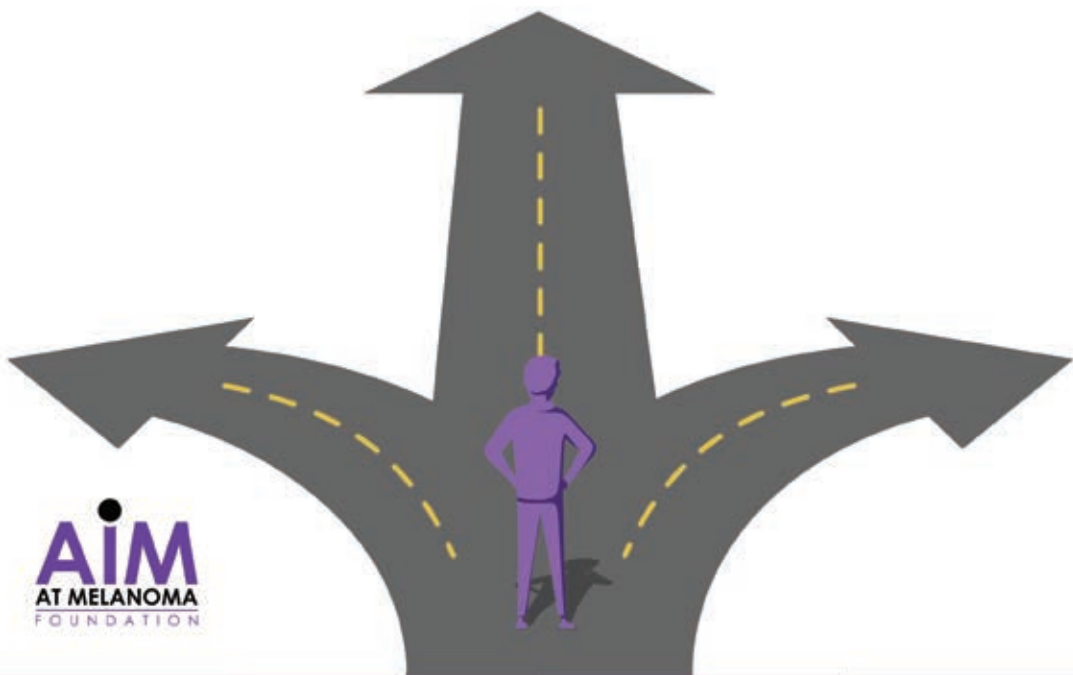


# אפשרויות טיפול במלנומה שלב III

קבלת ההחלטה הנכונה עבורך



**AIM**  
AT MELANOMA  
FOUNDATION

העמותה הישראלית לסרטן העור

הנגשת מידע ותמיכה לחולי מלנומה וסרטני עור אחרים



החברת נכתבה על ידי **AIM at Melanoma Foundation** – עמותה בינלאומית המתמקדת בהגדלת התמיכה במחקר המלנומה, קידום מניעה וחינוך בקרב הציבור הרחב ואנשי מקצוע בתחום הרפואה ומתן מקורות מלנומה מקיפים ונגישים לחולים, ניצולים ומטפלים.

תרגום ועריכה גרפית: **הוצאת הוד-עמי**  
עריכה לשונית: **יעל זהבי**

**הוצא בחסות חברת BMS**  
אין לחברת BMS השפעה על התכנים המובאים בחוברת זו.

**אין לראות במידע המובא בחוברת זו תחליף להתייעצות רפואית**

\* הטקסט כתוב בלשון זכר, אך מתייחס לנשים ולגברים כאחד.



## מבוא

יש להניח שאתה קורא מדריך זה משום שאובחנת עם מלנומה שלב III. התמודדות עם אבחנה של מלנומה יכולה להיות חוויה לא קלה. ייתכן שכבר עברת ניתוח להוצאה של הגידול. עדיין, כשמדובר במלנומה יש סיכון גבוה להישנות (לחזרה) של המחלה או להתפשטות שלה.

החדשות הטובות הן כי כיום זמינות עבורך אפשרויות רבות, כולל טיפולים שיכולים לעזור להפחית את הסיכון להישנות של המלנומה שלך. בנוסף למעקב פעיל ישנן תרופות ששימושן נבדק במטופלי מלנומה בשלב מתקדם יותר משלך, ולכן למדנו עליהן רבות. התרופות נבדקו במטופלים של מלנומה שלב III (שהוא השלב שלך) שעברו ניתוח להוצאה של מלנומה, ומחקרים הראו כי הטיפולים החדשים סייעו להפחית את הסיכון להישנות של המלנומה במטופלים אלו.

**סוג זה של טיפול נקרא טיפול מסייע (אדג'ובנט תרפי) מכיוון שהוא ניתן לאחר הטיפול הראשוני (ניתוח במקרה שלך) וזה טיפול (תרופה).**

מדריך זה נכתב כדי לתת לך מידע על המחלה שלך ועל האפשרויות שזמינות לך. בנוסף יסייע לך לשקול את האפשרויות יחד עם הצוות האונקולוגי המטפל בך ולקבל את ההחלטה הנכונה עבורך. להלן הנושאים הכלולים בו:

- 4..... הבנת הסיכון שלך.....
- מדוע מטופלים עם שלב III נמצאים בסיכון גבוה להישנות המחלה,
- 6..... ומדוע עליהם לשקול טיפול?.....
- 7..... אפשרויות טיפול במלנומה שלב III.....
- 7..... טיפול ממוקד-מטרה.....
- 8..... אימונתרפיה.....
- 9..... מעקב פעיל.....
- 10..... עד כמה התרופות האלו מועילות?.....
- 10..... טיפול ממוקד-מטרה.....
- 11..... אימונתרפיה.....
- 12..... נקודות לקבלת החלטה:.....
- 13..... תופעות לוואי של התרופות.....
- 13..... טיפול ממוקד-מטרה.....
- 15..... כיצד מתמודדים עם תופעות לוואי אלו?.....
- 15..... אימונתרפיה.....
- 18..... כיצד מתמודדים עם תופעות לוואי אלו?.....
- 18..... נקודות חשובות לקבלת החלטה:.....
- 19..... שיקולים אחרים.....
- 19..... אופן ומשך קבלת התרופה.....
- 20..... פוריות/תכנון משפחה.....
- 22..... מקורות מידע.....
- 22..... קריאה מעמיקה של ספרות מדעית.....



## הבנת הסיכון שלך

שלב המלנומה שלך משפיע על המהלך הצפוי של המחלה שלך. בכלל, ניתן לחלק את שלבי המלנומה לארבע קבוצות:

**שלב 0** – מלנומה שטחית שלא חדרה לתוך העור (אין סיטו).

**שלב I ו-II** – מלנומות המוגבלות לעור. מלנומות אלו שונות בעובי שלהן. הן שונות גם אם יש (או אין) בעור שמכסה אותן **כיבים (פצעים)**. מלנומות עבות יותר ומלנומות עם כיבים הן עם סיכון גבוה יותר להישנות.

**שלב III** – מלנומה שהתפשטה מהמוקד המקורי לאחת או יותר **מבלוטות הלימפה** הקרובות או בין עור/רקמה קרובים. שלב III של מלנומה מתחלק לארבע קבוצות – A, B, C ו-D, לפי עומק חדירת המלנומה הראשונית וכמות בלוטות הלימפה הנגועות.

**שלב IV** – מלנומה שהתפשטה לאזורים רחוקים יותר מבלוטות הלימפה האזוריות כגון לריאות, לכבד או למוח.

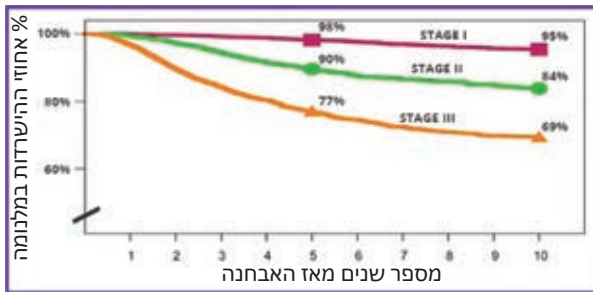
עקומת הישרדות מראה כמה אנשים צפוי שיישארו בחיים לאחר האבחנה, בדרך כלל בטווח של שנה עד עשר שנים. איורים 1 ו-2 מראים את הסבירות להישרדות של חמש עד עשר שנים לאחר אבחון מלנומה (הישרדות ספציפית למלנומה). מטופלים שנפטרו מסיבות אחרות אינם כלולים בחישוב זה. חשוב לזכור, כי שיעורי ההישרדות הם ממוצעים משוערים המבוססים על מקרים מהעבר, אך הם לא בהכרח מנבאים את ההישרדות האישית שלך. כל אדם וכל מקרה שונים, וגם שונים הגורמים שתורמים להישרדות. תוכל לשוחח על עקומות אלו עם הצוות האונקולוגי שלך.

### מושגי מפתח:

**הישנות:** חזרה שנית (מלנומה שחזרה אחרי הטיפול).

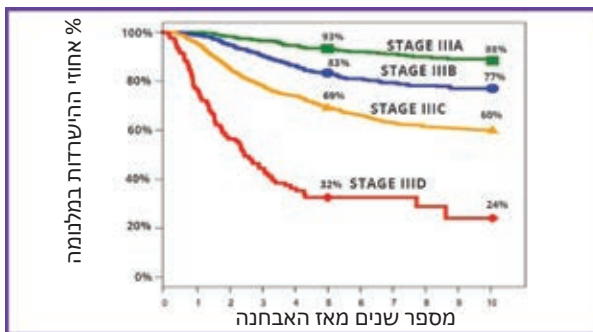
**בלוטות לימפה:** מבנים קטנים, בצורת שעועית, שמכילים תאי דם לבנים ונאבקים במחלות. בלוטות הלימפה ממוקמות בכל רחבי הגוף, אך בעיקר בבתי השחי, במפשעה ובצוואר.

**כיב:** (פצע דלקתי) מונח שמשמש בו לתאר מצב שבו שכבת העור העליונה על גידול של מלנומה פגועה או חסרה.



**איור 1.** הבדלים בשיעורי הישרדות הספציפיים למלנומה, בין השלבים I, II ו-III. Gershenwald et al. 2017

כפי שניתן לראות מהאיור, לאחר עשר שנים: 95% מתוך מטופלים עם שלב I חיים. 84% מתוך מטופלים עם שלב II חיים. 69% מתוך מטופלים עם שלב III חיים.



**איור 2.** הבדלים בתוך שלב III, שהוא השלב שלך. שלב III מחולק לשלבים IIIA, IIIB, IIIC ו-IIID. Gershenwald et al. 2017

הישרדות ספציפית למלנומה		שלב
10 שנים	5 שנים	
88%	93%	שלב IIIA
77%	83%	שלב IIIB
60%	69%	שלב IIIC
24%	32%	שלב IIID

**איור 3.** מדגיש את ההבדלים בהישרדות בתת-שלבים שונים של שלב III. Gershenwald et al. 2017

בתוך קבוצת שלב III, שיעורי הישרדות פוחתים בדרך כלל עם ההתקדמות משלב IIIA לשלב IIID. לכן חשוב שאתה והצוות האונקולוגי שלך תדונו בשלב האישי שלך ובסוכובניו.

## מדוע מטופלים עם שלב III נמצאים בסיכון גבוה להישנות המחלה, ומדוע עליהם לשקול טיפול?

מלנומה בסיכון גבוה היא מלנומה בעלת סבירות גבוהה להישנות של המחלה או להתפשטות שלה אחרי הוצאה בניתוח של הגידול הראשוני. באופן כללי, מטופלים עם מלנומה בשלב III נמצאים בסיכון של 68% להישנות המלנומה בתוך תקופה של חמש שנים. פירוש הדבר הוא שהמלנומה תחזור לכל שניים מתוך שלושה אנשים. זו הסיבה שמטופלים בשלב III חייבים לשקול טיפול מסייע (טיפול אדג'ובנטי).

הרעיון שהמלנומה שלך יכולה לחזור או להתפשט, יכול לבלבל אותך, מאחר שנאמר לך "הוצאנו את הכול". כל מה שנראה לעין הוצא. למרות זאת, מה שאולי נשאר זה מה שהצוות הרפואי לא יכול לראות. למרבה הצער, קיים סיכוי שכמה תאים של מלנומה התנתקו ונפרדו מהגידול הראשוני ועדיין נמצאים בגופך. אף על פי שהצוות הרפואי שלך עשה את כל שביכולתו כדי להוציא את כל הגידול הסרטני הנראה לעין, אי אפשר לחפש בכל הגוף תאים של מלנומה שהתנתקו.

מטרת הטיפול המסייע היא להשמיד את התאים של המלנומה שהתנתקו. הוא עושה זאת על ידי כך שהוא מתערב בתהליכים של צמיחה והתרבות של התאים האלה או על ידי כך שהוא עוזר למערכת החיסונית של גופך לצוד את התאים ולהשמיד אותם. בדרך זו, אפשר אולי למנוע מהמלנומה להתפשט או לחזור.

יש היסטוריה ארוכה של אנשים שהשתמשו בטיפול מסייע בסוגי סרטן אחרים, כגון סרטן השד. גם לטיפול במלנומה השתמשו במשך עשרות שנים בטיפול מסייע אבל הטיפולים שהוצעו היו רעילים מאוד ולא שיפרו את ההישרדות. כעת המצב שונה. החדשות הטובות הן שיש לנו כיום יותר אפשרויות לטיפול במלנומה שלב III – הן יעילות יותר ויש להן בדרך כלל פחות תופעות לוואי. בסעיפים הבאים נספק לך מידע על אפשרויות אלו, ואנו מקווים שנוכל לכוון אותך ואת הצוות האונקולוגי שלך לקבל החלטה באשר לתוכנית הטיפול הטובה ביותר עבורך.

## אפשרויות טיפול במלנומה שלב III

משאובחנת במלנומה שלב III עליך לשוחח עם הצוות האונקולוגי שלך כדי להחליט מה לעשות בהמשך. קיימות עבורך שלוש אפשרויות: טיפול ממוקד-מטרה, אימונותרפיה, ומעקב פעיל (ללא מעורבות של תרופות).

1. כדי לקבוע האם טיפול ממוקד-מטרה הוא אפשרות מתאימה עבורך, הגידול שלך צריך לעבור בדיקה של סמן שנקרא BRAF. אם הבדיקה של ה-BRAF מראה כי יש בגידול שלך מוטציית BRAF, אתה מתאים לקבל טיפול ממוקד-מטרה. אבל, אם בגידול שלך אין מוטציית BRAF, אתה לא מתאים לקבל טיפול ממוקד-מטרה.
  2. אימונותרפיה: שימוש בתרופות שמכוונות "לעורר" את מערכת החיסון של גופך לעזור להילחם בכל תאי המלנומה שנשארו. אתה מתאים לטיפול באימונותרפיה ללא קשר למצב ה-BRAF בגידול שלך.
  3. מעקב פעיל, שפירושו לא לקחת שום תרופה, אלא, לבחון בזהירות עם הצוות האונקולוגי שלך את מצבך, כדי לתפוס את המלנומה שלך בהקדם, אם היא תחזור.
- נדון ביתרונות והחסרונות של כל אחת מהאפשרויות.

### טיפול ממוקד-מטרה

קינאזות MEK ו-BRAF הם שני אנזימים (אנזים הוא חלבון המזרז תהליכים כימיים בגוף) עיקריים שעוזרים לתאי המלנומה לגדול. בערך לחצי מכל המטופלים במלנומה מופיעה מוטציה בגידולים שלהם בחלבון הנקרא BRAF. למטופלים בעלי מוטציית BRAF יש אפשרות לקבל כטיפול מסייע שילוב של תרופות אוֹרְלִיּוֹת (דרך הפה): מעכב BRAF (טפינלר® או דבראפניב) ומעכב MEK (מקיניסט® או טרמטיניב). תרופות אלו, כשהן ניתנות יחד, יכולות לעזור לחסום את האנזימים האלה ולעצור את הצמיחה של המלנומה.

**זכור כי תרופות אלו עובדות רק באנשים עם מוטציית BRAF.**

מושגי מפתח: מוטציה: שינוי במבנה של גן, שלעתים קרובות מוביל לשינוי בחלבון.

השילוב של טפינלר+מקיניסט אושר עבור מטופלים עם מלנומה שלב III שהוצאה בנייתו, ויש להם תוצאה חיובית בבדיקה למוטציית BRAF. לכן, הידיעה אם יש לך מוטציה גנטית זו, היא חשובה מאד לפני בחירת הטיפול.

מכיוון שהשימוש בשילוב טפינלר+מקיניסט כטיפול מסייע הוא אופציית טיפול חדשה יחסית בשלב III, ייתכן שהצוות הרפואי שלך לא הזמין את הבדיקה. עליך לברר איתם אם הבדיקה הוזמנה. אם לא, עליך לבקש לעבור בבדיקת BRAF לפני שתדון עם האונקולוג שלך על אפשרויות טיפול.

לפעמים אין מספיק כמות זמינה של הגידול כדי להשלים את הבדיקה. אם זה המצב, האונקולוג שלך ישוחח איתך על מה שיקרה בהמשך.

## אימונותרפיה

אימונותרפיה היא טיפול שנותן למערכת החיסונית שלך יותר כוח כדי להילחם במלנומה. המערכת החיסונית שלנו מזהה מדי יום דברים מסוכנים כמו תאי סרטן, פולשים זרים כמו חיידקים ונגיפים מסוימים, והיא צדה ומשמידה אותם.

לתאי המלנומה יש כמה דרכים שמאפשרות להם להתחמק ולברוח מהמערכת החיסונית שלך או לעצור אותה, לעכב אותה ולמנוע ממנה מלעשות את העבודה שלה. למעשה, מערכת החיסון יכולה אפילו שלא לזהות כלל את תאי המלנומה, מה שיכול להסביר למה הם ממשיכים לגדול ולהתרבות.

מעכבים של נקודות בקרה חיסוניות מורידים את המעצורים (הברקסים) ממערכת החיסון ומאפשרים לה לזהות את התאים של המלנומה ולהשמיד אותם. מעכבי PD-1 ומעכבי אנטי-CTLA 4 הם סוגים של מעכבים של נקודות בקרה חיסוניות. למעכבי PD-1 יש פחות תופעות לוואי והן נדירות יותר בהשוואה למעכבי CTLA 4, כגון יירבווי® (איפילימומאב). בנוסף לכך, במחקר קליני שנערך, התרופה אופדיבו® (ניבולומאב) עשתה עבודה טובה יותר בהשוואה ליירבווי במניעה של הישנות של מלנומה שלב III. אופדיבו הוא מעכב PD-1 שאושר לשימוש במסגרת טיפול מסייע במלנומה. קיטרודה® (פמברוליזומאב) מעכב PD-1, אושר גם כן לאחרונה על ידי ה-FDA כטיפול מסייע ובקרב (ככל הנראה בשנת 2020) תיכנס גם לסל הבריאות בישראל כטיפול למטופלים בשלב III.



## מעקב פעיל

במקרים מסוימים אתה והאונקולוג שלך עשויים להחליט כי **מעקב פעיל** הוא מהלך הפעולה הטוב ביותר עבורך. מעקב פעיל פירושו להשגיח על המלנומה שלך, במקום לטפל בה מיד. אולי הגידול שלך הוא בעל סיכון נמוך יחסית להישנות או אולי יש לך בעיות בריאות שבגללן יש חשש שלא תוכל לעמוד בטיפול. זה אומר שלא תקבל טיפול מסייע, אך תעבור בדיקות מעקב קבועות לגילוי של כל התפשטות או הישנות של המלנומה שלך. המעקב עשוי לכלול:

- בדיקות גופניות מספר פעמים בשנה שמתמקדות בעור ובבלוטות הלימפה שלך.
- סריקות הדמיה כגון **אולטרסאונד**, צילומי רנטגן, סריקת טומוגרפיה ממוחשבת (CT), **PET/CT** או **דימות תהודה מגנטית (MRI)** בכדי לבדוק אם ישנם סימנים כלשהם של מלנומה בבלוטות הלימפה שלך או באזורים אחרים בגוף.
- הצוות האונקולוגי שלך אולי ימליץ על בדיקות גנטיות אם היו לך שלוש מלנומות חודרניות או יותר או שהייתה מלנומה לבן משפחה שלך. בדיקות אלו יכולות לאפשר למטפל בך להגיע להחלטה בנוגע לאסטרטגיית המעקב המתאימה ביותר עבורך.

### מושגי מפתח:

**מעקב פעיל:** תוכנית לניהול מחלה הכוללת מעקב צמוד אחר מצבו של המטופל וביצוע בדיקות על פי לוח זמנים קבוע כדי לקבוע אם המחלה מתקדמת. טיפול יילקח בחשבון במקרה של התקדמות המחלה (הישנות או התפשטות של המלנומה).

**אולטרסאונד:** סריקת הדמיה המשתמשת בצלילים או תנודות כדי ליצור תמונות של החלקים הפנימיים של הגוף.

**טומוגרפיה ממוחשבת (CT):** טכניקה של סריקת הדמיה המשתמשת בקרני רנטגן מזוויות שונות בכדי ליצור תמונה תלת-ממדית של פנים הגוף.

**טומוגרפיה פליטת פוזיטרונים (PET/CT):** שיטת הדמיה המשלבת CT עם בדיקת הדמיה גרעינית אחרת (PET) כדי לספק מידע מפורט על המבנה (CT) ועל התפקוד (PET) של התאים והרקמות בגוף. בדיקה זו מסייעת לגלות גידולים ולדרג אותם.

**דימות תהודה מגנטית (MRI):** טכניקת סריקה המשתמשת במגנטים וגלי רדיו כדי לייצר תמונות של איברים בגוף.

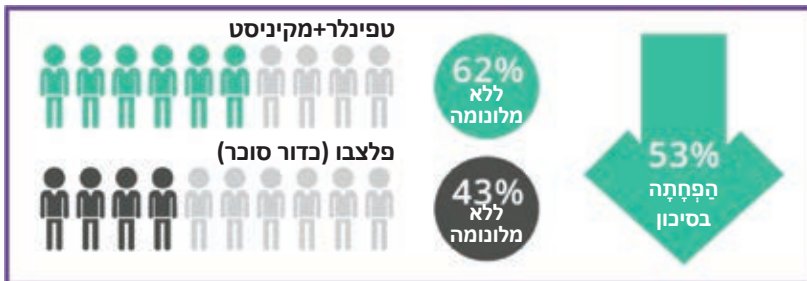
## עד כמה התרופות האלו מועילות?

לאונקולוגים יש דרכים שונות לבחון עד כמה התרופות נגד סרטן מועילות. ראשית, הם בודקים בדרך כלל הישרדות אחרי חמש שנים ועשר שנים. זה נקרא overall survival או **שיעור ההישרדות הכוללת**: כמה זמן אדם ימשיך לחיות אם הוא יקבל אחד מהטיפולים האלו, ללא קשר לשאלה האם המלנומה חזרה או לא. דרך אחרת היא לבדוק את relapse free survival או **הישרדות ללא הישנות** (או הישרדות ללא מחלה): כמה זמן מטופל יכול לחיות מבלי שתהיה לו הישנות של המלנומה. חשוב לזכור כי טיפול ממוקד-מטרה לא הושווה ישירות (ראש בראש) עם אימונתרפיה למלנומה שלב III.

### טיפול ממוקד-מטרה

עבור טיפול ממוקד-מטרה, נערך ניסוי שהשווה את השילוב טפינלר+מקיניסט לפלצבו (כדור ללא חומר פעיל). למחקר זה נרשמו 870 מטופלים עם מלנומה שלב III שיש להם מוטציית BRAF. חצי מהמטופלים קיבלו טיפול של השילוב וחצי קיבלו את הפלצבו. כמו שמראה איור 4, אחרי 2.8 שנים 62% מהמטופלים שקיבלו טיפול של השילוב היו ללא מלנומה, לעומת 43% מהמטופלים שקיבלו פלצבו. באופן כללי הייתה הפקתה של 53% בסיכון לחזרה של מלנומה במטופלים שקיבלו טיפול של השילוב לעומת אלו שקיבלו פלצבו.

**איור 4.** תוצאות מחקר של טיפול מסייע של השילוב טפינלר+מקיניסט מול פלצבו במטופלים שגיודלו המלנומה שלהם הוצאו בניחות, והם בסיכון גבוה להישנות. Long et al. 2017.



הרווח הזה מתמשך; תוצאות אחרונות מצביעות על כך שאחרי ארבע שנים, 54% מהמטופלים שטופלו בשילוב היו ללא מלנומה, לעומת 38% מהמטופלים שקיבלו את הפלצבו. נוסף לכך, השילוב הזה שיפר גם את שיעור ההישרדות באופן כללי. אחרי שלוש שנים 86% מהמטופלים בשילוב היו בחיים, לעומת 77% מאלו שקיבלו פלצבו. למרות שנתון זה לא נחשב משמעותי מבחינה סטטיסטית על ידי הקריטריונים שהוגדרו עבור המחקר, זה נחשב שיפור משמעותי מבחינה קלינית.

## אימונתרפיה

### אופדיבו

לצורך האישור של אופדיבו נערך מחקר שהשווה בין אופדיבו לירבוי. למחקר הזה נרשמו 906 בני אדם עם מלנומה בבלוטות הלימפה שלהם (שלב III ו-IIIIC) או עם גרורות מרוחקות (שלב IV) אחרי הוצאה בניתוח.

כמו שרואים באיור 5, אחרי שמונה עשר חודשים 66% מהמטופלים שקיבלו אופדיבו היו ללא מלנומה, לעומת 53% מהמטופלים שקיבלו ירבוי. באופן כללי הייתה הפְּחָתָה של 35% בסיכון לחזרה של מלנומה במטופלים שקיבלו אופדיבו לעומת אלו שקיבלו ירבוי. חשוב לזכור כי מחקר זה השווה אופדיבו עם תרופה שכבר ידוע שהיא עוזרת במצב זה (ירבוי) ולא עם פלצבו. במחקר הזה השתתפו גם אנשים עם מלנומה שלב IV, שהיא מחלה מתקדמת יותר. יותר זמן נדרש כדי לבדוק אם יהיה שיפור באופן כללי בהישרדות כוללת עם אופדיבו לעומת ירבוי.

**איור 5.** תוצאות מחקר של אופדיבו מול ירבוי במטופלים אחרי הוצאה מלאה של מלנומה בניתוח שנמצאים בסיכון גבוה להישנות של המחלה. Weber et al. 2017



### קיטרודה

לצורך אישור הקיטרודה, נערך מחקר שהשווה בין קיטרודה לפלצבו (כדור ללא חומר פעיל). למחקר זה נרשמו 1,019 בני אדם שהייתה להם מלנומה בבלוטות הלימפה (חלק מהם שלב IIIA, ואחרים שלבים IIIB, IIIIC ו-IIIID) אחרי שהוצאה בניתוח. כמו שרואים באיור 6, אחרי שמונה עשרה חודשים 71% מהמטופלים שקיבלו טיפול בקיטרודה היו ללא מלנומה, לעומת 53% מהמטופלים שקיבלו טיפול בפלצבו והיו ללא מלנומה. בסך הכול, הייתה הפְּחָתָה של 43% בסיכון לחזרה של מלנומה במטופלים שקיבלו טיפול בקיטרודה לעומת אלו שקיבלו פלצבו.

**איור 6.** תוצאות מחקר של קיטרודה לעומת פלצבו במטופלים אחרי הוצאה מלאה של מלנומה שלב III בניתוח. Eggermont 2018



### נקודות לקבלת החלטה:

- אם יש לך מוטציית BRAF, אתה יכול להתאים לטיפול ממוקד-מטרה או אימונותרפיה. אנחנו לא יודעים אם למטופלים אלה טוב יותר לקבל טיפול ממוקד-מטרה או אימונותרפיה.
- הן עם טיפול באימונותרפיה והן עם טיפול ממוקד-מטרה אנחנו לא יודעים עדיין אילו מטופלים יגיבו טוב לתרופות האלו ואלו לא יגיבו טוב.
- אופדיבו קיבלה אישור של ה-FDA (מנהל המזון והתרופות האמריקאי) לשימוש בכל המטופלים עם מלנומה שלב III אחרי שהוצאה בניתוח, למרות שהמחקר הקליני לא כלל מטופלים עם מחלה בשלב IIIA.
- קיטרודה קיבלה אישור של ה-FDA לשימוש בכל המטופלים עם מלנומה בשלב III אחרי שהוצאה בניתוח. היא נבדקה בכמה מלנומות שלב IIIA וכן III B ו-III C.
- חשוב לא לנסות להשוות בין הטיפולים על-פי הנתונים ה"ל. המחקרים האלו בוצעו בקבוצות אנשים שונות ובזמנים שונים, והם נערכו באופן שונה. בנוסף לא כל תוצאות המחקר מובאות כאן. חשוב לקיים שיחה עם הצוות האונקולוגי שלך על הנתונים ועל משמעותם עבורך.

## תופעות לוואי של התרופות

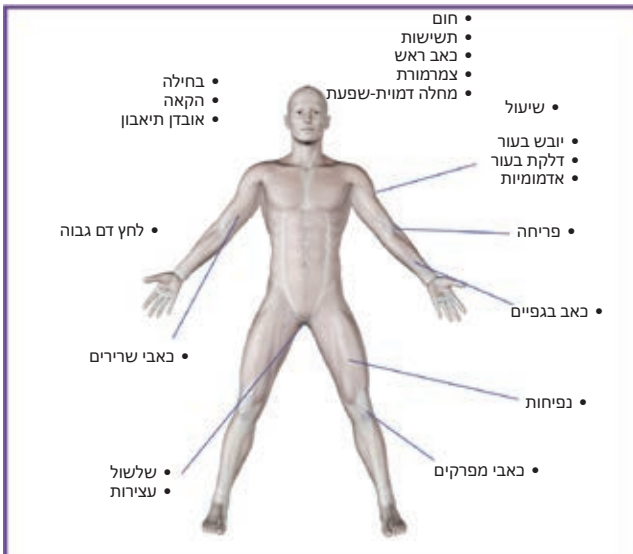
### טיפול ממוקד-מטרה

טיפול ממוקד-מטרה מתקשר למגוון של תופעות לוואי. במחקר הקליני שהוביל לאישור של טפינלר+מקיניסט כטיפול מסייע, 97% ממטופלים שקיבלו טפינלר+מקיניסט דיווחו על תופעת לוואי אחת לפחות. תופעות לוואי נפוצות של טפינלר+מקיניסט מופיעות באיור 7 ובאיור 8.

**איור 7.** תופעות לוואי נפוצות שקשורות לטפינלר+מקיניסט ואחוז המטופלים שהתנסו בהן במסגרת מחקרים קליניים. תופעות לוואי אלו כתובות בסדר יורד מהנפוצות ביותר אל הפחות נפוצות. הנתונים התקבלו מעלון לרופא של היצרן.

#### תופעות לוואי נפוצות של טפינלר+מקיניסט

• חום (63%)	• הקאה (28%)	• יובש בעור (13%)
• תשישות (59%)	• כאבי מפרקים (28%)	• דלקת עור דמויית-אקנה (12%)
• בחילה (40%)	• כאבי שרירים (20%)	• עצירות (12%)
• כאב ראש (39%)	• שיעול (17%)	• לחץ דם גבוה (11%)
• צמרמורת (37%)	• מחלה דמוית-שפעת (15%)	• אבדן תיאבון (11%)
• פריחה (37%)	• כאב בגפיים (14%)	• אדמומיות (11%)
• שלשול (33%)	• נפיחות (13%)	



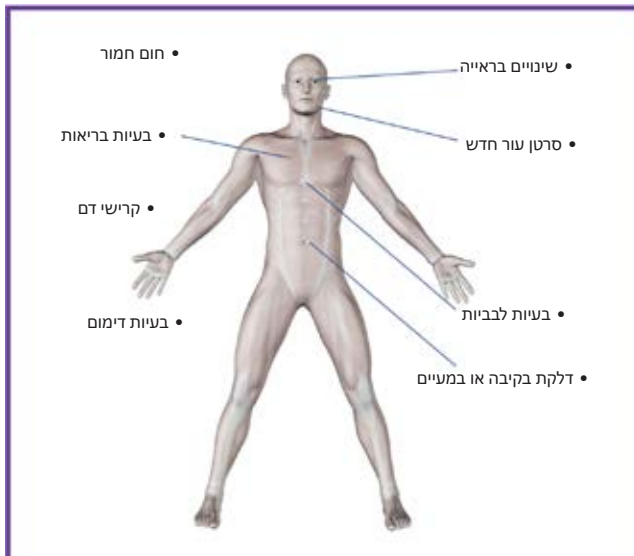
**איור 8.** תמונת גוף המראה תופעות לוואי נפוצות שקשורות לטיפול ממוקד-מטרה.

טיפולים ממוקדי-מטרה נוטים לגרום לתופעות לוואי "מטרידות", שהן בדרך כלל לא חמורות כמו אלו הקשורות לאימונותרפיות, אך עדיין מאתגרות להתמודדות (למשל, חום גבוה שעלול לגרום לאי-נוחות רבה למטופל). עם זאת, חלק מתופעות הלוואי – בייחוד תופעות הקשורות ללב ובעיות בראייה – יכולות להיות חמורות מאוד ויש לדווח עליהן מיד. המגוון של תופעות הלוואי החמורות מוצג בהמשך באיור 9 ובאיור 10. שימו לב כי תופעת החום שקשורה לטיפול בטפינלר+מקיניסט יכולה להחמיר ולהוביל לסיבוכים רציניים אם לא תטופל מיד.

### תופעות לוואי חמורות הקשורות לטיפול ממוקד-מטרה

- בעיות דימום (19%)
- חום חמור (17%)
- סוכר גבוה בדם (היפרגליקמיה) (ב- >6% חמור או מסכן חיים)
- בעיות לב (כולל אי-ספיקת לב ובעיות בקצב הלב) (3%)
- קרישי דם (2%)
- בעיות עיניים (2%)
- סרטן עור חדש (>2%)
- בעיות בריאות (>1%)
- קרעים בקיבה או במעי (0.3%)
- פירוק של תאי דם אדומים (אנמיה) אצל אנשים עם מצב נדיר הנקרא מחסור בגלוקוז 6 פוספט דהידרוגנאזה (G6PD)

**איור 9.** תופעות לוואי חמורות הקשורות לטפינלר+מקיניסט והשכיחות של ההופעה שלהן במסגרת טיפול מסייע. הנתונים התקבלו מעלון לרופא של היצרן.



**איור 10.** תמונת גוף המראה תופעות לוואי חמורות שקשורות לשימוש בטפינלר+מקיניסט.

## כיצד מתמודדים עם תופעות לוואי אלו?

בטיפול ממוקד-מטרה, ניתן להיעזר בתרופות מותאמות (למשל, תרופות להורדת חום) ובטיפול תומך (למשל, להרבות נוזלים למטופל עם חום). במקרים אחרים, יפחית הרופא המטפל את המינון של תרופה אחת או של שתי התרופות או יפסיק אותן זמנית, ויחדש את השימוש בתרופה(ות) לאחר שהתסמינים יעברו. לפעמים אחרי חידוש התרופה(ות) נותנים אותן במינון נמוך יותר. במקרים נדירים ייתכן שיהיה צורך להפסיק את השימוש בתרופה לתמיד. כאשר המטופל מפסיק לקחת את התרופות, הן נשטפות מהגוף החוצה בתוך מספר חודשים, והתסמינים עוברים בדרך כלל.

דאגה שקשורה לטיפול ממוקד-מטרה היא האפשרות של אינטראקציות בין-תרופתיות, מאחר שתרופות אלו מפורקות על ידי אֵנזִים שמפרק גם תרופות אחרות. יש להיוועץ עם הרופא. הסיכון של אינטראקציות בין-תרופתיות הוא נמוך יותר עם תרופות אימונתרפיות, מכיוון שתרופות אלו לא מפורקות על ידי פעולה של אותם אנזימים שמפרקים את רוב התרופות.

## אימונתרפיה

אימונתרפיה מתקשרת למגוון של תופעות לוואי. במחקרים קליניים של אופדיבו וקיטרודה היו לרוב המטופלים תופעות לוואי שיכולות להיות קשורות לטיפול. תופעות לוואי חמורות או מסכנות חיים קרו בפחות מ-20% של המטופלים. באיור 11 מופיעות תופעות לוואי נפוצות הקשורות לאופדיבו, באיור 12 מופיעות אלו הקשורות לקיטרודה, ואיור 13 מציג תמונת גוף עם תופעות לוואי אלו.

**איור 11.** תופעות לוואי נפוצות הקשורות לאופדיבו ואחוז המטופלים שהתנסו בהן במחקרים הקליניים. תופעות לוואי אלו כתובות בסדר יורד מהנפוצות ביותר אל הפחות נפוצות. הנתונים התקבלו מעלון לרופא של היצרן.

### תופעות לוואי נפוצות הקשורות לטיפול באופדיבו

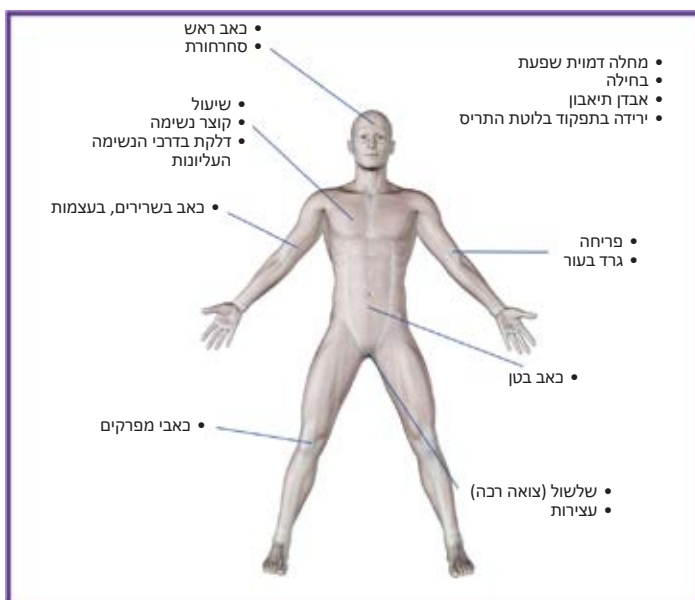
- |                              |                            |                           |
|------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| • תחושת עייפות (57%)         | • כאב ראש (23%)            | • כאבי מפרקים (19%)       |
| • שלשול (יציאות רכות) (37%)  | • בחילה (23%)              | • ירידה בתפקוד בלוטת תריס |
| • פריחה (35%)                | • זיהום בדרכי הנשימה (12%) |                           |
| • כאבים בשרירים, עצמות (32%) | • העליונות (22%)           | • סחרחורת (11%)           |
| • גרד בעור (28%)             | • כאב בטן (21%)            | • קוצר נשימה (10%)        |
|                              | • שיעול (19%)              | • עצירות (10%)            |

**איור 12.** תופעות לוואי נפוצות הקשורות לקיטרודה ואחוז המטופלים שהתנסו בהן במסגרת מחקרים קליניים. תופעות לוואי אלו כתובות בסדר יורד מהנפוצות ביותר אל הפחות נפוצות. הנתונים התקבלו מעלון לרופא של היצרן.

### תופעות לוואי נפוצות הקשורות לטיפול בקיטרודה

- שלשול (יציאות רכות) (28%)
- גרד בעור (19%)
- בחילה (17%)
- כאבי מפרקים (16%)
- ירידה בתפקוד בלוטת תריס (15%)
- שיעול (14%)
- פריחה (13%)
- חולשת שרירים (11%)
- מחלה דמוית-שפעת (11%)
- ירידה במשקל (11%)
- פעילות יתר של בלוטת התריס (10%)

**איור 13.** תמונת גוף המראה תופעות לוואי הקשורות לאימונותרפיה.





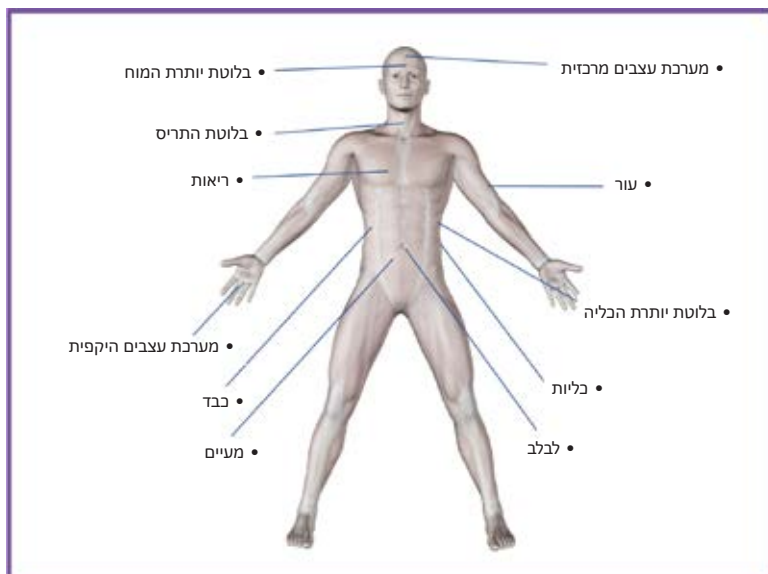
כמו שהוזכר קודם, אימונתרפיה עובדת על ידי שחרור הבלמים מהמערכת החיסונית בגוף שלך כדי להילחם במלנומה. מסיבה זו, המערכת החיסונית יכולה להגיע לפעילות יתר ולתקוף כל איבר או רקמה. כלומר, אם אתה מקבל אימונתרפיה, אתה יכול לסבול ממגוון תופעות לוואי שיכולות לתקוף כל חלק של גופך. כמו כן, מכיוון שתופעות לוואי אלו נגרמות על ידי שינויים במערכת החיסון שלך ולא ישירות על ידי התרופה, הן יכולות לקרות בזמן הטיפול או אפילו אחרי שהטיפול הסתיים.

תופעות לוואי חמורות של אימונתרפיה יכולות להפוך למסכנות-חיים. תופעות לוואי אלו מוצגות באיור 14. איור 15 מציג תמונה של גוף עם איברים ומערכות איברים שיכולים להיות מותקפים. רשימה זו איננה שלמה, וכמו שהוזכר למעלה, כל איבר או כל מערכת בגוף יכולים להיות מותקפים.

**איור 14.** תופעות לוואי חמורות שיכולות לקרות עם אימונתרפיה. אחוזים של אירועים מסוכנים שכתובים בהמשך התקבלו ממחקרים קליניים והם יכולים להיות גבוהים יותר במציאות. תופעות הלוואי מסודרות בקבוצות מהנפוצות ביותר לפחות נפוצות.

שיעור המקרים באופן כללי (המטופלים שהותקפו) או מסכני חיים (המטופלים שהותקפו)	שיעור המקרים באופן כללי (המטופלים שהותקפו)	תופעת לוואי עם פוטנציאל להיות חמורה
פחות מ-2%	עד 40%	<b>בעיות עור</b> (כגון פריחה וגירוד)
פחות מ-2% קטן מ-1%	8% עד 20% 1% עד 3%	<b>בעיות מעיים</b> <b>שלשול</b> אשר עלול לגרום להתייבשות <b>קוליטיס</b> (דלקת המעי הגס)
קטן מ-1% פחות מ-3%	3% עד 10% פחות מ-3%	<b>בעיות הורמונליות</b> <b>בלוטת התריס</b> (הנפוצה ביותר) <b>הפרעות אנדוקריניות אחרות</b> המערבות את הלבלב (סוכרת), בלוטת יותרת הכליה, או יותרת המוח (מרכז בקרה במוח)
קטן מ-1%	פחות מ-10%	<b>בעיות כבד</b>
1% עד 2%	1% עד 6%	<b>בעיות בריאה</b> (פנאומוניטיס)
קטן מ-1%	פחות מ-3%	<b>בעיות נוירולוגיות</b> (כולל דלקת של המוח)
קטן מ-1%	פחות מ-2%	<b>בעיות בכליות</b>

**איור 15.** איברים ומערכות איברים שמתקפים מאימונתרפיה. התוצאה יכולה להיות תופעות לוואי חמורות.



## כיצד מתמודדים עם תופעות לוואי אלו?

באימונתרפיה, הפחתה של המינרן לא מומלצת באופן כללי. ההשתלטות על תופעות הלוואי היא בדרך כלל הפסקה של האימונתרפיה ואז, השתלטות על תופעת הלוואי. במקרים רבים, כדי להרגיע את מערכת החיסון, נעשה שימוש בקורטיקוסטרואידים, ולאחר מכן אפשר להתחיל מחדש את האימונתרפיה. עם זאת, במקרים חמורים ייתכן שיהיה צורך להפסיק את השימוש בתרופה.

## נקודות חשובות לקבלת החלטה:

- אימונתרפיה עלולה לגרום לתופעות לוואי הורמונליות שאפשר להשתלט עליהן, יתכן שתאלץ לקבל טיפול תרופתי הורמונלי למשך כל החיים. רוב תופעות הלוואי האחרות הן הפיכות, למרות שהיו מקרים שלמטופלים היו בעיות קבועות עם הכבד, הכליות או עם איברים אחרים. כמו כן, תופעות הלוואי יכולות להיות זמן רב אחרי שהטיפול האימונתרפי הסתיים.
- חשוב לא לנסות להשוות את פרופיל הבטיחות של חומרים אלו במחקרים השונים. המחקרים נערכו בקבוצות שונות של אנשים, השתמשו בהם בהגדרות שונות של כמה מתופעות הלוואי, והם נערכו על ידי קבוצות שונות.
- בפרקטיקה הקלינית תופעות הלוואי של קיטורדה ושל אופדיבו דומות.

## שיקולים אחרים

### אופן ומשך קבלת התרופה

לטיפול מכוון-מטרה תיקח כמוסות/כדורים פעמיים ביום (עד שנה) וזאת, כל עוד אתה עומד בשילוב של התרופות ובתנאי שהמלנומה לא חוזרת בתקופת הטיפול.

אופדיבו היא תרופה שניתנת כעירוי תוך-ורידי (IV) לזרוע שלך, בדרך כלל במרפאה של האונקולוג שלך. התרופה ניתנת בדרך כלל פעם בשבועיים (אבל אפשר לתת אותה פעם בארבעה שבועות). תמשיך לקבל אותה עד שנה כל עוד תעמוד בכך, ובתנאי שהמלנומה לא חוזרת בתקופת הטיפול. העירוי נמשך שלושים דקות.

קיסטרודה היא תרופה שניתנת כעירוי תוך-ורידי (IV) לזרוע שלך, בדרך כלל במרפאה של האונקולוג שלך. התרופה ניתנת בדרך כלל כל שלושה שבועות, ותמשיך לקבל אותה עד שנה כל עוד תעמוד בכך, ובתנאי שהמלנומה לא חוזרת בתקופת הטיפול. העירוי נמשך שלושים דקות.

עכשיו, כשאתה מבין טוב יותר איך כל טיפול ניתן הנה כמה גורמים שאולי תרצה לקחת בחשבון בזמן הבחירה של אפשרות הטיפול עבורך:

### טיפול ממוקד-מטרה

- כיצד אתה מרגיש לגבי הצורך ליטול גלולות מדי יום?
- האם תזכור לקחת את התרופה שלך פעמיים ביום, כל יום?
- את המקיניסט® (טרמטיניב), שהינו רכיב של טיפול ממוקד-מטרה, צריך לשמור בקירור. האם הדבר עלול להיות בעייתי עבורך (למשל, הצורך לשמור את התרופה בטמפרטורה מתאימה בנסיעות)?
- עד כמה תקפיד לקחת נכון את הגלולות האלו? צריך לקחת אותן על קיבה ריקה (לפחות שעה אחת לפני ארוחה או שעתיים אחרי ארוחה).

### אימונתרפיה

- האם תהיה מוכן לנסוע למרפאה לצורך קבלת עירוי כל שניים, שלושה או ארבעה שבועות?
- האם יש לך תחבורה ואמצעים כספיים כדי להגיע למרפאה לצורך עירוי?
- האם תוכל לארגן את לוח הזמנים שלך כך שתגיע למרפאה לצורך עירוי כל שניים, שלושה או ארבעה שבועות?

מטופלים רבים מצפים כי לגלולות יהיו פחות תופעות לוואי מאשר לעירוים תוך-ורידיים, אבל זה לא תמיד כך. אתה יכול לקבל פריחה או לסבול כאבים מתרופות שאתה בולע מהפה בדיוק כמו שתרגיש אחרי עירוי תוך-ורידי, וייתכן שתהיה פחות מוכן מנטלית לתופעות לוואי מתרופה מהפה מאשר לתרופה בעירוי.

## פוריות/תכנון משפחה

### מניעת הריון

בין אם הינך אישה בגיל ההולדה או גבר, חשוב להשתמש באמצעי מניעה יעיל במהלך הטיפול וכן למשך תקופה מוגדרת לאחר סיומו. התרופות האלו עלולות לגרום לנזק לעובר. מטופלים ומטופלות שלוקחים טפינלר+מקיניסט צריכים להשתמש בשיטה לא הורמונלית למניעת הריון כגון קונדום, דיאפרגמה או קוטל זרע במהלך הטיפול ובמשך ארבעה חודשים אחרי המנה האחרונה של התרופות. אמצעי מניעה הורמונאלי (גלולות) אינו מומלץ מכיוון שקיימת אפשרות לאינטראקציה בשילוב תרופות זה. כשלוקחים אופדיבו או קיטרודה יש להשתמש בשיטה יעילה למניעת הריון במהלך הטיפול ולמשך שישה חודשים אחרי המנה האחרונה של הטיפול.

### פוריות/תכנון משפחה

פוריות ותכנון משפחה הם נושאים חשובים שיש לקחת בחשבון. מעט מאוד ידוע על ההשפעה של התרופות האלו על פוריות. מה שידוע הוא שברגע שמופסק טיפול ממוקד-מטרה, אין בדרך כלל תופעות לוואי ארוכות-טווח, והתרופות יוצאות מהמערכת שלך מהר יחסית. אם תשתמשו באמצעי מניעה יעילים ותימנעו מהריון למשך ארבעה חודשים אחרי שתפסיקו את הטיפול, סביר שלתרופה לא תהייה השפעה ארוכת טווח על הפוריות.

עם אימונתרפיה, השאלות לגבי הפוריות מורכבות יותר בשל האפשרות של השפעה ארוכת-טווח של תרופות אלו על מערכת החיסון של גברים ושל נשים כאחד. עלולות להיות תופעות לוואי (כולל שינויים הורמונליים כמו בעיות עם בלוטת יותרת המוח או בלוטת התריס) שיכולות להשפיע על הפוריות, אך נושא זה לא נחקר היטב. גם במקרה זה, יש להימנע מלנסות להרות לפחות במשך שישה חודשים אחרי הפסקת הטיפול.

חשוב לקיים שיחה כנה עם הצוות האונקולוגי שלך לפני תחילת הטיפול על נושא תכנון המשפחה שלך. אולי תרצה לשקול פגישה עם מומחה לפוריות שיש לו ידע בנושא זה בהקשר למטופלי סרטן. אם יש לך תוכניות הקשורות להולדת ילדים בהמשך אולי תרצה לשוחח איתו על אפשרות להקפיא ביציות/זרעים לפני תחילת הטיפול. יתכן שלצוות האונקולוגי שלך יש שמות של מומחים שיכולים לעזור.



## לסיכום

אנחנו מקווים שהמדריך הזה עזר לך להכיר ולהבין את האפשרויות שיש לך לטיפול במלנומה שלב III. המטרה שלנו היתה להעצים אותך לעבוד עם הצוות האונקולוגי שלך כדי לעשות את ההחלטה הטובה ביותר עבורך. כללנו ברשימה למטה מקורות מידע נוספים שייתכן שתרצה לעיין בהם עם הערכת האפשרויות שלך. היותך מעודכן מציב אותך בעמדה הטובה ביותר כדי להיות פעיל בהחלטה החשובה הזאת.



AIM at Melanoma

<https://www.aimatmelanoma.org>

American Cancer Society. Working During Cancer Treatment. <https://www.cancer.org/treatment/survivorship-during-and-after-treatment/staying-active/working-during-and-after-treatment/working-during-cancer-treatment.html>

National Comprehensive Cancer Center Patient and Caregiver Resources. NCCN Guidelines for Patients. Melanoma. 2018. Available at <https://www.nccn.org/patients/guidelines/melanoma>

Patient Resources. Melanoma: Classifying and Staging Melanoma of the Skin. Available at [https://www.patientresource.com/Melanoma\\_Staging.aspx](https://www.patientresource.com/Melanoma_Staging.aspx)

US Food and Drug Administration. List of Cleared or Approved Companion Diagnostic Devices (In Vitro and Imaging Tools). Available at <https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/InVitroDiagnostics/ucm301431.htm>.

## קריאה מעמיקה של ספרות מדעית

Eggermont AMM, Robert C, Suci S. Adjuvant pembrolizumab in resected stage III melanoma. *N Engl J Med*. 2018;379:593-595.

Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al; for members of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Expert Panel and the International Melanoma Database and Discovery Platform. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67:474-492.

Keung EZ, Balch CM, Gershenwald JE, Halpern AC. Key changes in the AJCC eighth edition melanoma staging system. *Melanoma Lett*. 2018;36:1-10.

Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377:1813-1823.

Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al; for the CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377:1824-1835.





**העמותה הישראלית לסרטן העור** 

הנגשת מידע ותמיכה לחולי מלנומה וסרטני עור אחרים