

סיכום כנס ה-ASH 2013 - חלק ראשון

כתבו- גיורא שרף ויאן גייסלר

סיכום המושב החינוכי העיקרי על CML - "צרות של עשירים"

כנס ה-ASH 2013 התקיים בדצמבר השנה בניו אורלינס שבארה"ב, בהשתתפות של כ-25,000 רופאים המטולוגים מכל העולם, ועוד כמה אלפי נציגים של חברות תרופות, אנשי מעבדות, אחיות ועוד. כמו כן השתתפו בכנס כמה עשרות מנהלי עמותות חולים מכל העולם.

לכל מחלה המטולוגית יש ביום הראשון של הכנס מושב מרכזי באולם ענק בגודל של מגרש כדורגל, עם אלפי מקומות ישיבה, והמושב החינוכי הזה מתקיים פעמיים כדי לאפשר לכל רופא להשתתף בו.

המושב החינוכי על CML בכנס השנה הוכתר בשם: "עיצוב והגדרה מחדש של אמנות הטיפול ב-CML". המושב החינוכי בדרך כלל סוקר בהרחבה את התובנות האחרונות בהבנת המחלה ואיך ניתן לתרגם אותן לטיפולים יעילים למניעת התקדמות המחלה והתפתחות עמידות לטיפולים, כמו גם פיתוח אסטרטגיות של מחקרים במטרה להבטיח שליטה ארוכת טווח במחלה, ואולי הגעה לריפוי. בשנים שעברו, ההרצאות התמקדו בטיפולים חדשים שמשפרים את תוחלת החיים של החולים, ובשנה זו ניתן היה לראות בבירור איך הפוקוס ב-CML עובר מכיוון של תוחלת חיים של חולי CML שדומה היום לאוכלוסיה הבריאה אותו כבר השגנו, לכיוון של הפוגה ללא טיפול ושיפור איכות החיים של החולים. למרות שמאמצים רבים מושקעים בניסיון למצוא ריפוי מוחלט לכל החולים, נדמה שהדרך לשם עוד ארוכה מאד עבור רוב החולים.



דר טים יוז, חוקר בינלאומי ל-CML מאוסטרליה

איזה מעכב טירוזין קינאז לבחור? צרות של עשירים - דר' טים יוז

דר' טים יוז מאוסטרליה פתח את המושב בתיאור 3 המטרות העיקריות בטיפול בחולי CML היום:

1. השגת תוחלת חיים נורמאלית על ידי מניעת התקדמות המחלה ומניעת פגיעה של הטיפולים השונים באיברים חיוניים. (מניעת תופעות לוואי קשות).
2. השגת איכות חיים מקסימאלית על ידי הקטנת רמת הרעילות של תופעות הלוואי לתרופות.
3. הגעה לאפשרות הפסקת טיפול על ידי השגת הפוגה מולקולארית עמוקה ושימוש בטיפולים המבוססים על שפעול מערכת החיסון של החולה.

לגבי המטרה הראשונה, ד"ר יוז התייחס ליעילות והבטיחות של אפשרויות הטיפול הרבות בקו ראשון הזמינות כיום לחולים בהרבה מדינות. בהשוואה לאימטיניב, כל שלושת התרופות מהדור השני שאושרו, דסטיניב, נילוטיניב ובוסוטניב הישרו תגובות מהירות יותר, עמוקות יותר והיו כרוכות בסיכון נמוך יותר באופן משמעותי של התקדמות המחלה. לעומת זאת, גליבק הפגין את פרופיל הרעילות (תופעות הלוואי) הבטיחותי ביותר. 30% מחולים המטופלים בנילוטיניב חוו אירועים הקשורים בחסימת כלי דם, אבל יש להדגיש שלרובם היו גורמי סיכון מוקדמים. בטיפול בדסטיניב חוו מספר גדל והולך של חולים תפליט פלאורלי, עם שכיחות הולכת ועולה לאורך זמן הטיפול (7% מהחולים בשנה 1, ותוספת של 5% בכל אחת מהשנים הבאות 2-4) ובנוסף נראה קשר ישיר לגיל החולה. באימטיניב, 40% מהחולים משיגים תגובה מולקולארית עמוקה, בעוד שבתרופות הדור השני נילוטיניב ודסטיניב שיעורים אלה נאמדו ב 60-80%. תגובה מולקולארית עמוקה היא תנאי הכרחי ומקדמי להפסקת טיפולים בצורה בטוחה, כפי שהוכח בניסויים בהם כ- 40% מהחולים מצליחים לשמור על תגובה מולקולארית גם אחרי הפסקת טיפול.

כמהלצה לטיפול בחולים חדשים, ד"ר יוז התווה גישה מותאמת אישית: בזמן האבחון הראשוני, יש לבדוק אם החולה סובל ממחלות נלוות אחרות, כמו כן לאיזה קבוצת סיכון הוא שייך על פי סולמות הסיכון המקובלים כמו האספורד או סוקאל, (נמוך, בינוני וגבוה) מבחינת הסיכוי להתקדמות המחלה, ובנוסף העדיפות האישית של החולה בעתיד להשגת הפוגה ללא טיפול - הפסקת טיפול (נמוכה, בינונית וגבוהה). חולים עם פרופיל סיכון גבוה להתקדמות המחלה או כאלו שהנטייה שלהם להפסיק טיפול גבוהה, צריכים להתחיל טיפול עם תרופות הדור השני כקו ראשון. כל החולים האחרים עשויים לשקול להתחיל עם אימטיניב ואפשרות לעבור לתרופת דור שני במקרה של תגובה לא מספיקה. הבחירה של תרופה והמעקב חייבת לקחת בחשבון מחלות קיימות אחרות כגון: בעיות כלי דם או סכרת.

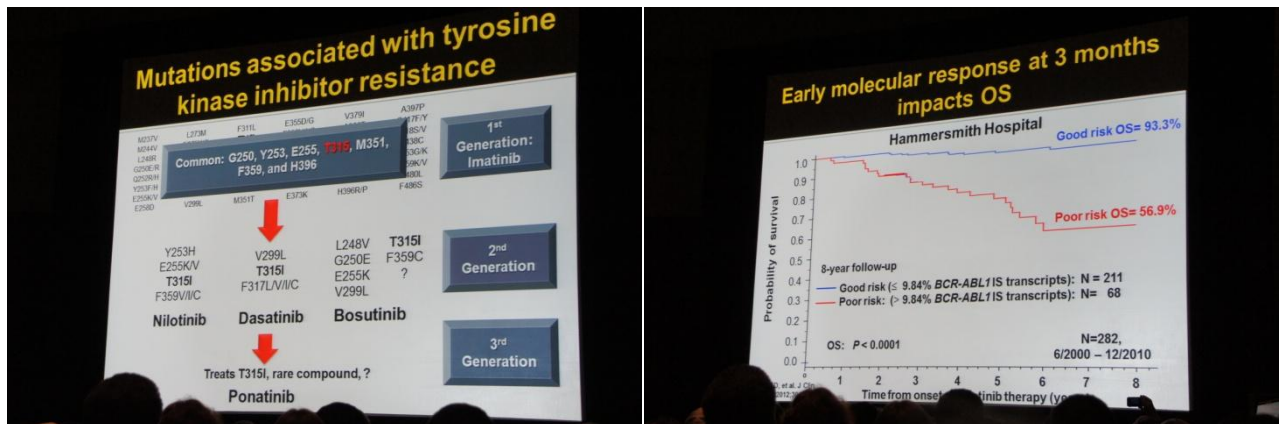
Prerequisites	imatinib	nilotinib	dasatinib
Avoid Transformation	5-8%	Lower	Lower
Avoid Organ Damage	Safe	Vascular Events	PAH
Minimise Toxicity	GI muscle	rash pruritus	pleural effusions
Sustained Deep Response	40%	Better	Better
??Immune Control	40%	??	??

במונחים של בחירת התרופה הטובה ביותר לאחר כישלון בתרופת דור 2 אחרת, בדיקת מוטציות היא קריטית והכרחית. חלק מהחולים עדיין יגיבו לתרופה נוספת של הדור 2. פונטיניב היא גם כן אופציה טיפולית מאד יעילה, אבל קשורה לסיכון גבוה לאירועים וסקולריים בחולים בסיכון גבוה בהם יש צורך בניהול אגרסיבי של יתר לחץ דם ושל רמת השומנים בדם, ובנוסף שימוש במינון הנמוך ביותר האפשרי.

עדכון להמלצות למעקב וניטור: נקודות מעשיות בפרקטיקה- דר ויואן אולר

ד"ר ויויאן אולר מהמרכז לחקר סרטן פרד האצ'ינסון בסיאטל, ארה"ב, סקרה את נהלי ניטור ומעקב של בדיקות ציטוגנטיות ומולקולאריות בחולי CML, כאשר המטרה העיקרית היא מניעת התקדמות המחלה ופיתוח עמידות לתרופה. על פי ההמלצות הנוכחיות של רשת הלויקמיה האירופאית וה-NCCN האמריקאי, אבני הדרך בטיפול אינן שונות בין תרופות הדור הראשון והשני, אבל תגובה מולקולארית מוקדמת מתחת ל-10% BCR-ABL אחרי 3 חודשי טיפול מסמנת סיכוי נמוך יותר להתקדמות המחלה בהמשך. תגובה מוקדמת פחות טובה עלולה להיות סמן לביולוגיה גרועה יותר של המחלה - או חוסר דבקות בטיפול (אי לקיחת התרופות). ברגע שמשיגים רמיסיה מולקולארית משמעותית (MMR) תוך 12 או 18 חודשים, הסיכוי לאבד את התגובה לאחר מכן הוא נמוך מאוד. השגת תגובה מולקולארית עמוקה רק מספק ערך מוסף משמעותי אם מטרת הטיפול היא להפסיק את הטיפול מאוחר יותר. עם זאת הפסקת נטילת התרופה צריכה להיעשות רק במסגרת ניסויים קליניים מבוקרים. המלצותיה של דר אולר בנוגע למועד בו יש לבצע בדיקת מוטציות כוללות: כאשר רמת ה-BCR-ABL אחרי 3 חודשים היא מעל ל-10%, או אם לא משיגים תגובה ציטוגנטית מלאה או MMR תוך 12/18 חודשים, או אם מאבדים את התגובה המולקולארית המשמעותית או כשיש עליה של לוג אחד ברמת ה-BCR-ABL, או במקרה של איבוד תגובה ציטוגנטית או המטולוגית ובכל מקרה בו מחליפים טיפול לתרופה אחרת.

כאשר צריך לבחור את קו הטיפול הבא, בדיקות מוטציה עשויות לעזור לזהות את הטיפול המתאים, מכיוון שישנן כמה מוטציות עמידות כנגד כל אחד מתרופות הדור השני, ואילו במקרה של המוטציה T315I רק תרופת הפונטיניב יעילה מולה. עם זאת, ד"ר אולר הדגישה כי השתלת מיח עצם בשלב כרוני צריכה להישקל כאפשרות מעשית, לפני שעוברים לטיפול בתרופה כקו שלישי: על פי נתונים של המרכז לחקר סרטן פרד האצ'ינסון המבוססים על יותר מ-800 השתלות משנת 1995 ועד היום בחולי CML, שיעור הישרדות של חולים אחרי 13 שנים שהושתלו בשלב כרוני ראשון הוא כ-70%, אצל חולים שהיו במצב בלאסטי וטופלו בתרופות שונות וחזרו למצב כרוני והושתלו, שיעור ההישרדות היה רק 35% ואצל חולים שהושתלו בשלב של משבר בלאסטי 20%. ד"ר אולר גם הסבירה את הרציונל לניטור מולקולארי לטווח ארוך, שמונע מהצורך לאבחן חוסר דבקות של חולים בנטילת התרופות, כמו גם כדי לאשש את השגת תגובה מולקולארית עמוקה. (ראוי לציין, כי המחקר הבינלאומי של גיורא בקשר להצמדות החולים לנטילת התרופות צוטט על ידי דר' קולר בהרצאתה).



גישות שונות לחיסול התאים הלוקמיים: שילוב תרופות ועוד- דר ריצ'ארד ואן איטן

ההרצאה השלישית במושב הייתה של דר' ואן איטן ממרכז רפואי בבוסטון והוא הציג שיטות חדשניות ומחקריות לנסות לחסל לחלוטין את תאי האב הלוקמיים, ועל ידי כך אולי להשיג ריפוי מוחלט של המחלה. דר' ואן איטן הדגיש כי לפי הנתונים של ניסויי הפסקת הטיפול שמתקיימים היום בהרבה מדינות, תרופות מסוג מעכבי טירוזין קינאז כטיפול בודד, אינן מסוגלות לרפא חלק גדול של החולים, ואולי רק חלק קטן מהם. על כן השאלה המרכזית במחקר לקראת ריפוי המחלה, היא האם שארית תאי האב הלוקמיים שהתרופות אינן מצליחות להשמידן, הם הגורם להישנות המחלה לאחר הפסקת טיפול במצב של הפוגה מולקולארית עמוקה, ואם אכן כן, איך אפשר לסמן אותם כיעד ולהשמידם. מציאת פתרונות ביולוגיים לבעיה יכולה להיות מתורגמת לטיפול לקראת ריפוי אצל החולים.

דר ואן איטן הסביר את המסלולים הביולוגיים המסובכים המניעים את הישרדות תאי האב הלוקמיים ב-CML, ואת הגישות המחקריות המבטיחות ביותר להשמדתם. ישנם כרגע 9 מנגנונים ביולוגיים שנחקרים במסגרת של 26 ניסויים קליניים במטרה להעלים את תאי האב הלוקמיים. מנגנונים אלו כוללים בין היתר: מעכבי JAK2 כמו רוקסוליטיניב, מעכבי GSK-3BETA, מעכבי MTOR ועוד רבים. הניסויים ברובם נמצאים בשלבים מוקדמים - פאזה 1+2, כך שייקח עוד זמן רב להשגת תוצאות מעשיות. בנוסף, ישנם ניסויים קליניים אחרים כמו הטייגר הגרמני שבודק שילוב של אינטרפרון, או 4 סוגים שונים של חיסונים למחלה כמו CML0206, או נוגדן חד שבטי אחד ואנטיגנים נוספים שעל פני התאים. (אלו מושגים ביולוגיים שרק הרופאים או החוקרים באמת מבינים את תפקידם). ישנו גם ניסוי שנמשך כבר 5 שנים שמנסה להעיר את תאי האב הרדומים שמתחמקים מהטיפול בגליבק, על ידי שימוש בגורם גדילה G-CSF.

לסיכום, ד"ר ואן איטן אמר שבזמן שיש שפע של תרופות זמינות, זה לא יהיה קל להוכיח את ההבדל ולמצוא את התרופה היעילה ביניהן- גם בגלל שיהיה צורך במספר גדול של קבוצות חולים שיטופלו בתרופות שונות מה שידרוש זמן מעקב ארוך. גיוס חולים לניסויים קליניים אלה עשוי להיות קשה מאד, בהתחשב ביעילות הגבוהה של התרופות הקיימות כבר ורמת הסבילות הסבירה של הטיפולים עבור מרבית החולים. לכן כל טיפול חדשני אחר או שילוב חייב להיות בטוח ונסבל היטב באופן דומה, כדי להיות מקובל על ידי מטופלים.

SIGNALING PATHWAYS				References
Pathway/Target	Drug or Agent	Mechanism of action	Clinical trials	
JAK2	Ruxolitinib	JAK2 inhibitor	NCT01702064 NCT01751425	Chen et al., JNCI 2013
PI3K/AKT/mTOR	Everolimus Tenzanotinib	mTOR inhibitors	NCT01188889 NCT00093639 NCT00101088	Carayol et al., Nat Med 2010 Janes et al., PNAS 2010 Stoklosa et al., Exp Hematol 2013 Heidel et al., Cell Stem Cell 2012
WNT/β-catenin	Indomethacin SB216763 COP57380	COX inhibitor GSK-3β inhibitor MNK inhibitor		Reddiconto et al., Blood 2012 Lim et al., PNAS 2013
Hedgehog pathway	LDE225 PF-04449913 BMS-833823	Smo antagonists	NCT01456676 NCT00953758 NCT01218477	Jamieson et al., ASH 2011 Tauchi et al., ASH 2012 Zhang et al., ASH 2010
ALOX5 pathway	Zileuton	5-LO inhibitor	NCT01130688	Chen et al., Nat Genet 2009
BCR-ABL1 stability	Retaspimycin Tanespimycin Arsenic trioxide	HSP90 inhibitors PML degradation	NCT00066326 NCT00100997 NCT00250042 NCT01397734	Peng et al., Blood 2007 Ito et al., Nature 2008
Autophagy pathway	Chloroquine	Autophagy inhibitor	NCT01227135	Bellodi et al., JCI 2009 Carella et al., Leuk Lymphoma 2012
Epigenetic regulators	Panobinostat Resveratrol SRT501	Pan-HDAC inhibitor SIRT1 inhibitors	NCT00451035 NCT00686218	Zhang et al., Cancer Cell 2010 Yuan et al., Blood 2012
	Sabutoclax Omacetaxine	Pan-BCL2 inhibitor Protein synthesis inhibitor	NCT00375219	Goff et al., Cell Stem Cell 2013 Chen et al., Cancer Res 2009; Marin et al., Cancer 2005 Nicolini et al., Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2010

ולסיכום בלתי רשמי שלי, אני יכול לספר לכם שהודלף לי שישנה תרופה אחת חדשה מאד מבטיחה בשלב של תחילת טיפולים בחולים, שמראה תוצאות מצוינות בטיפול בתאים הלוקמיים של CML והיא עובדת על כל המוטציות כולל ה-T3151. נחזיק לה אצבעות בתקווה שבכנס האש בשנה הבאה כבר יהיו עליה נתונים ראשונים בהרצאות.

GEISSLER JAN AND SHARF GIORA

ג'ורא שרף ויאן גייסלר

17.12.2013