

ממדף התרופות

חנה פרמן

(Medular Carcinoma) - עובר במשפחה, רמות יוד נמוכות (נדיר בישראל). סוגי סרטן התירואיד, שכיחות והפרוגנוזה (תרשים 1).

תסמינים של סרטן בלוטת התריס

סרטן בלוטת התריס לרוב מתפתח לאט ובהתחלה אינו גורם לתסמינים. הסימן הראשון השכיח ביותר הוא גוש קטן בצוואר, ללא כאבים. רוב הגושים בבלוטת התריס אינם סרטניים, ורק 1 מתוך 20 ביופסיות יוכחו כגידול סרטני.

התסמינים שעלולים להתפתח כוללים: צרידות או קושי בדבור, קושי בבליעה או בנשימה (כאשר הגידול לוחץ על הוושט או קנה הנשימה), כאב בגרון או בצוואר.

הבריור והאבחון כוללים: אולטרסאונד להערכת הגודל ומיקום הגידול, ביופסיה, מיפוי בלוטת התריס, ביצוע MRI, CT, בדיקות דם ובדיקות מולקולריות לאבחון מוטציות שהן בעלות חשיבות פרוגנוסטית להצלחת הטיפול.

אפשרויות הטיפול בסרטן בלוטת התריס כוללות: ניתוח, מתן יוד רדיואקטיבי, קרינה חיצונית ותרופות סיסטמיות, אותן ניתן לשלב בהתאם למצב החולה. ניתן לטפל בהצלחה רבה ברוב הסוגים של סרטן בלוטת התריס, ורוב המאובחנים עם סרטן בלוטת התריס נרפאים לאחר טיפול הולם (רובינשטוק, 2017).

הטיפול במחלה מתקדמת

בשנים האחרונות נכנסו לשימוש תרופות חדשות לטיפול במחלה מתקדמת, לרוב התרופות ניתנות לחולים עם גרורות מרוחקות שאינם מגיבים לטיפול בIOD רדיואקטיבי (רובינשטוק, 2017). תרופות אלו השייכות לקבוצת Tyrosine Kinase Inhibitors, הדגימו יעילות בעצירת המחלה ובמיעוט החולים אף הביאו לנסיגה של המחלה. מאחר ומשך השפעת התרופות הוא מוגבל, בין שנה לשנתיים, חולים רבים יתחילו בתרופה אחת ובהמשך יעברו לתרופה השנייה. הטיפול במעכבי טירוזין קינאז עלול לגרום לתופעות לוואי המשפיעות בצורה משמעותית על איכות החיים של המטופל, ולכן כשמדובר במחלה איטית ולא סימפטומטית ייתכן שהתחלת הטיפול תידחה כדי שלא לפגוע באיכות חיי המטופל. התרופה Nexavar (Sorafenib) הפגוע באיכות חיי המטופל.

LENVIMA 

שם מסחרי: LENVIMA®

מרכיב פעיל: LENVATINIB

ההתוויה והרישום בסל הבריאות

כתרופה בודדת - לטיפול במבוגרים עם סרטן מתקדם של בלוטת התריס, כאשר הטיפול בIOD רדיואקטיבי לא סייע בבלימת המחלה.

בשילוב עם אברולימוס (EVEROLIMUS) טבליה אחת 5 מ"ג ביום - לטיפול במבוגרים עם סרטן כליה מתקדם מסוג תאים בהירים ADVANCE CLEAR CELL RENAL CARCINOMA (RCC), כאשר טיפולים אחרים לא סייעו בעצירת המחלה.

רקע

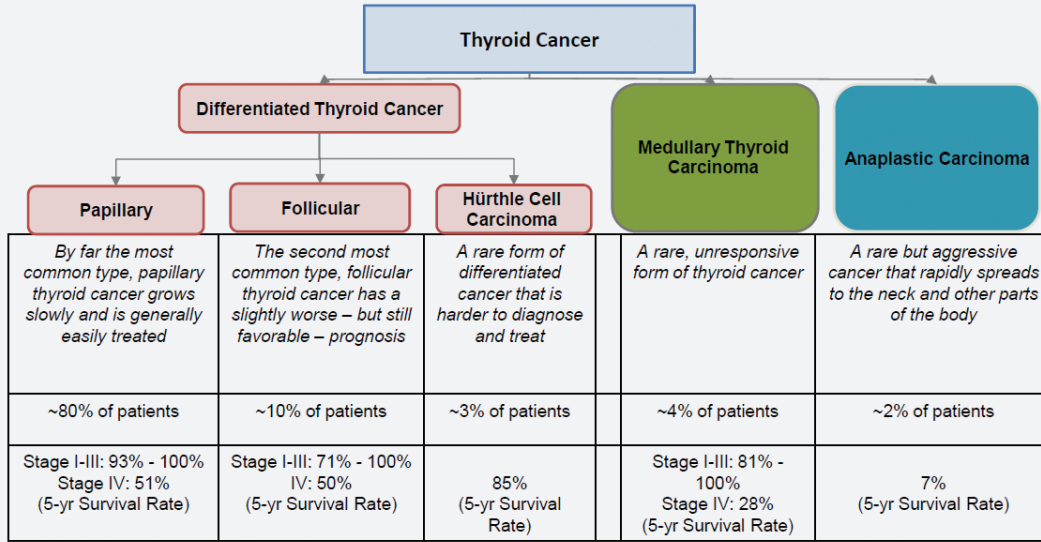
סרטן בלוטת התריס הוא הסרטן האנדוקריני השכיח ביותר בעולם כיום, וקצב אבחונו הוכפל במהלך 20 שנה האחרונות. במקביל לעלייה בהיארעות, חלו שינויים משמעותיים בטיפול בעקבות התקדמות בהבנת המחלה, עלייה בטיפול מותאם אישית וכניסת תרופות חדשות לשימוש.

בארה"ב מתגלים 48,000 מקרים חדשים בשנה ובישראל 500. קצב העלייה השנתית של גידולי תירואיד נאמד בכ- 3% לשנה.

סרטן בלוטת התריס מתפתח ללא כל סיבה נראית לעין, אך קיימים מספר גורמי סיכון היכולים להגדיל את הסיכון להתפתחות המחלה כמו: חשיפה לקרינה, זהוים סביבתי, השמנה, שינויים בתזונה, חשיפה לקרינה לצוואר בעבר, היסטוריה משפחתית - בעיקר בסרטן מדולרי 25%

חנה פרמן, RN, MA - אחות היחידה לגידולי ראש צוואר ומלנומה, מרכז דוידוף לטיפול בסרטן, מרכז רפואי רבין. Hanafe@cclit.org.il

Thyroid Cancer: Disease biology and Classification Cancer histopathology and disease stage determine thyroid cancer classification



התרשים באדיבות חברת נאופארם ישראל

מנטרלת אותם וחוסמת אותם, כמו כן חוסמת קולטנים חוץ תאיים נוספים: PDGFR, RET, FGFR. בפעולה זו נחסמת יכולתם של קולטנים אלה להעביר סיגנל תוך תאי באמצעות חלבוני טירוזין קינאז התוך תאיים, אשר מעורבים ביכולת שגשוג, התמיינות, אנגיוגנזה וחדירה לרקמות סמוכות. על ידי חסימת פעילותם התרופה יכולה להאט את קצב ההתרבות והצמיחה של התאים הסרטניים ולעזור במניעת אספקת הדם הנחוצה לתאי הסרטן.

ניהול הטיפול וניהול תופעות לוואי

ניהול הטיפול ואיזון תופעות הלוואי המורכבות בצורה אופטימלית, הכרחי וחינוני להצלחת הטיפול. יש לדאוג לנהלים וכללים ברורים להתערבות במניעה ובאיזון תופעות הלוואי מהטיפול, כמו: בעיות עוריות, עליית לחץ דם, בעיות במערכת העיכול, שינויים בלחץ הדם ותופעות לוואי מסכנות חיים כמו אירועים קרדיאליים. קיימת חשיבות רבה לניהול הטיפול מבחינת: התאמת מינונים לתחילת טיפול, הפסקות טיפול והפחתת מינונים בעת הצורך.

אופן מתן הטיפול לפי הנחיות קליניות (משרד הבריאות, עלון לצרכן, FDA, Lenvima 2016 Champiats et al. 2016; (2015

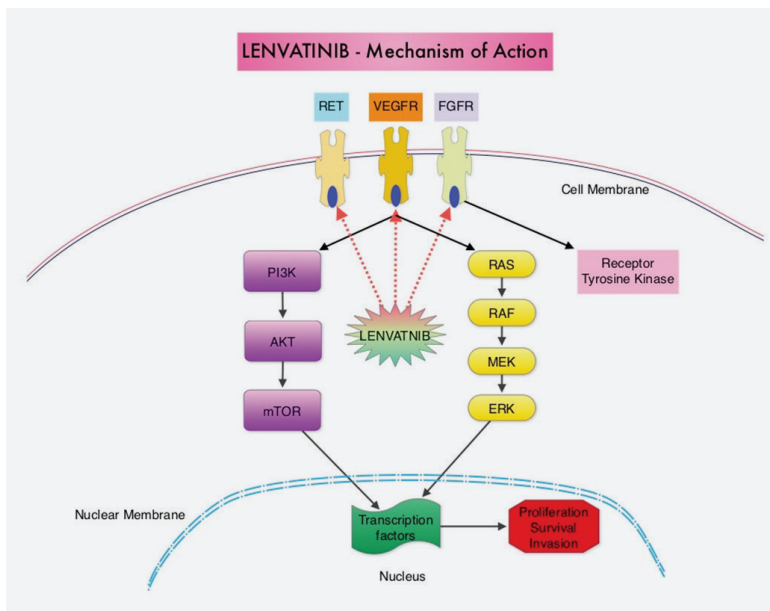
בשימוש לסרטן התירואיד משנת 2008. לתרופה זו יש לא מעט תופעות לוואי הכוללות: עייפות, מחלה דמוית שפעת, חום, כאבי מפרקים ושרירים, יובש בפה, צרידות, אובדן תיאבון, שלשול, נזירופתיה, דיכאון, אין אונות, אקנה, יובש בעור, ארועים קרדיאליים ואי ספיקת כליות. בעזרת טיפול תמיכתי הולם והדרכה להתמודדות עם תופעות הלוואי, ניתן לשמור על איכות החיים במקביל לעצירת המחלה (רובינשטוק, 2017).

כאשר מדובר במחלה אגרסיבית ותסמינית, היכולה להתייצג עם גרורות בריאות, בעצמות, בכבד ואף במוח, כאבים, קשיים בנשימה, בניידות, חולשה קשה, ירידה בתאבון ועוד, יהוו התסמינים התוויה חשובה בהחלטה על מתן טיפול במעכבי טירוזין קינאז למרות תופעות הלוואי.

מנגנון

מבין מעכבי טירוזין קינאז, טיפול הבחירה בסרטן התירואיד כיום הוא Lenvima. התרופה חוסמת את הפעילות של חלבונים שהם קולטני טירוזין קינאז, המעורבים בהתפתחות של כלי דם חדשים המספקים לתאים חמצן וחומרים מזינים, ומסייעים להם לגדול (תרשים 2). התרופה מעכבת את הסינתזה של VEGFR - vascular epidermal growth factor receptors של קולטנים חוץ תאיים,

תרשים 2: מנגנון הפעולה של Lenvima (www.oncoprescribe.com)



תרשים 3: תופעות לוואי המצריכות שינוי במינון Lenvima

Dose modifications

Recommended Dose Modifications for Persistent and Intolerable Grade 2 or Grade 3 Adverse Reactions or Grade 4 Laboratory Abnormalities^a

Adverse Reaction	Modification	Adjusted Dose ^b
First occurrence	Interrupt until resolved to grade 0/1 or baseline	20 mg (two 10-mg capsules) orally once daily
Second occurrence ^c	Interrupt until resolved to grade 0/1 or baseline	14 mg (one 10-mg capsule plus one 4 mg capsule) orally once daily
Third occurrence ^c	Interrupt until resolved to grade 0/1 or baseline	10 mg (one 10-mg capsule) orally once daily

התרשים באדיבות חברת נאופארם ישראל

טיפול (מעל 140/90). נדרש מעקב צמוד בקהילה על ידי רופא משפחה לאיזון הלחץ דם.

כישלון לבבי והארכת מרווח QT באק"ג - לפני התחלת הטיפול אומדן על ידי אקו לב ואק"ג. במהלך הטיפול נדרשת בדיקת אק"ג כל חודש ואקו לב כל חודשיים. במידה שמופיעה הפרעה בתפקוד הלבבי במהלך הטיפול בדרגה 3 - יש להפסיק טיפול.

ארועים תרומבוטיים עורקיים - הפסקת טיפול.

ארועי דימום - עצירת הטיפול מדרגה 3, והפסקת טיפול מדרגה 4. **רעילות כבדית** - מעקב תפקודי כבד לפני הטיפול ובמהלכו, כל שבועיים. במידה והרעילות בדרגה 3 יש להפסיק טיפול.

חלבון בשתן - מעקב חלבון בשתן לפני ובמהלך הטיפול, כל חודש. חלבון בשתן מעל 2 גרם או כל הפרעה כלייתית בבדיקות התפקוד הכלייתי מחייב הפסקה.

פגיעה וכישלון כלייתי - דרגה 3 ומעלה מחייבים הפסקה (קראטינין מעל 1.2).

בעיות במערכת העיכול - פרפורציה, התנקבות המעי או פיסטולה - מחייבים הפסקת טיפול. לעיתים ניתן לחזור לטיפול.

היפוקלצמיה (Hypocalcemia) - מעקב קלציום ואלקטרוליטים כל שבועיים ומתן קלציום בהתאם לצורך.

במקרה של הופעת **סינדרום PRES** (Posterior reversible) - (encephalopathy syndrome)

הפסקת הטיפול עד להחלמה מלאה.

שינוי ברמות פעילות התירואיד TSH - מעקב חודשי והתאמת הטיפול התרופתי בהתאם למצב המחלה. טרטוגניות - גורם לנזק ומוות לעוברים. יש להסביר על הרעילות ועל דרכי מניעה יעילים למניעת הריון (FDA, 2015).

לסיכום, הטיפול בלנבימה מצריך מעקב צמוד של הצוות הסייעודי והרפואי, לצורך שליטה בתסמינים וזיהוי מוקדם

התרופה מופיעה בקפסולות של 4 מ"ג ו-10 מ"ג כל אחת, והמינון המומלץ היומי הוא 24 מ"ג, במתן פומי פעם אחת ביום עם או בלי אוכל.

אזהרות והנחיות למניעת סיבוכים

שליטה בלחץ הדם - מדידת ל"ד לפני הטיפול ותוך כדי, כל יום. התערבות תרופתית לאיזון הלחץ דם, באם נדרשת. במקרה של יתר לחץ דם בדרגה 3 על פי ה-CTC יש להפסיק

Haddad, R. I., Schlumberger, M., Wirth, L. J., Sherman, E. J., Shah, M. H., Robinson, B., . . . Sherman, S. I. (2017). Incidence and timing of common adverse events in Lenvatinib – treated patients from the SELECT trial and their association with survival outcomes. *Endocrine*, 56(1), 121-128.

Champiat, S., Barreau, E., Lambotte, O., Belikhir, R., Berdelou, A., Carbonnel, F., . . . Durrbach. (2016). Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities – a collaborative position paper. *Annals of Oncology*, 27(4), 559-574.

Matsui, J., Funahashi, Y., Uenaka, T., Watanabe, T., Tsuruoka, A., & Asada, M. (2008). Multi-kinase inhibitor E7080 suppresses lymph node and lung metastases of human mammary breast tumor MDA-MB231 via inhibition of vascular endothelial growth factor-receptor (VEGF-R) 2 and VEGF R3 kinase. *Clinical Cancer Research*, 4(17), 5459-5465.

של תופעות לוואי חמורות. יש חשיבות ביצירת פלטפורמה של שיתוף פעולה ותקשורת יעילה בין הצוות למטופל. תקשורת וזיהוי מוקדם של תופעות לוואי יפחיתו רעילות ויגבירו יעילות (משרד הבריאות, 2016; 2017; Hadad et al., 2008). (Matsui et al., 2008).

ביבליוגרפיה

משרד הבריאות, אגף הרוקחות. (2016). LENVIMA עלון לצרכן לפי תקנות הרוקחים התשמ"ו. <https://www.old.health.gov.il/units/pharmacy/trufot/PerutSalTrufa.asp?RegNum=155%2037%2034530%2000>

רובינשטוק, א. (2017). אודות סרטן בלוטת התריס. מרכז מידע למחלות הסרטן ע"ש מאיר לייזר. מרכז דוידוף, מרכז רפואי רבין.

FDA (2015). Highlights of prescribing information for Lenvima: Safety and Effectivity. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206947s000lbl.pdf

