

## CML 2017-ASH סיכום הרצאת האידוקשיונל על CML

נכתב על ידי שרף גיורא ויאן גייסלר- CML ADVOCATES NETWORK

כתבה זו מסכמת את 3 ההרצאות שהוצגו במושב האידוקשיונל על CML בכנס ה-ASH האחרון באטלנטה.

במושב האידוקשיונל על CML, שלושת הנושאים שנבחרו השנה היו: הפסקת טיפול ב-CML, בעיות קרדיו-וסקולריות של לב וכלי דם כתוצאה משימוש בתרופות למחלה והדרך לנסות לחסל את תאי האב הלוקמיים במוח העצם שתרופות ה-TKI שאנחנו לוקחים אינן מצליחות לחסל, ואולי אם נצליח לחסלם נגדיל את הסיכוי להשגת ריפוי למחלה.

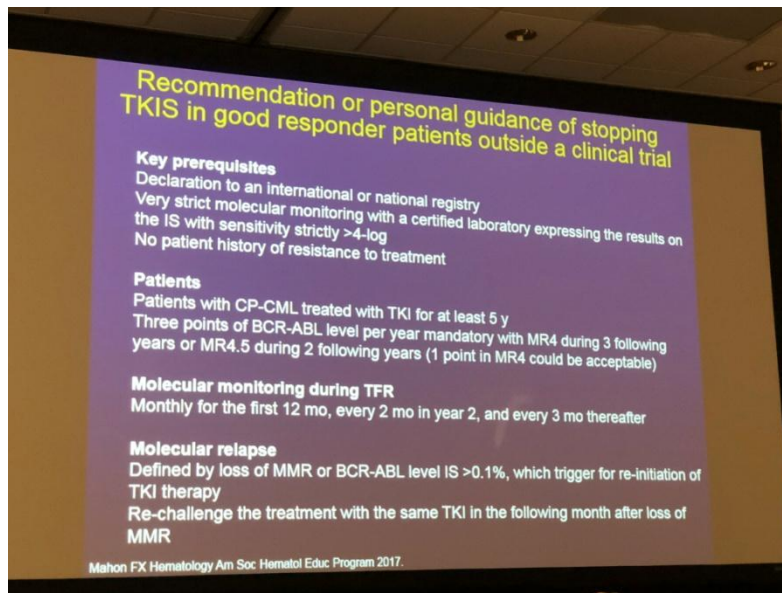
**פרנסואה מהון**, מומחה CML מצרפת שהיה הראשון להתחיל את הניסויים בהפסקת טיפול בחולי CML בניסוי ה-STIM לפני יותר מ-10 שנים ל-100 חולים, סיכם את הידע מהמחקרים שנערכו עד היום על הפסקת טיפול ביותר מ-2500 חולי CML בכל רחבי העולם.

סיבות עיקריות להפסיק טיפול כוללות תכנון המשפחה והיריון, הימנעות מעיכוב צמיחת הגוף של ילדים בטיפול ב-TKI, העדפות המטופל על איכות החיים והימנעות מתופעות לוואי ארוכות טווח, כמו גם סיבות כספיות (עלויות התרופה משמעותיות בטיפול לכל החיים).

פרנסואה מהון פתח את ההרצאה על ידי הצגת התוצאות של המחקר הראשון בהפסקת טיפול בחולי CML, STIM, אשר כלל מעקב של 8 שנים. בסך הכל, יותר מ-2500 חולי CML הפסיקו טיפול בניסויים קליניים עד כה. לאחר מכן הוא סיכם מטא-אנליזה של 509 מטופלים ב-15 מחקרי הפסקת טיפול שפורסמו בכתב העת EJC לאחרונה, אשר גילתה כי שיעור ההישנות המולקולארית הממוצע של החולים שהפסיקו טיפול, היה 51% - כך שכמחצית מהחולים יכולים להפסיק את הטיפול בבטחה, בעוד מחציתם נזקקו לטיפול חוזר. הצורך לחזור לטיפול קרה אצל ארבעה מתוך חמישה חולים במהלך 6 החודשים הראשונים, כך שברוב החולים, הישנות ה-CML מתרחשת במהירות לאחר הפסקה - אך לא אצל כול המטופלים. אצל חלקם יש הישנות מאוחרת יותר, דבר שמדגיש את הצורך בניטור קפדני תמידי. רק חולה אחד ב-15 המחקרים הללו התקדם למשבר בלאסטי.

מחקרי הפסקת טיפול אחרי טיפול בתרופות הדור השני, כמו אנסט סטופ ואנסט פרידום עם נילוטיניב ודספרי עם דסטיניב, הראה שיעורי הישנות דומים לאלו אחרי אימטיניב, למרות ששיעור החולים שהשיגו תגובה מולקולארית עמוקה היה גבוה יותר בקרב אלו הנוטלים תרופות דור שני. נראה שלמשך הזמן של התגובה המולקולארית העמוקה לפני הפסקת טיפול, יש השפעה רבה על ההצלחה של הפסקת טיפול. מעניין לציין, כי מחקר הפסקת הטיפול הגדול ביותר עד כה, היורו סקי, עם כ-800 חולים שגויסו, הראה גם הישנות מאוחרת לאחר 30 חודשים, מה שמחייב בדיקות PCR גם שנים רבות לאחר הפסקת טיפול. תסמונת גמילה מ-TKI (כאבי שרירים, כאבי מפרקים), בחולים נצפית לעיתים קרובות, אך לרוב נמשכת תקופה קצרה.

הנחיות רשמיות לרופאים על מתי להפסיק טיפול עדיין חסרות, למעט קווים מנחים של ה-NCCN האמריקאי. הנחיות ה-ELN נמצאות כעת בעדכון ויכללו המלצות לדרישות המוסדיות שיאפשרו הפסקה בטוחה של הטיפול, אך המלצות אלו טרם פורסמו.



**המלצות קבוצת ה- CML הצרפתית על הפסקת טיפול מחוץ לניסויים קליניים.**

ד"ר מהון הציג את ההנחיות של קבוצת המומחים ל- CML הצרפתית FILMC על הפסקת הטיפול בחולים עם תגובה מולקולארית עמוקה מחוץ למחקרים קליניים.

ד"ר מהון סיכם כי הפסקת הטיפול ב- TKI מבוצעת יותר ויותר בחולי CML הנמצאים בתגובה מולקולארית עמוקה מחוץ למסגרת של ניסויים קליניים. מחקרים רבים שנערכו עם יותר מ- 2500 חולי CML עם תגובה מולקולארית עמוקה מתמשכת הראו שכמחצית מהחולים נשארים במצב של רמיסיה במשך שנים עם הפסקת הטיפול ב- TKI. נראה שכמעט כל המטופלים הזקוקים לחידוש הטיפול מצליחים להשיג שוב את התגובה העמוקה.

לאחר ההרצאה שאל ג'ורא שרף את דר מהון לגבי חולים שמאבדים את התגובה המולקולארית לאחר שנים של הפסקת טיפול. מקרים אלו אינם מתוארים בדרך כלל בסיכומים שמוצגים. דר מהון הודה שאכן יש מעט מקרים בודדים של חולים שמאבדים תגובה וחוזרים לטיפול לאחר שנים של הפסקת טיפול, וזה דומה למה שקורה עם חולים שעברו השתלת מיח עצם והמחלה חוזרת אחרי הרבה שנים. זה מדגיש שוב את העובדה שהפסקת טיפול אינה יכולה להיחשב כריפוי וחייבים להדגיש למטופלים את חשיבות המשך הניטור ובדיקות ה- PCR לאורך שנים רבות.



### *ד"ר ג'ויד מוסלחי - תודה לד"ר יאנה מיצ'נסקי על התמונה*

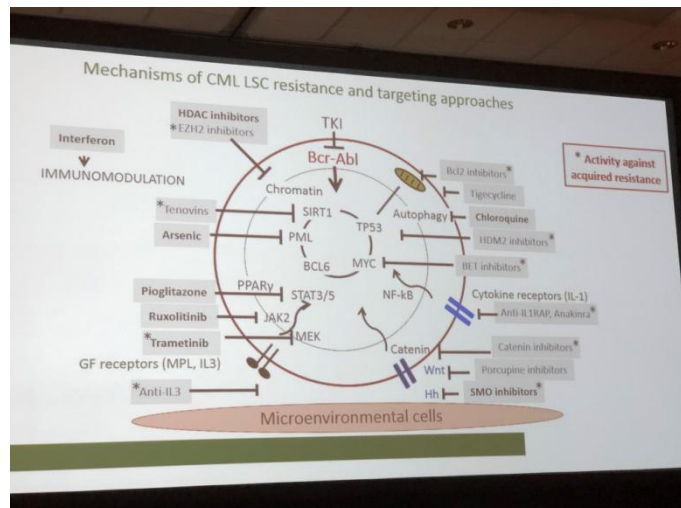
ההרצאה השנייה הייתה של ד"ר ג'ויד מוסלחי ודנה בתופעות הלוואי של טיפולי TKI הנוכחיים, תוך התמקדות בבעיות לב וכלי דם. הוא סקר את מה שידוע כיום על ההשפעה של TKIs על מערכת הלב וכלי הדם ודן במנגנונים פוטנציאליים היכולים לגרום לבעיות הקרדיו-וסקולאריות. הוא ציין כי נילוטיניב הראה תגובות מולקולאריות טובות ומהירות יותר מאשר אימטיניב, אך לא הצליח להוכיח שיפור של הישרדות כוללת. דסטיניב, עם יעילות דומה לנילוטיניב, הראה עלייה בלחץ דם ריאתי, בעוד נילוטיניב הראה עלייה באירועים קרדיו וסקולריים ורמת גלוקוז מוגברת. הסיבות מדוע זה קורה עדיין לא ברורות לגמרי. הוא גם הסביר את מה שקרה עם פונטיניב בשנת 2013 כשתופעות לוואי של בעיות לב וכלי דם במטופלים בפונטיניב הובילו את ה-FDA להגביל את התווית התרופה, אבל גם כאן המנגנונים שגורמים לתופעות אלו, עדיין אינם ברורים. ד"ר מוסלחי הציע כי בדיוק כמו שרפואה מותאמת אישית גרמה למהפכה בטיפול בסרטן, גישה אישית דומה צריכה להינקט בבחירת טיפול TKI מתאים לכל מטופל, בהתאם להערכת הסיכון של תופעות לוואי לטיפול. ד"ר מוסלחי הדגיש כי בהנחיות ה-NCCN לטיפול בחולי CML אין הנחיות לניהול הסיכון של בעיות קרדיו וסקולאריות של המטופלים. הוא הדגיש את הצורך והחשיבות של שיתוף פעולה הדוק יותר בין המטולוגים לקרדיולוגים בניהול וניטור חולי CML המטופלים ב-TKI שיכולים לגרום לבעיות לב וכלי דם. הוא הזכיר את הפלטפורמה [cardioOnc.org](http://cardioOnc.org), אשר תספק מסד נתונים של תרופות לסרטן והסיכון שלהן לבעיות לב וכלי דם.

לסיכום, ד"ר מוסלחי הדגיש כי CML כמחלה כרונית מדגימה את כל היתרונות והחסרונות של טיפול כרוני במחלה לטווח ארוך. בשל שכיחות גבוהה יחסית של אירועים קרדיווסקולאריים בטיפול ב-CML ב-TKI, הוא ממליץ שניטור בעיות לב וכלי דם צריך להיות משולב בטיפול בחולי CML גם בפרקטיקה וגם בניסויים קליניים.

**ד"ר ראבי בהטיה** הציג גישות חדשות ומתקדמות לטיפול ב-CML עם דגש על חיסול תאי גזע לויקמיים. הצורך בגישות חדשות לטיפול ב-CML נובע ממגבלות של טיפולי TKI קיימים (אי סבילות, עמידות, הישנות והתקדמות המחלה וכן קיום מתמיד של תאי גזע של לוקמיה). במונחים של עמידות, עמידות ראשונית (חוסר תגובה מוחלט לטיפול קו ראשון) היא נדירה למדי ב-CML, ועשויה להיות קשורה לאופן שבו התרופה עוברת חילוף חומרים ומועברת בגוף. עמידות נרכשת (שפותחה במהלך הטיפול) עשויה להופיע כאשר מתפתחות

מוטציות של נקודת החיבור של ה-TKI, או כאשר מופיעים מסלולים עצמאיים שאינם תלויי קינאז.

הרצינול להתמקד בחיסול תאי גזע לויקמיים שיריים בעזרת תרופות חדשות הוא להגביר את האפשרות העתידית של הפסקת הטיפול ובכך להימנע מטיפול ארוך טווח, הפחתת הסיכון לחוסר היצמדות לטיפול מצד המטופל, מניעת תופעות לוואי בטווח הארוך, הקלה על חולים וחולות בהבאת ילדים ותכנון משפחה וכן צמצום הנטל הכספי לחולים ולחברה. תאי גזע לוקמיים שיריים מייצגים בדרך כלל מיעוט בזמן האבחון, אך הופכים לאוכלוסייה השלטת במהלך הטיפול. יש להם פרופיל ביולוגי מובהק אשר ניתן לטפול על ידי טיפולים חדשניים אשר נחקרים כיום במעבדה וגם בניסויים קליניים. לדוגמה, השילוב של נילוטניב לבין מעכבי JAK2 כמו רוקסוליטיניב (גקאבי) נבדק כעת. בניסוי שלב II מוסיפים רוקסוליטיניב לטיפול ב-TKI לאחר כשלוש בטיפולים ב-TKI. דוגמא נוספת היא פיגוליטזון (הידוע גם כתרופה לסוכרת) שנבדק גם בשילוב עם אימטיניב בחולים עם רמת תגובה בין MMR ו-MR4 במחקר ACTIM בצרפת וכן במחקר PIO2STOP. המחקר CHOICES משלב אימטיניב עם הידרוקסיכלורוקין גם כן במטרה לנסות לחסל את תאי האב הלוקמיים השיריים.



ד"ר בהטיה שיתף כמה מסקנות שיעזרו למחקרים עתידיים בהן המטרה תהייה חיסול תאי גזע לוקמיים. גיוס חולים עבור מחקרים אלה הוא קשה מאד, ולכן יש צורך להבין את הסיבות שיניעו חולים להצטרף למחקרים אלו בעיקר כאשר יש להם אלטרנטיבות טיפוליות מצוינות. ביקורים תכופים בבית החולים והצורך בבדיקות ומעקב צמוד ומדוקדק לעיתים קרובות כולל בדיקות פולשניות כמו מוח עצם, מהווים מכשול ורתיעה של החולים להצטרף לניסויים כאלו. שילוב של תרופות חדשות לטיפולים קיימים חייב להיות נסבל היטב ללא תופעות לוואי שיפגעו באיכות החיים של המטופל. כדאי אולי לתכנן מחקרים אלו בהקשר למטרה של הפסקת הטיפול ב-TKI, או כאשר הפסקת הטיפול ב-TKI נכשלה, על מנת להניע את המטופלים לעבור למחקרים אלו.

המסקנה החשובה מהפרספקטיבה של החולים היא שלמרות ש-CML הינה מחלה שהצליחו לשנות את הפרוגנוזה שלה למחלה בה תוחלת החיים דומה לזו של האוכלוסייה הבריאה, המחקרים לתת מענה למעט החולים שאינם מגיבים או להגיע לסוג של ריפוי נמשכים.