



מיאלומה 2019: המרוץ לריפוי!

בשני העשורים האחרונים פותחו תרופות יעילות-מוכוונות כנגד תאי המיאלומה, וכיום ניתן לטפל באמצעות מישלבים טיפוליים של תרופות מקבוצות שונות ולהשיג הפוגה, "שקט" מהמחלה למשך שנים, בחלק גדול מהמטופלים, תוך שמירת איכות חיים טובה | ד"ר יעל כהן, מנהלת שירות מיאלומה, המרכז הרפואי איכילוב, תל-אביב

עמידות כנגדן. יש עניין מיוחד במישלבים לחר- לים "בוגרי רבלימיד", לנוכח שילוב הרבלימיד בקו הראשון של הטיפול במקומות רבים בעולם, ועתה גם בישראל (בעקבות סל תרופות 2019).

נזכיר שני מחקרים מעודדים בחולים שכאלו: שילוב דרזלקס עם פומלידומיד ודקסה בחולים שנכשלו בעבר על ברבלימיד, השיג תגובה לטי- פול בכ-77% מהמטופלים; ובמחקר אחר - שילוב אמפליסיטי (elotuzumab), תרופה ביולוגית כנגד סמן SLAMF7 על פני תאי המיאלומה, בשילוב עם פומלידומיד ודקסה - השיג תגובות מכחצית מהמטופלים. הוצגו עבודות מעודדות גם עם שי- לוכים של תרופות חדשות שנמצאות בשלבי מחקר למיאלומה, כולל ונטוקלקס (venclaxta), סלינק- סור ומלפופן. מספר מחקרים קליניים עם תכשי- רים אלו מתבצעים כעת במרכזים שונים בישראל (ניתן לאתרם באתר אינטרנט Mytrials של משרד הבריאות).

תחום נוסף המעורר תקווה רבה הוא הטיפול התאי, אימונותרפיה באמצעות תאי CAR-T, שי- פול שאושר ללוקמיה ולאחרונה גם ללימפומה, ואף נכלל השנה בסל בישראל להתוויות אלו. מדובר בתאי מערכת החיסון של המטופל עצ- מו, תאי T, שעוברים במעבדה תהליך של "היני- דוס גנטי" או "חינוך מחדש", בהם לומדים לזהות ולתקוף את התאים הגידוליים, אשר מוחזרים למטופל. לאחרונה התפרסמו תוצאות של מחקר מוקדם עם CART מכוון כנגד סמן BCMA המת- בטא על גבי המיאלומה במרבית החולים. חולים עם מיאלומה מתקדמת לאחר קווי טיפול מרובים שטופלו התכשיר ה-bb2121 של חברת bluebird הוצגו בכנס ASCO בשיקגו ביוני 2018: בקרב 22 חולים שקיבלו מינון מלא של הטיפול, כ-95% השיגו תגובה לטיפול - נתון מעודד מאוד. מאידך, משך התגובה החציוני היה 11.8 חודשים, כלומר, גם לאחר טיפול זה חלה הישנות. בכנס 2018 ASH הוצגו עבודות מוקדמות רבות עם תכשירי CART למיאלומה, מרביתם עם תכשיר המכוון כנגד BCMA, עם שיעורי תגובה מעודדים. נעשים מא- מצים רבים לשפר את משך התגובה, ואנו מקווים לשיפור נוסף בתוצאות ולזמינות הטיפול בעתיד גם בישראל.



ד"ר יעל כהן

לוב KRD - קיפרוליס (carfilzomib) עם רבלימיד (lenalidomide) ודקסמטזון בחולים עם אבחנה חדשה של מיאלומה. הסתבר כי השילוב שניתן למשך 12 חודשים השיג תוצאות (אף כי עדיין מר- קדמות) הדומות לחולים שעברו השתלת תאי אב עצמית.

ומה לגבי חולים שלא משיגים תגובה מספקת לקו הטיפול הראשון? מחקרים מראים כי תוצאות הטיפול בחולים אלה פחות טובות, לאורך זמן. על רקע זה, הקבוצה הישראלית למיאלומה עורכת מחקר קליני (מחקר "קידר") עם מתן מישלב של 4 תרופות - KRD בשילוב עם דרזלקס, בתקווה לשפר את תוצאות הטיפול בחולים אלו, כמו גם בחולים עם הישנות מוקדמת של המחלה. המחקר פתוח לגיוס במרכזי מיאלומה רבים בישראל.

ומה לגבי חולים עם הישנות מיאלומה? למרות ההתקדמות העצומה שחלה בטיפול במיאלומה, הרי שעדיין מדובר במחלה חשוכת מרפא. לאחר שמושגת תגובה לטיפול, ברוב החולים המחלה חוזרת לאחר תקופה, ויש צורך לתת טיפול בקווי טיפול נוספים. גם כאן הושגה התקדמות מרשימה, וכיום ניתן להשיג תגובות עמוקות וממושכות גם בחולים שמחלתם חזרה.

הטיפול בהישנות כולל גם הוא שילוב של מס- פר תרופות ממגוונים שונים, ולרוב מנסים לכלול תרופות להן החולה טרם נחשף בקווי הטיפול הקודמים שקיבל, ולכן סביר כי המחלה לא פיתחה

שילוב של מספר תרופות הפועלות במנגונים שר- נים, להשגת יעילות מירבית בדיכוי עמוק של המח- לה. מסתבר כי גם במיאלומה, כמו במחלות אחרות, מסתמן יתרון לשימוש בנשקים הטובים ביותר שב- רשותנו, מוקדם ככל האפשר במהלך הטיפול. לש- מחתנו אושר בסל הבריאות 2019 שילוב רבלימיד (lenalidomide) בקו הראשון לחולים "מבוגרים" (כלומר, שאינם מועמדים להשתלה). שני מחק- רים חשובים שפורסמו לאחרונה בכנס ההמטולוגי ASH שנערך בדצמבר 2018 בסן דייגו, הראו יתרון לשילוב דרזלקס (daratumumab), תכשיר ביולוגי כנגד סמן C38 שעל תאי המיאלומה, בקו הראשון בחולים המבוגרים. מחקר האלציון (Alycyone) הראה כי תוספת דרזלקס למישלב מבוסס ולקיד (bortezomib) מפחית סיכון להתקדמות המחלה בכ-60%. מחקר המאיה (MAIA) שהוצג במושב היוקרתי של "עבודות פורצות הדרך" המשמעותיות ביותר בכנס (late breaking abstracts), הדגים כי שילוב דרזלקס עם רבלימיד בקו הראשון - הפחית סיכון להתקדמות המחלה ב-44%. עוד תוצאה חשובה במחקרים אלה הינה השגת שיפור בעומק התגובה לטיפול: למעלה מפי 3 יותר חולים שקיבלו מישלב הכולל דרזלקס השיגו ניקיון של מח העצם "מחלה שאריתית" (MRD negativity) בשני המח- קרים. מדובר בתבחין מדויק ורגיש מאוד, המסוגל לזהות תא מחלה אחד ממיליון תאים. גילוי מחלה שאריתית מתאפשר באמצעות טכנולוגיה מבוססת הזרמת תאים תחת קרן לייזר (flow cytometry), המתבצעת במעבדותינו כמו גם במרכזי מיאלומה רבים בעולם. בשנים האחרונות התברר כי השגת תגובה עמוקה מיתרגמת במקרים רבים להשגת הפוגה ממושכת יותר מהמחלה ואף להארכת חיים. מחקר חשוב נוסף בכנס 2018 ASH התייחס למקומה של השתלת מח עצם עצמית במישלב הטיפולי במיאלומה, בעידן התרופות החדשות הזמינות כיום, ובפרט בחן מתן שתי השתלות רצו- פות (tandem transplant) לעומת השתלה בודדת בקרב מעל 900 חולי מיאלומה, עם מעקב של 10 שנים. במחקר הסתמן יתרון מובהק להשתלה הכ- פולה במיוחד בקרב חולים עם מיאלומה בעלת מדדי סיכון מוגברים (high risk).

מחקר מעניין נוסף בכנס הציג תוצאות של שי-

מיאלומה הינה ממאירות של מח הע- צם, בה חלה מהפיכה של ממש ביכולת הטיפול והשליטה במחלה בשנים האח- רונות, אבל מהמחקרים האחרונים נראה כי הת- קדמות משמעותית צפויה גם בשנים הקרובות. מהי מיאלומה? תאי פלסמה השייכים למערכת החיסון שלנו מייצרים נוגדנים כנגד מזהמים שר- נים. במיאלומה אחד התאים עובר שינוי ומתרבה באופן בלתי מבוקר במח העצם. הנזקים הנגר- מים כוללים פגיעה בעצמות - הגורמת לכאבים ואף לשברים, פגיעה ביצירת הדם, פגיעה בתפ- קוד הכליות ודיכוי מערכת החיסון.

בשני העשורים האחרונים פותחו תרופות יעילות-מוכוונות כנגד תאי המיאלומה, וכיום ניתן לטפל באמצעות מישלבים טיפוליים של תרופות מקבוצות שונות ולהשיג הפוגה, "שקט" מהמחלה למשך שנים, בחלק גדול מהמטופלים, תוך שמירת איכות חיים טובה.

הגישה לטיפול בחולי מיאלומה הינה רב- תחומית, על מנת להבטיח התאמת הטיפול המי- טבי, תוך התחשבות במאפייני המחלה, גיל החו- לה ומחלות הרקע שלו. המורכבות והחידושים הרבים בתחום הובילו להתמקצעות של המטו- לוגים בתחום המיאלומה, המרכזים את הטיפול בעזרת אחיות המתמחות בתחום, ובשיתוף פעו- לה עם צוותים יעודיים במרפאות רב-תחומיות בבית החולים, הכוללות המטו-גריאטריה, קר- דיולוגיה אונקולוגית, אורתופדיה אונקולוגית, נפרולוגיה, נירו-אונקולוגיה, רדיולוגיה ורפואה גרעינית.

גם בשנה האחרונה אנו עדים למחקרים פורצי דרך בהם הושגה התקדמות משמעותית, הנפרשת על פני כל שלבי המחלה. החל מני- סיונות לטיפול מוקדם, עוד בשלבי "מיאלומה זוחלת" - מצב קדם-מחלה; דרך טיפול ראשו- ני במחלה שזה עתה אובחנה; וגם התקדמות בטיפולים חדשניים לחולים עם מחלה נשנית ועמידה.

מחקרים חשובים שהוצגו לאחרונה

הטיפול בחולים עם אבחנה חדשה מתבסס על