמברוליזומאב (קיטרודה) ואת ניבולומאב (אופדיבו), שפעלו לבדן – כל אחת בדרכה – בשנים האחרונות גילו המחקרים כי שילוב בין תרופות אימונולוגיות כמו אופדיבו ואיפילימומאב (ירבוי), שתיהן של חברת בי.אם.אס (BMS), משיגות תוצאות טובות יותר באופן משמעותי במלנומה. כעת מתברר כי השילוב הזה יעיל גם בסוגים אחרים של סרטן, ובמינונים שונים גם איכות החיים משתפרת באופן משמעותי לעומת הטיפול המקובל וכימותרפיה.

לגייס את מערכת החיסון

אלעד, בן 42 ממרכז הארץ, מרגיש כאילו זכה בלוטו. "גילו אצלי מלנומה לפני כשלוש שנים", הוא אומר. "חתיכת סיפור, עם גרורות והכל. אחרי ניסיונות עם כימותרפיה ועוד, עברתי לטיפול בתרופות אימונותרפיות והמצב שלי השתפר משמעותית – סימני המחלה הצטמצמו משמעותית, ובעצם חזרתי לחיים".

איך זה בעצם עובד? "במשלב של אימונותרפיה עם אימונותרפיה, הכוונה לשתי אסטרטגיות שרותמות את מערכת החיסון לטיפול בסרטן", מסביר פרופ' גל מרקל, אונקולוג בכיר ומנהל מדעי במכון אלה למלבאום לאינומו-אונקולוגיה ומלנומה במרכז הרפואי שיבא בתל השומר. "למערכת החיסון יש יכולת מולדת מובנית לזהות ולהשמיד תאים סרטניים שנוצרים בגוף כל הזמן, אצל כל אחד מאיתנו. עד לעשור הנוכחי המחשבה המובילה הייתה שהסרטן מתפתח בגלל חולשה של מערכת החיסון, וכל הטיפולים התמקדו בניסיונות לחזק או לשפעל את מערכת החיסון. כלומר, להפעיל אותה בצורה אגרסיבית. אבל התברר שהסרטן מתגבר על מערכת החיסון באמצעות שלל מנגנונים. לכן, האסטרטגיה צריכה להיות אחרת – גם להפעיל את מערכת החיסון, וגם לנטרל את מנגנוני ההגנה שהגידול יוצר, ו/או לתכנת מחדש את מערכת החיסון שתוכל לשחזר את היכולת שלה לעשות את העבודה".

במקרה של מלנומה, מסביר פרופ' מרקל, מדובר בשתי תרופות מאושרות FDA, בנפרד וכקומבינציה, למלנומה וגם לסרטן כליה. בישראל התרופה נמצאת בסל רק למלנומה. לדבריו, תרופות כמו אופדיבו או קיטרודה "פועלות על ברקס טבעי של מערכת החיסון – PD1 – חלבון שעליו תופס הסרטן טרמפ ובאמצעותו משתק את המערכת. התרופות הללו, כמו גם Atezolizumab (טסנטריק) ואחרות, תוקפות את החלבון הזה. תרופה כמו איפילימומאב (ירבוי), תורמת להתפתחות של התגובה החיסונית מלכתחילה. במידה מסוימת מערכת החיסון זה צבא, והחיילים שלה הם תאי T, וירבוי משפרת את הפעילות של יצירת צבא מגוון של התאים במערכת החיסון".

את השילוב בין התרופות, מסביר פרופ' מרקל, נותנים במצב שבו "הסוסים כבר יצאו מהאורווה", כדבריו. כלומר, במצב שבו המלנומה כבר שלחה גרורות למקומות שונים בגוף. מה שנקרא שלב 3 ו–4 של המחלה. התוצאות האחרונות מלמדות שהמחלה נסוגה בכ־60% מהחולים שקיבלו את שתי התרופות יחדיו.

מה משמעות המילה נסיגה?

"שאובייקטיבית, חל קיטון של שלושים אחוז ומעלה בנפח המחלה".

על פי נתוני מכון המחקר הבינלאומי לסרטן, גידולים בכליה גובים מדי שנה את חייהם של כ־143 אלף בני אדם ברחבי העולם. זהו הגידול החמישי הנפוץ ביותר בקרב גברים והשביעי בקרב נשים. בישראל מאובחנים מידי שנה כ־900 חולים חדשים, 150 מתוכם עם סרטן כליה גרורתי.

במחקר בהשתתפות כ־1,000 חולים, ועדכון של תוצאותיו פורסם לאחרונה, נבדק השילוב של אופדיבו וירבוי אל מול סוניטיניב (סוטנט), תרופה ביולוגית שהוכחה עד לאחרונה כטיפול הבחירה בקו ראשון. כעבור 18 חודשים של מעקב – כלומר שנה וחצי – שרדו 75 אחוזים מהחולים, לעומת 60 אחוז שקיבלו את הטיפול

> כל תרופה מסירה ברקס כלשהו, אז תחשוב שאתה מוריד מהאוטו שתי מערכות בלמים. רוב תופעות הלוואי קשורות בזה שתאי מערכת החיסון תוקפים לא רק את תאי הסרטן, אלא גם מקומות שהם לא אמורים לתקוף

פרופ' גל מרקל

הסטנדרטי.
נוסף על כך, 42% ממטופלי הקומבינציה האימונותרפית הגיבו לטיפול, לעומת 27% ממקבלי הטיפול הביולוגי הרגיל. מקרב המטופלים אשר מוגדרים במצב בינוני עד גרוע, הטיפול האימונותרפי הוריד דרמטית את סיכויהם למות מהמחלה – ב־37%.
זאת ועוד: בקרב 9% ממקבלי הקומבינציה הגידול נעלם לחלוטין, לעומת 1% בקרב אלה שטופלו בתרופה הביולוגית. כמו כן, בקרב 32% מהמטופלים הגידול הסרטני התכווץ, ו־31% מהם הוגדרו במצב יציב, כלומר במצב בו הגידול לא מתכווץ אך גם מפסיק להתפשט. מנגד, בקרב 25% ממטופלי סוטנט התכווץ הגידול, ובקרב 45% מהם נרשמה יציבות של המחלה.

דרוש מעמד מיוחד

בטיפול המשלב האימונותרפי של אופדיבו וירבוי קיים בסל כבר למלנומה, ובשנה הקרובה הוא יוגש גם לסרטן כיליה, מעי וריאות. כל עוד אינו בסל, מחירו יקר וחולים רבים יתקשו לשלם אותו. חסרון נוסף, שאופייני כמובן לכל סוג טיפול, הוא תופעות הלוואי – אשר עדיין אינן מוכרות ושונות מאלה שלהן גורמת הכימותרפיה. תופעות הלוואי הנפוצות ביותר במטופלים עם השילוב האימונותרפי היו בכבד, במערכת העיכול, ובעור. תופעות הלואי הנפוצות עם סוניטיניב היו יתר לחץ דם, עייפות ובמערכת העיכול.
בנוגע לסוגיה הראשונה, עולה תמיד שאלת ה"קוסט־אפקטיב", או העלות אל מול התועלת. אי אפשר להעריך את המחיר של יום חיים נוסף ובוודאי שלא שנים, עבור החולה ומשפחתו. מצד שני, מערכת הבריאות מתעדפת טיפולים ותרופות, ואז נשאלת השאלה האם התוספת של תקופת חיים קצרה יחסית שווה את המחיר שהמדינה משלמת. בהקשר הזה, בימים אלה ממש קמה ועדת דורפמן, שדנה בשאלת התרופות מצילות או מאריכות החיים.
בין היתר, נשקלת האפשרות שתרופות שכאלה יקבלו מעמד מיוחד ויוכנסו למסגרת קופות החולים, כך ש־80 אחוז מאזרחי ישראל יוכלו לקבל אותן בחינם. כך, בפועל, ועדת הסל לא תצטרך לדון כלל בתרופות מצילות או מאריכות חיים. הוועדה צפויה להגיש את מסקנותיה בחודש אוגוסט.
בנוגע לחיסרון השני, מסביר פרופ׳ מרקל: "כל תרופה מסירה ברקס כלשהו, אז תחשוב שאתה מוריד מהאוטו שתי מערכות בלמים. רוב תופעות הלוואי קשורות בזה שתאי מערכת החיסון תוקפים לא רק את תאי הסרטן, אלא גם מקומות שהם לא אמורים לתקוף. זה מייצר מחלות מעי דלקתיות, שלשולים, פריחה בעור. רוב התופעות הללו הפיכות וקל לטפל בהן. ויש עוד נקודה: מחלה סוערת ואגרסיבית, דורשת טיפול אגרסיבי, ואין מחיר לחיים".
לדברי פרופ׳ מרקל, גם תופעות הלוואי הולכות ופוחתות. בדיוק בהקשר הזה, פורסם ב־ASCO מחקר הנוגע לאיכות החיים של המטופלים במשלב התרופות האימונותרפיות, "ועושה רושם שהצליחו לצמצם באופן דרמטי את תופעות הלוואי", אומר פרופ׳ מרקל.

> לטיפולים אימונותרפיים שני חסרונות מרכזיים. הראשון הוא המחיר, שנחשב ליקר במיוחד - בוודאי במקרים שבהם התרופה אינה בסל הבריאות, (לשני הראשונים תוגש התרופה בשנה הקרובה). החיסרון השני הוא תופעות הלוואי הרבות

במחקר שנמשך כשנתיים, במטופלים עם קרצינומה של תאי הכליה ברמת סיכון נמוכה עד בינונית, נמצא שיפור מובהק סטטיסטית בתסמינים הקשורים למחלה, ושיפור במדדי איכות החיים במהלך המחלה עם השילוב האימונותרפי, לעומת הטיפול בסוניטיניב. מטופלים עם השילוב התרופתי במינון מופחת, דווחו גם על כמות נמוכה יותר באופן מובהק של תסמיני סרטן כליה.
"התשלובת של אופדיבו וירבוי הראתה שיש לה יתרון משמעותי באיכות החיים", אומרת ד"ר אביבית פאר, רופאה בכירה במכון האונקולוגי ברמב"ם ומנהלת המחקרים הקליניים באונקולוגיה. "אנחנו מחלקים את החולים כסובלים ממאפייני מחלה טובים, גרועים ובינוניים. ל־80% יש מאפיינים בינוניים עד גרועים, ובחולים האלה יש יתרון מאוד משמעותי בהישרדות בטיפול באימונותרפיה משולבת, ויתרון משמעותי באיכות החיים ובשיפורה".
אגב סרטן כליה, מספרת ד"ר פאר, בכנס פורסמה עבודה בשם קורמינה, שמסקנותיה המהפכניות הן שאין בהכרח סיבה לכריתת כליה במחלה גרורתית בעידן של הטיפולים החדשים, הביולוגיים. "צריך לסייג", אומרת ד"ר פאר, "שזה לא בהכרח המסר עבור חולים שיש להם נפח מחלה קטן".
התרופות האימונותרפיות ניתנות בעירוי פעם בשבועיים, ולאחרונה התקבל אישור FDA לתת את העירוי רק פעם בחודש בכל סוגי הסרטן הרלוונטיים – מה שמשפר דרמטית את איכות החיים והנוחות של המטופלים, ומאפשר גם לרופא יותר גמישות.
"הסיבה לעירוי", מסביר פרופ׳ מרקל, "היא שזו לא מולקולה קטנה שיכולה לעבור דרך מערכת העיכול. אולי בעתיד אפשר יהיה לתת גם את הטיפולים האלה בזריקות פשוטות יותר".

ד"ר קרן רובינוב וד"ר אלכסנדר יעקובסון
בבי"ח סורוקה, מקבוצת כללית

אופק חדש באונקולוגיה

כבוד מפוקפק לישראל לככב בחמישייה הפותחת של שיאני המלנומה העולמיים עם כ־250 חולים גרורתיים חדשים מידי שנה. חציון הישרדות של פחות משנה שילש עצמו תוך כחמש שנים עם פוטנציאל לריפוי לכשליש מהמגיבים הודות לטיפולים המעצימים את מערכת החיסון. כבוד גדול לישראל, להיות מראשוני המיישמים של טיפולים אימונותרפיים במחלה זו.
מראשוני מטופלינו שזכה לריפוי, נקש על דלתינו בשלהי 2013 וכל שביקש היה לחיות מעט ולהספיק למצוא מוסד לילדו הנכה. במסגרת תכנית הנגשה מקומית, טופל באימונותרפיה עם תגובה נהדרת שהתקדמה לריפוי תוך פחות משנה. כעת, חמש שנים לאחר מכן, מגיע למעקב אחת למספר חודשים ומשתף בחוויות ההפלגה ממנה שב כעת.
הטיפול האימונותרפי הפך להיות סטנדרט טיפולי במחלת המלנומה, אך פריצת דרך חדשה הפציעה בהבנת כוחם של השניים. חיזוק מערכת החיסון במשלב מעכבי PD1 ו־CTLA4, העלה את שיעורי התגובה לטיפול באופן דרמטי כמו גם את סיכויי הריפוי.
לאחרונה גילינו שטובים השניים מן האחד גם במחקרי סרטן כליה. עשר שנות בכירות לטיפולים ביולוגים נכנעו לטיפולים אימוניים בשנתיים האחרונות. אך גם הפעם, שילוב אימונותרפי הביס את זה האחרון עם יתרון שרידותי מובהק במרבית חולי סרטן הכליה הגרורתיים ואנו תקווה שמשלב זה יונגש לציבור המטופלים בסל התרופות הקרוב. אז מיהם השניים? אז זהו, קצת טעם לעוד. שילובי אימונו־ביו בדרך ועליהם נשמע כנראה בעתיד הקרוב.

ד"ר רובינוב, מרכזת תחום גידולי דרכי השתן ומין בסורוקה. אחראית על הפעילות האקדמית של האיגוד הישראלי לאונקולוגיה קלינית ורדיותרפיה. ד"ר יעקובסון, מרכז תחום גידולי עור וסרקומות, במרכז הרפואי אוניברסיטאי סורוקה.

> התפתחות תחום האימונותרפיה במחלה גרורתית ממשיך ללא הפסקה. לפי ניסוים קליניים שילוב של שתי תרופות אימונותרפיות מראה יעילות

שמירה אישית

כשהתברר לאורי שהוא חולה בסרטן ריאה מתקדם עם גרורות במוח, ההמלצה של הרופאים הייתה חד משמעית: להתחיל מיד הקרנות למוח וטיפול כימותרפי. אבל אורי ומשפחתו החליטו להמתין, ובזכות הבדיקה הגנומית המקיפה הוא קיבל טיפול מותאם אישית שהעלים כמעט לחלוטין את הגידול. כך נראית מהפכה » **יהודה שוחט**

פחות משנה חלפה מאז שאורי איס (66, אב לשניים) אובחן כחולה בסרטן הריאה מסוג אדנוקרצינומה, שלב 4. בתרגום לעברית מדוברת: המצב נראה על הפנים – גידול עם גרורות שמילאו את המוח. "מכיוון שבעבר הוא עישן הרבה, הרופאים היו בטוחים שזה בגלל הסיגריות", מספרת בתו. "הציעו לנו להתחיל מיד טיפולים, אבל בניגוד לעצת הרופאים החלטנו לעשות בדיקה גנומית ולחכות עם ההקרנות למוח ועם הכימותרפיה".

הקרנות למוח, מבין כל מי שקשור לתחום, יכולות אולי לשפר את המצב, אבל המחיר לעיתים כבד. לאורי שיחק המזל. בזכות הבדיקה הגנומית התברר כי בסרטן שבגופו ישנה מוטציה בשם אלק (ALK), וכיום בזכות טיפול מדויק מצבו השתפר פלאים ובקרוב הוא אף יוכל לחזור לנהוג.

ההגה בידיים שלו

זה קרה באוגוסט שעבר, ומייד לאחר הגילוי עבר אורי בדיקות בסיסיות בבית החולים לגילוי מוטציות, ולא נמצאו ממצאים מיוחדים. "ההמלצה הייתה להתחיל מיד עם הקרנות למוח ועם כימותרפיה", הוא מספר. "למרות זאת, בדקנו עם כמה רופאים עד שהגענו לפרופ' ניר פלד, שהמליץ לנו לעשות בדיקה גנומית נוספת, שאם יימצאו בה מוטציות בגנים של הסרטן, אפשר יהיה לעבור טיפולים ביולוגיים במקום הקרנות".

אורי ובני משפחתו קיבלו את ההמלצה, וערכו את בדיקת פאונדיישן וואן, שנעשתה על הרקמה של תאי הסרטן שנלקחה בביופסיה. עד שהגיעו התוצאות, ויתרה המשפחה על ההקרנות. "פרופ' פלד הציע שנישאר עם יד על הדופק, ואמר שתמיד אפשר לחזור להקרנות אם צריך", מספר אורי.

כשהבדיקה חזרה, התברר שאכן ישנה מוטציה שמתאימה לטיפול ביולוגי. אורי, שהחל בינתיים לקבל את התרופה האימונולוגית פמברוליזומאב, עבר מיד לטיפול באמצעות תרופה ביולוגית בשם אלקטיניב. "תוך חודש וחצי מרגע שהתחלתי לקבל את הטיפול הביולוגי, הגוף שלי התנקה כמעט לחלוטין מסרטן – כולל הגרורות במוח. נשאר רק משהו קטן בריאה", הוא מספר בהתרגשות. "כשפרופ' פלד ראה את התוצאות שהגיעו מפאונדיישן, הוא הבטיח שמהר מאוד אני אחזור לנהוג – לאחר שביקשו ממני להימנע מכך, בגלל הגרורות במוח. ואכן כך יהיה".

מה המסר לחולים אחרים?

"אנחנו מכירים אנשים שעברו את ההקרנות, ויש להם עד היום נזקים בלתי הפיכים לראש. המסר שלי לחולים אחרים הוא ששווה למצות את הבדיקות הגנומיות מראש – למרות שהן לא בסל התרופות כרגע – כדי לנסות למצוא טיפול מותאם אישית. ברגע שנמצאת התאמה כזאת, סיכויי ההצלחה מאוד גבוהים. כל התהליך של רפואה מותאמת אישית משנה את כללי המשחק". פרופ' פלד עקב לאורך כל הדרך אחר הסיפור הדרמטי במצבו של אורי. "אצל אורי היה מקרה מיוחד", הוא מסביר. "אפשר היה להתייחס אליו כאל סרטן ריאה רגיל', כלומר סרטן של מי שעישן הרבה מאוד שנים. אבל כשירדנו לעומקם של הדברים, גילינו שלמחלה שלו יש מאפיינים ייחודיים, שכביכול לא מיוחסים להיסטוריית העישון שלו, ואיפשרו טיפול ביולוגי מדויק, בניגוד למצופה. למעשה, זה איפשר לו למגר את המחלה במוח ולהשתלט על המחלה בגוף, ולדלג על הצורך בטיפולים כימיים מרובי תופעות לוואי, וקרינה שהוא כלל לא הזדקק לה. התוכנית הזאת לא הייתה מתאפשרת אילו לא היינו מתאמצים ליישם אצלו רפואה מותאמת אישית. אני משוכנע שבשנים הקרובות, עם שיפור הטכנולוגיה, נראה אימפקט דומה לא רק בסרטן ריאה".

בכנס האיגוד האמריקאי לאונקולוגיה שהתקיים בתחילת יוני בשיקגו, כיכבו הבדיקות הגנומיות בשלל מחקרים חדשים. אחד המחקרים המדוברים בתחום שהתפרסם בכנס נגע דווקא לסוגיית העלות אל מול התועלת. במפתיע, התברר שבהסתכלות ארוכת טווח הבדיקות הגנומיות המבוצעות בטכנולוגיות ריצוף גנטי מתקדמות כגון פאונדיישן וואן וסוקרות בבת אחת מאות גנים בדיוק רב, חוסכות עלויות בהשוואה לבדיקות הסטנדרטיות הנעשות בנפרד אחת אחרי השנייה. תוצאות המחקר מגיעות על רקע האישור שהעניק בשלהי שנה שעברה ה–FDA האמריקאי לטכנולוגיה של פאונדיישן וואן. וכן להחלטת ה–CMS, ביטוח הבריאות הציבורי בארצות–הברית, המיועד למבוגרים ולבעלי הכנסה נמוכה שלא איחרה לבוא – להכניס אותה לסל, וכך נוצר סטנדרט. כל מי שצריך אבחון מחלה מתקדמת, עובר את הבדיקה לפני שהוא מתחיל בטיפול וזאת כדי לדייק את הטיפול בחולה האונקולוגי עד כמה שניתן.

במסגרת המחקר נבנה מודל כלכלי שהשווה בין סוגים שונים של בדיקות גנומיות בסרטן ריאה מסוג NSCLC, המקובלות כיום גם בישראל. המודל מצא כי שימוש בטכנולוגיה לפרופיל מולקולרי מקיף, המאבחנת בבת אחת את כל השינויים הגנומיים המקושרים לטיפול בסרטן, כדאית יותר והביאה לעלויות נמוכות בהשוואה לבדיקות המקובלות שנעשות בטור אחת אחרי השנייה.

אורי איס

> אורי איס: "המסר שלי לחולים אחרים הוא ששווה למצות את הבדיקות הגנומיות מראש כדי לנסות למצוא טיפול מותאם אישית. ברגע שנמצאת התאמה כזאת, סיכויי ההצלחה מאוד גבוהים"

מסקנות החוקרים הן כי שימוש בטכנולוגיית ריצוף מקיפה שכזו מובילה לאבחון מהיר יותר, טיפול מדויק יותר, וחיסכון בצורך בביופסיה חוזרת (בקרב 8% מהמטופלים). המודל התבסס על מבוטחים של ביטוח הבריאות הציבורי בארה"ב וחברות ביטוח נוספות. המודל העריך כי יחסכו כ–2.1 מיליון דולר לביטוח הממלכתי ולחברות הביטוח האחרות בשימוש בטכנולוגיות לפרופיל מולקולרי מקיף בעת אבחון סרטן הריאה.

גנומיקה וגנטיקה

בשנה האחרונה אושרו שתי בדיקות גנומיות מקיפות על ידי ה–FDA, לשתיהן מאפיינים דומים, אבל בדיקת פאונדיישן וואן, של חברת רוש, היא היחידה מסוגה שזמינה כרגע לחולים בישראל. ארה"ב איננה היחידה שפאונדיישן וואן ממומנת על–ידי הממשלה. בגרמניה, שווייץ, צרפת ועוד, כבר מתאפשרת נגישות מלאה לבדיקה זו לכל המטופלים.

אולם בישראל פאונדיישן וואן טרם הוכללה בסל הבריאות הממלכתי ודיון בגינה צפוי גם

השנה בוועדת הסל.
חולים רבים – כמו אורי – לא מאובחנים כראוי בבדיקות המולקולריות המקובלות נמצאות בסל. יותר מכך, ידועים כיום שינויים גנטיים נוספים אחרים שלא נבדקים בבדיקות המקובלות וקיימים להם טיפולים ממוקדים יעילים ואיתורם יכול לשפוך אור על מאפייני הגידול.
ואם לא די בכך, בסרטן ריאה קיימת לרוב מצוקה של כמות רקמה מוגבלת – בדיקות מרובות עוקבות מצריכות כמות גדולה של רקמה, ופעמים רבות לא ניתן להשלים את הבירור המולקולרי הנדרש. כבר היום קיים הצורך לזיהוי מרקרים נוספים להתאמה לתרופות חדשות שיאושרו לטיפול בסרטן ריאה.
אחד המרקרים החדשים הוא עומס מוטציות. במחקר רטרוספקטיבי חדש שפורסם בכנס בשיקגו נבחן מדד עומס מוטציות ככלי לניבוי תגובה לטיפול באימונותרפיה בגידולים סרטניים שונים (לדוגמה: סרטן שלפוחית שתן וסרטן ריאה). המחקר שכלל קרוב ל–1,000 מטופלים בדק את שיעור התגובה של החולים שטופלו באימונותרפיה אטזוליזומב, משך זמן הטיפול והזמן עד להתקדמות המחלה. וכן סטטוס עומס המוטציות בבדיקת פאונדיישן וואן. תוצאות המחקר הראו את הקשר בין עומס מוטציות גבוה לשיעור התגובה לטיפול באימונותרפיה בגידולים סרטניים שונים. בקרב המטופלים עם עומס מוטציות גבוה, שיעור החולים שהגיבו לטיפול באטזוליזומאב היה יותר מכפול מאשר בחולים עם עומס מוטציות נמוך (30% אל מול 13.5%). גם משך התגובה היה יותר מפי 2 בחולים עם עומס מוטציות גבוה (29 חודשים אל מול 13.8 חודשים).

לא רק בסרטן ריאה

מחקר נוסף שפורסם בכנס האיגוד האמריקאי, כבר מדבר על טיפולים מקבילים למספר מוטציות שהתגלו בבדיקות הגנומיות המתקדמות. במחקר I-PREDICT נבחנו משלבים של טיפולים המבוססים על תוצאות פרופיל גנומי מקיף וניתוח של צוות רב תחומי שכלל פתולוגים, אונקולוגים, ביולוגים ורדיולוגים. תוצאות המחקר הציגו שיפור קליני משמעותי כאשר אותרו מספר שינויים גנומיים ברי טיפול, והחולים קיבלו טיפול מותאם או קומבינציות של טיפולים על סמך המלצות הצוות הרפואי.
וגם גאווה ישראלית. במחקר ווינת'ר (WINTHER), שהוצג בכנס בשיקגו השתתף גם המרכז הרפואי שיבא בתל השומר עם כ–50 חולים ישראלים. מדובר במחקר פרוספקטיבי שמטרתו להתאים טיפול מדוייק לפי מוטציות גנומיות או ביטוי של הגנים בתא. במחקר נכללו 303 חולים, שרובם קיבלו 3 קווי טיפול קודמים (רבע מהחולים קיבלו מעל לחמישה קווי טיפול).
"הרפואה שלנו, כמעט כולה, היא תלויית אוכלוסיות", אומר פרופ' רענן ברגר, מנהל המערך האונקולוגי במרכז הרפואי שיבא בתל השומר, וממובילי המחקר בעולם. "בודקים טיפול בין אוכלוסייה איקס לאוכלוסייה וויי, ואם רואים יתרון לטיפול כלשהו ברמת האוכלוסייה, נותנים לכולם את אותו טיפול. לאורך השנים, ראינו שהרבה מטופלים לא מרוויחים מזה, ולכן זה הוביל לשיטת טיפול של ניסוי וטעייה. ההתפתחות של הטכנולוגיות בעשורים האחרונים מאפשרות להסתכל לעומק מה מניע את המחלה אצל המטופל הספציפי, ומה אפשר לעשות באופן ספציפי עבור אותו מטופל. הבעיה, שאין עדיין כלים מחקריים טובים לבדוק אם הגישה עובדת או לא".

פרופ' רענן ברגר

עם האתגר הזה התמודד מחקר ווינת'ר, ומחקרים נוספים שמתנהלים ברחבי העולם. "עוד בעיה מוכרת היא שאצל חלק מהמטופלים לא נמצאת מוטציה ומשום כך אי אפשר למצוא להם טיפול מותאם אישית", ממשיך פרופ' ברגר. "לכן הוחלט שיהיו שתי זרועות במחקר: מטופלים שיעברו בדיקת פאונדיישן וימצאו אצלם מוטציה או מנגנון ספציפי שניתן להתערב בו ואילו היו רב החולים במחקר, ומטופלים שאין להם מנגנון רלוונטי ויקבלו טיפול על סמך אנליזה אחרת שמבוססת על ביטוי של גנים בתא".
אתגר נוסף היה לבדוק את יעילות הטיפולים מול טיפולים אחרים, ולכן הוחלט שכל אחד יהיה גם הביקורת של עצמו, כלומר נבדוק את הטיפול מול טיפולים קודמים שאותו מטופל ספציפי קיבל. לכן המטופלים שגויסו היו כאלה שכבר קיבלו טיפול אחד או יותר למחלה הגרורתית.
המחקר בוצע בארבעה מרכזים עיקריים: תל השומר, פריז, ברצלונה ומונטריאול. החוקרים הראשיים ניהלו יחדיו שיחות ועידה על כל מטופל, והתאימו לו טיפול על סמך הנתונים הגנומיים והקליניים. התוצאות שפורסמו בכנס האיגוד האמריקאי לאונקולוגיה הראו שהטיפול המותאם האישית השיג לרוב תוצאה טובה יותר מאשר הטיפול הקודם
ופרופ' פלד מסכם: "היתרונות ברפואה מותאמת אישית הם בהחזרה של השליטה למטופל. הוא מנהל דיון עם הצוות על הצרכים האישיים שלו ושל מחלתו, והצוות עוסק בתכנון הטיפול לפי המאפיינים האולטרא-מדויקים של הגידול או של המקרה המסוים".

דר' לילה רויסמן
מנהלת יחידת המחקר, מערך אונקולוגי סורקה, מקבוצת כללית

לחיות בעתיד

תמיד אמרו לי שאלוהים נמצא בפרטים הקטנים, אבל לא אמרו לי כמה קטנים הם ומה בדיוק לחפש. אז הלכתי וחפרתי ולא עצרתי בגנום.
אחוזים בודדים מבדילים אותנו מחיות אחרות, אז מה באמת חשוב ומה לא כשחושבים על תהליך סרטני? בתאי הסרטן ניתן למצוא שינויים קטנים בדנ"א ואלו הובילו לפריצות דרך מחקריות וטיפוליות מרובות. אז תארו לעצמכם מה צפוי לנו בעתיד כשרק נרחיב את הבנתנו לתחומי החלבון ורגולצית התא. אנחנו בעידן מלהיב של למידה מואצת והבנה כי לא רק הגנום הוא חשוב אלא גם בקרת הביטוי של הדנ"א, המאזן הבין חלבוני ותקשורת בין תאית ותוך תאית הפותחת אופק שלם של טיפולים שהדמיון אינו יכול לייצר.
יכולות האבחון הקיימות היום מסייעות בהכוונה גנטית לטיפולים ביולוגים ואימונותרפיים מוכוונים אישית. אנו מתחילים ללמוד את הדינמיקה של תהליכי הגידול והתאמת טיפולים אישיים תלויי גנום, זמן ותקשורת. תקשורת בין הגידול לגרורות, תקשורת בתוך תאי הגידול ותקשורת עם הגוף (המאחסן).
כל שנותר לנו הוא להמשיך ולאמץ את כללי הרפואה מותאמת אישית לכלל מטופלנו ולמצוא את דרכו האישית של כל אחד ואחד מהם בהתמודדות עם מחלת הסרטן.

"יכולות האבחון הקיימות היום מסייעות בהכוונה גנטית לטיפולים ביולוגים ואימונותרפיים מוכוונים אישית. אנו מתחילים ללמוד את הדינמיקה של תהליכי הגידול והתאמת טיפולים אישיים תלויי גנום, זמן ותקשורת

GITAMBBDO

האגודה למלחמה בסרטן ע"ר

חלית בסרטן?
אנחנו כאן בשביל לעזור לך להתמודד עם המחלה ועם הקשיים הנלווים לה,
בעזרת מענה אנושי 24 שעות ביממה, בו ניתן לקבל מידע אמין ועדכני על:

- רופאים מומחים לסוגי הסרטן השונים.
- טיפולים חדשניים לסרטן.
- סיוע במימוש זכויות רפואיות בקופות החולים, ביטוח לאומי ומס הכנסה.
- מאגר ניסויים קליניים בתחום הסרטן בארץ ובעולם.
- פעילויות גוף ונפש, קבוצות תמיכה לחולים, מחלימים ובני משפחותיהם, ימי עיון, סדנאות ומפגשים, הכל ללא תשלום.

"טלמידע"® - לקבלת מידע ועלוני הסברה ללא תשלום: 1-800-599-995
"טלתמיכה"® - לשירות תמיכה נפשי ראשוני: 1-800-200-444
בקרו אותנו באתר האינטרנט: www.cancer.org.il

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