

## ASH 2019 - חידושים בלוקמיות חריפה

דר' יקיר משה- בית חולים איכילוב

בשנים האחרונות ראינו תנופה משמעותית בהבנה ובטיפול של לוקמיות חריפות. לאחר עשורים של דריכה במקום אושרו מספר תרופות על ידי ה-FDA האמריקאי לטיפול בלוקמיה חריפה, וחלקן אף נכנסו במהרה לסל התרופות הישראלי. תרופות אלו פותחו על בסיס מחקרים שהולכים ומפענחים את המנגנונים הביולוגיים שגורמים להתפתחות לוקמיה ויכולים להוות נקודות תורפה לתקיפת המחלה בתרופות חדשניות.

בכנס ה-American Society of Hematology השנתי, שנערך השנה באורלנדו, פלורידה, ניכר שהתנופה הזו רק ממשיכה להתעצם. שלוש מתוך שש ההרצאות המסכמות של הכנס – late breaking abstracts – עסקו בלוקמיה חריפה.

ד"ר איליריה איאקובוצ'י מבית החולים St. Jude הציגה עבודה בה נסקרו דגימות מכ-600 חולי לוקמיה מילואידית חריפה (AML) וכ-700 חולי תסמונת מילודיספלסטית (MDS), מחלה אשר יכולה להקדים התפתחות AML וישנה חפיפה קלינית רבה בינה ובין AML. דגימות מחולים אלו עברו ריצוף ונבדקו אילו שינויים גנטיים שכיחים בתאים מחולי AML ומחולי MDS, מהם שילובי ההפרעות הגנטיות הקיימים במחלות אלו וכיצד שילובים אלו משפיעים על הסיכויים לתגובה לטיפול. הבנה מעמיקה של הגנטיקה של AML ומDS מהווה צעד נוסף לקראת עתיד בו הטיפול במחלות אלו יהיה מותאם אישית ומכוון מטרה.

ד"ר אדנרו ווי ממלבורן, אוסטרליה הציג את תוצאות מחקר QUAZAR-AML-001, בו נבדקה היעילות של טיפול בתרופה CC-486 – טיפול בכדורים הדומה בפעולתו לתרופות כגון וידאזה ודקוג'ן אשר ניתנות בזריקות – כטיפול אחזקה בחולי AML מבוגרים שהשיגו הפוגה לאחר טיפול כימותרפי אינטנסיבי ולא עברו השתלת מח עצם. התוצאות מראות שטיפול בכדורים אלו מאריך חיים באוכלוסיית מטופלים זו בהשוואה לטיפול פלצבו. התוצאות בולטות במיוחד על רקע מחקרים אחרים שהוצגו בכנס אשר לא הדגימו תועלת בטיפולי אחזקה בוידאזה או דקוג'ן לאחר השגת הפוגה בחולי AML.

מחקרים נוספים הוצגו במסגרת מושבים מיוחדים בנושא לוקמיה וגם בהם דווחו תוצאות ממספר מחקרים חשובים. התרופה venetoclax, אשר מאושרת בסל התרופות בשילוב עם וידאזה, דאקוג'ן, או ציטרבין במינון נמוך לטיפול בחולים אשר אינם מתאימים לטיפול כימותרפי אינטנסיבי, נבדקה גם ליעילותה בשילוב עם כימותרפי אינטנסיבית כגון פרוטוקול FLAG-IDA או יחד עם טיפולים ביולוגיים נוספים, כגון מעכב החלבון MDM2, idasanutlin. מחקרים אלו, אף שבוצעו בקבוצות קטנות של מטופלים, מראים תוצאות מבטיחות.

בתחום האימונותרפיה של AML, אחת התרופות המבטיחות שהוצגו הינה magrolimab – נוגדן מכוון כנגד החלבון CD47. חלבון זה מאפשר לתאי לוקמיה לחמוק ממערכת החיסון של המטופל, ואילו שימוש בנוגדן כנגדו חושף את תאי הלוקמיה לבליעה על ידי תאי מערכת החיסון. בניסוי קליני ראשוני בחולי AML ומDS ניתן magrolimab יחד עם וידאזה והביא לתגובה לטיפול ברוב המטופלים, אפילו במטופלים אשר ידועים כבעלי תגובה ירודה לטיפול כגון חולי AML בעלי מוטציה בגן p53. נוגדן נוסף שהראה יעילות מבטיחה בניסוי קליני ראשוני היה הנוגדן cusatuzumab, אשר מכוון כנגד החלבון CD70. טיפול משולב בנוגדן זה יחד עם וידאזה הביא לכ-83% תגובה לטיפול. מחקר גדול יותר בשימוש בתשלובת זו נערך כעת ברחבי העולם, כולל בישראל.

גם בלוקמיה לימפואידית חריפה (ALL), דווחו תוצאות מחקרים אשר ממשיכים תנופה של שינוי תפיסתי ושיפור בתוצאות טיפול. תרופות אימונותרפיות שאושרו לטיפול ע"י ה-FDA וסל התרופות בישראל לטיפול בחולי ALL

שמחלתם חזרה לאחר טיפול ראשוני בפרוטוקולים כימותרפיים, נבדקו כעת ליעילותם בשילוב בקו הראשון לטיפול.

ד"ר כיארטי מקבוצת הלוקמיה האיטלקית הציגה את תוצאות מחקר D-ALBA, בו ניתן טיפול ראשוני לחולי ALL חיוביים לנוכחות כרומוזום פילדלפיה בתרופה האימונתרפית blincyto אשר מגייסת את מערכת החיסון לתקיפת תאי הלוקמיה, יחד עם התרופה הביולוגית sprycel, אשר מעכבת את שינוי הגנטי הספציפי של כרומוזום פילדלפיה. בחציון מעקב של 14 חודשים למעלה מ-95% מהחולים עדיין היו בחיים, תוצאות חסרות תקדים, במיוחד כשמדובר בטיפול אשר לא ניתנה בו כימותרפיה דרך הוריד. במחקר נוסף, ממכון MD Anderson ביוסטון, טקסס, ניתן שילוב של 2 תרופות אימונתרפיות – besponsai blincyto בשילוב עם כימותרפיה במינון מופחת בקו ראשון לטיפול בחולי ALL מבוגרים מגיל 50, אשר להם לא נמצא כרומוזום פילדלפיה. באוכלוסיית חולים קשה זו, אשר גילה הממוצע היה 68, כמעט כל החולים השיגו הפוגה תחת הטיפול, ובמעקב של 3 שנים למעלה מ-75% מהם נשארו בהפוגה.

קצרה היריעה מלספר על כל המחקרים שהוצגו בכנס בנושא לוקמיה חריפה. הבנת המחלות הולכת ומעמיקה והדבר מאפשר פיתוח מגוון תרופות הפועלות במנגנונים שונים על מטרות שונות ומתאימות לקבוצות שונות של חולים. פרדיגמת הטיפול בלוקמיה הולכת ומשתנה מטיפול כימותרפי אחיד לכל המטופלים לטיפולים מכווני מטרה המותאמים לכל חולה בנפרד. חלק מהתרופות עוד נמצאות בשלבים הראשונים של פיתוח ואישור, ועדיין אינן זמינות במסגרת סל התרופות באינדיקציות שתוארו במחקרים. עם זאת, קצב כניסתן של תרופות חדשות לטיפול בלוקמיה חריפה – שבע תרופות בשנתיים האחרונות – מלמד על כך שישראל היא מהראשונות לאמץ ולאשר תרופות מתקדמות במחלה מורכבת וקשה זו.

**תודה רבה לדר יקיר משה על הסיכום החשוב לחולים**