

סקיטוזמאב גוביטקאן (טרודלווי) לטיפול בסרטן עד גרורתי מסוג טריפל נגטיב

ראיון עם פרופ' תמר פרץ, אונקולוגית בכירה, מנהלת בדימוס של מכון שרת לאונקולוגיה ב"הדסה", מרצה בפקולטה לרפואה של האוניברסיטה העברית



פרופ' תמר פרץ, אונקולוגית בכירה, מנהלת בדימוס של מכון שרת לאונקולוגיה בבית החולים הדסה ירושלים, מרצה בפקולטה לרפואה של האוניברסיטה העברית, מתארת בכתבה הבאה אפשרות טיפולית מבטיחה בחולות עם סרטן עד גרורתי טריפל נגטיב.

"אנו יודעים כיום", פותחת ואומרת פרופ' פרץ, "כי סרטן עד אינה מחלה אחת אלא סל של מחלות השונות זו מזו בהתנהגות הקלינית ובתגובה לטיפולים. החלוקה של סרטני עד לתת סוגים מבוססת על סוגי הקולטנים שמופיעים על תאי הגידול.

"שלושת הקולטנים העיקריים הם הקולטן לאסטרוגן, פרוגסטרוגן ו-HER2. כאשר הגידול חיובי לאסטרוגן או פרוגסטרוגן המחלה מכונה 'מחלה לומינלית'; כאשר קולטן ה-HER2 חיובי מדובר במחלה חיובית ל-HER2 וכאשר אף אחד מקולטנים אינו מבוטא על תאי הגידול, המחלה מכונה טריפל נגטיב (או סרטן עד שלילי לשלושת הסוגים)".

אילו עוד הבדלים קיימים בין תת הסוגים?

"תת הסוגים נבדלים זה מזה בקצב התקדמות מחלה, מידת האגרסיביות שלה ואתרי הגרורות. סרטן עד טריפל נגטיב מהווה 10%-15% מכלל הגידולים ומתאפיין ברמת אלימות גבוהה ושכיחות גבוהה של התפתחות גרורות, כאשר אתרי הגרורות הנפוצים ביותר הם כבד, ריאות ומות. במידה שחולות עם סרטן עד טריפל נגטיב עוברות ניתוח קורטיבי ויש חזרת מחלה גרורתית באתרים מרוחקים בהמשך, הדבר יקרה לרוב בארבע עד חמש השנים הראשונות לאחר הניתוח. הסיכון לחזרת מחלה לאחר מכן פוחת משמעותית.

"בהיבט פרוגנוזה, סרטן עד טריפל נגטיב נחשב לסרטן השד עם הפרוגנוזה הגרועה ביותר. בעבר, חולות עם סרטני עד חיוביים ל-HER2 היו עם פרוגנוזה פחות טובה מסרטן עד טריפל נגטיב,

אך מאז כניסתם לשימוש של טיפולים מוכוונים כנגד HER2, הפרוגנוזה של חולות אלו השתפרה."

אילו טיפולים היו קיימים עד לאחרונה לסרטן עד טריפל נגטיב?

"שנים רבות הטיפול המקובל בסרטן עד טריפל נגטיב התבסס על כימותרפיה, כאשר בשנים האחרונות נכנסו לשימוש שתי תרופות נוספות המשנות את מהלך המחלה. התרופה הראשונה היא פמברוליזומאב הניתנת כטיפול נאראדג'ובנטי בתת קבוצה של נשים עם פרוגנוזה פחות טובה ובמחלה גרורתית. תרופה נוספת ניתנת לתת קבוצה של נשים עם מוטציות בגנים BRCA1 ו-BRCA2 כטיפול אדג'ובנטי. עדיין, למרות השיפור שחל במהלך המחלה כתוצאה מתרופות חדשות אלו, במקרים רבים של סרטן עד גרורתי קיימת התקדמות של המחלה ויש מקום וצורך בטיפולים יעילים נוספים."

מהי התרופה סקיטוזמאב גוביטקאן (טרודלווי) לטיפול בסרטן עד שלילי?

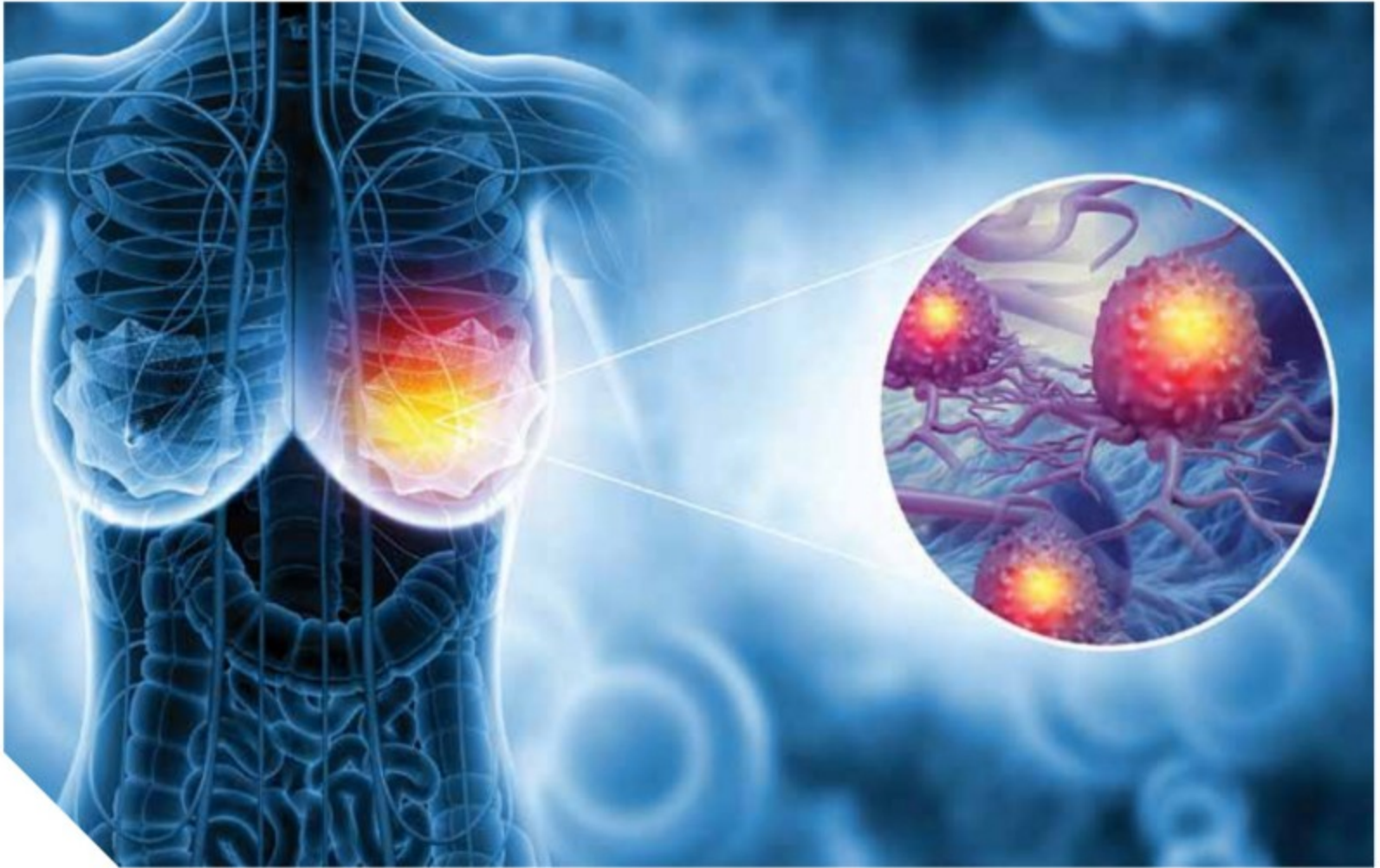
"התרופה טרודלווי הוכרה בשנת 2016 כטיפול פורץ דרך לחולות סרטן עד מסוג טריפל נגטיב גרורתי על ידי מינהל המזון והתרופות האמריקאי (FDA), ובאפריל 2021 התרופה אושרה סופית כטיפול לחולות סרטן עד עם מחלה בלתי נתיחה או גרורתית שהתקדמו על שני קווי טיפול סיסטמיים קודמים לפחות, כאשר אחד מקווי הטיפול היה למחלה גרורתית.

"טרודלווי שייכת למשפחת ה-ADC (antibody drug conjugate) ומורכבת משלושה חלקים: נוגדן חד שבטי מואנש כנגד אנטיגן TROP2, המבוטא על ידי תאי הגידול ב-98% מחולות סרטן עד טריפל נגטיב; מולקולה מקשרת וכימותרפיה ממשפחת מעכבי הטופואיזומרז (מטבוליט אקטיבי של הכימותרפיה, אירינוטקן). המולקולה המקשרת עוברת הידרוליזה כאשר התרופה מגיעה לאתר המטרה ובכך מפחיתה את הטוקסיות שלה ומגבירה את יעילותה כנגד תאי הגידול."

תמצאי מחקר ASCENT

אישורה של התרופה התבסס בין היתר על ממצאים ממחקר הפאזה 3, ASCENT^{1,2}. במחקר זה השתתפו חולות סרטן עד טריפל נגטיב עם מחלה בלתי נתיחה, מתקדמת מקומית או ממושטת, לאחר לפחות שני טיפולים סיסטמיים (ללא הגבלה של מספר הטיפולים הקודמים). בחולות אשר השתתפו במחקר, מספר הטיפולים הקודמים החציוני עמד על 3. המשתתפות חולקו באופן אקראי לקבל טיפול בטרודלווי או כימותרפיה לפי בחירת הרופא המטפל. התוצא העיקרי שנבדק היה שרידות ללא התקדמות מחלה (PFS) ותוצאים משניים כללו שרידות כוללת (OS), שיעור תגובה כולל (ORR) ותוצאי בטיחות ואיכות חיים. במחקר הודגם כי תוצאי החולות שטופלו עם טרודלווי היו טובים לעומת תוצאי החולות שטופלו עם כימותרפיה לפי בחירת הרופא:

- חציון השרידות הכוללת עמד על 11.8 חודשים בקבוצת הטרודלווי בהשוואה ל-6.9 חודשים בקבוצת הביקורת (HR 0.51 (95% CI:0.41-), p<0.001).
- חציון השרידות ללא התקדמות מחלה חציונית עמד על 4.8 חודשים בקבוצת הטרודלווי לעומת 1.7 חודשים בקבוצת הביקורת (HR 0.43, (95% CI:0.35-0.54), P<0.0001).
- שיעור החולות ששרדו בחודש 24 למחקר עמד על 20.5% (CI 95% 15.4-26.1) בקבוצת הטרודלווי לעומת 5.5% (CI 95% 2.8-9.4) בזרוע הביקורת.
- שיעור התגובה הכולל עמד על 31% בקבוצת הטרודלווי לעומת 4% בלבד בקבוצת הביקורת (p<0.0001).
- שיעור המשתתפים שהשיגו תועלת קלינית (Clinical benefit rate) עמד על 40% בזרוע הטיפול בהשוואה ל-8% בלבד בזרוע הביקורת (P<0.0001).
- גם בהיבט איכות חיים הודגמו יתרונות עבור טרודלווי לעומת כימותרפיה לפי בחירת



הניסיון איתה מוגבל. עם זאת, יש לי מספר מטופלות שקיבלו את התרופה. זכורות לי בפרט שתי מטופלות עם שיפור קליני ניכר לאחר הטיפול. חולה עם גרורות לעצמות וכאבים עזים שהשתפרה מאוד תחת הטיפול וחולה נוספת עם גרורות לריאות אשר סבלה מקוצר נשימה ומגבלת ניידות קשה, שהשתפרו מאוד תחת הטיפול.”

לסיכום, טרודלווי מהווה אפשרות טיפולית מבטיחה בחולות עם סרטן שד גרורתי טריפל נגיבי, חולות שעד לאחרונה היו עם פרוגנוזה רעה ואפשרויות טיפול מוגבלות. ●

כתוצאה מתופעות לוואי היה נמוך ועמד על 4.7%. ביוני 2023 פורסמו בכנס American Society of Clinical Oncology (ASCO) ממצאים ממחקר “עולם אמיתי”⁽⁴⁾ אשר תמכו בעילות של טרודלווי. במחקר נמצא כי חציון השרידות הכוללת במשתתפות שקיבלו את הטיפול כקו שני עמד על 13.9 חודשים, בקו שלישי ומעלה 8.4 חודשים ובכל קווי הטיפול, חציון השרידות הכוללת עמד על עשרה חודשים. איגודים מקצועיים רבים ובכלל זה NCCN, ASCO ו-ESMO ממליצים על השימוש בטרודלווי כטיפול בסרטן שד גרורתי טריפל נגיבי.

פרופ' פריץ, האם יש לך ניסיון עם טרודלווי בחולות סרטן שד גרורתי טריפל נגיבי?
 “נכון להיום, נעשה שימוש בטרודלווי ביותר מ-20,000 חולות ברחבי העולם ובכ-20 מדינות התרופה נגישה במימון ציבורי. בישראל, למרות שהתרופה מאושרת לשימוש מאז ספטמבר 2022, היא אינה כלולה בסל התרופות ועל כן

הרופא בפרמטרים שנבדקו (global health status, physical function, fatigue, pain, כו', הורגם כי בקבוצת הטרודלווי ישנו עיכוב בהחמרת התדרדרות איכות החיים בהשוואה לקבוצת הביקורת)⁽³⁾.

בהיבט בטיחות, תוצאות המחקר הדגימו כי חלק מתופעות הלוואי היו נפוצות יותר בקבוצת הטרודלווי לעומת קבוצת הביקורת. נויטרופניות מדרגה 4 התרחשו ב-17% מהמשתתפות בקבוצת הטרודלווי לעומת 13% מהמשתתפות בקבוצת הביקורת. תופעות גסטרואינטסטינליות היו רק מעט נפוצות ביותר בקבוצת הטרודלווי לעומת קבוצת הביקורת (למרות שאירנוטקן לכשעצמה היא כימותרפיה פרו־אמטית ביותר). בעוד שעייפות מכל חומרה נמצאה ב-45% מהמשתתפות בקבוצת הטרודלווי לעומת 30% בקבוצת הביקורת, עייפות מדרגה 4 לא נמצאה בחולות שקיבלו טרודלווי. שיעור החולות שנזקקו להתאמת מינון בגין תופעות לוואי היה דומה בשתי הקבוצות (22% לעומת 26%) ושיעור החולות בקבוצת הטרודלווי שהפסיקו את הטיפול

ספרות:

1. Bardia A. et al., N Engl J Med. 2021; 384(16):1529-1541;
2. Bardia A, et al. ASCO 2022. (Poster 1071) ; SG vs. TPC in pts with previously treated mTNBC : Final results from the phase 3 ASCENT study.
3. S. Loibl et al., European Journal of Cancer 178 (2023) 23-33
4. Kalinsky K. et al., ASCO 2023 (abstract #e18879); RW outcomes in pts mTNBC treated with SG in 2L+ in the US.