

העמותה  
הישראלית  
לסרטן ריאה

## טיפול ממוקד



העמותה  
הישראלית  
לסרטן ריאה

---

הצטרפו אלינו  
באתר העמותה: [ilcf.org.il](http://ilcf.org.il)  
בעמוד הפייסבוק: העמותה הישראלית לסרטן ריאה  
ובקבוצת הפייסבוק: חברים לנשימה  
לפרטים נוספים: [supp@ilcf.org.il](mailto:supp@ilcf.org.il)

---



שירות לציבור. בחסות חברת רוש ללא מעורבות בתכנים

# אודות העמותה הישראלית לסרטן ריאה

העמותה הישראלית לסרטן ריאה הוקמה  
בחודש אפריל 2014.  
העמותה הינה גוף א-פוליטי, העוסק בסוגיות  
הקשורות בחולים המצויים בסיכון וסובלים  
או סבלו בעבר מסרטן ריאה ובני משפחותיהם.  
בתמיכה בחולה האונקולוגי וקרוביו, כולל  
עזרה במידע רפואי, הנגשת בירורים וטיפולים  
מתקדמים, מניעה, גילוי מוקדם ועוד, שלא  
למטרת רווח. העמותה מחויבת לקוד אתי.



---

## חזון העמותה

עולם שבו מחלת סרטן ריאה הינה מחלה הניתנת  
למניעה, לטיפול ולריפוי. עולם בו חולי סרטן ריאה  
ומשפחתם זוכים לאיכות חיים מיטבית.

---

- 7 ..... **1. מוטציות מניעות**
- 8 ..... מה היא מוטציה מניעה
- 9 ..... מה הם הסוגים השונים של מוטציות מניעות אשר ידועים כגורמים לסרטן?
- 13 ..... מוטציות מניעות הנצפות בסרטן הריאה
- 15 ..... **2. טיפול ממוקד**
- 16 ..... מה הם טיפולים ממוקדים
- 16 ..... מעכבי טירוזין קינאז (TKI's)
- 19 ..... מעכבי ALK
- 23 ..... מעכבי EGFR
- 25 ..... מעכבי ROS1
- 28 ..... מעכבי שילוב ה- BRAF V600E
- 29 ..... אלו מוטציות מניעות המזוהות עם סרטן ריאה נחקרות במחקרים קליניים?
- 31 ..... עמידות לתרופת TKI
- 33 ..... במה שונה טיפול ממוקד מכימותרפיה וטיפול בהקרנות?
- 34 ..... שאלות שיש לשאול את צוות הרופאים שלך לגבי טיפול ממוקד
- 36 ..... איתור מחקר קליני אשר יכול להתאים עבורך
- 37 ..... **3. מילון מונחים**



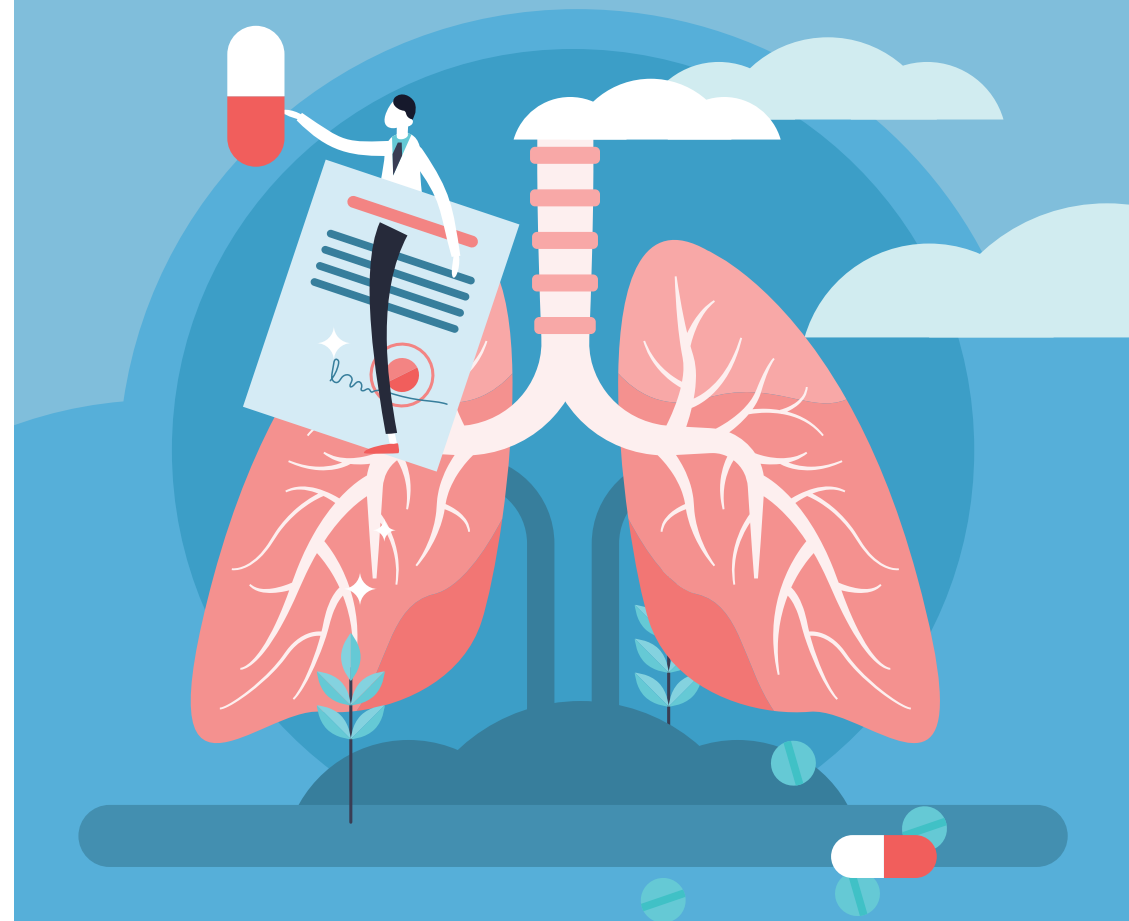
## הקדמה

טיפול ממוקד הוא שיטת טיפול המשתמשת בתרופות כדי לתקוף תאים סרטניים ספציפיים, כולל סוגים מסוימים של סרטן ריאה. ידוע היום שיש בתאים מוטציות מניעות (DRIVER MUTATIONS) אשר גורמות לסרטן ושניתן לפתח תרופות אשר מכוונות ישירות כנגד כמה ממוטציות אלה.

תרופות אלו מכוונות לחלקים ספציפיים של תאים ולאותות מסוימים שחלבונים שולחים לתאים הגורמים להם לצמוח ולהתחלק ללא שליטה. טיפולים ממוקדים לעיתים מכונים גם "טיפולים ביולוגיים", "תרופות מותאמות אישית", "תרופות ממוקדות מולקולרית" או "טיפולים ממוקדים מולקולרית".

## חוברת זו תסייע לך:

- ללמוד על המוטציות היכולות לגרום לסרטן הריאה
- לקבל מידע על אבחון הגידול שלך וכיצד להתחיל את ההליך בפועל
- ללמוד אלו סוגים של טיפולים ביולוגיים זמינים כיום למי שקיימת אצלו מוטציה
- להבין האם טיפול בתרופה ביולוגית עשוי להיות שיטת טיפול המתאימה עבורך



**בסוף החוברת תמצאו מילון מונחים**  
מילים שנכללות במילון במונחים יופיעו בצבע  
כחול בפעם הראשונה שהם מופיעים בטקסט.

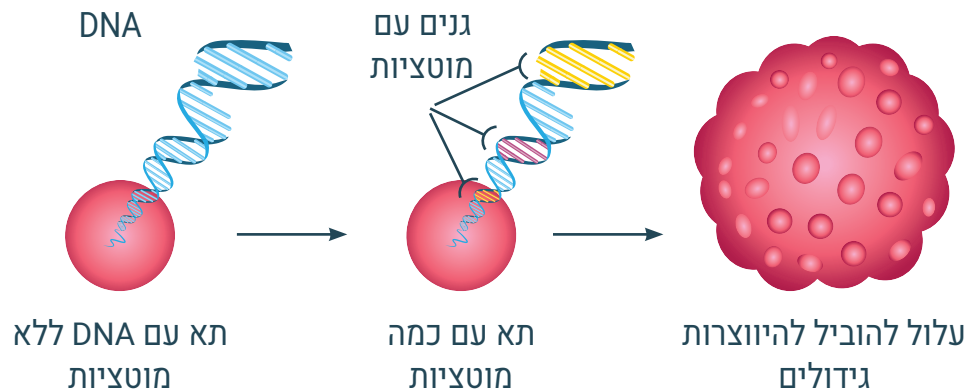
# 1.

## מוטציות מניעות DRIVER MUTATIONS

כל האיברים והרקמות בגופנו מורכבים מתאים, וכל אחד מהתאים הללו מכיל אלפי גנים. גנים מורכבים מ-DNA, שהוא קוד ספציפי המשמש לייצור מיטבי של חלבונים אשר להם יש תפקידים ספציפיים בתאים. חיוני שכל גן יכיל את קוד ה-DNA הנכון לו, או את ההוראות להכנת החלבון שלו. כאשר ה-DNA נכון, החלבון נכון ומסוגל לבצע את התפקוד הנכון.

### מהן מוטציות מניעות?

כאשר לגן יש שגיאה בקוד ה-DNA שלו, הוא מכונה "מוטציה". מוטציות מתרחשות לעיתים קרובות, ובדרך כלל הגוף שלנו יכול לתקן אותן. עם זאת, בתלות במיקום בגן בו התרחשה המוטציה, המוטציה עלולה לגרום לתוצאה של היווצרות גידול. מוטציות אשר יכולות לגרום לסרטן נקראות מוטציות מניעות.



### מוטציות יכולות להיות:

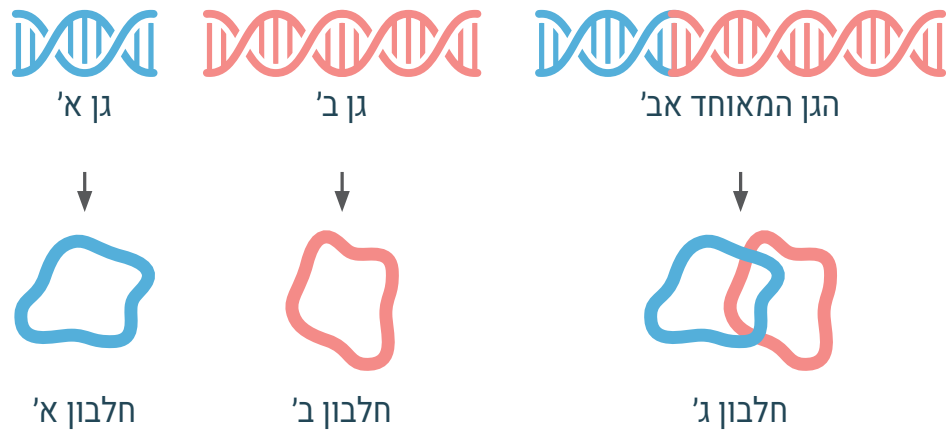
- נרכשות - SOMATIC (נקראות גם סומטיות): נמצאות רק בגידול ולא מועברות בתורשה
- תורשתיות - GERMLINE (נקראות גם מוטציות נבט): נמצאות בכל תאי הגוף (כולל תאי הסרטן) ומועברות בתורשה

כמעט כל המוטציות שמתרחשות ומשפיעות על החלטות טיפוליות בסרטן ריאה הן נרכשות. מוטציות תורשתיות עדיין נחקרות בסרטן ריאה. בחוברת זו אנו מתמקדים רק בטיפולים ממוקדים למוטציות נרכשות.

# מה הם הסוגים השונים של מוטציות מניעות אשר ידועים כגורמים לסרטן? סוגים מסוימים של מוטציות מניעות גורמים לסרטן. חלקם כוללים:

## איחוי

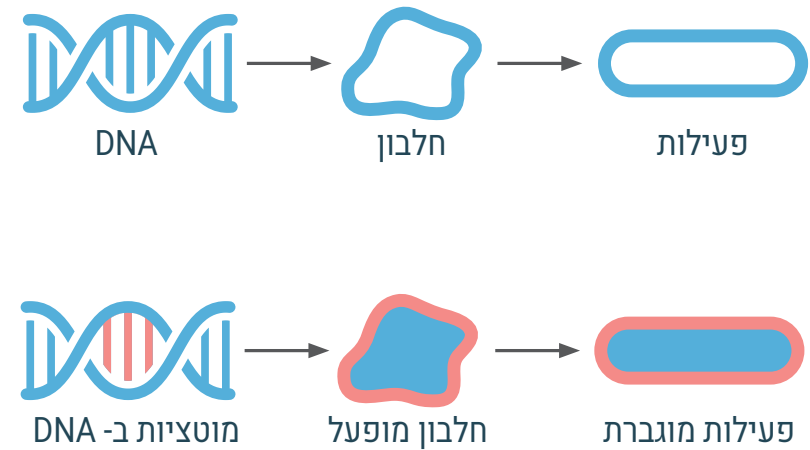
איחוי, או ארגון מחדש, זהו תהליך לא תקין אשר מתרחש כאשר חלק מגן אחד מתאחה עם, או מתחבר לחלק מגן אחר. במצב זה, הגן המאוחד מייצר חלבון ייחודי אשר מעודד צמיחת תאים לא תקינה ובלתי מרוסנת.



דוגמאות לאיחוי הגנים בסרטן ריאה מסוג אדנוקרצינומה כוללות את איחוי הגנים ALK-EML4 ו-CD74-ROS1.

## מוטציה פעילה

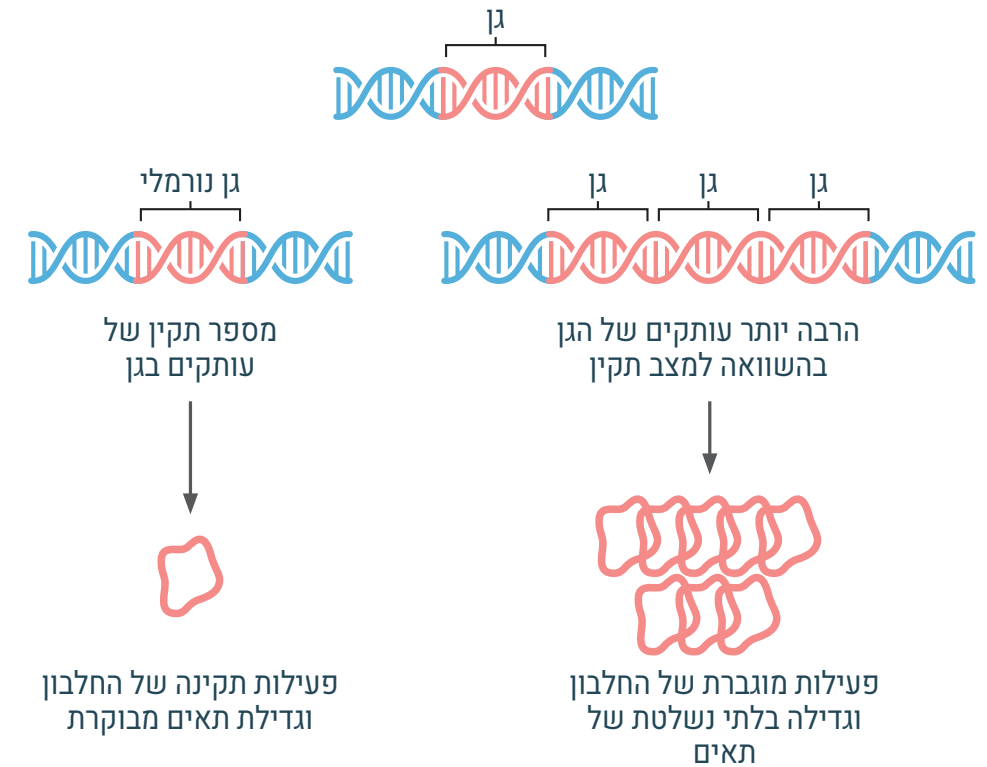
מוטציה פעילה היא שינוי ברצף ה-DNA שיכול לגרום לשינויים בחלבון שמיוצר על ידי הגן, כך שהוא פגום ופעיל ללא הפסקה באופן קבוע. מצב זה עשוי להוביל לצמיחת תאים בלתי מבוקרת.



דוגמאות למוטציות פעילות בגידולים מסוג אדנוקרצינומה של הריאה הן מוטציה של החלפת L858R או מחיקה של exon 19 בגן EGFR (קולטן לגורם הגדילה האפידרמלי) וכן מוטציית ה-V600E בגן BRAF.

## ריבוי עותקים (אמפליפיקציה)

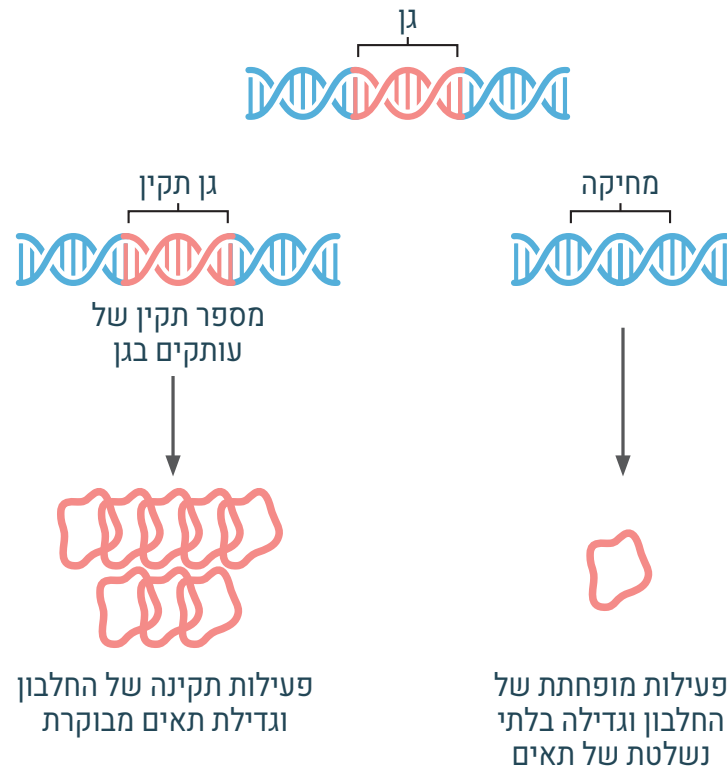
המשמעות של ריבוי עותקים היא שבגן קיימים יותר עותקים מאשר במצב תקין, דבר המוביל לביטוי יתר של החלבון ולגדילה בלתי נשלטת של תאים.



דוגמאות לגנים הניתנים לריבוי עותקים בגידולים מסוג אדנוקרצינומה של הריאה כוללות את הגנים HER2 ו-MET.

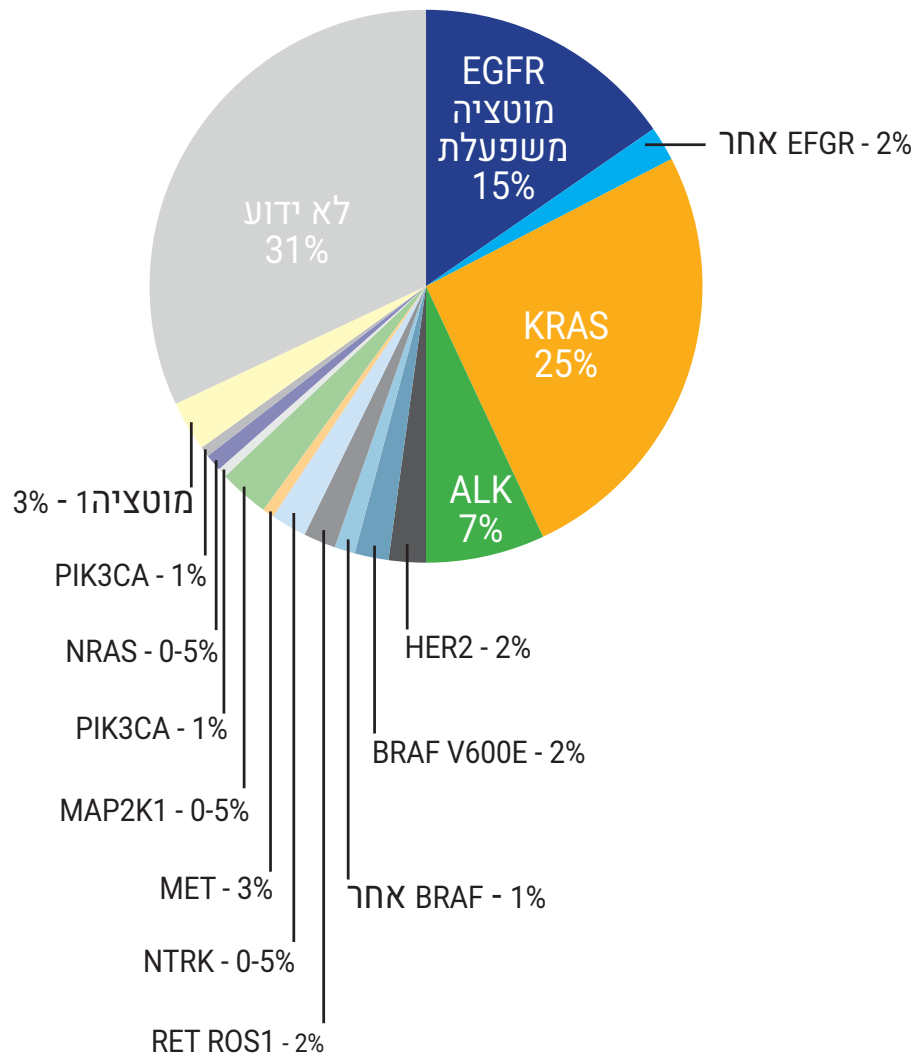
## מחיקה

מחיקה משמעותה היא שחלק מהגן או הגן כולו חסר בתאי הסרטן. המחיקה גורמת להפחתת רמות החלבון שהתא הסרטני מייצר, חלבון שתפקידו מלכתחילה הוא לייצר בקרה על חלוקת התא הרגיל. במקרה זה נוצר איבוד שליטה על מנגנון הבקרה בחלוקת התאים, כך שהם מתחלקים שוב ושוב ויוצרים גידול.



דוגמאות לגנים שנמחקו בסרטן ריאה מסוג תאים קטנים (SCLC) כוללות את הגנים TP53 ו-RB.

## מוטציות מניעות בסרטן ריאה מסוג אדנוקרצינומה



## מוטציות מניעות ידועות בסרטן הריאה

בסרטן ריאה קיימים סוגים רבים של ממאירויות בריאה או במבנים הקשורים לה.

אצל חולי סרטן ריאה, עד כה מדענים זיהו יותר מ-20 מוטציות מניעות שונות שניתן למצוא בסרטן ריאה מסוג תאים גדולים (NSCLC) ובסרטן ריאה של תאים קטנים (SCLC), והמחקר אחר זיהוי של מוטציות נוספות נמשך.

מוטציות מניעות אלו הן סמנים ביולוגיים הניתנים לזיהוי באמצעות בדיקות מולקולריות (או גנומויות) של סרטן ריאה. בדיקה זו מתבצעת בדרך כלל על פיסת גידול שנלקחה מביופסיה או במקרים מסוימים באמצעות בדיקת דם (ביופסיה נוזלית). שימוש בטכנולוגיה זו עשוי לסייע בהתאמת טיפול ממוקד של אחד מהטיפולים שאושרו על ידי מנהל המזון והתרופות האמריקני (FDA) או שיהיה זכאי למחקר קליני.

כיום, למדענים יש את רוב המידע בנוגע למוטציות מניעות של גידולים מסוג אדנוקרצינומה (ADENOCARCINOMA) של סרטן הריאה מסוג תאים שאינם קטנים (NSCLC - non small cell lung cancer).

מוטציות מניעות אשר קיימות עבורן כיום טיפולים ממוקדים שאושרו על ידי ה-FDA וכן בישראל הן: EGFR, ALK, ROS1 ו-BRAF V600E.



# 2.

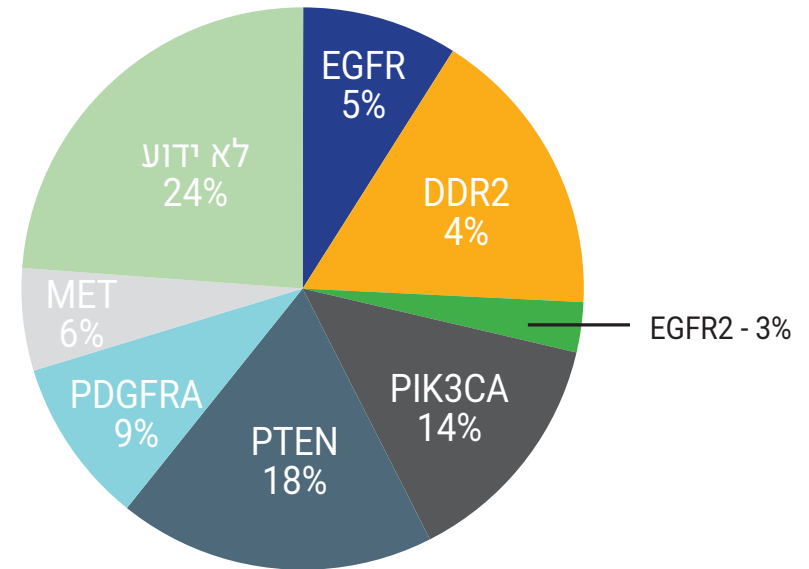
## טיפול ממוקד

טיפול ממוקד מתמקד בסיבה הביולוגית להתפתחות הסרטן - ומעכב את האותות שנשלחים מחלבונים לתאי הסרטן וגורמים להם לצמוח ולהתחלק ללא שליטה.

תרופות אלה מסווגות לרוב על-פי אופן פעולותן או לפי החלק בתא אשר בו הן מתמקדות.

טיפולים ממוקדים  
לפעמים מכונים  
טיפולים ביולוגיים

בנוסף, מדענים ממשיכים להתקדם במחקר להבנת המוטציות בסרטן הריאה מסוג תאים קשקשיים (CELL CARCINOMA) NSCLC SQUMNOUS



מוטציות מניעות בסרטן ריאה מסוג תאים קטנים (SCLC - small cell lung cancer), נחקרות, אך עדיין לא קיימות תרופות של טיפול ממוקד המאושרות על ידי ה-FDA. מצב זה עשוי להשתנות.

## מעכבי טירוזין קינאז

כל הטיפולים הממוקדים לסרטן הריאה שכבר אושרו על ידי ה-FDA שייכים לקבוצת תרופות הנקראות מעכבי טירוזין קינאז (TKIs). חלבונים מסוג טירוזין קינאז הם חלבונים ספציפיים המשמשים כאנזימים העלולים לאותת לתאים סרטניים לצמוח. כל החלבונים המקודדים על ידי הגנים ALK, EGFR, ROS1 ו-BRAF הם דוגמאות לחלבונים מסוג טירוזין קינאז. TKIs הם טיפולים ממוקדים החוסמים אותות המגיעים מתאים אלה. על-ידי חסימת האותות, הם מונעים מהסרטן לצמוח ולהתפשט. TKIs מקבלים את שמם על סמך האנזים, או החלבון, אותו הם חוסמים.

## מוטציות מניעות אשר להן קיימות תרופות בשוק המאושרות על ידי ה-FDA וכן בישראל הן:

- ALK
- EGFR
- ROS1
- BRAF V600E

בנוסף, מחקרים קליניים בוחנים כעת תרופות נוספות אשר להן סיכויי הצלחה גבוהים באיתור מוטציות מניעות אחרות.

## מוטציית ALK (אנאפלסטיק לימפומה קינאז) (Anaplastic lymphoma kinase)

במוטציה מניעה זו מתרחש לרוב ארגון מחדש של הגן ALK. לרוב, נוצר איחוי בין שני גנים: הגן ALK לגן EML4. יש לציין כי לעיתים רחוקות הגן ALK מתאחה לגנים אחרים. האיחוי של שני הגנים הללו מייצר חלבון ALK שאינו תקין וגורם לתאי סרטן לצמוח ולהתפשט.

בארצות הברית, כ-7% מהחולים עם אדנוקרצינומה של הריאה לוקים בגידולים עם מוטציה של הגן ALK. שכיחות דומה מדווחת גם בקרב אוכלוסיות באסיה. האיחוי בין ALK ל-EML4 שכיח יותר בקרב חולים צעירים יותר (גיל חציוני באבחון עומד על 52 שנים), בקרב לא מעשנים או מעשנים ברמה קלה, ובאלו עם אדנוקרצינומה. לעתים נדירות מאד איחוי זה מצוי אצל חולים בסרטן ריאה מסוג תאים קשקשיים.

ישנם כיום ארבעה מעכבי ALK (ALK TKIs) אשר קיבלו אישורי FDA ואשר נכללים גם בסל הבריאות בישראל:

- XALKORI® (crizotinib)
- ZYKADIA® (ceritinib)
- ALECENSA® (alectinib)
- ALUNBRIG® (brigatinib)
- LORBRENA® (lorlatinib)

כל התרופות הללו מאושרות לטיפול בחולה כקו טיפולי ראשון, שני או שלישי.

בנוסף, מעכבי ALK אחרים נחקרים כיום במחקרים קליניים.

## איך מעכבי ALK פועלים?

מעכבי ALK פועלים על ידי חסימת אותות שחלבוני ALK לא תקינים שולחים לתאים מצב שגורם להם לגדול ולהתחלק ללא שליטה. עיכוב אותות אלו עוצר את הצמיחה והתפשטות תאי הסרטן.

## כיצד ניתנים טיפולים מסוג מעכבי ה-ALK?

כל תרופות מעכבי ALK ניתנות לבליעה דרך הפה (טיפול פומי)

## מהן תופעות הלוואי של מעכבי ALK?

תופעות הלוואי של מעכבי ALK נבדלות זו מזו בהתאם לתרופות ובהתאם לתגובת המטופל.

## תופעות הלוואי השכיחות של מעכבי ALK בקבוצה כוללות:

• עייפות • הקאות • עצירות • בחילה • שלשול  
ניתן לשפר חלק מתופעות הלוואי הללו על ידי הפחתת המינון של מעכבי ALK.

## כמה תופעות לוואי חמורות, אך נדירות של מעכבי ALK בקבוצה כוללות:

• בעיות כבד  
• קשיי נשימה (פנומוניטיס - דלקת ריאות)  
• פעימות לב לא תקינות  
תרופות אלה נסבלות בדרך כלל היטב

## בנוסף ל- XALKORI® (crizotinib) יש תופעות לוואי ייחודיות לראייה. אלו כוללות:

- קושי להסתכל על אור
- ראייה מטושטשת
- ראייה כפולה
- ראית הבזקי אור
- עצמים צפים בעין

טסטוסטרון נמוך הוא אחד המקורות לעייפות בקרב חולים המטופלים ב-XALKORI® (crizotinib) מצב שעלול להוביל לחוסר תפקוד מיני ולדיכאון. מדענים מצאו כי טיפול בתחליפי הורמונים הוא שיטה יעילה להתמודדות עם תופעות לוואי אלה.

## כאשר אתה מתחיל טיפול ממוקד זה, עליך להעלות את השאלות הבאות עם הרופא המטפל שלך:

- לאילו תופעות לוואי אפשריות יש לצפות?
- מה ניתן לעשות בכדי להתמודד עם תופעות לוואי אלו?
- אלו תופעות לוואי הן רציניות ומחייבות דיווח לרופא המטפל באופן מיידי?

התרופות החדשות יותר מסוג מעכבי ALK חודרות טוב יותר למוח מהתרופות הראשוניות שפותחו.

כ- 10% מהחולים עם סרטן ריאה של תאים שאינם קטנים (NSCLC) בארה"ב וכ-35% במזרח אסיה לוקים בגידולים עם מוטציות מניעות של חלבון ה-EGFR. ללא קשר למוצא האתני של המטופל, מוטציות מניעות של חלבון ה-EGFR נמצאות לעתים קרובות בגידולים אצל נשים לא מעשנות. לרוב, חולים אלה לוקים באדנוקרצינומה.

כיום, ישנם ארבעה מעכבי EGFR אשר קיבלו אישורי FDA ונכללים גם בסל הבריאות בישראל:

כל הטיפולים הבאים מאושרים לטיפול קו ראשון ובנוסף, TARCEVA® (erlotinib) ו-TAGRISSO® (osimertinib) מאושרים גם לטיפולים נוספים:

- GIOTRIF® (afatinib): נפוץ בטיפול במוטציות מחיקות - EGFR Exon 19 Deletion ומוטציות החלפה של EGFR exon 20 insertion, exon 21 (L858R). המוטציות הנדירות יותר הן S768I, L861Q ו-G719X.
- TARCEVA® (erlotinib): כולל חולים שבגידולים שלהם ישנן מחיקות של EGFR ב-exon 19 או מוטציות החלפה של EGFR exon 21 (L858R).
- IRESSA® (gefitinib): אושר לטיפול קו ראשון בחולים עם NSCLC גרורתי שבגידולים שלהם פגם ב-EGFR, מחיקות של EGFR exon 19 או מוטציות החלפה של EGFR exon 21 (L858R).
- TAGRISSO® (osimertinib): אושר לטיפול קו ראשון בחולים עם NSCLC גרורתי שבגידולים שלהם ישנן מחיקות של EGFR exon 19 או מוטציות EGFR exon 21 (L858R). טיפול זה מאושר גם לטיפול קו בחולים עם NSCLC גרורתי שהתפתחה אצלם מוטציית עמידות (EGFR) T790M שמחלתם התקדמה במהלך או בעקבות טיפול ב-EGFR TKI.



## מוטציית קולטן גורם הגדילה האפידרמלי (EGFR - EPIDERMAL GROWTH FACTOR)

קולטן גורם הגדילה האפידרמלי (EGFR) הינו חלבון שנמצא ברמות גבוהות באופן חריג על פני השטח בסוגים מסוימים של תאי סרטן. מוטציות מניעות המערבות את חלבון ה-EGFR עלולות להביא לצמיחה בלתי מבוקרת של תאי סרטן ולהישרדותם של תאי סרטן אלו.



כאשר אתה מתחיל טיפול משולב עליך להעלות את השאלות הבאות עם הרופא המטפל שלך:

- לאילו תופעות לוואי אפשרויות יש לצפות?
- מה ניתן לעשות בכדי להתמודד עם תופעות לוואי אלו?
- אלו תופעות לוואי הינן רציניות אשר דורשות דיווח לרופא המטפל באופן מיידי?

## איך מעכבי EGFR פועלים?

מעכבי EGFR פועלים על ידי חסימת האותות המפעילים את חלבון ה-EGFR, וכתוצאה מכך גורמים לירידה בצמיחת הגידול והישרדותו.

## כיצד ניתנים טיפולים מסוג מעכבי ה-EGFR?

כל תרופות מעכבי EGFR ניתנות כגלולות הניטלות דרך הפה (טיפול פומי).

## מהן תופעות הלוואי של מעכבי EGFR?

תופעת לוואי מאוד שכיחה של מעכבי EGFR היא פצעים קטנים דמויי אקנה (פצעי בגרות) על הקרקפת, הפנים, הצוואר, החזה והגב העליון. זה קורה מכיוון שלתאי עור רגילים יש רמה גבוהה של EGFR והם חייבים לצמוח במהירות בכדי לשמור על שכבת פני העור. תרופות המכוונות ל-EGFR גם מכבות את האותות המורים לתאי העור לצמוח כרגיל ומקשות עליהם לשמור על לחות.

## תופעות לוואי שכיחות של מעכבי EGFR נקבוצה באופן כללי כוללות:

- פריחה • גרד (פרוריטיס) • שלשול • פצעים בפה (סטומטיטיס) • איבוד תיאבון • חולשה • שיעול

## תופעות לוואי חמורות אך נדירות אשר נצפו באחד או יותר מאחד ממעכבי ה-EGFR הינן:

- קשיי נשימה בעקבות מחלת ריאה • נזק לכבד ולכליות
- דלקת עיניים • נגעי עור חמורים • בעיות דימום • בעיות לב

## כיצד פועל מעכב ROS1?

פועל על ידי חסימת האותות שחלבוני ה-ROS1 הלא תקינים שולחים לתאים אשר גורמים להם לצמוח ולהתחלק ללא שליטה. באופן זה נעצרת הצמיחה וההתפשטות של תאי הסרטן.

## כיצד ניתנת התרופה?

ניתנות כגלולות הניטלות דרך הפה (טיפול פומי)

## מהן תופעות הלוואי של מעכב ה-ROS1?

ראו פרק תופעות לוואי של תרופות כנגד מוטציית ALK

---

כאשר אתה מתחיל טיפול חדש במעכבי ROS1 עליך להעלות את

השאלות הבאות עם הרופא המטפל שלך:

- לאילו תופעות לוואי אפשרויות יש לצפות?
  - מה ניתן לעשות בכדי להתמודד עם תופעות לוואי אלו?
  - אלו תופעות לוואי הן רציניות ומחייבות דיווח לרופא המטפל באופן מיידי?
- 

## מעכב ROS1 (Reactive oxygen species)

ארגון מחדש של ROS1 נגזרות חמצן פעילות הוא איחוי בין שני גנים, ROS1 וגן אחר. בדומה ל-ALK, האיחוי של שני הגנים מייצר חלבון לא תקין הגורם לתאי סרטן לצמוח ולהתפשט.

כ- 1%-2% מהחולים עם סרטן ריאה מסוג אדנוקרצינומה בארה"ב וכ- 2%-3% במזרח אסיה לוקים בגידולים עם מוטציית הגן ROS1. איחויים של הגן ROS1 נפוצים יותר בקרב חולים צעירים יותר (גיל חציוני בעת האבחון עומד על 50 שנה), נשים, אנשים שלא עישנו אף פעם, וחולים עם אדנוקרצינומה.

## מעכבי טירוזין קינאז שאושרו על ידי ה-FDA לחולים עם NSCLC גרורתי עם גידול ROS1 חיובי:

- XALKORI® (crizotinib)
- LORBRENA® (lorlatinib)
- ROZLYTREK® (entrectinib)

בישראל, הטיפולים Crizotinib ו-Entrectinib מאושרים לטיפול במוטציית ROS1. מעכבי ROS1 אחרים נבחנים כעת במחקרים קליניים.

## מוטציית חלבון BRAF

מוטציות בגן BRAF מתרחשות אצל 1%-3% מחולי סרטן ריאה מסוג אדנוקרצינומה. בניגוד למוטציות מניעות אחרות בסרטן ריאה, מוטציות BRAF שכיחות בדרך כלל בקרב חולי סרטן ריאה שהם מעשנים, או מעשנים לשעבר. המוטציה מסוג V600E היא המוטציה הנפוצה ביותר בגן BRAF, אך מוטציות אחרות (המכונות מוטציות שאינן V600E) יכולות להופיע. כיום קיים טיפול ממוקד אחד המאושר על ידי ה-FDA וגם בישראל לחולים עם סרטן ריאה של תאים שאינם קטנים (NSCLC) גרורתי עם מוטציה V600E BRAF. זהו טיפול המשלב מעכב BRAF טירוזין קינאז (dabrafeni) TAFLINAR®, עם מעכב MEK kinase (trametinib) MEKINIST® טיפולים ממוקדים אלה ואחרים נבדקים גם עבור חולים עם מוטציות BRAF לא מסוג BRAF V600E במחקרים קליניים.

## ניצד פועל השילוב של מעכב BRAF, V600E ו-TKI?

השילוב פועל על ידי חסימת האותות שחלבוני ה-BRAF הלא תקינים שולחים לתאים אשר גורמים להם לצמוח ולהתחלק ללא שליטה. באופן זה נעצרת הצמיחה וההתפשטות של תאי הסרטן.

## ניצד ניתנת התרופה?

TAFLINAR® (dabrafeni) ניתנת כגלולה פעמיים ביום בהפרש של כ-12 שעות, ולפחות שעה לפני או שעתיים לאחר האוכל. MEKINIST® (trametinib) ניתנת גם ככדור, אך רק פעם אחת ביום, לפחות שעה לפני או שעתיים אחרי האוכל.

## מהן תופעות הלוואי של שילוב מעכב BRAF עם V600E?

בדומה לטיפולים ממוקדים אחרים, לשילוב של התרופות המשמשות באופן ממוקד ל-V600E ו-BRAF יש פרופיל תופעות לוואי ייחודי.

## תופעות לוואי שכיחות של המשלב הטיפולי BRAF V600E כוללות:

- דימום • שיעול • קוצר נשימה (דיספנאה) • עור יבש
- תיאבון מופחת • בצקת • פריחה • צמרמורות • חום
- עייפות • בחילה • הקאות • שלשול

## ישנן מספר תופעות לוואי נדירות וחמורות יותר של הטיפול בשילוב BRAF V600E שעלולות להופיע:

- היפונתרמיה • לימפופניה • אנמיה • היפרגליקמיה

## כאשר אתה מתחיל טיפול משולב זה, עליך להעלות את השאלות הבאות עם הרופא המטפל שלך:

- לאילו תופעות לוואי אפשריות יש לצפות?
- מה ניתן לעשות בכדי להתמודד עם תופעות לוואי אלו?
- אלו תופעות לוואי הן רציניות ומחייבות דיווח לרופא המטפל באופן מיידי?

## תרופות במחקרים קליניים למוטציות מניעות

מוטציה מניעה	סרטן ריאה מסוג אדנוקרצינומה	סרטן ריאה מסוג תאים קשקשיים	סרטן ריאה מסוג תאים קטנים
TP53	X	X	X
EGFR	X		
KRAS	X		
MEK1 (MAP2K1)	X	X	
RB1	X	X	X
ALK (איחוי)	X		
MYC	X	נדיר	X
FGFR1 (ריבוי עותקים)	X	X	X
RET	X		
MET de-novo (ריבוי עותקים) מוטציה חדשה שנוצרה באופן אקראי	X		
MET EGFR (ריבוי עותקים) עמיד ל-TKI	X		
MET Exon 14 (דילוג) skipping	X	X	
PTEN	X	X	X
PIK3CA			
מוטציה	X	X	
ריבוי עותקים	X	X	X
BRAF	X		
ROS1	X		
NTRK	X		
מוטציה HER2	X		
ריבוי עותקים HER2	X		
IGR1			X
PARP1		X	X
מנגנון התקשורת הבין-תאי			X

## אלו מוטציות מניעות אשר מזוהות עם סרטן ריאה נחקרות כעת במחקרים קליניים?

נכון לעכשיו, מחקרים קליניים רבים פתוחים לבחינת תרופות רבות המעכבות את השפעת המוטציות שנצפות בסרטן ריאה מסוג NSCLC ובסרטן מסוג SCLC.

הטיפולים הממוקדים נחקרים כשלעצמם, כמו גם שילובים של תרופות אלו עם טיפולים ממוקדים אחרים, אימונותרפיה, כימותרפיה והקרנות. ככל שמספר המוטציות המניעות הידועות בגידולי סרטן הריאות גדל, כך גדל גם היצע התרופות אשר התפתחו לתקוף אותם באופן ממוקד. עליך לדון עם הרופא המטפל שלך האם השתתפות במחקר קליני עשויה להיות אפשרות טובה עבורך.

תרופות שנחקרות כעת ואשר מיועדות לפעול נגד מוטציות מניעות רשומות בטבלה שבעמוד הבא.





במקרה של התקדמות מחלה אצל חולה שעבר טיפול ממוקד, נדרשת קבלת החלטה לגבי אפשרות הטיפול הבאה. על מנת לקבוע האם באחד הגידולים קיימת מוטציה חדשה, הרופא שלך עשוי להמליץ לבצע ביופסיה מרקמת הגידול או ביצוע של ביופסיה נוזלית (לקיחת דגימת דם המאתרת מקטעי DNA של תאי הסרטן). לדוגמה, עבור חולי EGFR, אם תאותר בבדיקה נוכחות של מוטציה מסוג T790M (אשר שכיחה אצל כשני שלישי מהחולים לאחר התקדמות מחלה), ייתכן והרופא שלך ימליץ על מעכב EGFR מהדור הבא, TAGRISSO® (osimertinib), או שימליץ על השתתפות במחקר קליני.

## עמידות לטיפול מסוג TKI

האתגר הגדול ביותר של תרופות TKI הוא שרוב החולים בסרטן ריאה המפיקים תועלת ראשונית מתרופות אלו, בסופו של דבר מפתחים עמידות. עמידות נרכשת מוגדרת כהתקדמות המחלה.

תאי סרטן חכמים מספיק כדי לעקוף מחסומי דרך להישרדותם ולעתים קרובות מתפתחות מוטציות נוספות בכדי להתגבר על השפעתן של תרופות ממוקדות.

לדוגמה, הדרך הנפוצה ביותר בה מפתחים תאי הגידול עמידות למעכבי EGFR היא על ידי היווצרות מוטציה חדשה אשר הופכת את תאי הסרטן לעמידים לתרופות ומונעת את השפעת התרופות. דרך נוספת היא, על ידי הפעלת מסלול איתות שונה בתא כדי לעקוף את המסלול בו משתמשת התרופה כדי להרוג את התאים. במספר קטן של מקרים, אדנוקרצינומה יכולה גם להפוך לסרטן ריאה מסוג תאים קטנים (SCLC).

באופן דומה, לחולי סרטן ריאות עם ALK או ארגון מחדש של ROS1 יש בדרך כלל תגובות טובות למעכבי ALK או ROS1.

עם זאת, רוב החולים הופכים בסופו של דבר לעמידים בפני השפעות התרופות. במקרים רבים העמידות מתעוררת בגלל מוטציות נוספות.

רופאים ומדענים ברחבי העולם פועלים כדי להתגבר על התנגדות בגידולים ולשמור על יעילות תרופות TKI כנגד סרטן לפרקי זמן ארוכים יותר.

## במה שונה טיפול ממוקד מכימותרפיה וטיפול בקרינה (רדיותרפיה)?

טיפולים ממוקדים מכוונים לנתיבים ספציפיים בהם תאי הגידול משתמשים בכדי לשגשג, וחוסמים אותם באותה דרך שבה חסימת קו הדלק של מכונית תמנע ממנה לפעול כראוי. היתרון של טיפולים כה מדויקים הוא שהם יכולים לאתר את המוקד הגורם לכך שהגידול התפתח, מה שעשוי להפוך אותם ליעילים יותר. בנוסף, הם פוגעים פחות בשאר תאי הגוף, באיברים ובמערכות שונות.



## שאלות שכדאי לשאול את צוות הרופאים שלך לגבי טיפול ממוקד:

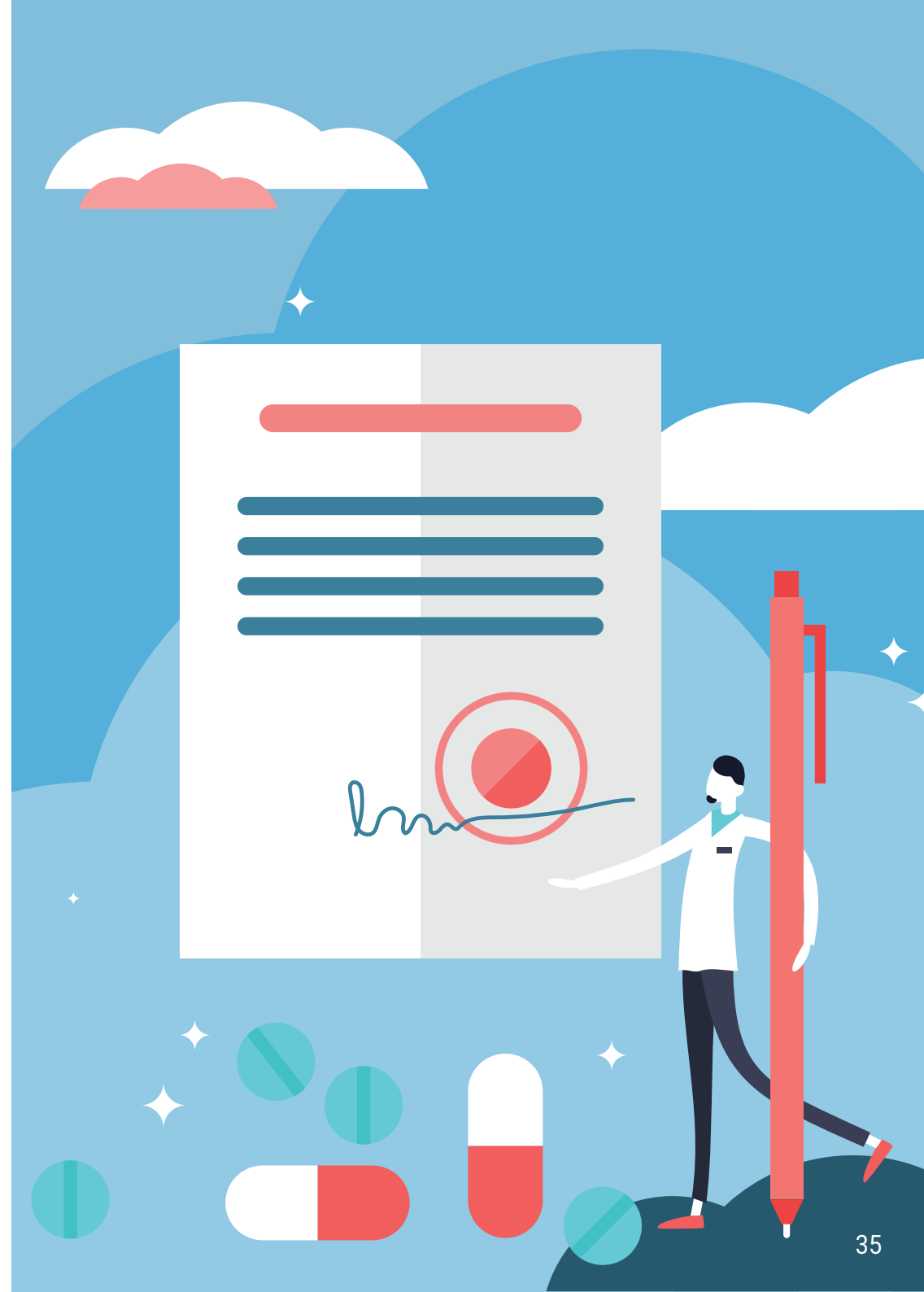
- מדוע אתה ממליץ על טיפול ממוקד עבורי?
- איזו מוטציה יש לי?
- איזה טיפול ממוקד אקבל?
- האם טיפול ממוקד יהיה הטיפול היחיד שלי או שהוא ישולב עם טיפול אחר?
- באיזו תדירות אקבל טיפול זה ולכמה זמן?
- כיצד ומתי אדע אם הטיפול עובד?
- באיזו תדירות אני צריך לראות רופא בין הטיפולים לצורך בדיקה גופנית ו/או בדיקות מעבדה?
- האם יש בדיקות או הליכים רפואיים שאצטרך לעבור במהלך הטיפול?
- לאילו תופעות לוואי אפשרויות יש לצפות?
- מה אוכל לעשות כדי להתמודד עם תופעות לוואי אלה?
- כיצד ישפיע טיפול זה על חיי היומיום שלי? האם אוכל לעבוד, להתאמן, ולבצע את הפעילויות הרגילות שלי?
- אילו בדיקות אצטרך לבצע לאחר סיום הטיפול?
- האם עלולות להיות בעיות בריאותיות ארוכות טווח שעלי לצפות להן לאחר קבלת טיפול ממוקד?
- כמה יעלה הטיפול שלי?
- האם יכולה להתפתח עמידות?

---

## איתור מחקר קליני המתאים עבורך

אם הנך שוקל להשתתף במחקר קליני, שאל את הצוות הרפואי שלך אם קיים מחקר קליני שעשוי להתאים לך, ובאם הוא זמין בקרבת מקום מגורך. בנוסף, ישנם כמה מקורות שיעזרו לך למצוא מחקר קליני העשוי להתאים לך, באתר העמותה [ilcf.org.il](http://ilcf.org.il)

---



# 3.

## מילון מונחים

### א.

**אדנוקרצינומה (Adenocarcinoma)** - סוג של סרטן ריאה של תאים שאינם-קטנים. ראשיתם של גידולים אלה בגרסות מוקדמות של תאים שמצפים את הריאות.

**אנמיה** - מצב בו מספר כדוריות הדם האדומות נמוך מהרגיל.

**איחוי (ארגון מחדש) (Fusion)** - גן שנוצר על ידי חיבור חלקים של שני גנים שונים. לאחר שהתאחו הם מייצרים חלבון שאינו תקין המעודד צמיחת תאים לא תקינה ובלתי מבוקרת.

**אימונותרפיה (Immunotherapy)** - סוג של טיפול בסרטן אשר עושה שימוש בחומרים כדי לרתום את המערכת החיסונית לזהות את התאים הסרטניים ולהילחם בהם. ישנם סוגים של טיפולי אימונותרפיה המתמקדים בתאים מסוימים של המערכת החיסונית. טיפולים אחרים מעוררים או מדכאים את המערכת החיסונית באופן כללי על מנת לעזור לגוף להילחם בסרטן.

**אנזים** - חלבון מיוחד שהגוף מייצר כדי לשלוט בתאיו ולבצע תגובות כימיות מהירות. לפעמים אנזימים מאותתים לתאים סרטניים לצמוח.

## ב.

**ביומרקר (סמן ביולוגי)** - אינדיקטור לזיהוי ומדידה של נוכחות מחלה ומעקב אחרי מצב התפתחותה.

**ביופסיה** - דגימה של תאים או רקמות שנלקחת לבדיקה אצל פתולוג. הפתולוג עשוי לחקור את הרקמה תחת מיקרוסקופ או לבצע בדיקות אחרות בתאים או ברקמות.

**ביופסיית מחט של בית החזה (TTNB-Transthoracic needle biopsy)** - טכניקה לביצוע ביופסיה של אזור בית החזה. לעיתים מכונה גם ביופסיית מחט של בית החזה (TTNA-transthoracic needle aspiration) במסגרתה מחט דקה מאוד מוחדרת דרך דופן החזה כדי לקבל דגימת רקמות.

**ביטוי יתר (Overexpression)** - ביטוי של יותר מדי עותקים של חלבון או חומר אחר. ביטוי יתר של חלבונים מסוימים או חומרים אחרים עשוי לשחק תפקיד בהתפתחות סרטן.

**ברונכוסקופיה (Bronchoscopy)** - הליך העושה שימוש בברונכוסקופ לבדיקת פנים קנה הנשימה, הסמפונות והריאות. ברונכוסקופ הוא מכשיר דק, המדמה צינור, עם אור ועדשה לצפייה. יכול להכיל מכשיר להסרת רקמות ולקיחת ביופסיה; לאחר מכן ניתן לעיין ברקמה שהוסרה תחת מיקרוסקופ אם יש סימנים למחלה. הברונכוסקופ מוחדר דרך האף או הפה.

## ג.

**גידול** - מסת רקמה לא תקינה שמופיעה כאשר התאים מתחלקים יותר ממה שהם צריכים או מנגד, אינם מתים כשהם צריכים.

**גידול גרורתי** - גידול אשר הפך להיות גרורתי, או במילים אחרות, שהתפשט מהאתר הראשוני, או מהמקום מהאיבר בו התחיל, למקומות אחרים בגוף.

**גידול ראשוני** - מונח המשמש לתיאור מיקום הגידול המקורי, או הראשון, בגוף.

**גנים** - הוראות מקודדות בתוך התא השולטות על ייצור חלבונים ועל האופן בו התא גדל בצורה שיטתית ומדויקת.

## ד.

**דנ"א (DNA)** - המולקולות בתאים הנושאות מידע גנטי ומעבירות אותו מדור לדור. ראשי התיבות הם דנ"א - דאוקסיריבוז נוקלאיק אסיד (deoxyribonucleic acid).

## ה.

**היסטולוגיה (Histology)** - מחקר רקמות ותאים תחת מיקרוסקופ.

**היפונתרמיה (Hyponatremia)** - מצב שבו רמת הנתרן בדם נמוכה מהנורמה.

**היפרגליקמיה (Hyperglycemia)** - רמה גבוהה וחריגה מהרגיל של גלוקוז (סוג של סוכר) בדם. נקרא גם סוכר גבוה בדם.

**התקדמות מחלה** - סרטן שממשיך לצמוח לשגשג או להתפשט.

## ח.

**חלבון** - מולקולה המורכבת מחומצות אמינו החיונית לתפקוד תקין של הגוף. חלבונים הם הבסיס לכל מבני הגוף, כמו עור ושיער ולפעילויות הגוף. יש חלבונים מסוגים שונים, כמו אנזימים, ציטוקינים ונוגדנים.



**טורקוסקופיה (Thoracoscopy)** - בדיקת פנים החזה, באמצעות טורקוסקופ (thoracoscope). הטורקוסקופ הוא מכשיר דק בדומה לצינור, עם אור ועדשה לצפייה. לעיתים ניתן להסיר דוגמת רקמה, להמשך בדיקה.

**טיפול בקרינה, רדיותרפיה (Radiotherapy)** - שימוש במנות גבוהות של קרינה מסוגים שונים כמו קרינת רנטגן, קרני גאמה, נויטרונים, פרוטונים, ומקורות אחרים, כדי להרוג תאים סרטניים ולכווץ גידולים. הקרינה יכולה להגיע באמצעות מכונות מחוץ לגוף (טיפול בקרינה ממקור חיצוני) או שהקרינה יכולה להגיע מחומר רדיואקטיבי המוכנס לגוף לאזור התאים הסרטניים (טיפול בקרינה ממקור פנימי).

**טיפול קו ראשון** - הטיפול הראשון למחלה הניתן לחולה. לעיתים קרובות זהו חלק ממערכת טיפולים סטנדרטית, כגון ניתוח המלווה בכימותרפיה והקרנות. כאשר משתמשים בטיפול קו ראשון כשלעצמו, הוא מקובל כטיפול הטוב ביותר עבור המטופל. במידה והוא אינו מרפא את המחלה או שהוא גורם לתופעות לוואי קשות, טיפול אחר יכול להינתן בנוסף או לשמש כתחליף.

**טיפול ממוקד** - שיטת טיפול העושה שימוש בתרופות לזיהוי ותקיפה של סוגים ספציפיים של תאים סרטניים, תוך כדי גרימת נזק מועט יותר לתאים התקינים. חלק מהטיפולים הממוקדים חוסמים את פעולתם של אנזימים מסוימים, חלבונים או מולקולות אחרות המעורבות בגדילה והתפשטות של תאים סרטניים.

**טיפול תחזוקתי** - טיפול שניתן בכדי לסייע במניעת חזרת הסרטן לאחר שנעלם בעקבות הטיפול הראשוני. זה עשוי לכלול טיפול בתרופות, בחיסונים או בנוגדנים שהורגים תאים סרטניים. טיפול תחזוקתי עלולה להימשך זמן רב.

**טירוזין קינאז (Tyrosine kinase)** - אנזים ספציפי המיוצר על ידי הגוף לצורך שליטה בתפקודי התא, כולל איתות של תאים, צמיחה וחלוקה. אנזימים אלו עשויים להיות פעילים מדי או להימצא ברמות גבוהות בסוגים מסוימים של תאים סרטניים.

**כימותרפיה** - טיפול שעושה שימוש בתרופות כדי לעצור את צמיחתם של תאים סרטניים, אם על ידי הריגת התאים או על ידי עצירת חלוקתם.

**לימפופניה (Lymphopenia)** - מצב בו קיים מספר נמוך מהרגיל של לימפוציטים (סוג של תאים לבנים) בדם המכונה גם "לוקופניה לימפוציטי" (lymphocytic leukopenia) ו-"לימפוציטופניה" (lymphocytopenia).

**מוטציה** - כל שינוי ברצף הגנים של תא. מוטציות עלולות להיגרם מטעויות במהלך חלוקת תאים, או שהן עלולות להיגרם כתוצאה מחשיפת הגן לגורמים מזיקים בסביבה. מוטציות מסוימות עלולות להוביל לסרטן או למחלות אחרות.

**מוטציה פעילה** - מוטציה הגורמת לפעילות מוגברת של חלבונים. חלבון זה, אשר פעיל ביתר על המידה, עלול להוביל לצמיחת תאים בלתי מבוקרת.

**מוטציות משפעות (Sensitizing mutations)** - ראה מוטציה שאינה עמידה.

**מוטציה שאינה עמידה** - מוטציה בגן המגיבה למעכבי טירוזין קינאז (Tyrosine kinase inhibitors- TKIs).

**מחיקה (Deletion)** - היעדר חלק מהגן או היעדרות הגן כולו. היעדר הגן גורם להפחתת רמות החלבון המיוצר על ידי התא.

**מחלה יציבה** - כאשר רמת הסרטן אינה יורדת ואינה עולה בהיקפה או בחומרתה.

**מחלות ריאה אינטרסטיציאליות (ILD- Inters titial Lung Diseases)** - מהוות קבוצה רחבה של מחלות הפוגעות בריאות, וגורמות להצטלקות של רקמת הריאה, אשר בסופו של דבר משפיעה על יכולתו של הגוף להכניס מספיק חמצן אל זרם הדם ולנשום.

**מחקר קליני (ניסוי קליני)** - סוג של מחקר שמתבצע אשר הבוחן את רמת ההצלחה של גישות רפואיות חדשניות אצל מטופלים. מחקרים אלה בוחנים שיטות חדשות לביצוע הקרנות, מניעה, אבחון, או טיפול במחלה.

**סטומטיטיס (Stomatitis)** - דלקת או גירוי של הריריות בפה.

**סרטן ריאה (Lung Cancer)** - סרטן המתחיל ברקמות הריאה, בדרך כלל בדרכי הנשימה, בתאים המצפים את מעברי האוויר המוליכים אל הריאות.

**סרטן ריאה מסוג תאים גדולים (Large Cell Lung Cancer)** - סרטן ריאה בו התאים "גדולים" במראה תחת מיקרוסקופ וניתן להבחין שאינם תקינים.

**סרטן ריאה מסוג תאים קטנים (SCLC או Small Cell Lung Cancer)** - סרטן הצומח במהירות, הנוצר ברקמות הריאה ויכול להתפשט לחלקים אחרים בגוף. נקרא "קטן" בהתאם למראה תאי הסרטן תחת מיקרוסקופ.

**סרטן ריאה של תאים קשקשיים (Squamous Cell Lung Cancer)** - סרטן ריאה מסוג תאים שאינם קטנים שמתחיל בדרך כלל בסימפונות המרכזיים. זה מתחיל בתאים קשקשיים, שהם תאים דקים ושטוחים הנראים כמו קשקשי דגים. מכונה גם קרצינומה של תאי קשקש (squamous-cell carcinoma).

**סרטן ריאה של תאים שאינם-קטנים (NSCLC או Non-small Cell Lung Cancer)** - קבוצה של סרטני ריאה הנקראת על שם סוגי התאים שנמצאים בסרטן ומראה התאים תחת מיקרוסקופ. שלושת הסוגים העיקריים של NSCLC הם סרטן ריאה מסוג תאים קשקשיים, סרטן ריאה מסוג תאים גדולים ואדנוקרצינומה (NSCLC adenocarcinoma) הוא הסוג הנפוץ ביותר של סרטן ריאה.

**סריקת אולטרסאונד אנדוברונכיאלית (EBUS או Endobronchial Ultrasound Scan)**  
**שאיבת מחט טרנס-ברונכיאלית (TBNA - Transbronchial Needle Aspiration)** - סריקת אולטרסאונד ברונוסקופיה אנדוברונכיאלית (EBUS) היא סוג של ברונוסקופיה (bronchoscopy) בה עושים שימוש בברונכוסקופ גמיש יחד עם מכשיר אולטרסאונד (ultrasound). אולטרסאונד הינו מכשיר אשר עושה שימוש בגלי קול בתדירות גבוהה כדי ליצור תמונות של פנים הגוף. דרך הזת הצינור הגמיש ניתן לקבל תמונה ברורה של רקמת הריאה. התמונה נצפית על גבי מסך מחשב ונעזרים בה על מנת להחליט על המיקום האופטימלי בו תבוצע הביופסיה.

**מסלולי איתות תאיים** - מנגנון של קבוצת מולקולות בתא הפועלות יחד כדי לשלוט באחד או יותר מתפקודי התא, כגון חלוקת התא או מוות התא. לאחר שהמולקולה הראשונה במסלול מקבלת אות, היא מפעילה את המולקולה הבאה וכן הלאה. תהליך זה חוזר על עצמו עד להפעלת המולקולה האחרונה והתפקוד התאי מתבצע. הפעלה לא תקינה של מסלולי איתות עלולה להוביל לסרטן, ולכן מפתחים תרופות לחסימת מסלולי איתות אלו. תרופות אלה עשויות לעזור בחסימת צמיחת תאים סרטניים ולהריגת תאים סרטניים.

**מעכב אנזים** - סוג של טיפול ממוקד הפועל באמצעות חסימת האותות שאנזים ספציפי שולח לתאים סרטניים אשר גורם להם לשגשג.

**מעכבי אנפלטטיק לימפומה קינאז (ALK) טירוזין קינאז (TKI) (Anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors)** - תרופה החוסמת את פעילותו של חלבון הנקרא קינאז לימפומה אנאפלטטי (ALK). חסימת ALK עשויה לעצור את התפתחותם והתפשטותם של תאים סרטניים.

**מעכבי טירוזין קינאז (TKI- tyrosine kinase inhibitors)** - סוג של טיפול ממוקד החוסם את פעולתם של קבוצת אנזימים הנקראים טירוזין קינאז על מנת למנוע צמיחת תאי סרטן.

**מעכבי קולטן לגורם גדילה אפידרמלי טירוזין קינאז (EGFR TKI- Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors)** - תרופה החוסמת את פעילותו של חלבון הנקרא קולטן לגורם גדילה אפידרמלי (EGFR). חסימת EGFR עשויה למנוע התפתחות של תאים סרטניים. מכונה גם מעכב EGFR ומעכב קולטן לגורם גדילה אפידרמלי.

**ניקור פלאורלי של בית החזה (Thoracentesis)** - טיפול להקלה על קוצר הנשימה שנגרם מדחיסת רקמת הריאה כתוצאה מהנוזל שהצטבר סביב הריאה. מחט מוחדרת דרך העור לאותו האזור ומנקזת דרכה את הנוזל הפלאורלי.



ע.

**עצמים צפים בעין (Floaters)** - מעט פסולת אופטית (כגון תא מת או שברי תא) בגוף הזגוגי, (ג'ל צלול הממלא את החלל בין העדשה לרשתית גלגל העין) או בעדשה, הנתפסת כנקודה בשדה הראייה של העין.

פ.

**פנאומוניטיס (Pneumonitis)** - דלקת ריאות שעלולה להיגרם כתוצאה ממחלות, זיהום, טיפול בקרינה, אלרגיה או גירוי ברקמת הריאה כתוצאה משאיפת חומר.

**פרופיל מולקולרי (Molecular Profile)** - המאפיינים הגנומיים, בנוסף לסמנים ביולוגיים ייחודיים אחרים, הנמצאים בסרטן הספציפי של אותו אדם. המידע משמש לזיהוי וליצירת טיפולים ממוקדים המעוצבים במיוחד בכדי להשפיע על גידול סרטני ספציפי.

**פרוריטוס (Pruritus)(גרד)** - גירוד של העור.

ק.

**קריטריונים של ארגון הבריאות העולמי (WHO או World Health Organization Criteria)** - קריטריונים לתגובת הגידול לטיפול (כמו הקטנה ב- 50% וכו'), בעיקר לשימוש במחקרים קליניים, שבהם נקבע כי יעד הניסוי הראשי (Primary End Point) הינו תגובת הגידול. תוצאות תגובת הגידול לטיפול מוערכת על ידי מדידת השינוי מהמצב הבסיסי של המטופל והמחלה שלו בכניסה למחקר (baseline) ובנקודות זמן שונות בזמן הטיפול.

ר.

**ריבוי עותקים (אמפליפיקציה)(Amplification)** - שכפול, לרוב משמעותי בגודלו, של חומר גנטי ובייחוד גן או רצף DNA (דנ"א).

ש.

**שלב** - היקף הסרטן בגוף.