

# טיפול חדשים במיאלומה נפוצה

היום שאחרי תלידומיד, רוולימיד וולקיד



ד"ר מרב לייבה

בעלות פחות עמידות וכן בעלות מנגוני פעולה שונים, אשר יובילו בעתיד, כך נקווה, לריפוי המחלה.

תרופות חדשות אשר נמצאות עתה בשלבי מחקר מתקדמים כוללות לא רק מעכבי פרטאוזום ואימידים מדור מתקדם, פוטנטים יותר ועם פחות תופעות לוואי, אלא גם תרופות ממשפחות חדשות. סקירה זו מסכמת את עיקרי ההתקדמות במחקר התרופות החדשות למיאלומה נפוצה מעבר לבורטוזומיב, תלידומיד ולנלידומיד. דגש יושם בעיקר על התרופות אשר הראו תוצאות מבטיחות במחקרים טרום-קליניים וקליניים ראשוניים והינן בעלות טווח פעילות בטיחותי (טבלה מס' 1).

## הדור חדש של מעכבי הפרואוטוזום קרפילזומיב, סלינוספורמיד (0052NPI)

הפיתוח הקליני המוצלח של בורטוזומיב שינה לא רק את מהלך המחלה הטבעי בחולי מיאלומה אלא גם סיפק הוכחה לתפקידו החשוב של הפרוטאוזום כמטרה לפיתוח תרופות במחלה זו. הדבר גרר נסיונות לפתח מעכבי פרטאוזום, שהיו פוטנטים יותר אך גם יתנו מענה לצרכים קליניים נוספים:

מיאלומה נפוצה הינה מחלה אשר מקורה בתאי B בשלים. המחלה מתאפיינת בשגשוג שבטי של תאי פלסמה במח העצם אשר מפרישים נוגדן חד שבטי הנמצא בדם ובשתן. המחלה פוגעת במח העצם, בעצמות, בכליות ובמערכת החיסון. כיום חושבים כי מיאלומה נפוצה מתפתחת בדרך כלל ממצב טרום ממאיר (MGUS) אשר מתפתח למצב של מיאלומה רדומה ולבסוף למיאלומה תסמינית (תמונה מס' 1). שינויים גנטיים רב שלביים ושינויים בסביבה המקומית של תאי הפלסמה גורמים לתאי הפלסמה הטרומם ממאירים לעבור ממצב של תאים טרום ממאירים לתאים ממאירים<sup>1</sup> (תמונה מס' 2).

בעשור האחרון, הראו מספר מחקרים מבוקרים אקראיים במיאלומה נפוצה שטיפולים המכילים בורטוזומיב (ולקיד), תלידומיד או לנלידומיד (רוולימיד) משפרים את השרידות ללא מחלה (PFS) ובמקרים רבים גם את השרידות בכלל בהשוואה לטיפולים שנתנו לפני עידן התלידומיד. עם זאת, ולמרות השיפור בשרידות, עדיין לא הגענו לריפוי המחלה ולצערנו חלק מהחולים, בעיקר אלה אשר נמצאים בקבוצת הסיכון הגבוהה, נשנים מוקדם ואף נמצאים בסיכון לתמותה. מכאן הצורך הניכר בפיתוח תרופות חדשות, חזקות יותר,

אישור ע"י איגוד המזון והתרופות האמריקאי. כמו כן ייקבע האם בשל פרופיל בטיחותי טוב יותר יחולף הבורטוזומיב במעקב פרוטאזום מהדור החדש כטיפול קו ראשון וכן האם סולינספורמיד, בעל הפעילות המשולשת בעיכוב פרוטאזום, יהיה התשובה לחולים העמידים לבורטוזומיב.

## הדור החדש של האימידים פומלידומיד

למרות מבנה דומה לתלדומיד ולנלדומיד, הפומלידומיד מתאפיין בפעילות כנגד מיאלומה ייחודית מבחינה איכותית וכמותית במודלים טרום קליניים של מיאלומה. פומלידומיד הינו בעל מנגנון פעילות רחב כנגד מיאלומה כולל פעילות נגד החלוקה והשרידות של תאי המיאלומה עצמם, פעילות המעודדת מוות תאי המיאלומה, פעילות הנוגדת הצמדות תאי המיאלומה לתאי התמיכה במח העצם, פעילות המעודדת את מערכת החיסון לפעול כנגד ולהרוג את תאי המיאלומה. מחקרים נוספים הראו שכמו לנלדומיד, לפומלידומיד פעילות כנגד תאי המיאלומה אשר מתגברת בנוכחות בורטוזומיב (פעילות סינרגיסטית).

במחקר שלב שני של פומלידומיד<sup>4</sup> בשילוב עם סטרואידים ואספירין בחולי מיאלומה נשנים או עמידים, 65 אחוז מהחולים היו לאחר השתלת מח עצם עצמית, ו-60 אחוז טופלו קודם בתלדומיד או לנלדומיד. ב-60 חולים שהשתתפו במחקר סך התגובה היה 63 אחוז, תגובה מלאה וחלקית 25 אחוז, תגובה מלאה 5 אחוזים, תגובה חלקית טובה מאוד 28 אחוז, תגובה חלקית 33 אחוז, מחלה שלא התקדמה 18 אחוז. חשוב לציין כי חלק ניכר מהחולים שגויסו היו עמידים לנלדומיד, תלדומיד ובורטוזומיב. בחולים אלה הושגה תגובה של 37, 40, 60 אחוז, בהתאמה. תופעות לוואי המטולוגיות דרגה 3-4: נייטרופניה נצפתה בכ-32 אחוז מהחולים, טרומבופניה-או אנמיה - בפחות מ-5 אחוז מהחולים. תופעות לוואי לא המטולוגיות שנצפו במחקר זה היו: דלקת ריאות קשה בחולה נייטרופני, עייפות, עצירות, והיפרגליקמיה. נירופאטיה פריפרית דרגה 1-2 נצפתה בכ-30 אחוז מהחולים. לא נצפו מקרים של פקקת ורידים עמוקה או של תסחיף ריאתי. בכ-30 אחוז מהמקרים הורד מינון הפומלידומיד עקב נייטרופניה או נירופאטיה בעוד שבכ-32 אחוז הורד המינון של סטרואידים בשל בצקות, היפרגליקמיה, בלבול, שינויי מצב רוח, חולשת שרירים.

תוצאות אלו מלמדות ששילוב של פומלידומיד עם סטרואידים הינו יעיל במיאלומה מתקדמת ושתופעת הלוואי העיקרית בשילוב זה הינה נייטרופניה (כארץ אין עתה מחקרים פעילים המגייסים חולים לטיפול בתרופה זו).

## מעכבי היסטון דאצטילו וורינוסטט, פנובינוסטט (LBH 589)

עיכוב היסטון דאצטילו גורם להצטברות של היסטונים אשר צמוד להם אצטילו, תהליך המשרה התמינות ו/או מוות תאים ממאירים מסוגים שונים.

זמינות יותר טובה- אפשרות למתן התרופה דרך הפה ופחות תופעות לוואי; פחות נירופאטיה פריפרית- תופעת הלוואי העיקרית אשר מגבילה מתן מינונים גבוהים יותר של בורטוזומיב.

שני מעכבי פרוטאזום העיקריים שפותחו עד כה הינם: salinosporamide A (NPI-0052) - סלינספורמיד.

Carfilzomib (PR-171) - קרפילומויב.

שני מעכבי הפרוטאזום החדשים הינם מעכבים בלתי הפיכים של הפרוטאזום, בניגוד לבורטוזומיב (אשר מעכב באופן הפיך את החלק ה-20S של הפרוטאזום). הקרפילומויב נקשר באופן בלתי הפיך לאותו חלק אליו נקשר הבורטוזומיב ולכן גם הוא, כמו הבורטוזומיב, מעכב רק את החלק שהינו דמוי "כימותרפטי" של הפרוטאזום. בניגוד לכך, הסולינספורמיד, מעכב בנוסף גם שני חלקים נוספים של הפרוטאזום: את החלק דמוי ה"טריפטי" ואת החלק דמוי ה"קספז". במחקרים טרום קליניים בשורות תאי מיאלומה ובתאי מיאלומה מחולים, כולל תאי מיאלומה מחולים שנשנו ומחולים עמידים (גם לבורטוזומיב), גם הקרפילומויב וגם הסולינספורמיד, הראו פעילות מרשימה כנגד תאי המיאלומה, עם הרג של 50 אחוז מתאי המיאלומה בתרבית, בריכוזים דומים לבורטוזומיב (נמוולר). יש לציין כי הפעילות כנגד תאי המיאלומה של קרפילומויב במחקרים הטרם קליניים הייתה מרשימה יותר בתאים מחולים אשר נשנו לאחר טיפול בבורטוזומיב ופחות בכאלה שהיו עמידים לבורטוזומיב. סולינספורמיד, מאידך (אשר כאמור, מעכב בנוסף שני חלקים אחרים של הפרוטאזום) הראה פעילות משמעותית גם כנגד תאי מיאלומה מחולים שהיו עמידים לבורטוזומיב. בנוסף, סולינספורמיד ניתן למתן דרך הפה ולכן אטרקטיבי במיוחד.

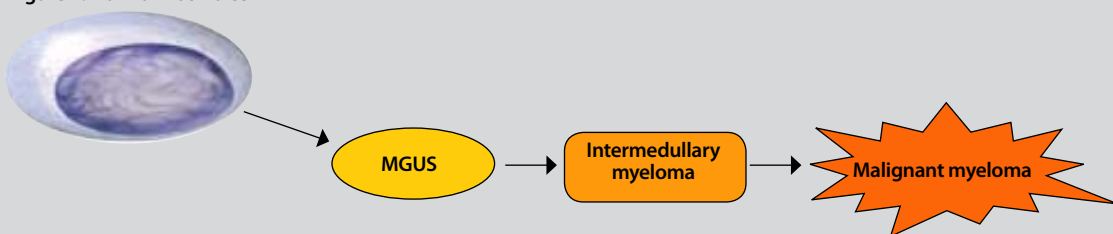
במחקרים קליניים, הראה קרפילומויב יעילות קלינית וטווח פעילות בטיחותי, עם שכיחות נמוכה של נירופאטיה פריפרית<sup>2</sup>. במחקר שלב שני בו בדקו קרפילומויב בחולים שמחלתם נשנתה, 17 מתוך 31 חולים שהשתתפו במחקר טופלו בעבר בבורטוזומיב. בחולים שלא נחשפו קודם לבורטוזומיב, שיעור התגובה המלאה היה 7 אחוזים, תגובה חלקית טובה מאוד 14 אחוז, תגובה חלקית 36 אחוז, סך תגובה 56 אחוז. בחולים אשר טופלו בעבר בבורטוזומיב: סך תגובה (תגובה חלקית או טובה יותר) 18 אחוז, תגובה מינימלית 6 אחוזים נוספים ומחלה שהפסיקה להתקדם 60 אחוז. תופעות הלוואי ההמטולוגיות בדרגה 3-4 שנצפו היו נייטרופניה, אנמיה, טרומבופניה בכ-10 אחוזים, 6.5 אחוז, ו-6.5 אחוז בהתאמה. תופעת לוואי שאינה המטולוגית בדרגה 3-4 הייתה נשמת (6.5 אחוזים מהחולים). מעניין כי נצפה רק ארוע אחד של נירופאטיה פריפרית בדרגה 1 בלבד<sup>2-3</sup>.

מחקרים קליניים נוספים מתבצעים עתה (במחלקה ההמטולוגית בתל-השומר, שיבא, נפתח לא מכבר מחקר אקרעי כפול סמויות המשלב קרפילומויב + רוולימדי + דקסטזון לעומת רוולימדי + דקסטזון, לחולים אשר נשנו אחרי קו טיפול אחד עד שלושה ואשר לא התקדמו בעבר תוך כדי טיפול ברוולימדי או וולקיד), ותוצאתם תכונן מי מבין מעכבי הפרוטאזום יקבל

**תמונה 1.** כיום ידוע כי רוב המיאלומות נתפתחות ממצב שפיר הנקרא MGUS. שינויים כרומוזומליים ראשונים דומים מופיעים בתאי פלסמה מחולים עם MGUS ומחולי מיאלומה (בעיקר מערבים כרומוזום 11, 13). שינויים כרומוזומליים שינויים מולקולריים שכיחים במיאלומה ונדירים ב-MGUS (שינויים המערבים 13, MYC, FGFR3, P53) (RAS).

### התפתחות מיאלומה

Figure 1. Normal Plasma cell



עתה מתקיים מחקר המשלב פנובינוסטט + בורטוזומיב + דקסמטזון לעומת בורטוזומיב + דקסמטזון לחולים עם מחלה נשנית לאחר קו טיפול אחד עד ארבעה - גיוס החולים למחקר זה נמצא עדיין בשיאו).

### בנדמוסטין (Bendamustin)

בנדמוסטין הינה תרופה אשר מבנה דומה לשילוב בין שתי משפחות תרופות כימותרפיות ידועות: משפחת האלקילטורים ואנלוגים של פורין. אין פעילות צולבת עם אלקילטורים אחרים (חולה שטופל בתרופה אחרת מאותה משפחה עדיין עשוי להגיב לטיפול בבנדמוסטין), ועם תרופות אחרות. בנדמוסטין הראה פעילות חזקה בחולי מיאלומה. לאחרונה בדק מחקר שלב ראשון יעילות בנדמוסטין בשילוב עם תלידומיד וסטרואידים בחולים עם מחלה נשנית או עמידה. שבעה מתוך תשעה חולים שניתן היה להעריך את תגובתם השיגו תגובה, כולל תגובה חלקית טובה מאוד וחמישה השיגו תגובה חלקית. לא נצפו עדיין תופעות לוואי שהגבילו מתן מינונים גבוהים של השילוב בנדמוסטין עם תלידומיד. תופעות לוואי דרגה 3-4 כללו: נזירתופניה, טרומבופניה, אנמיה, היפרגליקמיה והארכת QT<sup>7</sup>. (בארץ אין עתה מחקר פעיל המגייס חולים לטיפול בתרופה זו. חולה הנוקק לתרופה יאלץ לרכוש אותה באופן עצמאי).

### מעכבי AKT פריפוסין (Perfosin)

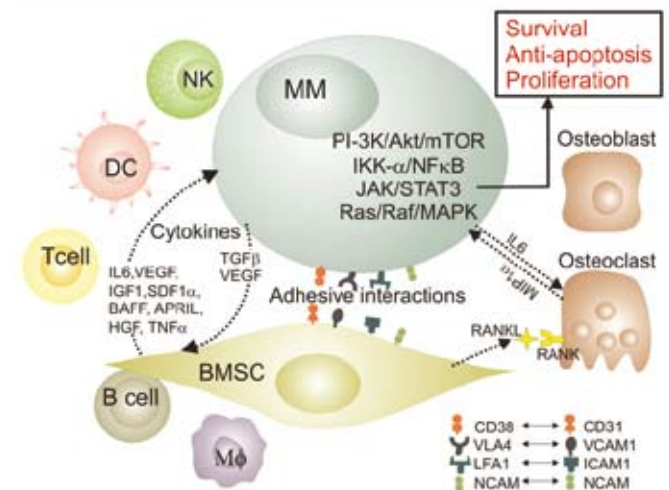
מסלול ה-AKT (PI3-K) אחראי על שגשוג תאים ומניעת תמותת תאי המיאלומה על ידי שפעול גורמי צמיחה ולכן עיכוב מסלול זה נראה כמטרה מבטיחה לטיפול במיאלומה. פריפוסין הינו אלקילופוסוליפיד אשר מעכב שפעול של AKT. פריפוסין מעכב את מסלול ה-AKT, גם זה המשופעל ע"י ציטוקינים (IL-6, IGF-1, IL-6) ולכן גורם מוות לתאי מיאלומה אפילו בסביבת תאי התמיכה במח העצם. בנוסף פריפוסין מעכב הפרשת סרכיבין (Survivin) ובעל פעילות סינרגיסטית בשילוב עם סטרואידים, לתלידומיד, ובורטוזומיב כנגד תאי המיאלומה<sup>8</sup>. במחקר שלב שני טופלו 67 חולי מיאלומה עמידה ונשנית בשילוב של פריפוסין עם סטרואידים במינון נמוך. נמצא סך תגובה של 35 אחוז, תגובה מבטיחה ביותר לחולים אשר היו כבר אחרי קווי טיפול רבים (בממוצע 4 קווי טיפול, 66 אחוז מהחולים היו עמידים לטיפול קודם)<sup>9</sup>. תופעות לוואי מדרגה 4/3 היו אנמיה, טרומבופניה, נזירתופניה, לימפופניה, היפותרמיה, והיפרבילירובינמיה (14%, 38%, 19%, 30%, 8%, 3% בהתאמה). מחקר זה ומחקרים נוספים אשר הראו שיעורי תגובה טובים של פריפוסין בשילוב עם בורטוזומיב היוו בסיס למחקר קליני שלב שני ושלישי המתקיים בימים אלה. (מחקר שלב שלישי כמתואר מתקיים עתה במחלקה המטולוגית בשיבא ומיועד לחולים נשנים לאחר אחד עד ארבעה קווי טיפול קודמים, המחקר פתוח וגיוס החולים נמצא בשיאו).

### מעכבי HSP-90

HSP-90 מבוטא בתאים נורמלים ובתאים ממאירים ומתפקד כנשא של חלבונים שונים בתא. HSP-90 עוזר לחלבונים לשמור את המבנה המרחבי שלהם (שניוני ושלישוני) בצורה שבה הם יכולים למלא את תפקידם בתוך התא. לדוגמה רצפטורים שונים וציטוקינים האחראיים על שגשוג וצמיחה, אונקו-חלבונים וחלבונים המשפיעים על שגשוג וצמיחה ומעכבים מוות תאי, כולם נעזרים ב-HSP-90 לשם תפקודם 17-AAG (tenespimycin) טנספימיצין, הינו מעכב HSP-90 אשר הראה פעילות חזקה כנגד מיאלומה במחקרים טרום קליניים וקליניים ראשוניים, כולל פעילות כנגד מיאלומה גם בחולים אחרי קווי טיפול רבים. במחקר שלב ראשון רב מרכזי נצפה מתן טנספימיצין כבעל פרופיל תופעות לוואי בטיחותי לא נצפו תופעות לוואי משמעותיות כגון נזירתופניה, פריפריה, פגיעה לבבית או פקקת ורידים עמוקה. תגובה קלינית נצפתה בכל המינונים בשילוב עם בורטוזומיב

הצטברות הסטונים עם אצטילציה בתא גורמת למוות התא במנגנון המשלים את פעילות הבורטוזומיב (טיפול בבורטוזומיב משפעל, כתגובת דחק, פירוק חלבונים במנגנון חלופי: דרך האגרוסום, מעכבי היסטון דאצטילו מעכבים את פעילות האגרוסום וכך צפויים להגביר את פעילות הבורטוזומיב כנגד תאי המיאלומה). לכן לא מפתיע כי טיפול תרופתי משולב עם בורטוזומיב ווורינוסטט- נמצא יעיל במיוחד כנגד תאי המיאלומה. וורינוסטט הינה תרופה אשר נתנת גם דרך הפה ונמצאה כבעלת פעילות חזקה כנגד תאי מיאלומה, כולל כנגד תאי מיאלומה מחולים אשר עמידים לטיפולים הקיימים. במחקר שלב ראשון נבדק שילוב של בורטוזומיב ווורינוסטט ב-21 חולי מיאלומה אשר טופלו כבר בכ-3-10 קווי טיפול קודמים והיו עמידים לטיפולים קודמים (כולל בורטוזומיב (19 מתוך 21 חולים), לנלדומיד (14 מתוך 21), תלידומיד (כל החולים), השתלת מח עצם אחת (8 מתוך 21) או שתיים (11 מתוך 21)). מתוך 16 חולים שנעשתה להם הערכה, נצפתה תגובה כמעט מלאה בחולה אחד, תגובה חלקית ב-7 חולים וחמישה חולים אשר מחלתם לא התקדמה. מחקר זה ואחרים<sup>6-5</sup> המשלבים טיפול במעכבי היסטון דאצטילו מראים תוצאות ראשוניות מבטיחות גם בחולים אשר טופלו ברוב התרופות הקיימות. מחקרים בשלב שני ושלישי שניה ושלישית בשילוב משפחה זו של תרופות נמצאים עתה בעיצומם (במחלקה ההמטולוגית בשיבא התקיים מחקר המשלב בורטוזומיב + בורטוזומיב + דקסמטזון לחולים עם מחלה נשנית. הגיוס נסגר לפני מספר חודשים, אך

**תמונה 2.** מסלולים תוך וחוצי תאים המוגברים במיאלומה והאחראים על שרידות התאים ומעכבים מוות תאי המיאלומה. מסלולים אלו גם מהווים מטרה לפיתוח התרופות החדשות



**טבלה 1.** תרופות חדשות במחקר במילומה בעלות פוטנציאל קליני

מעכבי פוסטאזום חדשים:	קרפילזומיב, NPI-0052 (סולינופורמיד) MLN9708/2238
אימידים חדשים:	פומלידומיד
מעכבי AKT	פריפוסין
מעכבי היסטון דאצטילו	וורינוסטט, פנובינוסטט
מעכבי HSP-90	טנספימיצין, IPI504, AU922
גונדרים חד שבטיים	אלוטוזומב (כנגד CS1), CNT0328 (סילטוקסימב (אנטי-IL-6)), BHQ880 (כנגד DKK-1)
מעכבי mTORC1	CC1779 (טרולירמוט), RAD001 (אורולירמוט), AP23573 (רידפורימוט)

ובורטוזומיב. מחקרים בשלב שני ושלישי נמצאים עתה בעיצומם (מחקר שלב שני ושלישי יפתח בקרוב בהמטולוגיה שיבא ומיועד כנ"ל לחולים אשר מחלתם נשנתה לאחר אחד או יותר קווי טיפול קודמים).

## סיכום

הטיפול במיאלומה עבר שינוי מהותי בעשור האחרון עם הופעת התלדומיד, הלנלדומיד והבורטוזומיב, אשר שיפרו באופן ניכר את ההישרדות ללא מחלה ואת סך ההישרדות של חולי המיאלומה. עם זאת, גם עם השימוש בתרופות אלו, עדיין לא הושג ריפוי של המחלה. ההתקדמות שהושגה בעשור האחרון נזקפת בעיקר לפיתוח של התרופות החדשות ולא לשינוי מינון או צורת המתן של התרופות שהיו קיימות קודם לכן. משום כך ניתן לצפות כי התקדמות משמעותית נוספת תושג, לפחות בחלקה, על ידי פיתוח של משפחות חדשות של תרופות.

קיימים מספר רב של תכשירים הנמצאים היום במחקר טרום קליני ובשלבם ראשוניים ומתקדמים של מחקר קליני. חלק מן התרופות המבטיחות ביותר בתחום זה הינן וריאנטים של התרופות הקיימות. מבין התרופות בעלות מנגנוני פעולה חדשים אף אחת מהתרופות לא הראתה פעילות חזקה כתרופה בודדת במחלת מיאלומה לאחר מספר קווי טיפול אלא בשילוב עם התרופות הקיימות. במאמץ המחקרי המתקיים כיום למצוא את המיילב התרופתי האופטימלי חשוב יהיה למצוא את האיוון בין טיפול יעיל להשגת התגובה העמוקה ביותר תוך המנעות מקסימלית מתופעות לוואי עקב השילוב בין התרופות.

כאשר בוחנים את מגוון התרופות החדשות הנמצאות כיום במחקר במיאלומה, חשוב לזכור כי החולים המועמדים למחקרים אילו הינם בדרך כלל לאחר מספר רב של טיפולים, ורוכס כבר טופלו ע"י בורטוזומיב, לנלדומיד ותלדומיד, כולל מגוון שילובים וזאת בניגוד למחקרים בעבר, אשר על בסיסם אושרו בורטוזומיב ואימידים. יתכן וזו הסיבה לכך שקשה לצפות לתוצאות דומות למה שנצפו כאשר אושרו בורטוזומיב ואימידים. מסיבה זו גם אין לצפות כי התרופות החדשות יראו פעילות כתרופה בודדת אלא בשילוב עם תרופות אחרות.

**לסיכום:** נראה כי הנסיון שצברנו בטיפול בבורטוזומיב, תלדומיד ולנלדומיד כשלב של הטיפול במיאלומה מלמד כי אף תרופה לא תוכל לעמוד לבדה בטיפול במיאלומה אלא בשילוב עם תרופות אחרות. משלבים המכילים טיפולים חדשים וקונבנציונלים כנראה יישארו אבני הדרך בטיפול במיאלומה בכדי להעמיק את שיעור, עומק ומשך התגובה.

ד"ר מרב לייבה, אחראית המרפאה למיאלומה נפוצה, מכון המטולוגי, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר

במינון מעל 1 מ"ג/מ"מ. סך תגובה היה 71 אחוז בחולים שלא טופלו קודם בבורטוזומיב. בחולים שהיו עמידים לבורטוזומיב, היה שיעור התגובה 33 אחוז, בעוד שיעור התגובה בחולים שטופלו קודם לכן בבורטוזומיב אך לא היו עמידים לו היה 38 אחוז<sup>10</sup>. התוצאות המעוררות ממחקר זה היוו בסיס למחקר קליני שלב שלישי הנערך עתה, המשלב מתן טנספמיציין ביחד עם בורטוזומיב (אין עתה בארץ מחקרים פעילים המשלבים טיפול בתרופה זו).

## נוגדנים חד שבטיים

### נוגדן חד שבטי כנגד CS1 אלטוזומב (Elotuzumab)

אלטוזומב הינו נוגדן חד שבטי כנגד CS1 חלבון סוכרי (גליקופורטאין) אשר נמצא על פני תאי המיאלומה וכמעט שאינו מבוטא על פני תאים נורמלים. אלטוזומב מעורר מוות תאי המיאלומה על ידי שפעול מערכת החיסון במנגנון של מוות תאי תלוי נוגדן (ADCC), בדומה לריטוקסימב בלימפומות<sup>11</sup>. במחקר שלב ראשון טופלו 28 חולי מיאלומה עמידים ונשנים בשילוב של אלטוזומב ובורטוזומיב. החולים טופלו בממוצע בשני קווי טיפול קודמים<sup>1-3</sup>. לא נמצא מינון אשר בו לא ניתן היה להעלות את המנה בשל תופעות לוואי. תופעות הלוואי דרגה 3 אשר נגרמו על ידי אלטוזומב היו: מקרה אחד של כאבים בחזה, ומקרה אחד של גסטרואנטריטיס. תופעות הלוואי מדרגה שלוש השכיחות היו: ירידה במספר הלימפוציטים, עייפות, ירידה במספר הטסיות, ירידה במספר הנויטרופילים, עלייה ברמת הסוכר, דלקת ריאות, נירופאטיה פריפרית, ירידה בכדוריות הלבנות, ירידה בהמוגלובין. 27 חולים סיימו שני מחזורי טיפול וניתן היה להעריך את התגובה. מתוך 27 החולים כ-13 (48 אחוז) נצפתה לפחות תגובה חלקית, כולל 7 אחוזים תגובה מלאה, 41 אחוז תגובה חלקית, סך תגובה 61 אחוז (כולל חולים שהגיבו לפחות תגובה מינימלית). יש לציין כי נצפתה תגובה חלקית בכ-50 אחוז מהחולים שהיו עמידים לבורטוזומיב<sup>12</sup>. ממחקר זה ניתן להסיק כי המיילב התרופתי המכיל אלטוזומב ובורטוזומיב הינו מישלב מבטיח, גם בחולים אשר עמידים לבורטוזומיב (אין עתה בארץ מחקרים פעילים המשלבים טיפול בתרופה זו).

### נוגדן חד שבטי כנגד IL-6: סילטוקסימב (Siltuximab/ CNTO328)

הציטוקין IL-6 מהווה גורם צמיחה מרכזי במיאלומה ובנוסף אחראי על עמידות לתרופות. במספר מחקרים טרום קליניים נמצא כי סילטוקסימב מגביר תמותת תאי המיאלומה ואף מגביר יעילות הטיפול בבורטוזומיב ובמלפן. בזמן מתן בורטוזומיב ישנה עלייה בהפרשת IL-6 בשל מצב הדחק ומתן סילטוקסימב אשר מנטרל ציטוקין זה, מגביר יעילות התרופה. מחקרים בשלב ראשון הראו תוצאות מעוררות במתן משולב סילטוקסימב

...[רשימה ביבליוגרפית]

1. Palumbo, A. and K. Anderson, *Multiple myeloma*. N Engl J Med. **364**(11): p. 1046-60.
2. Vij R, W.M., Orlovski R et al., *Initial results of PX-171-004, an open label, single arm, phase II study of carfilzomib(CFZ) in patient with rtpased myeloma(MM)*. Blood, 2008. **112**, (Abstr 865).
3. Jagannath S, Vij R, Stewart AK, et al. Initial results of PX-171-003, an open-label, single arm, phase II study of carfilzomib(CFZ)in patients with relapsed refractory multiple myeloma(MM). Blood, 2008;. 112: 864
4. Lacy MQ, Hayman SR, Gertzt MA, et al. Pomalidomide(CC4047) plus low dose dexamethasone (pom/dex) is highly effective therapy in relapsed multiple myeloma. Blood 2008; 112: 866s
5. Badros A, Philip S, Neisvisky R, et al. Phase I trial of suberoylanilide hydroxamic acid(SAHA) plus bortezomib (Bort) in relapsed multiple myeloma(MM) patients. Blood 2007; 110:354A
6. Weber DM, Jagannath S, Mazumder A, et al. Phase I trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxyamic acid, SAHA) in combination with bortezomib in patients with advanced multiple myeloma. Blood 2007; 110:335A
7. Ponisch W, Rozanski M, Goldschmidt H, et al. Combined bendamustine, prednisolone and thalidomide for refractory or relapsed multiple myeloma after autologous stem-cell transplantation or conventional chemotherapy: results of a Phase I clinical trial.

- Br J Haematol 2008;143:191-200
8. Hidshima T, Catly I, Raje N, et al. Inhibition of AKT induces significant downregulation of surviving and cytotoxicity in human multiple myeloma. Br J Haematol. 2007; 138:783-91.
9. Richardson PG, Lonial S, Jakubowiak A, et al. Perifosin (KRX-0401) plus low dose Dexamethasone is active in patients with relapsed and refractory multiple myeloma(MM): Perifosine MM Investigator Group phase II multicenter study update: Haematologica. 2007;92:155
10. Richardson P, Chanan-Khan A, Lonial S, et al. A multicenter phase I clinical trial of tanespimycin(KOS-953)+ bortezomib(BZ): encouraging activity and manageable toxicity in heavily pre-treated patients with relapsed refractory multiple myeloma(MM). 2006 Annual Meeting of American Society of Hematology; Orlando, FL; December 2006.
11. Tai UT, Dillon M, Song W, Leiba M, et al. Anti-CS1 humanized monoclonal antibody HuLuc63 inhibits myeloma cell adhesion and induces antibody dependent cellular cytotoxicity in bone marrow milieu. Blood. 2008;112: (1329-1337)
12. Jakubowiak AJ, Don M Benson DM, Bensinger W, Siegel DS, et al. Elotuzumab In combination with Bortezomib In patient with Relapsed Refractory Multiple Myeloma: Updated Results of Phase I Study. Annual Meeting of American Society of Hematology; December 2010. 11-203p