

# מעכבי פארפ (PARP inhibitors) כטיפול משלים בסרטן השחלה

תקציר:

ענבל מרום  
עופר לביא  
לודמילה אוסטרובסקי  
ניר קוגלמן  
מירב שמידט  
יקיר שגב

מחלקת נשים ויולדות, מרכז רפואי כרמל  
על שם לידי דייזיס, מסונף לפקולטה  
לרפואה רפפורט, טכניון מכון טכנולוגי  
לישראל, חיפה

סרטן שחלה תאי אפיתל מציב אתגר טיפולי זה שנים. הטיפול המקובל כיום טומן בחובו שילוב של ניתוח וכימותרפיה. שיעור ניכר מהנשים חוות נסיגת מחלה תחת הטיפול הכימותרפי הראשון, אך בשיעור גבוה מהנשים המחלה נשנית. שיעור של 20%–25% עם סרטן שחלה הן נשאות למוטציה בתאי הנבט המערבת פגיעה במסלול האחראי על תיקון נזקי דנ"א (כולל מוטציה ב־BRCA).

לאחרונה חלה התקדמות משמעותית בטיפול מכוון מטרה בנשים הלוקות בסרטן שחלה – הטיפול במעכבי פארפ. טיפול זה מכוון כנגד מנגנון התיקון של נזקי דנ"א, ועל כן תא ממאיר אשר פגוע מראש באחד ממסלולי התיקון שלו, נותר ללא מנגנון תיקון ועובר מוות תאי מתוכנת. בעבודות פורצות דרך הודגם שיפור בתקופת ההישרדות ללא התקדמות מחלה, בנשים עם הישנות מחלה רגישה לתרכובות פלטינום אשר טופלו במעכבי פארפ כטיפול אחזקה. השיפור המשמעותי יותר הוכח בנשים הנושאות פגיעה במסלול תיקון נזקי דנ"א. לאחרונה פורסם, כי הטיפול במעכבי פארפ בנשים נשאות למוטציה ב־BRCA הביא לשיפור בתקופת ההישרדות ללא התקדמות מחלה, גם כטיפול אחזקה בתום קו הטיפול הראשון. מחקרים אלו הביאו להאצת קבלת האישור לטיפול במעכבי פארפ בהוריות מסוימות על ידי הרשויות השונות באירופה ובארה"ב, ובהמשך להכנסתו לסל הבריאות בישראל.

פרופיל השפעות הלוואי של מעכבי הפארפ השונים נסבל וקיים בשכיחות נמוכה. על פי רוב, הפרופיל אינו גורם לפגיעה משמעותית באיכות החיים. יחד עם זאת, קיימות השפעות לוואי נדירות אשר ראוי להכירן וקשורות בפגיעה בשורות הדם. בעתיד אנו צפויים לראות הוריות נוספות לטיפול במעכבי פארפ כטיפול אחזקה בסיום קו טיפול ראשון. בנוסף, מעניין יהיה לראות את תוצאות העבודות המשלבות מעכבי פארפ וטיפולים אחרים, הן בנשים כטיפול אחזקה קו ראשון והן בנשים המוגדרות עמידות לתרכובות פלטינום.

מילות מפתח:  
:KEY WORDS

סרטן שחלה; מעכבי פארפ; נזקי דנ"א.  
Ovarian cancer; PARP inhibitors; DNA damage

## הקדמה

סרטן שחלה ממקור תאי אפיתל (Epithelial Ovarian Cancer) הוא הגורם מספר אחד לתמותה מבין השאתות הגינקולוגיות במדינות המפותחות, והרביעי בשכיחותו בעולם [1]. שלב המחלה ידוע כגורם המנבא המשמעותי החזק ביותר בפרוגנוזה, ומאחר שבסרטן השחלה 70% מהנשים מאובחנות בשלבים מתקדמים (שלב III ומעלה), הפרוגנוזה ירודה. הטיפול המקובל כיום מורכב משילוב של כימותרפיה וניתוח הכולל כריתת כל רקמה גידולית הנראית לעין, לרבות כריתת רחם, טפולות ואומנטום. מטרת הניתוח העיקרית היא הפחתה מרבית של הגוש הממאיר. הוכח כי קיים יחס ישיר בין שארית שאת ופרוגנוזה, וככל ששארית השאת בסיום הניתוח קטנה יותר, כך הפרוגנוזה טובה יותר [2]. המרכיב הנוסף בטיפול המקובל הוא כימותרפיה, כאשר הקו הראשון כולל שילוב של תרכובות פלטינום ופקליטקסל. סרטן שחלה נחשב

כממאירות רגישה לכימותרפיה, ואכן כ־80% מגיבות היטב לטיפול זה [1]. אולם כ־80% מהמטופלות חוות הישנות, וכתוצאה מכך ההישרדות לחמש שנים היא כ־40% [3]. בעת הישנות מחלה, הטיפול המקובל הוא כימותרפיה, כאשר בחירת הטיפול תלויה במידת התגובה לטיפול הראשוני ובמועד ההישנות. נשים שמחלתן נשנתה לאחר תקופה של שישה חודשים או יותר מסיום הטיפול, מוגדרות כרגישות לתרכובות פלטינום (70%–80% מהנשים), ועל כן קיימת עדיפות לטיפול חוזר בשילוב של תרכובות אלו [4]. במצב שבו מאובחנת הישנות מחלה לאחר תקופה של פחות משישה חודשים, מוגדרת המחלה כעמידה לתרכובות פלטינום בשיעורי תגובה של 20% לכימותרפיה [4]. בעשור האחרון, אנו חווים באונקולוגיה באופן כללי, ובגינקולוגיה אונקולוגית בפרט, כניסה של טיפולים מכווני מטרה ביולוגית עם שיפור בשיעורי ההצלחה הטיפולית. חלק מהטיפולים כוללים טיפול אחזקה בתקופת הנסיגה אשר מטרתו היא לדחות או למנוע את הישנות המחלה.

הטיפול בסרטן שחלה, כפי שנפרט בסקירה זו. המלצת האיגודים היא להפנות כל אישה עם סרטן שחלה ליעוץ גנטי ובדיקת נשאות ל-*BRCA* בתאי הנבט וגם שקילת בדיקה סומטית של השאת. חלק ניכר מהנשים אינן מופנות או אינן מבצעות בדיקה גנטית (רק כ-55% ממופנות עם סרטן שחלה עוברות בדיקה בתאי הנבט, וכ-30% עוברות בדיקה למוטציה סומטית), וזאת בשל חוסר מודעות מצד הגורם המטפל, חוסר היענות או שיקולים כלכליים [12].

## מעכבי פארפ

מעכבי פארפ שינו באופן משמעותי את הטיפול בנשים הלוקות בסרטן שחלה, והוכחה יעילותם כטיפול אחזקה וכטיפול יחיד. כיום קיימים מספר מעכבי פארפ שהוכחה יעילותם כטיפול אחזקה הן בעבודות שלב 1 ו-2 והן בעבודות אקראיות שלב 3. אולפאריב (*Olaparib*), רוקאפאריב (*Rucaparib*) ונירפאריב

(*Niraparib*) הם שלושת מעכבי הפארפ אשר אושרו לאחרונה על ידי משרד הבריאות לשימוש בישראל.

### מחקרי אחזקה שלב 1-2:

אחת העבודות הראשונות ופורצות הדרך בנושא מעכבי פארפ בסרטן שחלה היא *Study 19*. זהו מחקר שלב 2, אקראי, כפול סמיות ומטרתו המרכזית הייתה להעריך את יעילות התרופה (במינון 400 מ"ג פעמיים ביום) כטיפול אחזקה במטופלות עם הישנות מחלה רגישה לתרכובות פלטינום אשר טופלו בשני קווי כימותרפיה לפחות. במחקר זה לקחו חלק 265 מטופלות. זמן ההישרדות ללא התקדמות מחלה היה כמעט כפול בקבוצות החולות שטופלו באולפאריב בהשוואה לקבוצת

האינבו (8.4 חודשים לעומת 4.8 חודשים, בהתאמה). תוצאות טובות יותר נצפו במטופלות עם מוטציה בגן *BRCA* (11.2 חודשים לעומת 4.3 חודשים לטובת הנשאות). בעבודה זו לא הוכח שינוי משמעותי סטטיסטי בשיעור ההישרדות הכללי [13]. בהמשך פורסמו עבודות שלב 1-2 שהודגמה בהן תגובה טובה בקרב מטופלות נשאות של המוטציה ב-*BRCA* עם הישנות סרטן שחלה לאחר מספר קווי טיפול, בין אם הייתה זו שאת רגישה ובין אם הייתה עמידה לתרכובות פלטינום [14].

### מחקרי אחזקה שלב 3:

מחקר ה-*NOVA* (*Niraparib in recurrent Ovarian cancer*) הוא מחקר שלב שלישי, אקראי, כפול סמיות אשר מטרתו להעריך את יעילות הטיפול בנירפאריב (במינון של 300 מ"ג פעם ביום) כטיפול אחזקה בנשים עם הישנות מחלה רגישה לתרכובות פלטינום. במחקר נכללו 553 נשים אשר סווגו לפי טיפול בנירפאריב או באינבו (*placebo*) וכן לפי נשאות למוטציה ב-*BRCA*. הנשים עברו סיווג אקראי (רנדומיזציה) ביחס של 2:1 לזרוע

טיפול האחזקה הביולוגי הראשון שהוכח כי הוא משפר את משך תקופת ההישרדות הוא טיפול במעכב גורמי גדילת כלי דם (*VEGF- Vascular endothelial growth factor*) [5]. טיפול האחזקה הביולוגי השני הנפוץ כיום הוא הטיפול במעכבי פארפ (*PARP inhibitors- poly ADP ribose polymerase*). מטרת מאמר זה היא לסקור את הטיפול במעכבי פארפ בנשים עם הישנות סרטן שחלה אשר נושאות מוטציות בתאי הנבט או מוטציות סומטיות בגנים ל-*BRCA*. לאחרונה אושר בארץ במסגרת סל הבריאות טיפול במעכבי פארפ ובכך הביא לשינוי משמעותי באפשרויות הטיפול בנשים עם סרטן שחלה.

## גנטיקה של סרטן שחלה

הדנ"א המורכב משני סלילים עובר נזקים במערכת החד סלילית או במערכת הדו סלילית. לכל אחת מהמערכות הללו קיימות מערכות תיקון. נזקים חד סליליים בדנ"א מתוקנים על ידי אחת משלוש מערכות: *Nucleotide Excision repair*, *Base Excision repair* or *Mismatch repair*.

נזקים דו סליליים מתוקנים על ידי אחת משתי המערכות הבאות: *Non-homologous recombination and homologous recombination* [6]. מערכת ה-*Homologous Recombination* (*HR*) אחראית על תיקון שברים בדנ"א הקורים בשלב *G2* או *S* של חלוקת התא [7]. הגנים *BRCA 1* ו-*BRCA 2* מקודדים לחלבונים הממלאים תפקיד בתיקון נזקים דו-סליליים בדנ"א. בקרב נשאות המוטציה, קיימים בכל תא עותק אחד תיקון ועותק אחד פגום של הגן ל-*BRCA*. בתהליך ההתמרה הסרטני בנשאות המוטציה מתרחש אובדן תפקוד של העותק התיקון, וכתוצאה מכך נגרמת פגיעה קטלנית למערכת ה-*HR*. פגיעה זו מובילה למצב של חוסר יציבות גנומי וסיכון מוגבר להתמרה סרטנית [8]. מערכת אנזימי הפארפ ממלאת בעלת תפקיד מרכזי בתיקון נזקים חד סליליים בדנ"א, וזאת על ידי קישור לאתרי נזק וגיוס חלבונים המעורבים במנגנון ה-*Base Excision Repair* [9].

חשיבות מערכת אנזימי הפארפ גבוהה אף יותר בתאים סרטניים עם מוטציה ב-*BRCA*, שהופכים תלויים בה, ולמעשה עיכוב אנזימים אלו יוביל לנזק משמעותי בתא הסרטני ולמות תאי מתוכנת. האירוע העיקרי המתרחש בתאים הנושאים מוטציה נקרא *Synthetic lethality*. האירוע מתרחש כאשר חלה סינרגיה קטלנית בין שני אירועים שאינם קטלניים כשלעצמם באופן נפרד. עיכוב אנזימי פארפ גורם לכך שזנקים חד סליליים אינם מתוקנים. תאים אלו עם נזק החד סלילי יכולים לעבור נזק גם בסליל השני. אם קיימת במקביל פגיעה במערכת תיקון של נזקי דנ"א דו סליליים (*HR*) דוגמת מוטציה ב-*BRCA 1/2*, עוברים תאים אלו תהליך של מוות תאי מתוכנת [10]. שיעור של 17%-18% מהנשים הלוקות בסרטן שחלה נושאות מוטציה בתאי הנבט ב-*BRCA*, וב-7%-8% מהן מודגמת מוטציה בתאי הנבט במסלול *HR*. שיעור המוטציה הסומטית (קרי מוטציה בתאי השאת) עומד על 5%-7%. בנשים יהודיות בישראל שיעור הנשאות גבוה יותר: הוא עומד על 29% ובנשים יהודיות אשכנזיות מגיע לשיעור של 45% [11]. לנוכח כל האמור לעיל, אבחון נשאות הוא בעל משמעות בבחירת

**טבלה 1:**

מחקרי שלב 3 במעכבי פארפ כטיפול אחזקתי למטופלות הלוקות בסרטן שחלה נשנה

מחקר	עיתון ופרסום	אוכלוסיית יעד	קווי טיפול קודמים	תרופה	הישרדות ללא מחלה נשאות של מוטציה ב- BRCA	הישרדות ללא מחלה בגיעה במסלול HRD	הישרדות ללא מחלה אוכלוסייה כללית
NOVA	NEJM 2016	סרטן שחלה חוזרת רגישה לפלטינום	2	נירפאריב	21 חודשים לעומת 5.5 חודשים באינבו	12 חודשים לעומת 3.8 חודשים באינבו	9.3 חודשים לעומת 3.8 חודשים באינבו
ARIEL3	NEJM 2017	ממאירות שחלת חוזרת רגישה לפלטינום	2	רוקפאריב	16 חודשים לעומת 5.4 חודשים באינבו	13.6 חודשים לעומת 5.4 חודשים באינבו	10.8 חודשים לעומת 5.4 חודשים באינבו
SOLO2	Lancet Oncology 2017	סרטן שחלה חוזרת רגישה לפלטינום בנשאות של מוטציה ל- BRCA בלבד	2	אולפאריב	19 חודשים לעומת 5.5 חודשים באינבו	לא נבדק	לא נבדק

התגובה למעכבי פארפ שהתבססו על סמנים לפגיעה במסלול HR, תוך ביצוע ריצוף גנומי מלא (Next Generation sequencing – NGS) של רקמת שאת וזיהוי מוטציות במסלול. כך לדוגמה, ב-3 ARIEL היה שימוש במבחן מסחרי של Foundation בנשים שהדגימו על פי מבחן זה חסר במסלול HR וטופלו ברוקפאריב. נמצא שזמן ההישרדות ללא התקדמות מחלה עמד על 13.6 חודשים לעומת 5.4 חודשים בקבוצת האינבו [17]. אף ב-NOVA נעשה שימוש במבחן מסחרי של חברת Myriad (Myriad Genetics, Inc., UT, US), ובנשים עם פגיעה במסלול HR שיעור ההישרדות ללא הישנות המחלה עמד על 12.9 חודשים לעומת 3.8 בקבוצת האינבו [15].

**מעכבי פארפ כטיפול אחזקה לאחר סיום קו ראשון - מחקר SOLO 1**

באוקטובר 2018 פורסם ב-*New England Journal of Medicine* מחקר שלב 3, אשר נבדקה בו יעילות הטיפול במעכבי פארפ (אולפאריב) כטיפול אחזקתי, במינון 300 מ"ג פעמיים ביום, במטופלות נשאות למוטציה ב- BRCA (רובן מוטציה בתאי נבט) מיד בסיום הטיפול הראשוני. במחקר נכללו 390 נשים עם סרטן שחלה בשלב 3-4 שמתוכן 260 טופלו באולפאריב ו-130 טופלו באינבו. לאחר מעקב זמן חציון של 41 חודשים, נצפה שהסיכון להתקדמות מחלה היה נמוך ב-70% בקבוצת הטיפול לעומת קבוצת האינבו, וזמן מחצית חיים להישרדות ללא התקדמות מחלה, שלא הושג, במעקב של 41 חודשים לעומת 13.8 חודשים בקבוצת האינבו [22]. עבודה זו נחשבת כממשיכה של עבודות קודמות, שגם בהן הודגם שיפור משמעותי בזמן ללא התקדמות מחלה בנשים שטופלו במעכבי פארפ, ואף הביאה להאצה בקבלת האישור של מנהל התרופות האמריקאי (FDA) לטיפול באולפאריב במטופלות רגישות לתרכובות פלטינום, נשאות למוטציה ב- BRCA סומטית, או בתאי הנבט אשר סיימו קו ראשון של כימותרפיה.

**השפעות לוואי בטיפול במעכבי פארפ**

טיפול במעכבי פארפ הוא טיפול פומי הניתן מדי יום וטומן בחובו מספר השפעות לוואי (טבלה 2). מעכבי הפארפ השונים נבדלים זה מזה ביכולת הקישור לאנזימי הפארפ, במטבוליזם, ביחסי הגומלין עם תרופות אחרות, וכן בפרופיל השפעות הלוואי. לדוגמה, רוקפאריב

שטופלה עם נירפאריב במינון של 300 מ"ג ליום ולזרוע שקיבלה אינבו. זמן ההישרדות ללא התקדמות מחלה תחת טיפול אחזקתי בקרב נשים הנשאות למוטציה BRCA אשר קיבלו נירפאריב היה ארוך יותר לעומת קבוצת האינבו (21 חודשים לעומת 5.5 חודשים, בהתאמה) [15]. אף בקרב נשים ללא נשאות למוטציה BRCA נצפה שיפור בזמן הישרדות ללא התקדמות מחלה לעומת קבוצת האינבו (9.3 חודשים לעומת 3.9, בהתאמה) [14].

על סמך עבודה זו, רשות התרופות האמריקאית (Food and Drug Administration FDA) אישרה בדצמבר 2017 את השיווק של נירפאריב כטיפול אחזקתי לכל הנשים עם הישנות מחלה רגישה לתרכובות פלטינום. מחקר SOLO 2 גם הוא מחקר פאזה 3, אקראי, כפול סמיות אשר כלל 295 מטופלות נשאות למוטציה ב- BRCA, מוטציה בתאי נבט או בתאים סומטיים, עם הישנות מחלה רגישה לתרכובות פלטינום ולפחות 2 קווי טיפול כימותרפי קודמים. בהמשך לתוצאות מחקרים קודמים גם במחקר זה הודגם שיפור מובהק סטטיסטי בזמן ההישרדות ללא התקדמות מחלה: בקבוצת הנשים אשר קיבלה אולפאריב במינון של 300 מ"ג פעמיים ביום הודגמה תקופה ללא התקדמות מחלה של 19.1 חודשים לעומת 5.5 חודשים בקבוצת הנשים שלא טופלה [16]. מחקר 3 ARIEL כלל נשים עם הישנות סרטן השחלה, רגישות לתרכובות פלטינום הנושאות מוטציות בגנים האחראים לתיקון נזקי דנ"א במסלול HR, אשר טופלו ברוקפאריב (במינון של 600 מ"ג פעמיים ביום) או באינבו. גם במחקר זה נצפה שיפור מובהק סטטיסטי בזמן ההישרדות ללא התקדמות מחלה, הן בקבוצת הנשאות (21 חודשים לעומת 5.5 חודשים) והן בקבוצת הנשים הלא נשאות (9.3 חודשים לעומת 3.9 חודשים) [17]. למעשה, על סמך עבודה זו אישר ה- FDA באפריל 2018 את הטיפול ברוקפאריב כטיפול אחזקתי לנשים עם סרטן שחלה חוזרת רגישה לתרכובות פלטינום (טבלה 1).

**סמנים גנטיים לתגובה לטיפול**

על בסיס מנגנון הפעולה הביולוגי של מעכבי פארפ, נעשה ניסיון לנבא בהיבט הגנטי מיהן הנשים אשר עתידות להפיק תועלת רבה יותר מטיפול במעכבי פארפ. במספר עבודות הודגם, כי 50% מהנשים הלוקות בסרטן שחלה מסוג High grade Serous מדגימות פגם במסלול HR (18-21). ARIEL3 ו-NOVA בדקו את יעילותם של מבחנים גנטיים בהערכת

פתילה  
אחת  
במקום  
שתיים

# לעצירות קשה יש פתרון גליצרין פורטה משחרר במהירות מהעצירות

בסקר שנערך בקרב גסטרואנטרולוגים נמצא כי יותר מ-40% מהמטופלים משתמשים ביותר מפתילת גליצרין אחת להקלה חד פעמית.

- פתילת גליצרין אחת במקום שתיים.
- מקל על העצירות בתוך כ-15 דקות עד כשעה.
- מאפשר הרגשת שיחרור מהירה ושליטה על זמני יציאה.
- מסייע במתן פתרון למצבים של נפיחות בבטן, חוסר נוחות, גזים וכאבי בטן הנובעים ממצבים של עצירות קשה.
- פתילה לטיפול מקומי, שאינה גורמת לכאבי בטן המאפיינים משלשלים.
- מקל על כל סוגי העצירות, זו הנובעת מתנועה פריסטלטית איטית במעי (עצירות תפקודית) או בקושי במעבר היציאה בחלחולת (כגון: אנזימוס).
- משלשל היפראוסמוטי ולובריקנט, המיועד להקלה בעצירות.
- מכיל Glycerin 3.2 gr

ניתן להשיג בקופ"ח כללית, מכבי ובבתי המרקחת המובחרים.



Glycerin forte-DR-01-12/19



1-800-800-678 | [www.meditec.co.il](http://www.meditec.co.il)

**טבלה 2:**

השפעות לוואי מדווחות בטיפול במעכבי פארפ שונים

ARIEL 3		NOVA		SOLO2		מחקר	
דרגה 3 ומעלה	דרגה 2-1	דרגה 3 ומעלה	דרגה 2-1	דרגה 3 ומעלה	דרגה 2-1		
19%	19%	25%	50%	19%	24%	אנמיה	השפעות לוואי המטולוגיות
7%	11%	20%	30%	5%	13%	ניטרופניה	
1%		1.4%		>1%		AML/ MDS	
5%	13%	34%	61%	1%	14%	תרומבוציטופניה	
4%	72%	3%	74%	3%	73%	בחילות	השפעות לוואי של מערכת העיכול
4%	33%	2%	34%	3%	35%	הקאות	
1%	31%	1%	19%	1%	32%	שלשולים	
2%	27%	1%	23%	3%	22%	כאבי בטן	
7%	63%	8%	59%	4%	72%	עייפות	השפעות לוואי אחרות
1%	18%	1%	25%	1%	25%	כאבי ראש	
1%	23%	1%	25%	0	22%	ירידה בתאבון	
לא דווח	לא דווח	1%	19%	0	3%	יתר לחץ דם	
10%	23%	4%	10%	3%	5%	הפרעה באנזימי כבד	
1%	15%	לא דווח	לא דווח	1%	11%	הפרעה בקריאטינין	

**השפעות לוואי ארוכות טווח:** בשל פגיעה במסלול הדנ"א, אחת מהשפעות הלוואי האפשריות והמשמעותיות ביותר היא ממאירות שניונית ובייחוד ליקמיה מיאלואידית ותסמונת מיאלודיספלסטית. שכיחותן בעבודות השונות נמוכה מ-1%, ולא ברור האם מחלות ממאירות אלו הן כתוצאה מטיפול במעכבי פארפ או כתוצאה של טיפול קודם בכימותרפיה שאליו נחשפו החולות [15-17]. בכל חשד שעולה להשפעות לוואי אלו, יש להפסיק את הטיפול לאלתר. למרות השפעות הלוואי המתוארות לעיל, לא נצפתה ירידה בהערכת איכות החיים של המטופלות בהשוואה בין קבוצת הטיפול וקבוצת האינבו. יתרה מזאת, ניתן היה לראות שקיימת אף דחייה קלה בירידה באיכות החיים, ככל הנראה, בגין ההשפעה הטיפולית של מעכבי פארפ [25].

**עמידות לטיפול במעכבי פארפ:** למרות תקופה ארוכה של הישרדות ללא התקדמות מחלה תחת טיפול מעכבי פארפ, חלק ניכר מהמטופלות עם שאת שחלתית חוות עמידות לטיפול במעכבי פארפ. המנגנון העיקרי לעמידות לטיפול תואר כהיפוך של המוטציות במסלול תיקון נזקי הדנ"א (תיקון המוטציה במסלול HR). היפוך זה עלול לקרות לאחר טיפול במעכבי פארפ או לאחר טיפול בתרכובות פלטינום. היפוך של המוטציה תואר בתאי השאת או בדנ"א החופשי במחזור הדם [26], אם כי שכיחותו בקרב מטופלות המפתחות עמידות אינה ברורה עדיין.

**מה מאושר לטיפול בישראל?**

בסל הבריאות של 2018 אושר הטיפול באולפאריב למטופלות עם מוטציה בגן ל- BRCA עם סרטן שחלה נשנה רגישה לתרכובות פלטינום, בהתבסס על Study 19, ו-SOLO2. בסל הבריאות של 2019, אושרו לטיפול שלוש התרופות: נירפאריב, רוקפאריב ואולפאריב בנשאות של מוטציה בתאי הנבט או במטופלות סומטיות החוות הישנות מחלה רגישה

ואולפאריב עוברים מטבוליזם בכבד על ידי מערכת cytochrome P450, בעוד שנירפאריב עובר מטבוליזם בכבד על ידי מערכת אנזימטית שונה, ולכן אופי האינטראקציות הבין תרופתיות שונה, ומחייב התייחסות והקפדה כאשר אלה ניתנות במשלב עם תרופות אחרות [23].

**השפעות לוואי קצרות מועד**

**אולפאריב:** במחקרים הראשונים ניתן בצורת קפסולות, וכעת ניתן כטבוליות אשר מקלות משמעותית על המטופלות. במחקר Study 19, תופעות הלוואי השכיחות בקבוצת הטיפול כללו בחילות (65%), עייפות (49%), הקאות (32%) ואנמיה (17%), רובן בדרגה נמוכה (1/2) (10%). בהמשך SOLO 2, הראה השפעות הלוואי בדרגת חומרה 3 או יותר אשר כללו אנמיה (19%) ונויטרופניה (5%) (16%). רוקפאריב: ב-ARIEL 3, השפעות לוואי בדרגה 3 ומעלה נצפו בכ-56% מהמטופלות, כאשר השכיחות מהן כללו אנמיה (19%) ועלייה באנזימי כבד (10%) [17].

**נירפאריב:** השפעת הלוואי בדרגת חומרה 3 ומעלה השכיחה בשימוש בנירפאריב היא ירידה בשורות הדם עם דגש על ירידה בטסיות הדם בשיעור של כ-33% בקבוצת הטיפול [15]. נראה כי הפחתה במינון מומלצת במטופלות במשקל נמוך מ-77 ק"ג עם ספירת טסיות דם בסיסית נמוכה מ-150,000 וללא פגיעה ביעילות הטיפול [24]. לנוכח האמור לעיל, יש לבצע מעקב מסודר של ספירת דם. הגישה להשפעות לוואי דרגה 2-1 היא מעקב וטיפול בתסמינים בלבד. אם השפעות לוואי אלו אינן חולפות, יש לשקול את הפחתת המינון. במקרה של השפעות לוואי דרגה 3 יש להפסיק את הטיפול לאלתר, וניתן יהיה לחדשו רק כאשר הערכים חוזרים לטווח התקין. בנוסף, במקרה של השפעת לוואי דרגה 3 שאינה חולפת כעבור חודש, או לחלופין, השפעת לוואי דרגה 4, יש להפסיק את הטיפול ואין לחדשו [8].

## לסיכום

מהעבודות בספרות עולה, כי מעכבי פארפ יעילים כטיפול אחזקה בנשים הלוקות בסרטן שחלה רגיש לתרכובות פלטינום, כאשר היעילות הגבוהה ביותר הוכחה בנשאות מוטציה ב-*BRCA*. מהעבודות בספרות מודגם, כי היעילות דומה בקרב מעכבי הפארפ השונים, ועל כן אושרו לטיפול מספר מעכבי פארפ בהוריה שצוינה לעיל, הן בישראל והן בעולם. שיעור השפעות לוואי נמוך בטיפול במעכבי הפארפ ובהחלט מאפשר איכות חיים תחת טיפול אחזקתי למטופלות. כניסתם של מעכבי הפארפ כאפשרות טיפולית בסרטן שחלה מצריכה מהצוותים המטפלים להכיר מבוחר חדש של תרופות, להתאים את הטיפול היעיל ביותר למטופלת ולהתמודד עם פרופיל השפעות לוואי חדש. בעתיד, אנו צפויים לראות הרחבה של הטיפול המאושר בסל הבריאות בישראל לטיפול במעכבי פארפ כטיפול אחזקה בסיום הטיפול הראשוני, וזאת בהתבסס על מחקר *SOLO1*. בנוסף, יהיה מעניין לראות את תוצאות העבודות המשלבות מעכבי פארפ עם טיפולים אחרים, הן כטיפול קו ראשון והן כטיפול בנשים עמידות לתרכובות פלטינום. ●

### מחבר מכותב: יקיר שגב

מחלקת נשים ויולדות

המרכז הרפואי כרמל, רחוב מיכל 7, חיפה מיקוד 34362

טלפון: 04-8250637

פקס: 04-8258075

דוא"ל: segevyakir@yahoo.com

פלטינום, בהסתמך על שלושת מאמרי שלב שלוש [15-17]. בסל הבריאות של 2020, יוצג אולפאריב לטיפול במטופלות נושאות מוטציה בתאי הנבט או סומטית לאחר סיום קו טיפול ראשון לפי *SOLO1*.

## מה צופן העתיד?

כפי שהוצג בסקירה זו, טיפול אחזקה במעכבי פארפ הוכח כיעיל ביותר בנשים עם סרטן שחלה נשנה רגיש לתרכובות פלטינום, ללא קשר למוטציה במסלול *HR* או ב-*BRCA*. בעבודות עדכניות נבדקה היעילות של מעכבי פארפ כטיפול בנשים עם ממואירות נשנית. במחקר *QUORA Trial*, שפורסם לאחרונה, נבדקה יעילותו של נירפאריב כטיפול בנשים שנחשפו לפחות לארבעה קווי טיפול קודמים. סך הכול 461 מטופלות נכללו במחקר, כשליש מהן עמידות לתרכובות פלטינום. שיעור התגובה לטיפול באוכלוסייה זו עמד על 28% [27]. מחקר *ARIEL 4* אמור גם הוא לבדוק את יעילותו של רוקפאריב כטיפול יחיד, למטופלות נשאות למוטציה ב-*BRCA*, לאחר שלושה קווי טיפול קודמים. אולם חלק ניכר מהמטופלות תהפוכנה עמידות לתרכובות פלטינום, מצב אשר הופך אותן לאחת מהאוכלוסיות המאתגרות לטיפול. במטופלות עמידות לתרכובות פלטינום עם נשאות למוטציה ב-*BRCA* הודגם שיעור תגובה של כ-30% למעכבי פארפ [28]. בעבודות עדכניות נבדק השילוב של מעכבי פארפ עם מעכבי יצירה של כלי דם, עם אימונותרפיה וכן בשילוב עם תרופות כימותרפיות אחרות, הן בעת קביעת האבחנה והן בנשים עם סרטן שחלה נשנה עמיד לתרכובות פלטינום [29,30].

## ביבליוגרפיה

- Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC & Ledermann JA. Ovarian cancer. *Lancet*. 2014;384(9951):1376-88.
- Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E & al, Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 2009;115(6):1234-44.
- Pujade-Lauraine E, New treatments in ovarian cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2017;28(suppl\_8):viii57-viii60.
- Lindemann K, Gao B, Mapagu C & al, Response rates to second-line platinum-based therapy in ovarian cancer patients challenge the clinical definition of platinum resistance. *Gynecol Oncol*. 2018;150(2):239-46.
- Jayson GC, Kerbel R, Ellis LM & Harris AL, Antiangiogenic therapy in oncology: current status and future directions. *Lancet*. 2016;388(10043):518-29.
- O'Connor MJ, Targeting the DNA Damage Response in Cancer. *Mol Cell*. 2015;60(4):547-60.
- Heyer WD, Ehmsen KT & Liu J, Regulation of homologous recombination in eukaryotes. *Annual review of genetics*. 2010;44:113-39.
- Venkitaraman AR, Cancer suppression by the chromosome custodians, *BRCA1* and *BRCA2*. *Science*. 2014;343(6178):1470-5.
- Malanga M & Althaus FR, The role of poly(ADP-ribose) in the DNA damage signaling network. *Biochemistry and cell biology = Biochimie et biologie cellulaire*. 2005;83(3):354-64.
- Helleday T, The underlying mechanism for the PARP and BRCA synthetic lethality: clearing up the misunderstandings. *Molecular oncology*. 2011;5(4):387-93.
- Hirsh-Yechezkel G, Chetrit A, Lubin F & al, Population attributes affecting the prevalence of BRCA mutation carriers in epithelial ovarian cancer cases in israel. *Gynecol Oncol*. 2003;89(3):494-8.
- Huang M, Kamath P, Schlumbercht M & al, Identifying disparities in germline and somatic testing for ovarian

- cancer. *Gynecol Oncol.* 2019;153(2):297-303.
13. *Ledermann J, Harter P, Gourley C & al, Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. The New England journal of medicine.* 2012;366(15):1382-92.
14. *Swisher EM, Lin KK, Oza AM & al, Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. The Lancet Oncology.* 2017;18(1):75-87.
15. *Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J & al, Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. The New England journal of medicine.* 2016;375(22):2154-64.
16. *Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F & al, Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Oncology.* 2017;18(9):1274-84.
17. *Coleman RL, Oza AM, Lorusso D & al, Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet.* 2017;390(10106):1949-61.
18. *Alsop K, Fereday S, Meldrum C & al, BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2012;30(21):2654-63.
19. *Cunningham JM, Cicek MS, Larson NB, Davila J, Wang C, Larson MC, & al, Clinical characteristics of ovarian cancer classified by BRCA1, BRCA2, and RAD51C status. Scientific reports.* 2014;4:4026.
20. *Patch AM, Christie EL, Etemadmoghadam D & al, Whole-genome characterization of chemoresistant ovarian cancer. Nature.* 2015;521(7553):489-94.
21. *Pennington KP, Walsh T, Harrell MI & al, Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2014;20(12):3244-54.
22. *Moore K, Colombo N, Scambia G & al, Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. The New England journal of medicine.* 2018;379(26):2495-505.
23. *Berek JS, Matulonis UA, Peen U & al, Safety and dose modification for patients receiving niraparib. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2018.
24. *Smith JA, Le T, Martin GA & al, Identifying the need to refine the potential patient risk factors for niraparib-induced thrombocytopenia. Gynecol Oncol.* 2019;152(2):265-9.
25. *Friedlander M, GebSKI V, Gibbs E & al, Health-related quality of life and patient-centred outcomes with olaparib maintenance after chemotherapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT Ov-21): a placebo-controlled, phase 3 randomised trial. The Lancet Oncology.* 2018;19(8):1126-34.
26. *Christie EL, Fereday S, Doig K & al, Reversion of BRCA1/2 Germline Mutations Detected in Circulating Tumor DNA From Patients With High-Grade Serous Ovarian Cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2017;35(12):1274-80.
27. *Moore KN, Secord AA, Geller MA & al, Niraparib monotherapy for late-line treatment of ovarian cancer (QUADRA): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. The Lancet Oncology.* 2019.
28. *Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK & al, Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2015;33(3):244-50.
29. *Rajan A, Carter CA, Kelly RJ & al, A phase I combination study of olaparib with cisplatin and gemcitabine in adults with solid tumors. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2012;18(8):2344-51.
30. *Oza AM, Cibula D, Benzaquen AO & al, Olaparib combined with chemotherapy for recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised phase 2 trial. The Lancet Oncology.* 2015;16(1):87-97.

כרוניקה

השתלת דופן בטן כולל איבר מין ושק אשכים



המטופל עבר השתלה של כל האיברים הנ"ל (מן המת). לאחר שנה מההשתלה, חווה המטופל חיי מין כמעט רגילים וכל שיפור בכל מאפייני איכות חייו (N Engl J Med 2019; 381:1876-1878).

איתן ישראלי

במכתב למערכת, מדווחים רדט וחב' מבית החולים והפקולטה לרפואה על שם ג'ונס הופקינס בבולטימור, על השתלה "יוצאת דופן" של איברים. המדובר בחייל בצבא ארה"ב שעקב התפוצצות איבר את הפין, שק האשכים וחלק מדופן הבטן התחתונה.