

סרטן ריאה: אפיון גנומי רחב ועמוק להתאמת הטיפול האופטימלי הנכלל בסל התרופות הממלכתי

ד"ר עבד אגבריה, מנהל המכון האונקולוגי, המרכז הרפואי בני ציון

מתבצעות אחת אחרי השנייה עלולה לגרום לכך שלא יישאר מספיק חומר לביצוע כל רצף הבדיקות והחולים יידרשו לבצע ביופסיה נוספת ובנוסף ביצוע כלל הבדיקות במידה שהחומר הגידולי מספק אורך זמן רב כאשר התחלת הטיפול בחולה מתעכבת.

חשיבות אפיון גנומי רחב ועמוק בסל הממלכתי

בשנים האחרונות התפרסמו מספר עבודות המצביעות על הפער הדרמטי ביכולת האיתור של השינויים הגנומיים המניעים את הגידול בסרטן ריאה מסוג NSCLC בין הבדיקות הקיימות הסטנדרטיות בסל אל מול בדיקות גנומיות רחבות המרצפות מאות גנים במקביל באמצעות טכנולוגיות חדשניות. הטכנולוגיה המתקדמת ביותר שקיימת היום מתבססת על אפיון מולקולרי באמצעות ריצוף מהדור החדש NGS בשיטה היברידית - Hybrid Capture. טכנולוגיה זו הינה בעלת רגישות וסגוליות גבוהות המעניקות לה דיוק מירבי באיתור שינויים גנומיים ומדרים גנומיים.

מחקר ישראלי שפורסם לאחרונה בכתב העת המדעי Journal of Thoracic Oncology סקר 101 חולי סרטן ריאה מתקדם מסוג NSCLC שביצעו אפיון מולקולרי בטכנולוגיה NGS בשיטה היברידית Hybrid Capture. 82 חולים ביצעו את הבדיקה FoundationOne ו-19 חולים ללא רקמה זמינה ביצעו "ביופסיה נוזלית" לאיתור דנ"א של הגידול ברם. רוב החולים ביצעו את הבדיקות המולקולריות הזמינות בסל באותה העת לאיתור השינויים הגנומיים ב-LK ו-EGFR.

המחקר הראה כי 1 מתוך 5 חולים שאותר עם שינוי גנומי על ידי FoundationOne והביופסיה הנוזלית, והיה זכאי לקבל טיפול מכוון מטרה <

והשגשוג של הגידול או לאבחון של מדר גנומי אשר ינבא את השפעת הטיפול האימונותרפי על הגידול.

בסל התרופות הממלכתי קיימות היום בדיקות מולקולריות לאיתור שינויים גנומיים נפוצים בשלושה גנים, בסרטן ריאה מתקדם מסוג NSCLC: EGFR, ALK ו-ROS1. בדיקות מולקולריות אלו מתבצעות בטור ומתבססות על מספר טכנולוגיות, ביניהן: PCR, או ריצוף ממוקד מהדור החדש (NGS) וצביעות אימונו-היסטוכימיות (IHC) או היברידיזציה פלואורסצנטית (FISH). מדובר בבדיקות מולקולריות בסיסיות המבוצעות על הרגימה הסרטנית וביצוען תלוי רבות בכמות הרקמה הזמינה. בנוסף, היות שהן אינן מבוצעות בו זמנית ולעתים אפילו לא באותו מכון לפתולוגיה, הזמן עד קבלת התשובות מתארך משמעותית. כמו כן, נדרשת כמות גדולה של רקמה גידולית שלא תמיד קיימת.

חשוב לציין עוד כי הבדיקות הכלולות בסל הממלכתי מוגבלות בהיקפן גם ברמת הגנים הנברקים והמדרים הגנומיים הידועים היום כמניעים את הגידול בסרטן ריאה מסוג NSCLC רק לגנים אשר להם קיימים טיפולים זמינים בסל הממלכתי, ולא כוללות את כל השינויים הגנומיים שקיימים עבורם טיפולים שיכולים להינתן מחוץ להתוויה או במסגרת מחקרים קליניים.

אם כן, ברמת הבדיקות המולקולריות הבסיסית הקיימת היום במסגרת הסל הממלכתי, לא תמיד ניתן לאתר את השינויים הגנומיים בשל הרגישות המוגבלת שלהן, ולא ניתן לאתר שינויים גנומיים אחרים ומדרים גנומיים שיכולים להשפיע על התפתחות הגידול ושקיים נגדם טיפול ממוקד מטרה או טיפול אימונותרפי.

בנוסף, בסרטן ריאה, בשל הזמינות הנמוכה של החומר הגידולי, העובדה שהבדיקות הקיימות

מערכת הבריאות הציבורית בישראל נחשבת במובנים רבים לאחת המתקדמות בעולם. אחד הביטויים לכך הוא אימוץ מוקדם של תרופות וטכנולוגיות רפואיות בסמוך לאישורם על ידי הרשויות המובילות בעולם ובראשן רשות המזון והתרופות האמריקאית, ה-FDA. בסרטן ריאה מתקדם ניתן לראות זאת באופן מובהק.

בשנים האחרונות, עם ההתקדמות הטכנולוגית ופיתוחן של בדיקות גנומיות, אופיינו מעל 15 תת סוגים של סרטן הריאה מסוג NSCLC המוגדרים על פי השינוי הגנומי המרכזי שמניע את התפתחות הגידול וביניהם EGFR, ALK, HER2, RET, BRAF, ROS1, MET ועוד, או תופעות שאינן קשורות בפגם בגן יחיד אלא מחוסר יציבות גנומית המניעות את הגידול ומוגדרות כמדרים גנומיים: עומס מוטציות Tumor Mutational Burden - TMB - ואי יציבות גנומית Microsatellite instability - MSI.

ההתקדמות הטכנולוגית הביאה עימה עידן חדש של תרופות מכוונות מטרה ותרופות אימונותרפיות פורצות דרך אשר שינו באופן דרמטי את פני המחלה. תרופות אלו, הממוקדות כנגד המוטציות המניעות את התפתחות הגידול או כאלו המיועדות לשפעל את המערכת החיסונית הטבעית של הגוף כנגד הגידול, שיפרו משמעותית את שיעור ההישרדות מהמחלה ואת איכות החיים של החולים. סל התרופות הממלכתי בישראל נחשב לאחד המתקדמים בעולם בתחום הטיפול התרופתי בסרטן ריאה מתקדם מסוג NSCLC, שהוא גם השכיח ביותר ואחראי על כ-85% מהחולים בסרטן ריאה. על מנת להתאים את הטיפול האפקטיבי והיעיל ביותר הזמין בסל הממלכתי עבור חולי סרטן ריאה מתקדם מסוג NSCLC, נדרש אבחון מולקולרי מקיף לאיתור השינוי הגנומי המניע את ההתפתחות



ההחלטה הטיפולית. חברת Foundation Medicine, שפיתחה את הבריקה, היא חלוצה עולמית בתחום הבריקות הגנומיות למיפוי גידולים סרטניים. מאגר הנתונים של חברת Foundation Medicine הוא הגדול ביותר מסוגו בעולם ומכיל מידע גנומי מקיף של יותר מ-200 אלף דגימות של חולים עם גידולים שונים.

אישור ה-FDA משמעותי עוד יותר כיוון שלראשונה ה-FDA החליט להכניס רגולציה לתחום פרוץ של בדיקות גנומיות, היות והאישור לווה בהכרזה משותפת של ה-CMS, תכנית הביטוח הממשלתית של משרד הבריאות והרווחה האמריקאי, שהחליט על מימון ציבורי של הבריקה בביטוחים הממלכתיים בארה"ב, Medicare ו-Medicaid.

למהלך זה יש רציונל כלכלי פשוט שמתורגם לשינוי ב-workflow של האבחון. מדובר על תוצאות בחינת cost-effectiveness של הכללת הבריקות הגנומיות החדשניות בטיפול בחולי סרטן. ריאה מתקדם בסל הביטוחים האמריקאי. במחקר שפורסם ביוני 2018 בכנס האיגוד

ביצעו את הבריקה לפני תחילת הטיפול וקיבלו טיפול מכוון מטרה המותאם לתוצאות הבריקה בקו הראשון. המחקר מצא עוד כי ההישרדות הכוללת של המטופלים שקיבלו טיפול מכוון מטרה למוטציה שהתגלתה היה גבוה ב-108% בהשוואה למטופלים שלא נמצאה להם מוטציה.

אישור ה-FDA וסבסודה ע"י ביטוח הבריאות הממשלתי בארה"ב – FoundationOne CDx

החשיבות של אבחון מולקולרי רחב ומקיף באמצעות ריצוף מהדור החדש בשיטה היברידית באה לידי ביטוי כבר מספר שנים בהמלצות ה-NCCN Guidelines לטיפול בסרטן הריאה, וההמלצה רק מתחזקת ומתרחבת עם השנים. חשיבות זו מקבלת השנה משנה תוקף והופכת לטסנדרט טיפולי עם אישור ה-FDA של בדיקת FoundationOne CDx בדצמבר 2017. הבריקה מבוססת על ריצוף גנומי מהדור החדש (NGS) מסוג Hybrid Capture, המאפשרת לזהות במקביל שינויים גנומיים ב-324 גנים ולרווח על שני מדדים גנומיים (MSI ו-TMB) המסייעים בקבלת

במעכבי ALK ו-EGFR הומינים במסגרת הסל הממלכתי, לא אותר על ידי הבריקות הקיימות בסל. יותר מכך, ל-40% מהחולים במחקר השתנתה תכנית הטיפול בעקבות האפיון המולקולרי ההיבריד. שינוי הטיפול הוביל לתגובה קלינית גבוהה של 65%, זאת לעומת שיעור של 30% תגובה הידועה בטיפולים כימיים עבור חולי סרטן ריאה מתקדם מסוג NSCLC. מסקנת המחקר היתה כי האבחון המולקולרי בטכנולוגיה החדשנית השפיע על החלטות הטיפול בקרוב למחצית מהחולים עם שיעור תגובה כולל של 65% אשר תורגם לתועלת הישרדותית.

ואכן מחקר ההמשך שתוצאותיו פורסמו לאחרונה בכנס האירופאי לסרטן ריאה שנערך בז'נבה – ELCC, מצא כי אפיון מולקולרי בטכנולוגיה NGS בשיטה היברידית שבוצע על ידי FoundationOne, ברוב המקרים מעלה את ההישרדות של חולי סרטן ריאה מתקדם מסוג NSCLC המקבלים טיפול מכוון מטרה המותאם לשינויים הגנומיים שאובנו בבריקה.

כמו כן, ההשפעה על הישרדות החולים היתה גדולה יותר בקרב מטופלים נאיביים אשר

האמריקאי לאונקולוגיה (ASCO), בוצעה השוואה בין סוגים שונים של בדיקות מולקולריות בסרטן ריאה מסוג NSCLC. ממצאי המחקר הראו כי אבחון גנומי רחב ומקיף לאיתור מקביל של השינויים בגנים המקושרים לטיפול בסרטן ריאה מסוג NSCLC יעיל יותר והביא לעלויות נמוכות יותר בהשוואה לבדיקות המקובלות הנעשות ברצף אחת אחרי השנייה ומקצר את זמן קבלת מכלול התשובות בכחצי.

השימוש בטכנולוגיה החדשנית הביא לאבחון מהיר יותר, לטיפול מדויק יותר, לחיסכון בביצוע של ביופסיות חוזרות ולבסוף גם לחיסכון תקציבי לביטוחים. המודל היה מבוסס על מיליון מבוטחים של Medicare וחברות ביטוח נוספות כאשר במסגרתו נחסכו 2.1 מיליון דולר ל־Medicare

ורבע מיליון דולר לחברות הביטוח האחרות.

סיכום

העדויות המדעיות על השפעת הטכנולוגיה החדשנית בהחלטה הטיפולית והישרדות החולים, המלצות ה־NCCN Guidelines, אישור ה־FDA והביטוחים בארה"ב, מצביעים על החיוניות להכללת בדיקת FoundationOne עבור חולי ריאה מתקדם מסוג NSCLC בסל התרופות הממלכתי.

לצד אלה חשוב לציין גם את הניסיון הקליני שלנו, הרופאים. הניסיון הקליני הרחב שצברתי בהתאמת הטיפול לחולי סרטן ריאה מתקדם NSCLC באמצעות אבחון גנומי רחב ומקיף מביא, כאמור, לתוצאות טובות יותר ולשינוי מהלך המחלה בצורה משמעותית. אבל לא רק,

רבים המקרים בהם מטופלים שאינם מאותרים על ידי הבדיקות הקיימות בסל נדרשים לטיפול באמצעות כימותרפיה או לטיפולים אחרים שאינם מתאימים לגידול, שההשלכות שלהם עלולות להיות הרסניות ובלתי הפיכות. חולים אלה יכולו והיו זכאים לטיפולים מכווני מטרה ולטיפולים אימונותרפיים במסגרת הסל הממלכתי.

הבדיקה ניתנת לביצוע רק במימון פרטי או באמצעות ביטוח פרטי ולצערנו, עדיין חלק גדול מהאוכלוסיה לא יכול להרשות לעצמו את מימונה. אי זמינות הבדיקה בגלל מצב כלכלי עלולה למנוע מחלק מהחולים את האפשרות לאתר עבורם טיפול ממוקד מטרה או טיפול באימונותרפיה לו הם זכאים במסגרת הסל הממלכתי (במקרה false positive לדרוגמה).