

השינוי בפרדיגמה הטיפולית בחולי מלנומה והשפעתה על ניהול הטיפול הסיעודי

יעל שטיינברג-סילמן

מונחי מטרה (targeted therapy). הרחבת האפשרויות הטיפוליות, מציבה בפני האחות האונקולוגית אתגרים המחייבים הבנה יסודית של מנגנוני הפעולה ושל הצרכים הייחודיים של המטופלים, בגישות חדשניות אלו. במאמר יפורטו סוגי הטיפולים, תופעות הלוואי הייחודיות לטיפולים השונים וניהול הטיפול הסיעודי בחולים אלו.

מלנומה של העור הינה הגורם העיקרי לתמותה מתוך קבוצת גידולי העור הממאירים, ושכיחותה נמצאת בעליה מתמדת בישראל ובעולם. פריצות הדרך בהבנת תהליכים הגורמים להתפתחות מלנומה, הובילו לפיתוח תרופות חדשות וגרמו, לראשונה, להארכת תוחלת החיים בקבוצת חולים זו. הגישות הטיפוליות המובילות כיום כוללות טיפולים אימונותרפיים (check point inhibitors) וטיפולים

בישראל, כמו בעולם, שכיחות המלנומה נמצאת בעלייה וכעת ממוקמת המלנומה במקום השביעי בשכיחותה, מבין האבחנות האונקולוגיות בישראל. הצפי למקרי תחלואה חדשים לשנת 2015 עומד על 1146 חולים חדשים (כולל מלנומה שאינה גרורתית) ושיעור התמותה מהמחלה צפוי לעמוד על כ- 240 מקרים (Globocan, 2012).

עד שנת 2011, טרם אישורן של מספר תרופות פורצות דרך לטיפול במלנומה גרורתית, האפשרויות הטיפוליות בחולים אלו היו מוגבלות וללא השפעה על תוחלת החיים של החולים במחלה זו.

בשנת 1976 אישר ה-FDA כימותרפיה בשם Dacarbazine לטיפול במלנומה גרורתית. הטיפול אושר על סמך שיעורי תגובה של כ-10%, ללא השפעה על תוחלת החיים. גם שיעורי התגובה הנמוכים אשר נצפו היו קצרי טווח (כחודשיים). כ-20 שנה מאוחר יותר, בשנת 1998 אושרה התרופה Interleukin 2 לטיפול במלנומה גרורתית, שהינה תרופה מתחום האימונותרפיה. שיעורי התגובה לטיפול זה עמדו על כ-15%, ללא השפעה על תוחלת החיים ועם פרופיל רעילות גבוה. יש לציין שבכ-6% מהמטופלים

מבוא

מלנומה של העור היא מחלת הסרטן השמינית בשכיחותה, מבין הגידולים הסולידיים בארצות-הברית, ושיעור היארעותה נמצא בעלייה מתמדת בעשורים האחרונים. חלקה של המלנומה מקרב גידולי העור עומד על כ-5% בלבד, והיא מהווה את הגורם העיקרי לתמותה בקבוצת גידולי העור הממאירים (skin cancer foundation, 2015). מלנומה ניתנת לריפוי מלא, כאשר היא מאובחנת בשלב מוקדם ובתנאי שניתן להסירה בשלמות בצורה כירורגית. במידה והמלנומה התפשטה לאיברים מרוחקים, סיכויי הריפוי יורדים משמעותית ואחוזי התמותה עולים משמעותית. השרידות החציונית של חולי מלנומה גרורתית באופן היסטורי נעה בין שישה לתשעה חודשים, נתון המעיד על הביולוגיה האגרסיבית של המחלה (Gogas, Polyzos & Kirkwood, 2013).

יעל שטיינברג-סילמן, RN, MPH, אחות מתאמת, מכון אלה למלבאום למלנומה, מרכז רפואי שיבא, תל השומר.

Yael.Steinberg@sheba.health.gov.il

המתבססים על שפעול תאי T דרך חסימת קולטנים מעכבים:

נוגדנים כנגד CTLA-4

IPILIMUMAB (YERVOY), נוגדן כנגד CTLA-4 אושר ב-FDA בשנת 2011 על בסיס תוצאות שני מחקרים גדולים, שהראו שיפור משמעותי בשרידות (overall survival) בקרב חולים שטופלו ב-IPILIMUMAB, לעומת אלו שקיבלו Dacarbazine או חיסון כקבוצת ביקורת. מחקרים קליניים מראים תוצאות מעודדות גם לגבי יעילות התרופה על גידולי ריאה מסוג Johnson, Rieth NSCLC (Horn & 2014). שיעורי התגובה לטיפול הינם כ-25%. נמצא שמקרב החולים אשר הגיבו תגובה חלקית או מלאה לטיפול, משך התגובה לטיפול יכול להגיע לעשר שנים ויותר (Schadendorf et al., 2015).

חסימת ה-CTLA4 גורמת לשפעול של לימפוציטים. עירור זה יכול לגרום לתופעות לוואי ממקור אוטואימוני. למרות שעל פי רוב הסבילות לטיפול טובה, פרופיל הרעילות האוטואימונית רחב מאד ומופיע בכ-60% מהחולים המקבלים את הטיפול. ישנה קורלציה טובה בין רעילות אוטואימונית לתגובה טובה לטיפול (Rubin, 2013). הרעילות האוטואימונית המאפיינת טיפול זה, באה לידי ביטוי בעיקר באזורים שמראש מכילים נוכחות רבה יותר של תאי T, כגון מערכת העיכול. תופעות הלוואי הצפויות הן שלשול וקוליטיס, המופיעים בדרך כלל כשישה שבועות לאחר תחילת הטיפול, ומחייבים דחיייה או הפסקת הטיפול ומתן טיפול סטרואידלי במינון גבוה. במקרים חמורים של שלשול יוסף טיפול אימונוסופרסיבי Infliximab, כדי להפסיק את השלשולים שעלולים לסכן את חיי המטופל. תופעת לוואי נוספת היא פריחה וגרד בעור, שיופיעו בדרך כלל לאחר כשלושה שבועות מתחילת הטיפול. יש לציין, שברוב המקרים ההתבטאות היא של דרמטיטיס קלה המצריכה טיפול סימפטומטי, במיעוט המקרים יופיעו תופעות עוריות קשות. תופעות לוואי הקשורות לבלוטות אנדוקריניות (תירוואידיטיס והיפותרואידיזם) מופיעות כ-9 שבועות לאחר תחילת הטיפול ואף לאחר סיומו. תופעות לוואי אלו אינן הפיכות ומחייבות טיפול הורמונלי חלופי עבור חולים אלו (Weber, Kahler & Huschild, 2012).

תופעות לוואי נוספות ששכיחותן פחותה הינן הפטיטיס, דלקת הענבייה של תכולת העין (uveitis) ונפריטיס. מרבית תופעות הלוואי מוגדרות כקלות עד בינוניות אך תופעות הלוואי החמורות יותר מחייבות טיפול בסטרואידים, ולמעשה, אסטרטגיית הטיפול זהה לטיפול במחלות אוטואימוניות שונות (Ledzema, 2008).

המינון המאושר של IPILIMUMAB הוא 3 מ"ג לק"ג בעירוי תוך ורידי למשך שעה וחצי, כל 3 שבועות, לארבעה

הביא הטיפול לנסיגה מוחלטת של המחלה (Complete Remission) ולריפוי מלא. פריצות דרך בהבנת התהליכים המולקולריים והאימונולוגיים הגורמים להתפתחות המלנומה, הובילו לפיתוח טיפולים חדשים ויעילים ולראשונה בהיסטוריה המאבק במלנומה גרורתית - לשיפור בהישרדות הכוללת של חולים אלו (Gogas et al., 2013).

הגישות המובילות כיום לטיפול במחלה מתבססות על שתי מערכות מרכזיות: אימונתרפיה וטיפול מונחה מטרחה.

אימונתרפיה (CHECK POINT INHIBITORS)

אימונתרפיה על צורותיה השונות, משמשת שנים רבות לטיפול במלנומה. בעוד שטכנולוגיית החיסונים (vaccine) כשלה בהוכחת יעילות בטיפול במלנומה, הן בחולים גרורתיים והן כטיפול מונע, טיפול ב- high dose Interleukin 2 הצליח להדגים ריפוי מלא ונסיגה שלמה של המחלה בחלק מהחולים, אך התבטא בפרופיל רעילות גבוה (Menzies & Long, 2013) ובהתאמה רק לחלק קטן מאוכלוסיית חולי מלנומה גרורתית.

באופן טבעי בגוף האדם (בין אם מדובר בתא גידולי, זיהום ויראלי או מחלה אוטואימונית, לדוגמה) הפעלת מערכת החיסון התאית מתחילה בהצגת חלבונים תוך תאיים, המוצגים על פני תאי ה-Antigen presenting cells (APC) ומזוהים על-ידי תאי T. על גבי תא ה-T קיימים קולטנים מעוררים ומדכאים, המוגדרים כ-check point control. לאחר שפעול הלימפוציט, מוצגים על פני ה-APC קולטנים מעוררים, הנקשרים לאלו על פני הלימפוציט וגורמים להגברת התהליך האימוני. על מנת למנוע פעילות אוטואימונית נרחבת, ישנן מספר דרכים לגרום לאינאקטיבציה (השבתת הפעילות) של תא ה-T המשופעל, אחד המנגנונים כולל ביטוי רצפטור על גבי תא הלימפוציט המשופעל הנקרא CTLA-4, רצפטור זה נקשר באפיניות (זיקה) גבוהה ל-APC ובכך בולם את המשך תהליך האקטיבציה (שפעול) של תא החיסון.

דרך נוספת לבלימת שפעולם של תאי T קשורה לרצפטור PD-1, שנמצא על פני התא. רצפטור זה נקשר ל-PDL1 שנמצא על גבי התא הממאיר. קישור זה גורם גם הוא לאינאקטיבציה של תא ה-T.

CTLA-4 חשוב בשלב המוקדם של יצירת תגובה חיסונית ונקשר ל-APC, בעוד PD-1 חשוב בשלב מאוחר יותר בתהליך התגובה החיסונית, משום שהאינטראקציה נעשית עם הרקמה הפריפרית. הבנת תהליכים אלו הובילה לביסוס ההנחה, שדיכוי או חסימת CTLA-4 או PD-1 יכולים להוביל לתגובה חיסונית אל מול התא הסרטני (Menzies & Long, 2013).

ישנם כיום שני טיפולים מתחום האימונתרפיה,

לטיפול בחולי מלנומה לאחר כישלון ב- IPILIMUMAB ובמעכבי BRAF (בחולים הנושאים את המוטציה בחלבון זה), במינון של 2 מ"ג לק"ג. האישור ניתן במסלול מהיר של תרופות פורצות דרך, ועל סמך נתונים שהתקבלו ממחקר פאזה I בו ניתנה התרופה בשני מינונים שונים, 10 מ"ג/ק"ג ו-2 מ"ג/ק"ג. לפי תוצאות מחקר זה שיעור התגובה לטיפול עמד על 26%. לא נמצאה עליונות מובהקת למינון אחד על פני מינון אחר. השרידות החציונית לאחר שנת מעקב עמדה על 58%. יעילות הטיפול ניתנת להערכה לאחר 3 חודשים מתחילתו, אך יתכנו תגובות מאוחרות, לעיתים גם לאחר 6 חודשי טיפול. פרופיל תופעות הלוואי דומה מאד לתופעות הלוואי המיוחסות לטיפול ב-IPILIMUMAB, אך חומרתן נמוכה יותר (רק 12% מתופעות הלוואי הוגדרו כתופעות לוואי חמורות). עייפות הייתה תופעות הלוואי החמורה היחידה שהופיעה ביותר ממטופל אחד. תופעות הלוואי השכיחות ביותר היו עייפות, גרד ופריחה. אך כאמור, בדרגת רעילות נמוכה שמצריכה מעקב ואינה פוגעת בהמשך הטיפול. שיעור התגובה בטיפול ב-Pembrolizumab גבוה יותר (82%), לעומת שיעור התגובה בטיפול ב-IPILIMUMAB (Schadendorf et al., 2015).

מספר חודשים לאחר מכן, אישר ה-FDA את Nivolumab של חברת BMS על בסיס תוצאות דומות ופרופיל רעילות זהה. הטיפול ניתן בעירוי תוך ורידי, למשך 30 דקות במינון 2mg/kg כל שלושה שבועות (pembrolizumab); ולמשך 60 דקות במינון 3mg/kg כל שבועיים (nivolumab).

טיפול מונחה מטרה [TARGETED THERAPY]

אחת מפריצות הדרך החשובות ביותר באונקולוגיה בשנים האחרונות, נבעה מההבנה המעמיקה של מסלולי התשדורת התוך תאיים והמוטציות המופיעות בהן, כגורמים להתפתחות מלנומה. פריצת דרך זו, הובילה לפיתוח תרופות המדכאות אנזימים ומסלולי תשדורת תאיים מרכזיים בהתפתחות המחלה (Rubin, 2013).

BRAF Inhibitors

חלבון ה-BRAF הוא חלק ממסלול תשדורת בשם RAS/MAPK. מסלול זה משמעותי במספר תפקודים תאיים הכוללים פרוליפרציה תאית, מוות תאי, מיגרציה של תא. באופן טבעי, חלבון ה-BRAF משופעל ומדוכא כתגובה לסיגנלים הקשורים להתפתחות התא וגדילתו, אך כאשר ישנה מוטציה, החלבון נמצא במצב משופעל באופן תמידי, וכך נוצרת גדילה לא מבוקרת של תא המלנומה. בכ- 50% ממקרי מהמלנומה העורית תמצא מוטציה ב- BRAF, כאשר לרוב מדובר בהחלפת חומצת אמינו גלוטמית במקום חומצת אמינו ואלין בעמדה מספר 600 (BRAFV600E). מוטציה זו קשורה בגיל צעיר יותר, גידול

מחזורי טיפול. אם אין מניעה קלינית או מעבדתית, יינתנו כל ארבעת הטיפולים גם אם נראית החמרה בנגעים שניתן לראותם (Bryce & Passoni, 2013). חשוב לציין, מכיוון שהפעילות של קבוצות טיפול אלו גורמות לתגובה חיסונית ייחודית אל מול הגידול, התגובה הקלינית לטיפולים מקבוצה זו שונה מזו הנראית בטיפול כימותרפי, ויכולה להופיע לאחר הגדלה ראשונית בעומס המחלה, או לאחר הופעה של נגעים חדשים ורק לאחר מכן תגובה שתתבטא בנסיגת המחלה (Gogas et al., 2013), ולכן מומלץ לבצע הערכה הדמייתית ראשונה להערכת יעילות הטיפול, כשבועיים לאחר סיום הטיפול הרביעי. טיפול בתופעות לוואי אוטואימוניות מצריך לעיתים דחייה של מנת טיפול, או הפסקה מוחלטת של הטיפול. במידת הצורך, יש לתת טיפול בסטרואידים במינון גבוה, ואף לשקול הוספת טיפול אימונוסופרסיבי נוסף (אנטי TNF). רצוי להימנע משימוש בסטרואידים לפני תחילת הטיפול ב-IPILIMUMAB, בגלל הפגיעה הפוטנציאלית ביעילות הטיפול. עם זאת, ניתן להשתמש בסטרואידים או בתכשירים אימונוסופרסיביים לאחר תחילת הטיפול, כדי לטפל ברעילות אוטואימונית ללא השפעה על יעילות הטיפול (Bryce & Passoni, 2013).

נוגדנים כנגד PD-1

NIVOLUMAB (Opdivo, BMS) PEMBROLIZUMAB (Keytruda, Merck)

בדומה ל-CTLA 4, קולטן PD-1 (Programmed death) על גבי הלימפוציטים מתבטא על גבי תא ה-T-1 בלם לתהליך האימוני. קולטן PD-1 נקשר לליגנדים על פני תאי המלנומה PD1-L2 ו- PD1-L1. אינטראקציה זו מדכאת את פעילות תא ה-T ובכך מצליחים תאי המלנומה לחמוק ממערכת החיסון (Rubin, 2013). עוד נמצא שביטוי ליגנד PDL1 עולה עם התקדמות המחלה. ביטוי PDL1 נמצא בגידולים סולידיים אחרים כגון NSCLC, Renal cell carcinoma, סרטן הוושט ו-oral squamous cell carcinoma (Freeman-Keller & Weber, 2014). לאחרונה נמצא, שגם על גבי תאי Reed-Sternberg הנמצאים במחלת לימפומה מסוג הודג'קין, יש ביטוי יתר של ליגנד PDL1. מחקרים קליניים הבודקים את יעילות חוסמי PD-1 על שאתות אלו ואחרות, הראו תוצאות שיעורי תגובה גבוהים לטיפול ורעילות נמוכה מאד (Ansell et al., 2015; Godwin, Zilberman, Plimack & Geynisman, 2014; Johnson et al., 2014). קבוצת תרופות זו מסתמנת כיותר פעילה ופחות רעילה מ-IPILIMUMAB, יתכן עקב פעילות גידולית ספציפית יותר (Freeman-Keller & Weber, 2014). בספטמבר 2014, אישר ה-FDA את Pembrolizumab

MEK Inhibitors

MEK נמצא בהמשך שרשרת הסיגנלים, בהמשכו של BRAF. שכיחות המוטציה בו נמוכה יותר אבל מכיוון שה-MEK משופעל על-ידי BRAF ומשפעל את המשך מסלול ה-MAPK, פותחו גם מדכאי MEK. מעכב ה-MEK **Trametinib** אושר בשנת 2013 על-ידי ה-FDA, אך לא נכלל בסל התרופות הישראלי.

שילוב טיפולי של מעכבי BRAF ומעכבי MEK הוכח כמפחית תופעות לוואי ומאריך את ה-progression free survival. מחקר שפורסם לאחרונה, בדק את יעילות הטיפול המשולב של חסימת BRAF ו-MEK לעומת חסימת BRAF בלבד. נמצא שמשך הזמן עד חזרת המחלה עמד על 9.3 חודשים בזרוע הטיפול המשולב, לעומת 8.8 חודשים במטופלי BRAF inhibitors לבד, שיעורי התגובה עמדו על 67% לעומת 51% בהתאמה. תופעות הלוואי היו דומות, אך בזרוע הטיפול המשולב נצפו פחות תופעות לוואי עוריות, אך יותר מקרים של חום גבוה (Long et al., 2014).

העשייה הסיעודית

עם התרחבות האפשרויות הטיפוליות בחולי המלנומה הגרורתית, מתרבה הצורך בניהול תופעות הלוואי, מתן הסבר והדרכה, פליאציה ותמיכה פסיכוסוציאלית, המצריכים ידע נרחב ומיומנויות קליניות. מרגע אבחון המחלה יכולה האחות להעריך את מידת הבנתו של המטופל אודות המחלה, הרציונל במתן טיפול מסוים על פני טיפול אחר וניהול נכון של תופעות הלוואי. החשיבות במתן מידע מקיף מקל, הן על הבנת התהליך הטיפולי והן על ההתמודדות עם המחלה. יצירת ציפיות ריאליות מהטיפול משפרת את ההיענות לטיפול ותורמת לתחושת ביטחון מצידו של החולה (Passalacqua et al., 2012). בחולים המקבלים מידע מספק, ניכר שיפור בתחושת השליטה על המחלה, המתבטאת בהתמודדות טובה יותר ובירידה ברמת החרדה.

הבנת המנגנון של תרופות מקבוצת מדכאי BRAF והסיבה להתפתחות העמידות לטיפול ולהישנות המחלה, הכרחית עבור האחות על מנת שתוכל להדריך בצורה נכונה את המטופל, ולסייע לו לתאם ציפיות מהטיפול (Digiulio, 2012). כמו כן, פרופיל תופעות הלוואי של חוסמי BRAF מעמיד מספר אתגרים עבור האחות המטפלת, אך מרבית תופעות הלוואי הקשורות לטיפול ניתנות למניעה או שניתן לנהלן באמצעות הדרכה טובה ומקיפה לפני הטיפול, תמיכה פסיכולוגית וטיפול סימפטומטי נכון (Edmonds et al., 2012).

מרבית החולים סובלים מתופעות לוואי בדרגת רעילות נמוכה בלבד. רעילות שכיחה כוללת ארתרלגיה, פריחה,

ראשוני באזור פלג הגוף העליון ולא בהכרח בשל חשיפה מוגברת לשמש (Menzies & Long, 2013). תפקיד מעכבי BRAF הוא לדכא את פעילות חלבון BRAF המוטנטי. תרופות אלו נמצאו יעילות במחקרים רנדומליים מתקדמים (פאזה III) בטיפול בחולי מלנומה גרורתית, עם השפעה דרמטית על שיעורי התגובה, זמן הישרדות חצינית ללא התקדמות המחלה (Progression Free Survival) והארכת ההישרדות בחולים עם מוטציה ב-BRAF.

טיפול במעכבי BRAF ניתן פומית עד התקדמות המחלה, וקשור לעיתים קרובות לתגובה מהירה ולנסיגה דרמטית של המחלה בחולים עם עומס מחלה גבוה. התגובה אף מתבטאת בשיפור משמעותי בתפקוד (performance status). עם זאת, למרות התגובות המצוינות והנסיגה המשמעותית של המלנומה, התגובות המרשימות אינן ממושכות בדרך כלל. המלנומה מפתחת עמידות לטיפול לאחר זמן חציני של כ-6-7 חודשים בלבד (Rubin, 2013).

VEMURAFENIB (ZELBORAF)

VEMURAFENIB היתה התרופה הראשונה מקרב קבוצת תרופות זו. התרופה אושרה ב-FDA בשנת 2011, לטיפול בחולים עם מוטציה בחלבון BRAF. בניסוי פאזה III בו הושווה טיפול ב-VEMURAFENIB מול DACARBAZINE כקו טיפולי ראשון בחולים עם מלנומה גרורתית. נמצא שיפור משמעותי בשיעורי התגובה (כ-50% מהחולים שטופלו ב-VEMURAFENIB הגיבו לטיפול), overall survival וב-progression free survival (Chapman et al., 2011). הביקורת תופעות הלוואי השכיחות של הטיפול כוללות ארתרלגיה, עייפות, רעילות עורית המתבטאת ברגישות לאור (פוטוסנסיטיביות), גידולים עוריים (SCC, Actinic Keratosis), ופריחה.

DABRAFENIB

תרופה זו הדגימה תוצאות דומות לאלו של VEMURAFENIB אל מול הטיפול המקובל (Dacarbazine) עם פרופיל תופעות לוואי דומה (Long et al., 2014). עם זאת, שכיחות הפוטוסנסיטיביות בחולים המקבלים DABRAFENIB היתה נמוכה יותר, לעומת המטופלים ב-VEMURAFENIB, ואילו פירקסיה (עליית חום) הייתה תופעת לוואי שכיחה ברב החולים שטופלו ב-DABRAFENIB, בעוד בחולים שטופלו ב-VEMURAFENIB תופעת לוואי זו היתה נדירה הרבה יותר.

הנדרש להפעיל וליישם תגובה חיסונית. תגובה אנטי גידולית בעלת התבטאות קלינית מדידה, יכולה להתרחש תוך מספר שבועות או חודשים ויכולה להתרחש לאחר הופעת נגעים חדשים, עליה בנפח מחלה קיימת או דרך ירידה מתונה ואיטית בנפח המחלה (Bryce & Passoni, 2013). הרושם של החמרה במחלה, מיוחסת להסננה לימפוציטרית סביב הגרורות. ניתן לטעות ולהתרשם שמדובר בהתקדמות מחלה, אך בפועל מדובר בתגובה טובה ורצויה לטיפול ולכן חשוב להסביר למטופל, שיתכן ויחוש הגדלה של הנגעים במהלך הטיפול, אך לעיתים מדובר דווקא בהוכחה לכך שהתרופה עובדת ולא בהכרח בהתקדמות המחלה ובכך להפחית חרדה ולחץ. חשוב לציין בפני המטופל, לא לצפות לתגובה מהירה בגלל אופן פעולת התרופה - דרך עקיפה לפגיעה בגדול דרך מערכת החיסון בניגוד לכימותרפיה שעובדת באופן ישיר על תא הגידול. חשוב לציין שמשך התגובה לטיפולים האימונותרפיים הוא ארוך, בדרך כלל חודשים ואף שנים. יש להדריך את המטופל להיות ערני לאירועי שלשול, עליה בפעילות מעיים, כאב או רגישות באזור הבטן, דם או ריר בצואה, פריחה עורית או גרד, חולשת שרירים, הרדמות או עקצוץ בכפות הידיים או הרגליים, כאבי ראש, אודם בעיניים ובעיות ראייה. יש להדריך את המטופל לא לטפל בעצמו לפני שמתיעץ עם אנשי הצוות המטפל. חשוב לציין, שמכיוון שמדובר בנוגדן מסוג fully human, הסיכוי לפתח תגובה אנפילקטית אפסי.

סיכום

פריצות הדרך המבורכות בהבנת הגורמים להתפתחות מלנומה בשנים האחרונות, הובילו לפיתוח תרופות חדשות לחולים במלנומה גרורתית ולשינוי הפרדיגמה הטיפולית בחולים אלו. שינוי זה מעמיד את האחות האונקולוגית מול אתגרים חדשים, המחייבים הבנה יסודית של מנגנוני הפעולה של תרופות אלו ותופעות הלוואי הצפויות מהטיפולים השונים. הבנת המנגנונים, אופן מתן הטיפולים וייחודיות תופעות הלוואי שלהם, תספק לאחות את הכלים להדרכה נכונה ומדויקת של החולה, יצירת ציפיות ריאליות והפחתת מתח. הבנה מעמיקה של האחות תסייע בידה לזהות תופעות לוואי עם הופעתן, להבין את הרציונל לסוג הטיפול המוצע, ולנהל את הטיפול הסייעדי בחולה המלנומה הגרורתית בצורה הטובה, הבטוחה והאיכותית ביותר.

יש לציין שהטכנולוגיות הטיפוליות שהוזכרו לעיל, רלוונטיות גם בממאיריות אחרות ולא במלנומה גרורתית בלבד, ולכן ישנה חשיבות עליונה בהדרכה ובלמידה אופן פעולתן ותופעות הלוואי של תרופות אלו, המייצגות את הדור החדש בטיפול האונקולוגי.

עייפות, ורגישות לאור. תופעות הלוואי בדרגות רעילות גבוהות יותר, מחייבות ירידה במינון הטיפול או הפסקה זמנית עד חלוף הרעילות, או הפסקה מוחלטת של הטיפול (Rubin, 2013). לחוסמי BRAF יש פרופיל תופעות לוואי שנובע גם מהשפעה על מסלולי העברת סיגנליים תאיים אחרים, כדוגמת הופעת נגעים עוריים מסוג SCC, ולכן חשוב להדגיש את הצורך במעקב עורי (גם על אזורים שאינם חשופים לשמש). כמו כן, עקב הרגישות הקיצונית לשמש תחת השימוש במעכבי BRAF, יש להדריך את המטופל להימנע מחשיפה לשמש, בעיקר בשעות החמות ביותר ובשעות הפחות חמות לצאת מוגן לשמש על מנת להימנע מפגיעה עורית (Digiulio, 2012).

על רקע פוטנציאל התפתחות תופעות לוואי ייחודיות, מומלץ לבצע הערכת בסיס לכל המערכות העולות להיפגע בעת השימוש בחוסמי BRAF, ולתת למטופל את המידע על תופעות הלוואי האפשריות והסבירות שיפתח. יש לספק ערוץ תקשורת למטופל ולעודד דיווח בהקדם על מנת לטפל בתופעות הלוואי בשלבים המוקדמים, ובכך למנוע פגיעה באיכות חייו של המטופל. יש להרגיע את המטופל שהפסקת טיפול או ירידה במינון התרופה בעקבות תופעת לוואי, במידה ונדרשת, היא זמנית בדרך כלל, ולעיתים הכרחית כדי לפתור ולמזער את תופעת הלוואי (Edmonds et al., 2012).

קבוצת ה-check point blockade, קשורות לרעילות אוטואימונית. זיהוי מהיר של רעילות מתפתחת והתערבות מהירה תמנע הידרדרות קלינית אשר תחייב עיכוב או הפסקת טיפול, ולכן ההתערבות הסייעדית וניהול הטיפול בתופעות הלוואי בצורה נכונה היא הכרחית ביותר.

לאחות המטפלת בחולים המקבלים טיפולים אימונותרפיים, תפקיד חשוב בהסבר על מנגנון הפעולה של הטיפול והשוני בין הטיפול האימונותרפי לטיפולים אחרים. האחות צריכה לנטר ולתשאל את המטפל על התפתחות תופעות לוואי ולעזור למטופל להבין את החשיבות בדיווח על תופעות כאלו. יש להדריך את המטופל ליצירת קשר מיד עם הופעת סימפטומים. כישלון בזיהוי ובטיפול נכון בתופעות הלוואי בשלביה המוקדמים יכול במהרה להידרדר למצב חמור מאוד ואף מסכן חיים. למשל, שלשול דורש התייחסות מהירה ואין להמתין מספר ימים. לפני כל טיפול על המטופל לבצע בדיקות דם הכוללות תפקודי כבד ובלוטת התריס, על מנת לזהות רעילות כבדית או אנדוקרינית. חשוב לזכור שתופעות לוואי אוטואימוניות יכולות להופיע גם לאחר סיום הטיפול האימונוולוגי (כגון היפופיזיטיס או הפרעות אנדוקריניות אחרות) או להימשך זמן רב אף לאחר סיום הטיפול (שינויים ביציאות, כאבי בטן) (Ledzema, 2008).

הדינמיקה של הטיפול האימונותרפי משקפת את הזמן

- Johnson, D., Rioth, M., & Horn, L. (2014). Immune checkpoint inhibitors in NSCLC. *Current Treatment Options in Oncology*, 2014(15), 658-669.
- Ledzema, B. (2009). Ipilimumab for advanced Melanoma: A nursing perspective. *Oncology Nursing Forum*, 36(1), 97-104.
- Long, G., Stroyakovskiy, D., Hogas, H., Lavchenko, E., De Braud, F., Larkin, J., . . . Flaherty, K. (2014). Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *New England Journal of Medicine*, 371(20), 1877-1888.
- Menzies, A., & Long, G. (2013). Recent advances in melanoma systemic therapy. BRAF inhibitors, CTLA4 antibodies and beyond. *European Journal of Cancer*, 49(15), 3229-3241.
- Passalacqua, S., Di Rocco, Z., Di Pietro, C., Mozzetta, A., Tabolli, S., Scoppola, A., . . . Abeni, D. (2012). Information Needs of Patients With Melanoma: A nursing challenge. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 16(6), 625-632.
- Chapman P. B. et al. (2011). Improved survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E mutation. *New England Journal of Medicine*, 364, 2507-2516.
- Rubin, K. (2013). Management of primary cutaneous and metastatic Melanoma. *Seminars in Oncology Nursing*, 29(3), 195-205.
- Schadendorf, D., Hodi, F., Robert, C., Weber, J., Margolin, K., Hamid, O., . . . Wolchok, J. (2015, February 9). Pooled analysis of long-term survival data from Phase II and Phase III trials of Ipilimumab in unresectable or metastatic Melanoma. Retrieved February 14, 2015, from <http://jco.ascopubs.org/>
- Skin Cancer Foundation. (n.d.). Retrieved February 14, 2015, from <http://www.skincancer.org/skin-cancer-information/skin-cancer-facts#melanoma>
- Weber, J., Kahler, K., & Huschild, A. (2012). Management of immune-related adverse events and kinetics of response with Ipilimumab. *Journal of Clinical Oncology*, 30(21), 2691-2697.
- Ansell, S., Lesokhin, A., Borrello, I., Halwani, A., Scott, E., Gutierrez, M., . . . Armand, P. (2015). PD-1 blockade with Nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's Lymphoma. *The New England Journal of Medicine*, 372(4), 311-319.
- Bryce, J., & Passoni, C. (2013). Nursing management of patients with metastatic melanoma receiving Ipilimumab. *Oncology Nursing Forum*, 40(3), 215-218.
- Digiulio, S. (2012). Advanced Melanoma & BRAF Inhibitors-What Oncology Nurses Need to Know. *Oncology Times*, 34(14), 5-6. Retrieved January 4, 2015.
- Edmonds, K., Burton, J., Gittins, A., Hodgetts, J., McMorran, V., Morgans, C., . . . Smith, A. (2012). Managing the side effects of Vemurafenib therapy. *Cancer Nursing Practice*, 11(5), 14-21.
- FDA approves Opdivo for advanced melanoma. (2014, December 22). Retrieved February 1, 2015, from <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm427716.htm>
- Freeman-Keller, M., & Weber, J. (2014). Anti-programmed death receptor 1 immunotherapy in melanoma: Rationale, evidence and clinical potential. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 7(1), 12-21.
- Globocan (2012). Globocan estimated cancer incidence, mortality and prevalence. Retrieved February 14, 2015, from http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
- Godwin, J., Zibelman, M., Pilmack, E., & Geynisman, D. (2014). Immune checkpoint blockade as a novel immunotherapeutic strategy for renal cell carcinoma: A review of clinical trials. *Discovery Medicine*, 19(103). <http://www.discoverymedicine.com/James-L-Godwin/2014/12/immune-checkpoint-blockade-as-a-novel-immunotherapeutic-strategy-for-renal-cell-carcinoma-a-review-on-clinical-trials/>
- Gogas, H., Polizos, A., & Kirkwood, J. (2013). Immunotherapy for advanced melanoma: Fulfilling the promise. *Anti-Tumor Treatment*, 39(2013), 879-885.