

Erleada) Apalutamide (כטיפול בחולי סרטן ערמונית לא גרורתי העמיד לסירוס

ד"ר דניאל קייזמן, מנהל היחידה לגידולי דרכי השתן במערך האונקולוגי, מומחה לרפואה פנימית, מומחה לאונקולוגיה רפואית, בית החולים מאיר



הערמונית היא בלוטה אצל הגבר המצויה מתחת לשלפוחית השתן ובעלת תפקיד בהפרשת חלק מנוזל הזרע. בלוטת הערמונית עלולה להיות המקור למספר הפרעות רפואיות אצל הגבר. ההפרעה השכיחה היא הגדלה שפירה של הערמונית המתרחשת אצל גברים רבים בגיל לאחרי הפריזון. מצב זה גורם לעתים להפרעה חסימתית במתן שתן. הפרעה אחרת שמקורה בבלוטת הערמונית היא סרטן הערמונית.

סרטן הערמונית הוא הסרטן השכיח בקרב גברים והגורם השני בשכיחותו לתמותת גברים מסרטן בעולם המערבי. גורמי הסיכון העיקריים להתפתחות סרטן הערמונית הם גיל מתקדם (סרטן הערמונית נדיר בגיל צעיר מ-40 ושכיחותו עולה בהתמדה בגיל מבוגר יותר), מחלה בקרובי משפחה מדרגה ראשונה (אך רק במיעוט המקרים הסיפור המשפחתי הוא חלק מתסמונת גנטית מזוהה כגון מוטציה בגן BRCA), העדר פעילות גופנית וצריכה מוגברת של אוכל שומני. בישראל, מאובחנים עם סרטן ערמונית כ-2,500 מקרים בשנה בקירוב, ואחד מכל תשעה עד שישה גברים יאובחן.

אבחון סרטן הערמונית

כיום, עקב בדיקת גילוי מוקדם על ידי מדידת הרמה בדם של הסמן PSA, סרטן הערמונית מאובחן לרוב (90% מהמקרים) בשלב מוקדם ללא גרורות ולעתים ללא תסמינים. יש לציין שהתועלת בגילוי מוקדם לא הוכחה חד משמעית וקיימים חילוקי דעות לגבי גישה זו. בחלק מהמקרים יאובחן הגידול בשלב מתקדם מקומית-אזורית או אף עם גרורות (כ-10% מהמקרים). גרורות עלולות לגרום לתסמינים לפי האיבר המעורב. העצמות הן האיבר השכיח למעורבות גרורתית. תסמינים של סרטן ערמונית גרורתי כוללים כאב עצמות,

ירידת משקל, ירידת תיאבון, חסימת דרכי השתן. תהליך אבחון סרטן הערמונית כולל בדיקת רופא (ובפרט בדיקת אצבע להערכת הערמונית), בדיקת דם לרמת הסמן Prostatic Specific Antigen (PSA), ביופסיה של הערמונית ובדיקות הדמיה. כיום, הביופסיה תהיה לעתים בהנחיית MRI של הערמונית. בדיקות ההדמיה כוללות לעיתים MRI של הערמונית ובדיקת PET-PSMA לאבחון או שלילה של קיום גרורות.

הגישה לסרטן ערמונית מוקדם לא גרורתי

סרטן ערמונית המתגלה בשלב מוקדם הינו בר ריפוי ורוב החולים לא ימותו ממחלתם. קיימות מגוון אפשרויות גישה ובפרט ניתוח כריתת הערמונית וטיפול קרינתי לערמונית (ולעתים אגן וכן בשילוב טיפול הורמונלי). בחלק מהחולים קיימת אפשרות להשגחה פעילה ללא מתן טיפול. טיפולים נוספים הניתנים לפעמים הם ברכייתרפיה (טיפול על ידי השתלת גרגירים רדיואקטיביים בערמונית), HIFU (הרס רקמת הגידול על ידי חימום), טיפול פוטודינמי (TOOKAD).

שיקולים המובאים בחשבון בקביעת הטיפול המתאים הם: גיל החולה, מחלות רקע, רמת הסמן PSA, מראה הגידול בביופסיה (ניקוד גליסון), ממצאי הבדיקה הגופנית ובדיקות ההדמיה, ולפעמים בדיקות גנטיות של רקמת הגידול. בתום הטיפול הראשוני, יימשך לרוב המעקב התקופתי כולל בדיקה גופנית, בדיקת הסמן PSA וחזרה לפי צורך על בדיקות הדמיה.

הגישה לחזרת מחלה לאחר טיפול ראשוני

בשליש מהחולים (בקירוב) שטופלו לסרטן ערמונית שהתגלה בשלב מוקדם ללא גרורות, תיראה חזרת מחלה לאחר טיפול ראשוני. בשלב ראשון, חזרה

זו מתבטאת לרוב בעליית רמת הסמן PSA, ללא עדות לגרורות בבדיקות הדמיה. מצב זה מכונה חזרה ביוכימית של סרטן הערמונית.

אפשרויות גישה למצב זה כוללות טיפול אחר שלא ניתן בעבר (למשל קרינה עם או בלי טיפול הורמונלי לאחר ניתוח כריתת ערמונית), מעקב בלבד, מתן טיפול הורמונלי, השתתפות במחקר קליני.

בחלק מחולים אלה, תפתחנה בהמשך גרורות. בסופו של דבר, בכ-20% מהחולים תפתחנה גרורות בשלב כלשהו של מחלתם (באבחון מלכתחילה או בהמשך לאחר אבחון גידול ראשוני לא גרורתי).

אחת הגישות השכיחות לחולים עם חזרה ביוכימית (עליית PSA) של גידול ערמונית, ללא עדות לגרורות בבדיקות הדמיה, לאחר טיפול ראשוני, היא טיפול הורמונלי בזריקות LHRH אגוניסט או אנטגוניסט, לשם הפחתת רמת הטסטוסטרון לטווח הסירוס. רוב החולים יגיבו היטב לטיפול זה ותיראה ירידה ניכרת ברמת הסמן PSA. ברם, בחלק מהחולים שטיפלו בגישה זו יתפתח בהמשך מצב עמיד לסירוס ותיראה התקדמות הסמן PSA למרות טיפול הורמונלי וטסטוסטרון המצוי בטווח הסירוס. בתחילה, עליית PSA (התקדמות ביוכימית) תחת הטיפול ההורמונלי תהיה ללא עדות לגרורות בבדיקות הדמיה אך לבסוף, תיראה התקדמות מחלה והופעת גרורות בבדיקות הדמיה בחלק מהחולים.

סרטן ערמונית הוא הגורם השני בשכיחותו לתמותת גברים מסרטן בעולם המערבי. רוב מקרי המוות יקרו עקב התקדמות לסרטן גרורתי העמיד לסירוס. הופעת גרורות הן סיבה מרכזית לסיבוכים ולמוות בחולי סרטן ערמונית. גרורות יכולות להופיע במגוון אתרים כולל עצמות, קשריות לימפה, ריאות, עצמות. גרורות גרמיות גורמות לכאב, לשברים וללחץ על חוט השדרה. על כן,

מניעת הופעת גרורות היא מטרה טיפוליים מרכזית בחולי סרטן ערמונית.

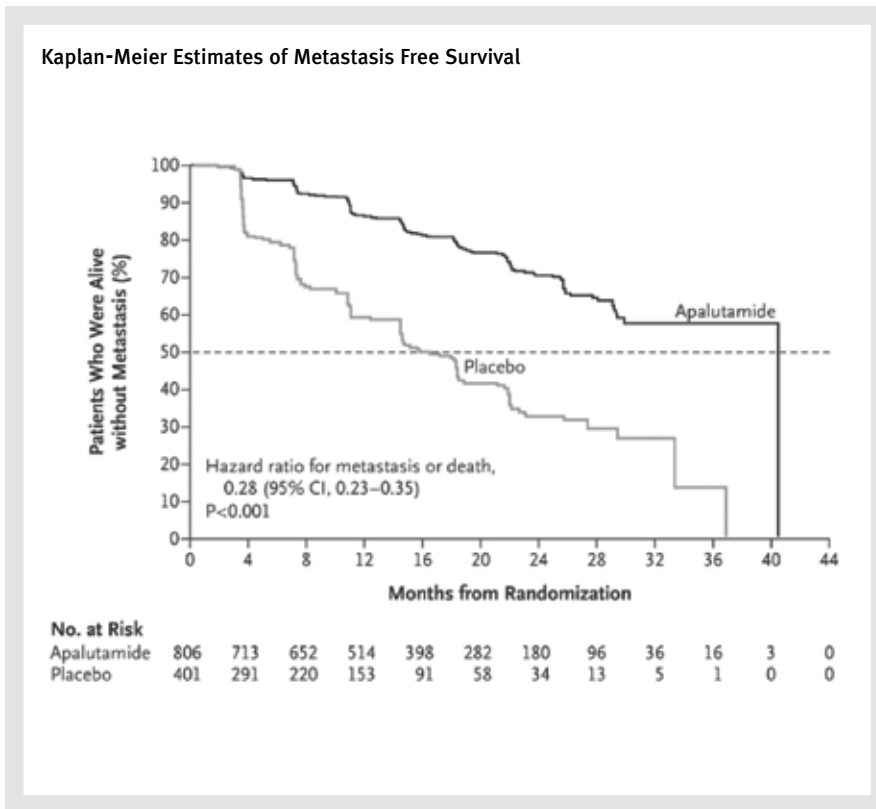
הגישה לסרטן ערמונית עמיד לסיידוס ללא עדות לגרורות בבדיקות הדמיה (non metastatic castrate) (resistant prostate cancer)

עד לאחרונה, לא היה טיפול מאושר FDA שהראה יעילות במניעת הופעת גרורות בקבוצת החולים עם סרטן ערמונית עמיד לסיידוס, ללא עדות לגרורות בבדיקות הדמיה. גישות לא מוכחות שננקטו כללו בין השאר המשך טיפול הורמונלי ראשוני עד הופעת גרורות, והוספת טיפול הורמונלי פומי במעקב הקולטן לאנדרוגן (למשל התרופה קסורקס).

בשנים האחרונות חל שיפור משמעותי בהבנת הביולוגיה של סרטן הערמונית, והידע שנצבר הוביל להתפתחות טיפולים חדשים המכוונים באופן מדויק נגד מנגנונים מולקולריים האחראים להתקדמות המחלה. שפעול הקולטן לאנדרוגן הוא תהליך מרכזי בסרטן הערמונית. במצב העמיד לסיידוס, הקולטן לאנדרוגן רגיש מאוד לריכוז נמוך של אנדרוגנים. המקור לאנדרוגנים המשפעלים את הרצפטור לאנדרוגן במצב העמיד לסיידוס הינו בלוטת יותרת כליה, ויצור מקומי בסביבת הגידול.

אפלוטמיד (Apalutamide, Erleada) הוא מעכב תהרותי של הקולטן לאנדרוגן. במחקר פרוספקטיבי, אקראי שפורסם לאחרונה (Smith MR et al, NEJM, 2018), טיפול באפלוטמיד (מול פלסבו) בקבוצה גדולה של מעל 1,200 חולים עם סרטן ערמונית עמיד לסיידוס וללא גרורות, הוכח כיעיל ביותר במניעת הופעת גרורות עתידיות בבדיקות הדמיה. הטיפול באפלוטמיד שיפר את פרק הזמן ללא התקדמות מחלה בבדיקות הדמיה (ללא הופעת גרורות) (הבדל יותר מכפול, 40.5 לעומת 16 חודשים, HR 0.28 להופעת גרורות או תמותה, $p < 0.001$, ראו אזור), הביא להארכה משמעותית של פרק הזמן על התקדמות סימפטומטית של המחלה (HR 0.45, $p < 0.001$). במדד PFS2¹, המתייחס למשך הזמן מתחילת הטיפול במחקר ועד להתקדמות גם עם הטיפול הראשון במחלה גרורתית (mCRPC) בכל אחד מהטיפולים המאושרים לשלב זה (כלומר משך הזמן על אפלוטמיד או פלצבו + משך הזמן על הטיפול הראשון ב-mCRPC), הודגמה הפחתה של 51% בסיכון להתקדמות מחלה (לא הושג חציון בקבוצת האפלוטמיד, לעומת 39 חודשים בקבוצת הפלצבו).

תמונה 1. השוואה בשיעור החולים ללא הופעת גרורות בבדיקות הדמיה, בין אלה שטופלו בתקופה אפלוטמיד לאלה שלא טופלו



מהחולים סבלו מתפרחת, עייפות, כאב מפרקים. תופעות לוואי אלו היו לרוב בדרגה קלה 1-2). רק 11% מהחולים נאלצו להפסיק טיפול עקב תופעות לוואי משמעותיות, ולכן יוכלו ליהנות מטיפול זה רוב החולים המתאימים לאינדיקציה זו (בסה"כ מספר החולים קטן יחסית).

לאור אישור התרופה על ידי FDA והנתונים בספרות הרפואית, הוגשה התרופה לאישור ועדת סל התרופות לשנת 2019 לאינדיקציה של חולים עם סרטן ערמונית לא גרורתית העמיד לסיידוס. התרופה טרם אושרה לשימוש בישראל והוגשה לאישור משרד הבריאות. כמו כן, נפתחה לאחרונה תכנית הנגשה מוקדמת במסגרתה יוכלו לקבל את התרופה חולים מתאימים.

ספרות

1. Smith MR et al, Apalutamide Treatment and Metastasis-Free Survival in Prostate Cancer. N Engl J Med. 2018
2. Saad F et al, Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018

בנוסף לרווח הקליני המשמעותי, הטיפול נסכל טוב יחסית, ורק מיעוט החולים (10.6%) נאלצו להפסיק טיפול עקב תופעות לוואי. במאמר נוסף, אשר פורסם לאחרונה ב-Lancet Oncology ומרחיב לגבי תוצאות מדדי איכות החיים (- HRQoL במחקר, הודגמה יציבות במדדי איכות החיים בין שתי קבוצות המטופלים, זאת למרות הוספת הטיפול באפלוטמיד ושמירה על איכות החיים לכל אורך הטיפול.

התרופה אפלוטמיד נלקחת באופן פומי, במינון 240 מ"ג פעם ביום (החולה נוטל בבת אחת 4 טבליות של 60 מ"ג כל אחת). בפברואר 2018 הטיפול באפלוטמיד אושר על ידי ה-FDA כטיפול בחולי סרטן ערמונית עיד לסיידוס ללא גרורות.

התרופה אפלוטמיד מכוונת כנגד מנגנונים מולקולריים מדויקים הקשורים לסרטן הערמונית, ומרחיבה משמעותית את האופק הטיפולי בחולים עם סרטן עמיד לסיידוס ללא גרורות. בנוסף, היא בעלת פרופיל תופעות לוואי קל יחסית (חלק