



ד"ר דוד סריד | צילום: ליאור צור, דוברות איכילוב

יש חדש תחזת השתן

בתחום גידולי מערכת השתן ישנם הישגים מהותיים וחשובים אשר מאפשרים לחולים לחיות זמן ארוך יותר, באיכות חיים טובה יותר, זאת בהשוואה לעידן הטיפולים הכימותרפיים הישנים | ד"ר דוד סריד, רופא בכיר, אחראי על תחום גידול מערכת השתן, איכילוב

בשנים אחרונות אנחנו עדים להתקדמות ולהתחדשות משמעותית בתחום הטיפולים כנגד סרטן מתקדם או גרורתית באופן כללי וכנגד סרטן מערכת השתן במיוחד. טיפולים אלה, אף נמצאו ביעילות גבוהה, אצל מי שטופל בהם. סרטן מתקדם גרורתי של דרכי השתן מתאפיין במהלך אגרסיבי המתבטא בתוחלת חיים קצרה ביותר. לחולים, אשר נכשלו בקו טפול ראשון, המבוסס על ציספלטין, הטיפולים הכימותרפיים הבאים יהיו עם יעילות פחותה (כ-12% סיכוי לתגובה) ופרוגנוזה גרועה.

מה אומר המחקר?

במחקר בין-לאומי גדול, רב-מרכזי בשם KEYNOTE-045, שכלל 542 מטופלים מרחבי העולם, בוצעה השוואה בין התרופה קיטרודה (פמברוליזומאב) לבין הטיפול הכימותרפי המ-קובל עבור חולי סרטן כיס השתן שאינם מגיבים לטיפול הסטנדרטי של תרופות המכילות פלטינום.

למיות, והובילו לרישום התרופה עבור חולי סרטן כיס השתן ברשויות הרגולטוריות בעולם, ואף להכללת הטיפול בסל הבריאות של 2018.

בנוסף ועל סמך יעילות מירבית נכללו לאותה מחלה בסל הבריאות 2018 גם התרופות הבאות:

NIVOLUMAB (Imfinzi) **DURVALUMAB (Imfinzi)** **ATEZOLIZUMAB (Tecentriq)** **Opdivo** **נכלל לסל** כבר לפני כשנה.

אך קבוצת החולים בעלת הפרוגנוזה הגרועה ביותר של סרטן דרכי השתן כוללת חולים שאינם יכולים לקבל את הטיפול הסטנדרטי בקו ראשון - טיפול מבוסס ציספלטין, בשל רעילותו הגבוהה. מדובר בחולים מבוגרים, במצב תפקודי ירוד, בעלי תפקוד כלייתי לקוי, נזירופתיה פריפריית או עם ירידה ניכרת בשמיעה.

האפשרויות הטיפוליות הקיימות לחולים אלה הן בעלות יעילות מוגבלת ביותר ורעילות גבוהה, והישרדותם החציונית אינה עולה על חודשים ספורים: כ-6-9 חודשים עם כימות-רפיה, ו-3 חודשים עם טיפול תומך בלבד בחולים שאינם יכולים לקבל כל טיפול כימי. מאז אישורו של ה-FDA לשימוש של ציספלטין בשנת 1978 ועד מאי 2016 לא היו ברשותנו תרופות, המסוגלות לשנות את המהלך הקטלני של המ-חלה. בשנת 2017 אושרו ע"י ה-FDA שתי תרופות אימונותרפיות חדשות לשימוש בקבוצת חולים הנ"ל: **ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ)** ו-**PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA)**.

מה אומר המחקר?

מחקר IMVigor210 היה מחקר פאזה 2, חד זרועי, רב מרכזי ובינלאומי. במחקר גויסו 123 חולי סרטן דרכי השתן הגרורתי או הבלתי נתיח, שאינם יכולים לקבל טיפול מבוסס ציספלטין. אנליזה סטטיסטית בוצעה על 119 חולים, אשר קיבלו לפחות מנה אחד של **ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ)**.

הטיפול **ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ)** מביא ליעילות חסרת תקדים בקבוצת חולים קשה זו. במחקר IMVigor 210 משך ההישרדות החציונית הגיע לכ-16 חודשים, ולאחר שנה 57% מהמטופלים נותרו בחיים. שיעור זה עולה משמעותית על המושג עם משלב מבוסס-קר-בופלטין הנחשב לפוטנטי ביותר בחולים אלה (כ-35% לאחר שנה) ושיעור הישרדות זניח עם טיפול תומך.

כ-9% השיגו היעלמות מוחלטת של הגידול (CR), מה שלא מושג בכלל עם הטיפולים הכימותרפיים, תגובה נצפתה בעוד כ-23% מהמטופלים (PR). בעוד שאצל 24% מהחולים הודגמה התייצבות מחלה (SD), הרי שבחולים רבים הייתה הפוגה ארוכת-טווח והביאה להישרדות חציונית של 19.1 חודשים. במחצית מהמטופלים הייתה תועלת קלינית מהטיפול ומשכי התגובה ארוכים ביותר - מעל שנה וחצי לעומת חודשים בודדים, כשהמקבלים מגיבים לכימותרפיה. כא-70% מהמטופלים שהגיבו, עדיין בתגובה לאחר 17.2 חודשים.

ל-**ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ)** פרופיל בטיחות טוב משמעותית מטופלים כימותרפיים, עם מיעוט תופעות לוואי חמורות או הפסקות טיפול, מה שמהווה יתרון חשוב, במיוחד בחולים מבוגרים וקשים אלה.

תוצאות דומות מאוד הציג מחקר פאזה שניה KEYNOTE-052 לגבי תרופה **PEMBROLIZUMAB**

KEYTRUDA). מחקר KEYNOTE-052 היה מחקר פאזה 2, חד זרועי, רב מרכזי ובינלאומי. במחקר גויסו 370 חולי סרטן דרכי השתן גרורתי או בלתי נתיח, שאינם יכולים לקבל טיפול מבוסס ציספלטין.

27 חולים, המהווים 7.4% מכלל המטופלים, גויסו בישראל. כ-42% מהחולים היו בעלי תפקוד כללי ירוד, 29% מהמטופלים היו בני 80 ומעלה. בעקבות הטפול הנ"ל, כ-7% מהמטופלים פלים הדגימו הפוגה מלאה של מחלתם, שיעור התגובה הכולל בכל הקבוצה היה 29% ושיעור השליטה במחלה ללא התקדמותה - 47%. עבור מרבית מהמגיבים, משך התגובה היה מעל 6 חודשים.

יש לציין שהחולים במחקר זה, בעלי תפקוד ירוד ביותר, בני 65 ומעלה או בני 75 ומעלה, הראו שיעור תגובה דומה לכלל המטופלים. **שיעור תו"ל?** בדרגה חמורה (3 ומעלה) עמד רק ב-19%. גם קבוצת המטופלים המבוגרת ביותר, עם המצב התפקודי הנמוך ביותר, הדגימה פרופיל בטיחותי כמעט זהה לכלל המטופלים.

לסיכום, לשתי תרופות המוזכרות, יעילות יוצאת דופן באוכלוסיית חולי סרטן דרכי השתן שאינם מתאימים לקבלת טיפול קו ראשון מבוסס ציספלטין. שיעור התגובה הגבוה והתגובות הממושכות ביותר של מעל שנה וחצי, כמו גם השגת התייצבות מחלה ארוכת-טווח במטופלים רבים, היתרגמו למשך הישרדות חסר-תקדים באוכלוסייה זו. זאת לצד בטיחות וסבילות טובה שהינן בעלות חשיבות רבה באוכלוסייה הכוללת חולי לים מבוגרים הסובלים ממחלות רקע רבות וסטטוס תפקודי ירוד.

שתי התרופות נרשמו בארה"ב ע"י ה-FDA וכבר נכנסו להמלצות הטיפול בחולים אלה בהנחיות הקליניות של ה-NCCN.

בכנס האונקולוגי אירופאי ESMO האחרון פורסם מחקר CHECKMATE 214. המחקר פאזה 3, בוצע על 1,100 מטופלים חדשים של סרטן כליה RCC גרורתי מרחבי העולם, כולל ביש-ראל. תוצאות המחקר הראו לראשונה ששילוב של שתי תרופות אימונותרפיות אופדיבו וירבו (OPDIVO+YERVOY) בקבוצת חולים עם פרו-גנוזה בינונית או גרועה משיגה תוצאות טובות יותר מהטיפול השגור כיום למטופלי סרטן כליה; 42% הגיבו לקומבינציה האימונותרפית, לעומת הטיפול הביולוגי הסטנדרטי המקובל כיום - סו-ניטיניב, שמשגי 27% תגובה בלבד. גם זמן לה-תקדמות המחלה האורך מ-8.4 חודשים ל-11.6 חודשים ותוחלת חיים חציונית (טרם הוסגה בקבוצת הטיפול המשולב מול 26 חודשים בקבוצת חולים על סוניטיניב בלבד).

חשוב לציין גם הצלחה בהטמעת טפולים רדיואקטיביים LU 177 PSMA בחולי סרטן ערמונית גרורתי מתקדם, לאחר כישלון קווי טפולים המקובלים במחלה. שלושה מרכזים רפואיים (איכילוב, שיב"א ורמב"ם), הצליחו לתת את הטיפול ל-33 מטופלים הראשוניים. תוצאות הטיפול פורסמו לפני זמן קצר בכנס אונקולוגי ארצי ה-ISCORT17. דווח כי נצפתה ירידה של PSA מעל 50% ב-1/3 מהמטופלים (32,2%), אשר בדרך כלל הייתה מלווה בהפחתת הכאבים, הארכת חיים ושיפור באיכות החיים. הטיפול עדיין אינו מכוסה ע"י סל הבריאות והוא במימון מלא של המטופל.