

יו"ר: פרופ' צבי פרידלנדר
מזכיר: ד"ר יבגני גרשמן
גזבר: ד"ר לירן לוי

חברת ועד, עורכת האתר:
ד"ר לילך ישראלי-שני

חברת ועד: ד"ר אסנת
שטרייכמן

עוזרת מנהלתית: גב' רונית
מושייב

האיגוד הישראלי לרפואת ריאות

Israel Society of Pulmonology



- אודות הודעות האיגוד קורסים והשתלמויות כנסים ומצגות
ניירות עמדה והנחיות קליניות קישורים מן הספרות רשתות חברתיות לוח אירועים
נעים להכיר ✓ לקהל הרחב אתר החברה הישראלית לשחפת ומחלות מיקובקטריאליות
✓ ערוצים בחסות

הסטוריז של DoctorsOnly:



מאמר זה התפרסם באתר דוקטורס אונלי <https://doctorsonly.co.il>

סקירה

"כאשר הרופאים בבתי החולים רואים את החולים עם סרטן ריאה זה כבר עלול להיות מאוחר מדי"

סרטן הריאה היא מחלה שלרוב מתגלה בשלביה המאוחרים. בשנים האחרונות, נכנסו לפרקטיקה הקלינית בדיקות הסקר לאבחון מוקדם של המחלה שעשויות לשנות את התמונה

פרופ' אמיר און 10:45 ,03.04.2023



אבחון סרטן הריאה. אילוסטרציה

סרטן ריאה הוא אחד משלוש הממאירויות השכיחות ביותר בישראל ומהווה את גורם התמותה המוביל מסרטן בארץ ובעולם. מרבית החולים מאובחנים בשלב מתקדם או גרורתי, ואינם מועמדים לטיפול ניתוחי בעל פוטנציאל ריפוי. לרופאי המשפחה יש תפקיד מכריע באבחון המוקדם של המחלה, כשהם מהווים לעיתים קרובות הגורם הממליץ העיקרי לגשת לבדיקת הסקר לאבחון סרטן ריאה – CT בית חזה בקרינה נמוכה. בדיקת הסקר שנכנסה לאחרונה לתוכנית פיילוט לאומית עשויה להוביל למהפכה בתחום – ממחלה שמאובחנת בשלב מאוחר, למחלה שמתגלה בשלב מוקדם בו היא ניתנת לריפוי.

פרופ' אמיר און, מנהל המכון למחלות ריאה בבית החולים תל השומר, מציין כי "המטרה שלנו היא להגביר את המודעות הן בקרב אוכלוסיית המעשנים, שהם למעשה אלו שמומלץ להם לבצע את בדיקת הסקר, והן בקרב רופאי המשפחה, שהם למעשה אלו שרואים את המטופלים לפני שיש להם סימפטומים. זה חשוב במיוחד שכן אנחנו, הרופאים בבתי החולים, בדרך כלל רואים אותם רק אחרי שמשהו כבר השתבש, וזה כבר עלול להיות מאוחר מדי".

החשיבות של בדיקת הסקר

גילוי מוקדם של סרטן הריאה הינו האמצעי המשמעותי ביותר להגדלת סיכויי הריפוי וההחלמה של המטופלים האלו. בשנים האחרונות, עם התקדמות ושכלול המכשור הרפואי, פותחה בדיקת סקר לסרטן ריאה – CT בית חזה עם קרינה במינון נמוך שמטרתה לאתר בשלב מוקדם את סרטן הריאה. מדובר בבדיקה ללא הזרקת חומר ניגודי, שניתן לבצעה אחת לשנה – בדומה לממוגרפיה של השד. לדברי פרופ' און,

"כרגע 50% מחולי סרטן הריאה מאובחנים בשלב הגרורתי. אנחנו רוצים להגיע למצב בו מירב המטופלים מאובחנים בשלב מוקדם המאפשר טיפול דפנסיבי למחלה, וזאת בהסתמך על הבסיס המדעי המוצק של יתרונות האבחון המוקדם של סרטן הריאה". הביסוס המדעי שפרופ' און מציין מתבסס בעיקר על שני מחקרים גדולים ששינו את התפיסה בנוגע לבדיקת הסקר.

"הראשון הוא מחקר ה-NLST שפורסם כבר ב-2011 ב-New England - מחקר אמריקאי של בערך 55 אלף נבדקים. המחקר השני הוא מחקר ה-NELSON, מחקר הולנדי ובלגי קטן יותר שפורסם בתקופת הקורונה, בשנת 2020. שני המחקרים הללו היו עם אוכלוסייה דומה – המטופלים היו בערך בגילאי 50-80 עם היסטוריה של עישון כבד בעבר, או שהפסיקו לעשן עד לפני 10-15 שנים, עם קריטריוני הכללה מעט שונים. הבדיקה שבוצעה במחקרים הייתה בדיקת CT חזה עם קרינה נמוכה ללא חומר ניגוד. המחקרים הראו כי הבדיקה סייעה לאבחן את הסרטן בשלב מוקדם יותר ובכך לשפר באופן משמעותי את ההישרדות של המטופלים", מסביר פרופ' און.

עקב כך, נכון להיום ובהתאם למה שנמצא במחקרים הללו, ממליצים גופים מקצועיים בכל רחבי העולם לבצע את בדיקת הסקר בקרב בני 55-79 עם היסטוריה של מעל 20 שנות חפיסה של עישון פעיל או שהופסק עד לפני 15 שנה.

גילוי מוקדם של סרטן ריאה בישראל: הפעילות בקהילה ותפקידו של רופא המשפחה

בעקבות מחקרים אלו, משרד הבריאות הישראלי החל להפעיל את תוכנית "תיג"ר" לגילוי מוקדם של סרטן ריאה בישראל. התוכנית מיועדת לכלול 10,000 נבדקים מקופות החולים השונות, לפי קבוצות הסיכון שנבדקו במחקרים, להם יבוצעו 2 בדיקות CT של בית החזה עם קרינה נמוכה ללא חומר ניגוד. "למרות קשיים רבים שקופות החולים נתקלו בהם בהפעלת התוכנית, התוכנית החלה לפעול", לדברי פרופ' און, "עד כה נבדקו כבר מספר מאות של נבדקים, מתוכם מספר חולים עם סרטן ריאה אותרו. הקושי היה בעיקר ארגוני ותפעולי, וכעת התוכנית התחילה לפעול במרץ".

"תפקידו של רופא המשפחה במסע המטופל הוא קריטי. הוא למעשה זה שמכיר את המטופל, עוד לפני שיש לו תסמינים, ויכול להפנות אותו לתוכנית של משרד הבריאות לגילוי מוקדם. בנוסף, מעבר ליתרונות של בדיקת הסקר, העיסוק בנושא והעלאת המודעות לכך שהעישון מעלה את הסיכון לסרטן, יכול לעודד אותו לפנות לתוכנית גמילה מעישון", מסביר פרופ' און.

בירור ממצא חשוד בבדיקת הסקר

לאחר שנמצא בבדיקת הסקר ממצא החשוד כסרטני, קופות החולים מפנות את המטופל למרכזים ייעודיים ושם נעשה בירור של אותם ממצאים חריגים. ברוב המקרים, הממצאים, המתוארים כקשריות – תהליכים עגולים קטנים, אינם סרטניים. לפי פרופ' און, "ברוב המקרים הקשרית היא הצטלקות לאחר אירוע דלקתי. שיעול, ברונכיט, או תהליך דלקתי כלשהו, עלולים להשאיר צלקת ברמת הרקמה ולהתארגן בצורה של קשרית. לעיתים זה נגרם גם עקב תרופות מסוימות, לעיתים מזהמים

מסוימים כמו היסטופלזמוזיס". לדברי פרופ' און, ממצא של קשרית גורם לעיתים קרובות ללחץ בקרב המטופלים שמניחים שהם חולים בסרטן. "חשוב להרגיע את המטופלים ולהסביר – גם בקרב מעשן שעשה בדיקת סקר ומצאו אצלו קשרית, לרוב זה אינו סרטן".

עם זאת, חשוב לברר את הממצא, בחלק מהמקרים על ידי מעקב ובחלק מהמקרים על ידי ביופסיה. על סוג הביופסיה מחליט הרופא המומחה, "לרוב היא תבוצע באחת משתי גישות – ביופסיה בהנחיית CT או ביופסיה באמצעות ברונכוסקופיה, שתיהן מבוצעות באופן אמבולטורי ונחשבות בטוחות יחסית", מסביר פרופ' און, ומוסיף "ברגע שגילינו שמדובר בגידול, צריך להבין אם מדובר בסרטן ריאה ראשוני או גרורה שנשלחה לריאות מאיבר אחר ולהבין איזה סוג סרטן זה, בין אם זה סרטן של תאים לא קטנים או של תאים קטנים. בנוסף, עושים Staging כדי להבין באיזה שלב נמצאת המחלה".

החידושים בטיפול בסרטן ריאה והצורך בדיון מולטי-דיספלנרי

"בעבר, גידול קטן, שלא שלח גרורות ולא התפשט, היה מופנה ישירות לניתוח. הנוהג היה, שרופאי המשפחה היו מפנים ישירות למנתח שיעשה את הבירור וינתח. בשנה-שנתיים האחרונות ישנם חידושים משמעותיים בטיפול בסרטן ריאה ובניהול החולה, אשר נעשה ע"י התייעצות רב תחומית של רופא ריאות, רופא דימות, רופא מקרין, אונקולוג, כירורג – התייעצות זו מסייעת לקבלת ההחלטה על סדר הטיפול – מי מהמטופלים צריך לעבור ניתוח בתחילה ואז להמשיך טיפול משלים, ומי החולים שמופנים קודם לטיפול סיסטמי טרום ניתוחי. עקב כך, חשוב שמי שעושה את הבירור

של הנבדק ומקבל את ההחלטות הטיפוליות לא יהיה רופא אחד, אלא שתתקיים ישיבת צוות שתכלול כל בעלי המקצוע שמאבחנים ומטפלים בסרטן.

בנוסף, בשנים האחרונות התחדדו ההבדלים בין סרטני הריאה השונים והגישות הטיפוליות החלו להיות יותר מכוונות להיסטופתולוגיה של המחלה. האופציות הטיפוליות החדשות, המכוונות ספציפית לאופי הגידול מגדילות את סיכויי ההחלמה ומפחיתות את הסיכון להישנות המחלה. "סרטני הריאה מגיבים לטיפולים שונים בהתאם למאפייני הגידול ולכן השוני בטיפול בין הגידולים מדגיש עוד יותר את הצורך בדיון מולטי-דיספלנרי לגבי המטופל", מוסיף פרופ' און.

לסיכום: כחלק מהדינמיקה באבחון ובטיפול בחולים עם סרטן הריאה, קיימת היום בארץ תוכנית בניהול משרד הבריאות עם טכנולוגיה לאבחון מוקדם של המחלה בנבדקים אסימפטומטיים. שיפורים נוספים מאפשרים טיפול דפנסיבי לחולים אלה, וזאת באמצעות צוות רב תחומי של רופאים המאבחנים ומטפלים במחלה. רופאי המשפחה יכולים לפנות למומחים בתחום להתיעצות לגבי מטופלים ספציפיים בתחום דינמי זה.

**פרופ' אמיר און, מנהל המכון למחלות ריאה בבית החולים שיבא, תל השומר
סייע בהכנת הכתבה**

מוגש מטעם רוש

הירשמו לקבלת עדכונים בנושאים שעלו בכתבה >

סקירה

מצבם של מחצית מהמאובחנים במחלות ריאה פיברוטיות יחמיר בתוך שנתיים

תוצאות מחקר פרוספקטיבי ראשון מסוגו שבחן קיום של
קריטריונים למחלה פרוגרסיבית בתוך שנתיים מהאבחנה
בקרב קבוצה גדולה של חולים במחלות ריאה פיברוטיות

ד"ר אורי ונד 15:30, 06.02.2023



פיברוזיס, מחלת ריאה (צילום: אילוסטרציה)

סקירת ספרות מאת ד"ר אורי ונד, מנהל המערך לרפואת ריאות, המרכז הרפואי האוניברסיטאי ברזילי

במחקר פרוספקטיבי רב-מרכזי, ראשון מסוגו, נמצא שכ-50% מהחולים במחלת ריאות פיברוטית מפתחים פיברוזיס פרוגרסיבי PF-ILD במהלך השנתיים הראשונות מאבחונם. חשוב לעקוב אחרי חולים בעלי פיברוזיס ריאתי על ידי ניטור של תפקודי ריאות והדמיית בית החזה, בנוסף להערכה קלינית, כדי לזהות אצלם פרוגרסיה בשלב מוקדם ולטפל בהתאם.

מחלות ריאה אינטרסטיציאליות פיברוטיות עשויות להיגרם ממגוון אטיולוגיות. חלק מהחולים עלולים לחוות התקדמות של מחלתם שמתבטאת בהחמרה קלינית, תפקודית או רדיולוגית, ונמצאים בסיכון מוגבר לתמותה. אלה מוגדרים כחולים ב-PF-ILD (Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases). טיפול תרופתי אנטיפיברוטי מאט את הידרדרות תפקודי הריאות בחולי IPF (פיברוזיס ריאתי אדיופתי Idiopathic Pulmonary Fibrosis) ובחולי PF-ILD מאטיולוגיות שונות.

פיברוזיס ריאתי

המונח פיברוזיס ריאתי כולל ספקטרום רחב של מחלות ריאה אינטרסטיציאליות מאטיולוגיות מגוונות, שהמשותף להן הוא שהן גורמות להצטלקות רקמת הריאה. אבטיפוס של המחלות הללו הוא פיברוזיס ריאתי אדיופתי IPF (Idiopathic Pulmonary Fibrosis), מחלה שסיבתה לא ידועה ומביאה לפגיעה פרוגרסיבית בריאות, החמרה קלינית ותמותה בתוך שנים ספורות. התרופות האנטיפיברוטיות

נינטדניב ופירפנידון מסוגלות להאט את קצב הידרדרות תפקודי הנשימה בחולי IPF והן זמינות למטופלים.

מחלות אחרות שגורמות לפיברוזיס ריאתי כוללות, בין השאר, מחלות ריאה הנגרמות כתוצאה מחשיפה סביבתית או תעסוקתית, פגיעה ריאתית משנית למחלות דלקתיות סיסטמיות, פגיעה ריאתית כתוצאה מתרופות, מחלות גרנולומטוטיות (Sarcoidosis) ומחלות אינטרסטיציאליות אדיופתיות אחרות.

בשנים האחרונות התברר שהפתופיזיולוגיה אשר מובילה לפיברוזיס ריאתי במחלות אלו דומה ומשותפת ל-IPF, גם כאשר המנגנון הבסיסי לפגיעה הריאתית שונה. יתרה מכך, אצל חלק מהחולים התהליך הפיברוטי יכול להמשיך ולהחמיר למרות טיפול (למשל בתרופות אימונוסופרסיביות) והם אוגדו תחת השם הכולל של Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases (PF-ILD) או Progressive Pulmonary Fibrosis (PPF).

המשותף לקבוצת המחלות הללו הוא פיברוזיס ריאתי שיכול להיות מכל אטיולוגיה, יחד עם עדות להחמרה שיכולה להיות קלינית, תפקודית או רדיולוגית. מחקרים דיווחו שהפרוגנוזה של חולים ב-PF-ILD גרועה ודומה מאוד לזו של חולי IPF, אך לא ברור עד כמה מצב זה שכיח בין כלל מחלות הריאה הפיברוטיות.

פיברוזיס ריאתי מתקדם וחשיבות האבחון המוקדם

מחקר שפורסם על ידי Hambly ועמיתיו בכתב העת המדעי ERJ (אוקטובר 2022 – [Prevalence and characteristics of progressive fibrosing interstitial lung disease in a prospective registry - PubMed \(nih.gov\)](#)), התבסס על נתונים שנאספו במסגרת הרשם הקנדי לפיברוזיס ריאתי (CARE-PF). זהו רשם פרוספקטיבי שבמסגרתו גויסו מבוגרים עם מחלת ריאות פיברוטית מכל סוג משמונה מרכזים רפואיים ברחבי קנדה. במחקר נכללו כלל המטופלים שגויסו לרשם במשך חמש שנים (2015-2020), כאשר התוצא העיקרי שנבחן היה פרק הזמן עד לזיהוי של התקדמות מחלת הריאות במשך השנתיים הראשונות מרגע האבחנה. התקדמות מחלה הוגדרה כאחד מהבאים: ירידה של לפחות 10% בנפח החיוני הננשף (FVC) או שילוב של לפחות שניים משלושת הקריטריונים הבאים: א. ירידה של 5%-10% ב-FVC, ב. החמרה קלינית בתסמינים הנשימתיים, ג. החמרה בפיברוזיס בבדיקת סיטי של החזה; קריטריונים נוספים להתקדמות המחלה היו תמותה והשתלת ריאה. שני הקריטריונים הראשונים מקובלים כמייצגים PF-ILD ושימשו בעבר במחקר ה-INBUILD שבחן יעילות של טיפול אנטיפיברוטי בחולים אלה.

בסה"כ נכללו במחקר 2,746 מטופלים שגילם הממוצע היה 65, 51% מתוכם היו נשים. מבחינת מחלות ריאה ספציפיות, 26% סבלו מ-IPF, שליש אובחנו עם פיברוזיס ריאתי משנית למחלות רקמת חיבור דלקתיות, 8% מ-Hypersensitivity pneumonitis (HP), וב-13% אובחנו אטיולוגיות מוגדרות אחרות לפיברוזיס ריאתי (כולל סרקוידוזיס, IIP, פגיעה תרופתית ועוד). ב-20% מהמקרים לא היה ניתן להגיע לאבחנה דפניטיבית והללו הוגדרו כ-Unclassifiable Pulmonary Fibrosis.

שני שליש מחולי IPF טופלו בתרופה אנטיפיברוטית, וכמחצית מהחולים במחלות אחרות טופלו בתרופות אימונוסופרסיביות.

הממצא העיקרי של המחקר היה שאחד מתוך שני נבדקים (50%) ענה על הקריטריונים להתקדמות פיברוזיס בתוך פרק זמן של שנתיים (1,376 נבדקים) כולל 59% מחולי IPF, 58% מחולי HP, 51% מהחולים עם מחלה Unclassifiable ו-45% מהחולים עם פיברוזיס ריאתי משנית ל-CTD. מעניין לציין כי בקרב הנבדקים שסבלו מ-Systemic Sclerosis (סקלרוזרמה), אחוז החולים שהדגימו התקדמות מחלה עמד על 49%. אצל מחצית מהנבדקים, הקריטריון שהגדיר פיברוזיס פרוגרסיבי היה ירידה של 10% לפחות ב-FVC.

החוקרים בדקו אילו משתנים קשורים בסיכון מוגבר ל-PF-ILD. בנוסף לסוג מחלת הריאות (IPF, HP, CTD) ומחלות Unclassifiable, בסיכון מוגבר לעומת אטיולוגיות אחרות), מין זכר, גיל מבוגר, היסטוריה של ריפלוקס גסטרואזופגיאל, ותפקודי ריאות נמוכים יותר בעת האבחון, היו כולם קשורים בסיכון מוגבר לפרוגרסיה.

זהו למעשה המחקר הפרוספקטיבי הראשון שבחן קיום של קריטריונים למחלה פרוגרסיבית בתוך שנתיים מהאבחנה בקרב קבוצה גדולה של חולים במחלות ריאה פיברוטיות. הממצא העיקרי הוא שמחצית מהחולים בפיברוזיס ריאתי סובלים ממחלה פרוגרסיבית PF-ILD, ללא קשר לאטיולוגיה הבסיסית.

סביר שבמעקב ארוך משנתיים, שיעור המטופלים שיחוו פרוגרסיה של מחלתם יהיה עוד יותר גבוה. שיעור זה גבוה מערכים שתוארו במחקרים קודמים, רטרוספקטיבים

(סביב 25%) וייתכן כי פער זה נובע מהטיית בחירה של הנבדקים שרובם טופלו במרכזי מצוינות. ירידה של 10% או יותר ב-FVC היא גורם פרוגנוסטי חשוב בחולים אלו ויכולה גם לנבא תמותה.

מחקר ה-INBUILD שפורסם בשנת 2019 השווה את הטיפול בנינטדניב אל מול פלצבו בחולים שסבלו מ-PF-ILD (לא כולל IPF) מאטיולוגיות שונות, כאשר הקריטריונים להגדרת פרוגרסיה היו דומים למחקר הנוכחי. קצב הירידה ב-FVC במשך שנה היה קטן ביותר מ-50% בקבוצת המחקר לעומת נבדקים שטופלו בפלצבו.

ממצאים דומים לגבי עיכוב ההידרדרות ב-FVC נצפו במחקר ה-SENSCIS שבחן את הטיפול בנינטדניב מול פלצבו בנבדקים עם ILD משנית לסקלרוזרמה. במחקר זה, לא נדרשה הוכחת פרוגרסיה של פיברוזיס ריאתי טרם ההשתתפות במחקר.

יש לציין שבמחקר ה-CARE-PF חולים במחלות שאינן IPF לא טופלו בטיפול אנטיפיברוטי, כיוון שבאותה התקופה הוא לא היה מותווה למצבים אלה. כיום, טיפול אנטיפיברוטי מותווה ומאושר במקומות רבים בעולם וגם בארץ לטיפול בחולי IPF, בחולים הסובלים מ-PF-ILD ובחולים הסובלים מ-ILD משנית לסקלרוזרמה, במטרה להאט את קצב הידרדרות מחלתם. בהיבט זה, הטיפולים הקיימים כיום לא מאפשרים שיקום של נזק שנגרם כתוצאה מהתהליך הפיברוטי, אלא האטת הידרדרות בלבד. מכאן החשיבות באבחון מוקדם וטיפול מוקדם בחולים פרוגרסיביים על מנת לעכב נזק בלתי הפיך.

על הצורך ביצירת רשם לאומי

מחלות ריאה פיברוטיות אינן שכיחות, ולכן קיים צורך במחקרים רב-מרכזיים ויצירת רשמים של מטופלים על מנת לקבל מידע מהימן לגבי התנהגות המחלות. בנוסף, שכיחות המחלות השונות שונה בין מדינות, ולכן מחקרים מאיזורים גאוגרפיים מגוונים חשובים להבנת המצב בהם. רשם לאומי ישראלי למחלות ריאה אינטרסטיציאליות אמור לצאת לפועל במהלך 2023 וצפוי לספק מידע לגבי שכיחות מחלות אלו בישראל.

לסיכום, תוצאות המחקר מדגישות את החשיבות בניטור סדיר של חולים במחלות ריאה פיברוטיות על ידי הערכה קלינית, בדיקות תפקודי ריאות ומעקב דימות על מנת לזהות הידרדרות של מחלתם בשלב מוקדם. שיעור משמעותי מחולים אלה צפוי להידרדר וטיפול זמין עשוי להאט את ההחמרה במצבם.

מקורות:

Hambly N, Farooqi MM, Dvorkin-Gheva A, et al. Prevalence and characteristics of progressive fibrosing interstitial lung disease in a prospective registry. Eur Respir J. 2022 Oct 6;60(4):2102571.

Cottin V, Valenzuela C. Progressive pulmonary fibrosis: all roads lead to Rome (but not all at the same speed). Eur Respir J. 2022 Oct 6;60(4):2201449.

Nasser M, Larrieu S, Si-Mohamed S, et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: a clinical cohort (the PROGRESS study). Eur Respir J. 2021 Feb 11;57(2):2002718. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. N Engl J Med. 2019 Oct 31;381(18):1718-1727.

Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. N Engl J Med. 2019 Jun 27;380(26):2518-2528.

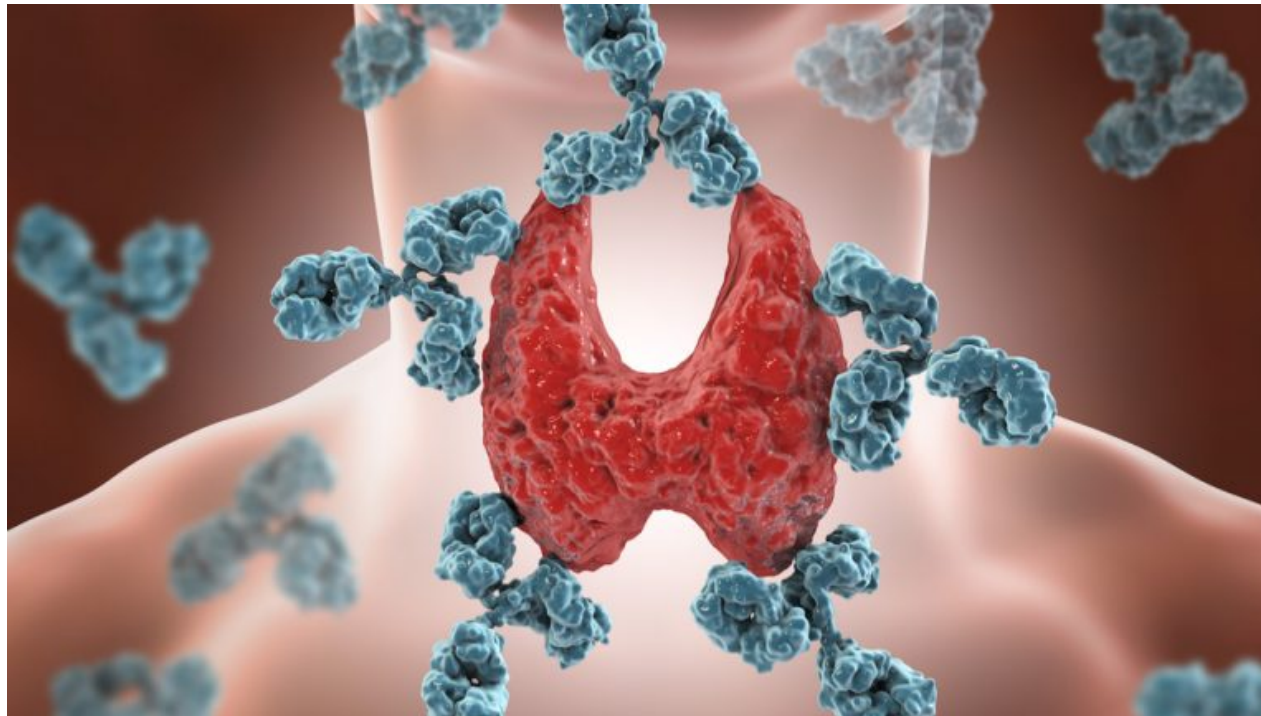
תוכן הכתבה ממומן ע"י חברת בורינגר אינגלהיים ישראל SC-IL-01109

סקירה

תוצאות איכות חיים (PROs) של מטופלי סרטן תירואיד עם שינוי גנומי ב-RET אשר טופלו ב- pralsetinib

טיפול בפרלסטיניב הביא לשיפור או יציבות באיכות חיי
מטופלי תירואיד עם שינוי בגן RET כולל שיפור במדדי תפקוד
ובסימפטומים הקשורים במחלה, כך על פי נתונים מכנס
ה-ETA¹

מערכת דוקטורס אונלי 17.01.2023, 10:40



חולים בסרטן בלוטת התריס, במיוחד אלו עם Medullary Thyroid Carcinoma (MTC), שמטופלים במעכבי מולטיקינאז (cabozantinib/vandetanib), חווים לעיתים קרובות תופעות לוואי משמעותיות הקשורות לטיפול. פרלסטיניב, מעכב RET סלקטיבי, הדגים יעילות בחולי סרטן תירואיד עם שינוי בגן RET, במחקר ה-ARROW בפאזה 1/2.

דיווחי מטופלים (PROs) נבחנו בקרב מבוגרים עם סרטן מתקדם שאינו נתיח אשר השתתפו במחקר ה-ARROW. מטופלים אלה מילאו את שאלון איכות החיים של הארגון האירופאי לחקר וטיפול בסרטן (EORTC QoL) טרם תחילת הטיפול בפרלסטיניב, ובכל 4 שבועות עד הפסקת הטיפול.

במעקב שבוצע עד שבוע 44 לטיפול בפרלסטיניב, הודגם שיפור במדד GHS/QoL, במדדי התפקוד ובתסמינים הנלווים למחלה (כולל שלשול, עייפות, אובדן תיאבון ונדודי שינה) במטופלי MTC אשר טופלו בטיפול קודם (cabozantinib או vandetanib).

למטופלי MTC נאיביים לטיפול קודם, מדדי ה-GHS/QoL ומדדי התפקוד היו גבוהים מאלו של מטופלי MTC שקיבלו טיפול קודם ב-cabozantinib או vandetanib ונשארו יציבים לאורך הטיפול בפרלסטיניב.

מגמות שיפור במדדי ה-GHS/QoL, מדדי התפקוד והתסמינים, נצפו גם בקרב מטופלי סרטן תירואיד עם איחוי בגן RET לאורך הטיפול בפרלסטיניב.

לסיכום, בעקבות הטיפול בפרלסטיניב, מטופלי סרטן תירואיד עם שינוי בגן RET, ובפרט מטופלי MTC שקיבלו טיפול קודם ב-cabozantinib או vandetanib, דיווחו על שיפור או יציבות במדדי GHS/QoL ובמדדי הטיפול והעידו על ירידה בכמות הסימפטומים ביחס לזו שהיתה טרם התחלת הטיפול בפרלסטיניב.

GHS = global health status; **QoL** = quality of life

רפרנס:

1. Hadoux et al. Presented at ETA, Sep. 10-13 2022. Poster PS3-15-134

לתקציר המאמר ב-Endocrine Abstracts, לחץ/י כאן

מוגש מטעם חברת רוש

סקירה

שתי ציפורים: זיהוי מוקדם של מחלות ריאה כחלק מהסקר לגילוי סרטן ריאה

על הזדמנות לזהות שתי מחלות באוכלוסיה בסיכון ולחסוך משאבים יקרים למערכת הבריאות: שילוב סקר למחלות ריאה אינטרסטיציאליות בסקר לגילוי מוקדם של ממאירות ריאה

ד"ר ברק פרצוב 08.01.2023, 12:00



מאת ד"ר ברק פרצוב, מנהל המרפאה למחלות ריאה אינטרסטיציאליות במרכז רפואי רבין

מחקר שפורסם לאחרונה בכתב העת *Thorax* הראה יעילות בשילוב סקר למחלות ריאה אינטרסטיציאליות כחלק מהסקר לגילוי מוקדם של ממאירות ריאה. כ-1.5% מהמטופלים בסקר נמצאו עם מחלת ריאות אינטרסטיציאלית אשר מצריכה טיפול. זיהוי מוקדם של מטופלים אלה יאפשר התחלת טיפול מוקדמת שעשויה להוביל לשיפור בהשרדות.

פיברוזיס ריאתי הוא תהליך הגורם להצטלקות של רקמת הריאה על ידי ייצור מוגבר ושקיעה של קולגן באינטרסטיציום (האזור בין הנאדית לכלי הדם בריאה, בו מבוצע שיחלוף הגזים). תהליך זה מרכזי במחלת הפיברוזיס הריאתי האידיופתי (Idiopathic pulmonary fibrosis – IPF) אך מתרחש גם במחלות אינטרסטיציאליות אחרות (Interstitial lung disease – ILD): מעורבות ריאתית על רקע מחלות קולגן (מחלת שיוגרנס, לופוס, דלקת פרקים שגרונתית, סקלרודרמה ועוד), דלקת ריאות של רגישות יתר (Hypersensitivity pneumonitis – HP), סרקואידוזיס, מחלות ריאה תעסוקתיות ועוד. בכל אלו, כתוצאה מהתהליך הדלקתי עלול להיווצר גם מרכיב פיברוטי (1,2).

התפתחויות בטיפול לפיברוזיס ריאתי

בעבר לא היה טיפול לפיברוזיס הריאתי והפגיעה הריאתית היתה מתקדמת בקצב משתנה בהתאם למחלת הבסיס, כאשר השתלת ריאה היתה האפשרות היחידה

לטיפול. אולם, בשנת 2014 אושרו לראשונה שתי תרופות לטיפול ב- nintedanib: IPF, מעכב טירוזין קינאז עם אפקט אנטי-פיברוטי, ו-pirfenidone, תרופה בעלת מנגנון שאינו ברור לחלוטין אך כולל אפקט אנטי-פיברוטי על ידי עיכוב של TGF-Beta שהינו ציטוקין מרכזי בתהליך הפיברוזיס הריאתי (3, 4).

בשנת 2019 חלה התפתחות נוספת כאשר מחקר ה-INBUILD הראה כי nintedanib יעילה לא רק בטיפול ב-IPF אלא בכל מחלות הריאה האינטרסטיציאליות שבהן מרכיב פיברוטי פרוגרסיבי (5). כך, בתוך חמש שנים חלה מהפכה בטיפול במחלות הריאה האינטרסטיציאליות, ממצב שבו לא היה כל טיפול אנו כעת במצב שבו קיים טיפול לכל המחלות האינטרסטיציאליות הכוללות מרכיב פיברוטי.

לאחרונה נקבע מונח חדש - Progressive pulmonary fibrosis (PPF), אשר מרכז את כל המחלות האינטרסטיציאליות שאינן IPF, להן מרכיב פיברוטי ומהלך פרוגרסיבי (6-8). מונח חשוב נוסף הינו Interstitial lung abnormalities (ILA) - במקרה זה מדובר בשינויים פיברוטיים שניתן לראות ב-CT, אך המטופל אסימפטומטי והשינויים המודגמים ב-CT לא בהכרח יתקדמו למחלה קלינית. עם הזדקנות האוכלוסיה והעלייה בשכיחות בדיקות ה-CT אנו נתקלים ביותר מקרי ILA שאינם מצריכים טיפול (9).

יעילות הטיפול האנטי-פיברוטי נמדדת בשינוי ב- Forced vital capacity (FVC), מדד זה מייצג את כל נפח האוויר שהמטופל מצליח לנשוף כאשר מבוצעת בדיקת ספירומטריה. מספר מחקרים הדגימו כי במטופלים אשר מקבלים טיפול אנטיפיברוטי

הירידה ב-FVC בכל שנה נמוכה יותר בכ-50-100 מ"ל וכי האפקט הטיפולי נצפה כבר בשלבי מחלה מוקדמים כאשר תפקודי הנשימה בגדר הנורמה (3, 4, 10, 11). בנוסף, הודגם כי בחולי IPF הטיפול מאריך את הישרדות המטופלים (12, 13). לטיפול יש תופעות לוואי, בעיקר שלשול בטיפול ב-nintedanib וירידה במשקל ורגישות עורית בחשיפה לשמש בטיפול ב-pirfenidone⁽¹⁾. על אף שהטיפול צפוי להאט את קצב הידרדרות המחלה, לרוב היא תתקדם לבסוף ומקרים שבהם לא ניתן לבצע השתלת ריאה יסתיימו במותו של המטופל.

גילוי מוקדם של מחלות ריאה אינטרסטיציאליות

יעילות הטיפול המוקדם והשיפור בהישרדות מעלים את השאלה האם בדיקות סקר לגילוי מוקדם של מחלות ריאה אינטרסטיציאליות פיברוטיות יובילו להתחלת טיפול בשלבי מחלה מוקדמים ובכך לשיפור באיכות החיים ולהארכת חיי המטופלים.

לאחרונה נוצרה הזדמנות לבצע סקר כזה כחלק מהסקר לגילוי מוקדם של ממאירות ריאה. אוכלוסיית היעד לסקר זה (מעשנים ומעשנים בעבר מעל גיל 50) היא אוכלוסיה בסיכון לממאירות אך גם למחלות ריאה אינטרסטיציאליות. יעילותו של הסקר לממאירות ריאה כבר הוכחה במספר רב של מחקרים (14) אך האם סקר למחלות אינטרסטיציאליות באוכלוסיה זו יעיל אף הוא?

במחקר שפורסם לאחרונה בכתב העת *Thorax* דווח כי במסגרת סקר לממאירות ריאה שבו נכללו 1,853 נבדקים בבית החולים ROYAL BROMPTON בלונדון, התגלו ב-4.2% מהטופלים שינויים ריאתיים אינטרסטיציאלים. מטופלים אלה עברו

בירור נוסף של תפקודי נשימה, בדיקת רופא ריאות ודין רב תחומי (Multi-) MDD – disciplinary discussion) ולאחר הערכה נמצאו 28 מטופלים - 1.5% מכלל הנבדקים בסקר - עם מחלת ריאות אינטרסטיציאלית המצריכה טיפול.

מעניין לציין כי שיעור המטופלים שאובחנו עם ILD היה דומה לשיעור המטופלים שבהם התגלתה ממאירות (15%). כמו כן, כמה מהמטופלים אובחנו עם ILA ולכן לא נזקקו לטיפול, אך מתוך אלה כ-20%-60% יפתחו מחלה קלינית בהמשך ולכן שיעור הגילוי צפוי להיות גבוה יותר מ-1.5%.

בתהליך האבחנה של מחלות הריאה האינטרסטיציאליות קיימים עיכובים רבים ובמקרה של IPF מרבית המטופלים ימותו או יזדקקו להשתלת ריאה בתוך 2-3 שנים מהאבחנה, פרוגנוזה הדומה לזו של ממאירות ריאה. שילוב סקר למחלות אינטרסטיציאליות בתוך הסקר לממאירות ריאה אינו מצריך משאבים נוספים מלבד מנגנון הפניה יעיל, שכן שינויים אינטרסטיציאלים ב-CT קלים לזיהוי וכל בדיקה עוברת פיענוח רשמי על ידי רדיולוג מומחה.

מה המצב בישראל?

בישראל הסקר לגילוי מוקדם של סרטן ריאה טרם נכנס למסגרת סל הבריאות אך בימים אלה מבוצע פיילוט בראשות משרד הבריאות להערכת יעילות הסקר בישראל. סביר כי תוצאות הסקר יהיו דומות לאלו שנראו במדינות אחרות בעולם וידגימו יעילות בגילוי מוקדם וירידה בשיעורי התמותה.

עד כניסת הסקר לסל הבריאות מופעלים סקרים רבים במספר בתי חולים ומכוני דימות בארץ. ניתן כבר עכשיו לשלב הנחיות כי בכל מקרה שבו מתגלים שינויים אינטרסטיציאלים, יש להפנות למרפאה ייעודית למחלות ריאה אינטרסטיציאליות להמשך בירור ובכך לאפשר זיהוי וטיפול מוקדם.

בשנים הקרובות צפוי אישורן של מספר תרופות נוספות לפיברוזיס ריאתי, מה שמגדיל אפילו יותר את הצורך לאבחן את המטופלים בשלב מוקדם.

לסיכום, הסקר לגילוי סרטן ריאה מאפשר זיהוי מוקדם של מחלות ריאה אינטרסטיציאליות. היות שכיום יש טיפול יעיל אשר מאט את התקדמות המחלה ואף מאריך את הישרדות החולים, כדאי ליצור מנגנון הפניה מסודר למרפאת ריאות בכל מקרה שבו מתגלים שינויים אינטרסטיציאלים במסגרת הסקר לממאירות ריאה ובכך לסייע לחולים לקבל טיפול בשלב מוקדם.

ספרות:

1. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med. 2018 Aug 23;379(8):797–8.
2. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. N Engl J Med. 2020 Sep 3;383(10):958–68.

3. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014 May 29;370(22):2083–92.
4. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014 May 29;370(22):2071–82.
5. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019 Oct 31;381(18):1718–27.
6. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 May 1;205(9):e18–47.
7. Cottin V, Hirani NA, Hotchkin DL, Nambiar AM, Ogura T, Otaola M, et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *European Respiratory Review* [Internet]. 2018 Dec 31 [cited 2021 Jun

11];27(150). Available from:

<https://err.ersjournals.com/content/27/150/180076>

8. Wijsenbeek M, Kreuter M, Olson A, Fischer A, Bendstrup E, Wells CD, et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Current Medical Research and Opinion*. 2019 Nov 2;35(11):2015–24.

9. Hatabu H, Hunninghake GM, Richeldi L, Brown KK, Wells AU, Remy-Jardin M, et al. Interstitial lung abnormalities detected incidentally on CT: a Position Paper from the Fleischner Society. *Lancet Respir Med*. 2020 Jul;8(7):726–37.

10. Crestani B, Huggins JT, Kaye M, Costabel U, Glaspole I, Ogura T, et al. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON. *Lancet Respir Med*. 2019 Jan;7(1):60–8.

11. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019 Oct 31;381(18):1718–27.

12. He J, I G, C G, N G, Pm H, Y M, et al. Baseline characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis: analysis from the Australian Idiopathic Pulmonary Fibrosis Registry. The European respiratory journal [Internet]. 2017 Feb 23 [cited 2022 Oct 12];49(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28232409/>

13. Dempsey TM, Sangaralingham LR, Yao X, Sanghavi D, Shah ND, Limper AH. Clinical Effectiveness of Antifibrotic Medications for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2019 Jul 15;200(2):168–74.

14. Bonney A, Malouf R, Marchal C, Manners D, Fong KM, Marshall HM, et al. Impact of low-dose computed tomography (LDCT) screening on lung cancer-related mortality. Cochrane Database Syst Rev. 2022 Aug 3;8:CD013829.

15. Hewitt RJ, Bartlett EC, Ganatra R, Butt H, Kouranos V, Chua F, et al. Lung cancer screening provides an opportunity for early diagnosis and treatment of interstitial lung disease. Thorax. 2022 Aug 8;Thoraxjnl-2022-219068.

SC-IL-01103 תוכן הכתבה מומן על ידי חברת בורינגר אינגלהיים ישראל

טען כתבות נוספות