

אופטימיזציה של הטיפול המשלים בחולות סרטן שד מוקדם

ד"ר נעה אפרת בן ברוך, יו"ר קבוצת השד הישראלית, מנהלת המכון האונקולוגי, מרכז רפואי קפלן



טיפול מדויק בסרטן שד מוקדם הוא אחד מאבני היסוד במיקסוס סיכויי ההחלמה. מרבית החולות המאובחנות עם סרטן שד יאובחנו בשלב מוקדם, כלומר עם גידול המוגבל לשד או מוגבל לשד ולבלוטות אזוריות. בשלב זה של המחלה, סיכויי ההחלמה גבוהים ותלויים במידה רבה בטיפול עדכני ונאות. ההנחה המקובלת היום היא שברגע שסרטן שד נעשה חודרני, קיימת אפשרות למחלה מיקרו-גרורתית סיסטמית שאם לא תטופל כראוי, תיהפך למחלה גרורתית הניתנת להדגמה בהדמיה שאינה ברת ריפוי. הנחה זו נתמכת על ידי העובדה שנשים שחלו בסרטן שד מוקדם, ועברו ניתוח מלא להסרת הגידול, עדיין עלולות לפתח מחלה גרורתית, גם שנים לאחר האבחון הראשוני.

כלומר תאי הגידול הראשוני התפרזו סיסטמית כבר בזמן האבחון, ונשארו במצב רדום, עד שגורם לא ברור הוציא אותם ממצב זה וגרם לשגשוגם, והוביל להתפתחות גרורות מאקרסקופיות. תובנה זו הביאה לשני שינויים משמעותיים בטיפול בסרטן שד מוקדם:

1. ניתוח רדיקלי שאינו נחוץ, ואינו משפר את סיכויי הריפוי, כלומר אין צורך במרבית המקרים לבצע כריתת שד. ניתן לבצע כריתת הגידול בלבד עם קרינה לכל השד. מחקרים מבוקרים הדגימו כי שימור שד וטיפול קרינתי שווה ערך, מבחינת סיכויי ההחלמה לעומת כריתת שד בלבד.
2. חשוב ביותר לטפל במחלה מיקרו-גרורתית בכדי למזער את הסיכוי להתפתחות גרורות מיקרוסקופיות שיהפכו למחלה גרורתית. לאחר אבחון סרטן שד מוקדם, קיימים גורמי סיכון להישנות מחלה גרורתית המתחלקים לשני מרכיבים עיקריים:
 1. מאפיינים אנטומיים לדוגמא גודל הגידול או מידת מעורבות בלוטות לימפה אקסילריות.
 2. מאפיינים ביולוגיים לדוגמא מידת

ביטוי קולטנים לאסטרוגן, פרוגסטרוגן ו-HER2 באופן היסטורי, ההחלטה הטיפולית לחולה המאובחנת עם סרטן שד מוקדם נקבעה במידה רבה על סמך מאפיינים אנטומיים, כגון גודל הגידול ומידת עירוב בלוטות לימפה.

על סמך מדדים אלה, הודגם שטיפול כימי משלים מפחית תמותה במטופלות סרטן שד עם וללא מעורבות בלוטות לימפה. בנוסף, אסטרוגן מהווה פקטור גדילה בשד הבריאי, חלק ניכר מסרטני השד מבטאים קולטן לאסטרוגן, כלומר גם אצלם אסטרוגן מהווה פקטור גדילה.

אפיון ביולוגי של הגידול הכולל את מידת הביטוי של קולטנים לאסטרוגן ופרוגסטרוגן, קובע את מידת תלות הגידול בגרוי אסטרוגני לגדילה. הודגם כי טיפול משלים הפוגע בגירוי האסטרוגני על ידי מניעת קשירת אסטרוגן לקולטן (טמוקסיפן) או הורדת רמות אסטרוגן למינימום) דיכוי שחלתי, מעכבי ארומטז, מוריד תמותה אצל חולות עם ביטוי קולטנים בגידול.

עקב כך טיפול כימי ואנטי-אסטרוגני מהווים את אבן היסוד במכלול הטיפול בחולות סרטן שד. פריצת דרך נוספת, משמעותית ביותר בטיפול סרטן שד מוקדם וגרורתית, היא התובנה לגבי המשמעות הפרוגנוסטית של ביטוי יתר של חלבון HER2. ביטוי יתר של חלבון HER2 מאפיין גידולים אלימים עם רגישות מופחתת לטיפול כימי וטיפול הורמונלי, ומהווה מדר פרוגנוסטי גרוע גם בגידולים קטנים, בעלי רצפטורים חיוביים להורמונים.

באופן פרקטי אנו מחלקים את גידולי השד לארבעה סוגים עיקריים, כפי שמפורט בטבלה מס' 1.

פריצת דרך נוספת היא פיתוח כלים מולקולריים המאפשרים לנו לאפיין את הגידול הממאיר ולקבוע את מידת הסיכון לפתח מחלה גרורתית בנוסף למאפיינים האנטומיים והביולוגיים שהוזכרו. שימוש בכלי זה מסייע להעריך את מידת התועלת

מהטיפול הכימי, בנשים עם רצפטורים חיוביים להורמונים וסטטוס HER2 שלילי.

גורמים אלה הם כה משמעותיים עד כי ה-AJCC במהדורה האחרונה של staging of cancer – הכליל גם את המאפיינים הביולוגיים והמולקולריים להגדרת שלבי המחלה השונים. הטמעת הכלים המולקולריים בפרקטיקה הטיפולית הפחיתה במידה ניכרת את השימוש בטיפול כימי משלים אצל נשים עם סרטן שד מוקדם בעל רצפטורים חיוביים להורמונים וסטטוס HER2 שלילי.

לעומת זאת, ניתן לזהות היום קבוצות נשים בהן הצורך בטיפול משלים לאחר אבחון של סרטן שד מוקדם הוא חיוני ואף דורש אסקלציה, אלו הן חולות עם סרטן שד בעל ביטוי יתר של HER2.

כבר בשנת 2005 הודגם כי טיפול כימי בשילוב עם נוגדן נוגד HER2 (הרצפטין – trastuzumab) יעיל יותר עם שיפור משמעותי הן ב־ Disease free survival וב־ overall survival. מטיפול כימי בלבד כטיפול משלים למטופלות סרטן שד מוקדם עם ביטוי יתר של HER2.

השימוש בהרצפטין, כטיפול משלים נכלל בסל התרופות כטיפול משלים משנת 2006, ראוי לציין שישראל היתה המדינה השנייה בעולם (אחרי ארצות הברית) שהכלילה את הרצפטין כטיפול משלים. אך עדיין, למרות טיפול אופטימלי בהרצפטין, עד רבע מהחולות עם סרטן שד בעל ביטוי יתר של HER2 יפתחו מחלה גרורתית.

חולות עם ביטוי יתר ל-HER2, המוגדרות כסיכון גבוה להישנות מחלה, הינן חולות שמאפייני המחלה שלהן כוללים מעורבות בלוטות לימפה אקסילריות, או ביטוי של רצפטורים שליליים להורמונים. לפיכך, ניתן לומר כי יש כאן unmet need, ויש צורך ברור לטיפול נוסף אשר ישפר את תוצאות הטיפול.

נוגדן נוסף נוגד HER2 שנבדק הן בסרטן שד גרורתי והן בסרטן שד מתקדם מקומית הוא פרג'טה (pertuzumab). המשלב של הרצפטין,

טבלה 1. חלוקת גידולי השד

ביטוי יתר של HER2	קולטנים להורמונים (אסטרוגן/פרוגסטרון)	
+++	+++	HER2 חיובי רצפטורים חיוביים להורמונים
—	+++	HER2 שלילי רצפטורים חיוביים להורמונים
+++	—	HER2 חיובי רצפטורים שליליים להורמונים
—	—	Triple Negative טריפל נגטיב

מרבית התופעות שנצפו היו משניות לטיפול הכימי ולא דווקא לתוספת הרצפטין למשלב. בעקבות תוצאות מחקר אפיניטי, פרג'טה מהווה כחלק מהמסכת הטיפוליית המקובלת, כטיפול משלים בחולות סרטן שד מוקדם עם סיכון גבוה להישנות המחלה, ללא תלות בעיתוי הניתוח, והוכללה בקווים המנחים הבינלאומיים (NCCN, ASCO guidelines, St. Gallen, AGO) לטיפול בסרטן שד מוקדם - בישראל פרג'טה הוגשה לרישום והכללה בסל התרופות לשנת 2019.

סיכום

סיכויי החלמה מסרטן שד מוקדם תלויים בטיפול אופטימלי בשלב האבחון. תוספת פרג'טה למסכת הטיפוליית בחולות עם סרטן שד מוקדם חיובי ל-HER2 הנמצאות בסיכון גבוה להישנות המחלה תורמת באופן משמעותי להחלמתן. ●

ספרות

1. Baselga J, et al. N Engl J Med 2012; 366:109–119.
2. Gianni L et al., poster presentation, St. Gallen 2011
3. Von Minckwitz G, et al. N Engl J Med 2017; 377:122–131.
4. EBCTCG. Lancet 2005
5. Slamon D, et al. SABCS 2015 (Abstract S5-04; oral presentation);
6. Slamon D, et al. N Engl J Med 2011; 365:1273–1283.

פרג'טה וטיפול כימי נברק בחולות עם סרטן שד גרורתי ונמצא יעיל יותר והאריך את חיי המטופלות כ-16 חודשים נוספים לעומת הטיפול בהרצפטין וטיפול כימי בלבד. בנוסף, המשלב פרג'טה, הרצפטין וטיפול כימי אף יעיל יותר בטיפול קדם ניתוחי, ומביא לאחוזים גבוהים ביותר של Pathological complete response. על בסיס נתונים אלה פרג'טה נמצאת בסל לשתי התוויות אלו. עקב היעילות הגבוהה של המשלב פרג'טה והרצפטין, הצעד המתבקש הבא היה בדיקתו כטיפול משלים בחולות עם סרטן שד מוקדם חיובי ל-HER2 ונברק במחקר אפיניטי (APHINITY).

מחקר אפיניטי בדק את הטיפול בהרצפטין עם טיפול כימי לעומת המשלב של הרצפטין, פרג'טה עם טיפול כימי בחולות עם סרטן שד מוקדם ברמות סיכון שונות להישנות המחלה (החל מחולות עם גידול קטן ללא גרורות בבלוטות לימפה, וכלה בחולות עם גרורות בבלוטות לימפה).

במחקר נכללו כ-4,800 חולות עם סרטן שד מוקדם חיובי ל-HER2, ובמועד ניתוח הנתונים הראשוני עם משך מעקב חציוני של 45.4 חודשים, הורגם כ:

1. משלב מבוסס פרג'טה הפחית באופן מובהק סטטיסטי את הסיכון להישנות סרטן שד חודרני או מוות ב - 19% בהשוואה להרצפטין וכימותרפיה בלבד בכלל אוכלוסיית המחקר (HR=0.81, 95% CI 0.66–1.00, p=0.045).
- אומדני שיעורי ה-iDFS (invasive disease free survival) היו 94.1% לעומת 93.2% לאחר 3 שנים
- ו-92.3% לעומת 90.6% לאחר 4 שנים בחולות שטופלו בפרג'טה לעומת חולות שטופלו בפלצבו, בהתאמה.
2. תוצאות תתי-הקבוצות היו כדלהלן:
 - תת-קבוצה עם מעורבות בלוטות לימפה (HR=0.77, 95% CI 0.62–0.96)
 - הסיכון להישנות מחלה או מוות הופחת באופן יחסי ב 23%
 - אומדן iDFS לאחר 3 שנים 92.0% לעומת 90.2%
 - אומדן iDFS לאחר 4 שנים 89.9% לעומת 86.7%
 - תת-קבוצה ללא מעורבות בלוטות לימפה (HR=1.13, 95% CI 0.68–1.86)
 - אומדן iDFS לאחר 3 שנים 97.5% לעומת 98.4%
 - אומדן iDFS לאחר 4 שנים 96.2% לעומת 96.7%

- תת-קבוצה עם היעדר ביטוי קולטנים להורמונים (HR=0.76, 95% CI 0.56–1.04)
 - משלב מבוסס פרג'טה הפחית באופן יחסי את הסיכון להישנות מחלה או מוות ב 24%
 - אומדן iDFS לאחר 3 שנים 92.8% לעומת 91.2%
 - אומדן iDFS לאחר 4 שנים 91.0% לעומת 88.7%
 - תת-קבוצה עם ביטוי קולטנים להורמונים (HR=0.86, 95% CI 0.66–1.13)
 - אומדן iDFS לאחר 3 שנים 94.8% לעומת 94.4%
 - אומדן iDFS לאחר 4 שנים 93.0% לעומת 91.6%
- כצפוי, הערך המשמעותי ביותר לתוספת פרג'טה היה אצל חולות עם מעורבות בלוטות לימפה ובחולות עם רצפטורים שליליים להורמונים. פרופיל הבטיחות של משלב מבוסס פרג'טה תאם לזה אשר נצפה במחקרים קודמים, עם שכיחות נמוכה של אירועים לבביים, לא נצפתה ארעות יתר של אירועים לבביים אצל חולות מעל גיל 65. תופעות הלוואי השכיחות ביותר עם הטיפול במשלב הן שלשול, בחילות, נשירת שיער, תשישות, פגיעה עצבית והקאות, ראוי לציין כי