

אם קוד דנ"א משתנה, הסיבות לכך נותרות לא ברורות, אבני הבניין יכולות להתחבר יחד בסדר שונה והתאים עשויים להתחיל ליצור חלבונים לא תקינים. העתקת קודי הדנ"א כדי לבנות ולשכפל תאים יום אחר יום, שנה אחר שנה היא בעצמה תהליך מורכב ולעיתים מתרחשת שגיאה, במיוחד בעקבות חשיפות כאלה או טריגרים אחרים.

- פותחו בדיקות, הנקראות סמנים ביולוגיים, שיכלו לזהות חלק מהשינויים החשובים האלה בדנ"א של תאי הסרטן, וכיום ניתן להשתמש בהם באופן שגרתי בטיפול קליני.

- השלב האחרון והחשוב היה מגוון טיפולים תרופתיים חדשים המתמקדים בחלבונים החריגים הנוצרים על ידי שינוי דנ"א אלה. ברגע שנדע את הקוד, ניתן להציע את הטיפול הטוב ביותר.

- השינויים בדנ"א של תאי הגידול נקראים מוטציות. המוטציות האלה הן סמנים ביולוגיים כי הן עוזרות לנו להבדיל בין סוג אחד של סרטן ריאות לבין תא גידול סרטני מסוג אחר.

- חשוב לציין, הם סמנים ביולוגיים "מנבאים" מכיוון שהם מיידעים את צוות הסרטן שלך כיצד סביר שהגידול הסרטני יתנהג ומה עשוי להיות הטיפול הטוב ביותר עבורך.

- קוד הדנ"א של הגידולים הסרטניים הרבה פחות יציב מאשר ברקמות גוף רגילות. במהלך הטיפול יכולים להתרחש שינויים נוספים בדנ"א של הגידול. לפעמים זה יכול לקרות.

סמן ביולוגי "מנבא" הוא מאפיין מיקרוסקופי של תאים סרטניים שניתן להשתמש בו כדי לעזור לרופאים אונקולוגיים לבחור את הטיפולים היעילים ביותר עבור חלק מסוגי הסרטן.

למרות שאולי לא תחשבו על כך, אנחנו משתמשים במשהו דומה בחיי היומיום שלנו. אנו משתמשים בדמיון גלוי ובהבדלים (סמנים) ב"איפור הביולוגי" שלנו כדי לקבל כמה החלטות. לדוגמה, אדם עם עור בהיר ושיער ג'נג'י יהיה בסיכון גבוה יותר לכוויות שמש כאשר הוא נחשף לשמש באותה תקופה מאשר אדם שיש לו עור כהה. עור בהיר יכול להיקרא סמן "שמנבא" סיכון של כוויות שמש, ומשהו שאנחנו יכולים לראות. באמצעות מידע זה (רואים את העור הבהיר), אנשים יכולים להימנע מכוויות שמש.

לאנשים יש הרבה הבדלים כאלה. גם לתאים סרטניים בריאות יש הבדלים. חלק מההבדלים האלה ניתן לראות תחת מיקרוסקופ. במשך עשרות שנים, ההבדלים הנצפים האלה היו כל מה שהיינו צריכים כדי להפריד בין סוג אחד של גידול (או סוג אחר של סרטן ריאות) לסוג אחר. אמנם הם עזרו לנו לשפר את הטיפולים, אך הגישה לא הייתה מדויקת במיוחד ולא אפשרה התאמה אישית של הטיפולים – כלומר, המטרה שלנו היא להתאים לכל מטופל את הטיפול הטוב ביותר עבורו. החדשות הטובות הן שכיום אנחנו יכולים לעשות את זה טוב יותר כי אנחנו יכולים לזהות אפילו הבדלים קטנים יותר.

הידע שלנו התרחב מאוד ובמיוחד ב-15 השנים האחרונות בארבע דרכים חשובות:

- ראשית, תחת מיקרוסקופ רגיל, תאי הגידול הסרטני עשויים להיראות אותו הדבר. עם זאת, הצלחנו לגלות אפילו מולקולות קטנות יותר על חלק מתאי הגידול הסרטני שאנו יודעים שהם יכולים לגרום לתאים אלה לגדול ולהתרבות.

מולקולות אלה הן חלבונים. חלבונים הממלאים תפקיד חשוב בגוף, מבצעים את רוב העבודה בתאים, ואני חייבים אותם למבנה, לתפקוד ולוויסות של רקמות ואיברי הגוף.

- ההתקדמות המשמעותית הבאה הייתה ההבנה שחלבונים אלה שמייעים סרטן היו קיימים רק בתאים שגם הראו שינויים בדנ"א, אבני הבניין של כל התאים שלנו. הדנ"א מתחבר לרצפים ייחודיים, או קודים חוזרים, שאומרים לגוף איך ליצור את כל החלבונים שלו. זה קצת כמו ספר מתכונים. אנחנו צריכים את הקודים האלה כדי שהגוף שלנו ייצר או יחליף רקמות ומכונות שחוקות בתוך התאים שלנו.

סמנים ביולוגיים חדשים של NSCLC ממשיכים להופיע, אך הסמנים הביולוגיים הנפוצים ביותר בשלב זה הם:

• חשוב לציין, הם סמנים ביולוגיים "מנבאים" מכיוון שהם מיידעים את צוות הסרטן שלך כיצד סביר שהגידול הסרטני יתנהג ומה עשוי להיות הטיפול הטוב ביותר עבורך.

• קוד הדנ"א של הגידולים הסרטניים הרבה פחות יציב מאשר ברקמות גוף רגילות. לפעמים במהלך הטיפול יכולים להתרחש שינויים נוספים בדנ"א של הגידול. ייתכן שצוות הסרטן שלך ישקול לקבל דגימה נוספת של רקמת הגידול הסרטני (ביופסיה) כדי לבדוק מחדש את הדנ"א כדי לוודא שאתם עדיין מקבלים את הטיפול הטוב ביותר או אם טיפול אחר יהיה יעיל יותר.

ישנם סוגים רבים של סרטן ריאות. שני הסוגים העיקריים הם סרטן ריאות של תאים לא קטנים (NSCLC) וסרטן ריאות של תאים קטנים (SCLC). הסוג הנפוץ ביותר הוא NSCLC.

EGFR

גן ה-EGFR מייצר חלבון המצוי על פני השטח של תאים המסייע להם לגדול ולהתחלק. בחלק מתאי ה-NSCLC יש יותר מדי חלבון מה שגורם להם לגדול מהר מהרגיל. צורה זו של מוטציה נפוצה יותר אצל אנשים ממוצא אסייתי, נשים ואנשים שאינם מעשנים לעולם.

סרטן ריאות של תאים קטנים

ניתן למיין את ה-NSCLC ל-3 סוגים:

• **אדנוקרצינומה** נפוצה מעט יותר אצל נשים והיא גם הסוג השכיח ביותר של סרטן ריאות בקרב אנשים מתחת לגיל 45, והיא נצפית בכ-50% מכלל המקרים של NSCLC. הסרטן נראה לעיתים קרובות יותר בחלקים החיצוניים של הריאה ומתפתח מסוג מסוים של תא המייצר ריר ויכול להוביל לשיעול כרוני.

• **קרצינומה של תאים גדולים** הוא סוג של סרטן ריאות הנוטה לגדול די מהר ולעיתים קרובות מפתחת במעברי האוויר הגדולים יותר. סרטן זה נוטה להתפשט מחוץ לריאה בשלב מוקדם יותר.

• **קרצינומה של תאי קשקש (Squamous cell carcinoma)** היא הסוג השכיח ביותר של סרטן ריאות בבריטניה ולעיתים קרובות נוצרת בדרכי הנשימה הגדולות והמרכזיות יותר.

איחוי ALK

מוטציה זו מתרחשת כאשר שני גנים (כגון EML4 ו-ALK) מתאחדים ופעילות האונקוגן ALK מוגברת. הוא נמצא בעיקר אצל צעירים יותר (בדרך כלל בני 55 ומטה) ואנשים שלא מעשנים לעולם.

MET

ישנם מספר סוגים שונים של גן ה-MET, המופיעים באנשים שהם מעשנים פעילים או עשנו בעבר, ולא בקרב אנשים שלא מעשנים לעולם.

RET

איחוי RET מתרחשים על ידי חיבור חלקים של שני גנים שונים יחד ליצירת גן מחובר. גנים מאוחדים וחלבון מאוחד שנוצרים מהם עשויים להוביל להתפתחות של סוגים מסוימים של סרטן. מוטציה בגן זה מועברת מהורה לילד. קרובי משפחה של אלה עם גן זה יכולים להיבדק כדי לראות אם יש להם את זה.

ROS1

איחוי ROS1, כמו איחוי ALK, נוצר כאשר הגן ROS1 וגן שני מתפרקים ומתחברים.

KRAS

מוטציית הגן KRAS נמצאת לעיתים קרובות יותר אצל אנשים המעשנים.

NTRK

איחויים של NTRK נוצרים כאשר חלק מגן NTRK וחלק של גן אחר מתחברים או מצטרפים וגורמים לגדילת תאים ולסרטן. אין סוג אחד של חולה שסביר להניח שיש לו איחוי גנים NTRK.

תדירות משוערת ב- אדנוקרצינומה NSCLC	סמנים ביולוגיים
15%	רגיש ל-EGFR
2%	אחר EGFR
25%	KRAS
7%	ALK
2%	HER2
2%	BRAF V600E
1%	אחר BRAF
2%	ROS1
2%	RET
0-5%	NTRK1
3%	MET
0-5%	MAP2K1
1%	PIK3CA
0-5%	NRAS
3%	<1 מוטציה
31%	לא ידוע

הפניה מ-Hirsch F, et al. טיפולים ממוקדים חדשים ומתפתחים בסרטן ריאות מתקדם שאינו קטן. *Lancet*. כרך 388. 3 בספטמבר 2016.

עדיין אין סמנים ביולוגיים שינחו את תכנון הטיפול ב-SCLC, עם זאת, ייתכן שהדבר ישתנה ככל שיתקדם המחקר בתחום זה.

למה כדאי לגלות איזה סמן ביולוגי של סרטן ריאות יש לך?

כל הזמן מפתחים טיפולים תרופתיים חדשים ואנחנו יכולים לצפות לניסויים קליניים חדשים ואפשרויות טיפול לחולי סרטן ריאות בעתיד. כל תרופה תהיה יעילה רק כנגד מוטציית הגן שלשמה היא פותחה. איש המקצוע שלך בתחום הבריאות ייעץ לך איזה טיפול הכי מתאים לך.

הבדיקות לגילוי סמנים ביולוגיים שונים מאוד, וההנחיות לבדיקות ישתנו ממדינה למדינה ואולי אפילו מבית חולים אחד למשנהו.

במדינות מסוימות זה שגרתי לחולים שיש להם NSCLC לבדוק את הגידולים שלהם עבור מוטציות גנטיות כדי שהרופאים ידעו אם תרופה ספציפית או אפילו ניסוי קליני לתרופות חדשות עשוי לעבוד עבורם. אנו ממליצים בחום לבקש מאיש מקצוע בתחום הבריאות לבדוק את המוטציות הידועות כדי לראות אם אתה זכאי לתרופת טיפול ממוקדת או לניסוי קליני.

מוטציה זו מספקת הוראות ליצירת חלבון המסייע לאותות כימיים להיכנס לתאים. בגידול סרטני, האות הזה יכול לגרום לתאים להתחלק ולסרטן לגדול. היא נפוצה יותר בנשים מאשר בגברים ונוטה להשפיע על מעשנים פעילים או מעשנים לשעבר.

PD-L1

אחת המשימות של מערכת החיסון של הגוף היא להשמיד תאים פגומים, כמו תאים סרטניים. עם זאת, תאים סרטניים יכולים לפעמים למצוא דרכים לגרום למערכת החיסונית לחשוב שהם תאים רגילים ושאינן לתקוף אותם. זה מאפשר להם לגדול ולהתפשט. דרך אחת שבה זה קורה היא באמצעות חלבונים הנקראים חלבוני צ'ק פוינט.

PD-L1 נמצא על משטח רקמה תקין ותאים בריאים וחלק מסוגי הסרטן מסווים את עצמם על ידי יצירת PD-L1 משלהם. התאים האלה לא נצפים בנקודות הביקורת, מה שאומר שמערכת החיסון לא הורסת אותם. מבלי שיבחינו בהם, התאים הסרטניים יכולים להמשיך לגדול מבלי להיות מואטים או עצורים.

אימונותרפיה, נקראת לעיתים גם אונקולוגיה חיסונית (באנגלית: immune - oncology, בראשי תיבות: IO) היא סוג של טיפול ב-NSCLC המפעיל מחדש את המערכת החיסונית, ומסייע לה לזהות את התאים הסרטניים החריגים ולתקוף אותם.

תדירות משוערת ב- NSCLC אדנוקרצינומה	ביטוי PD-L1
ציון פרופוציה	33% < 50% גידול (TPS)
TPS 1-49% : 30%	
TPS 1% > : 37%	

הפניות מההצעות המתפתחות באירופה לגבי בדיקות סמנים ביולוגיים לסרטן ריאות תאים לא קטנים. המחבר Keith M Kerr et al <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.02.026>

סרטן ריאות של תאים קטנים

סוג זה של סרטן ריאות מורכב מתאים עגולים קטנים היוצרים גושים בשרניים ובדרך כלל מתחילים בדרכי הנשימה הגדולות יותר. התא מתרבה וגדל מהר מאוד ועשוי להתפשט לבלוטות לימפה ו/או

