

# המלצות טיפול לאנשים החיים עם CML

סיכום ידידותי למטופל מה-European LeukemiaNet 2020, הכולל המלצות לטיפול בלוקמיה מילואידית כרונית.

פורסם על ידי עמותת חולי CML בישראל על בסיס העבודה של

## תוכן

2	הקדמה מאת קבוצת העבודה.....
3	מבוא.....
3	אמצעים אבחנתיים.....
4	CML באוכלוסיות שונות (אפידמיולוגיה).....
4	גורמים פרוגנוסטיים בזמן האבחנה.....
4	הגדרות של תגובה.....
5	ניטור, תגובה לטיפול ואבני דרך.....
6	טיפול CML זמינים.....
6	טיפולים בקו ראשון.....
7	אימטיניב (Glivec® או Gleevec®) או imatinib (גנרי).....
7	דסטיניב (Sprycel®).....
7	נילוטיניב (Tasigna®).....
7	בוסוטיניב (Bosulif®).....
8	רדוטיניב (Supect®) – לא קיים בארץ.....
8	אינטרפרון אלפא (IFNα).....
8	תכשירים גנריים.....
8	עלות ותועלת של TKI שונים.....
8	טיפולים בקו שני.....
9	טיפולים בקו שלישי ומעלה.....
9	פונטיניב (Iclusig®).....
10	רעילות, תופעות לוואי וסיבוכים.....
11	אפשרויות טיפוליות עבור חולים עם מוטציות BCR-ABL שמקנות עמידות.....
11	טיפול בפאזה מתקדמת של CML.....
12	השתלת תאי אב.....
12	איכות חיים.....
12	הפוגה ללא טיפול.....
13	הריון והורות.....

## הקדמה מאת קבוצת העבודה

**לוקמיה מילואידית כרונית (CML)** היא סוג נדיר של סרטן של הדם ומח העצם. CML היא סוג של לוקמיה, המתחילה בתאי האב של מח העצם. תאי האב מבשילים באופן תקין, והופכים להיות אחד מתוך שלושת הסוגים של תאי הדם הבאים: תאי דם לבנים, תאי דם אדומים או טסיות (Platelets). כאשר תאי דם הופכים להיות לא תקינים ונוצרת כמות גדולה מידי של תאי דם לבנים, מתחילה להתפתח לוקמיה מסוג CML.

### קיימים שלושה שלבים של CML:

**פאזה כרונית (CP)** - זהו השלב ההתחלתי בו הגוף מייצר יותר מידי תאי דם לבנים. שלב זה יכול להימשך חודשים עד שנים. במידה ומופיעים תסמינים, הם יהיו קלים וניתן לפספס אותם בסבירות גבוהה.

**פאזה מואצת (AP)** - אם לא מטפלים בהם, תאי ה-CML עלולים לעבור שינויים ביולוגיים נוספים, והמחלה עלולה להתקדם לשלב מתקדם יותר.

**פאזה בלאסטית (BP)** - בפאזה זו יש לפחות 20% תאי לוקמיה לא בשלים בדם ובמח העצם הנקראים בלאסטים. המחלה מחמירה והחולה מרגיש לא טוב באופן כללי, בדומה להרגשה של חולה בלוקמיה חריפה.

אצל בני האדם, כל תא מכיל בדרך כלל 22 זוגות של כרומוזומים, וזוג כרומוזומי מין (XX או XY). כל כרומוזום מכיל הרבה מאד גנים. בתאי CML, חלק מכרומוזום 9 מצטרף אל חלק מכרומוזום 22, מה שגורם להיווצרותו של כרומוזום המוכר בשם כרומוזום פילדלפיה (Ph). כתוצאה מכך, חלק מהגן הקרוי ABL1 הנמצא באופן תקין על כרומוזום 9, מתחבר עם גן אחר הנקרא BCR הממוקם על כרומוזום 22. וכתוצאה מכך מתקבל גן משולב הנקרא BCR-ABL, וממוקם על גבי כרומוזום 22. הגן הזה שולט בהפקה של חלבון בעל פונקציה של טירוזין קינאז. טירוזין קינאז מסייע באופן רגיל לתאים להתחלק ולהתרבות. ואולם, הגן הלא תקין, יוצר טירוזין קינאז המייצר בצורה לא מבוקרת תאי דם לבנים. מעכבים החוסמים את פעילותו של חלבון טירוזין קינאז זה, נקראים מעכבי טירוזין קינאז, וחוללו מהפכה בטיפול ב-CML.

ה- **European LeukemiaNet (ELN)** שהיא קבוצת המחקר של ההמטולוגים האירופית לחקר הלויקמיות הממומנת מכספי הציבור, פרסמה המלצות לטיפול ב-CML לראשונה בשנת 2006, ולאחר מכן פרסמה עדכונים ב-2009, 2013 ושוב בשנת 2020. ההמלצות הנוכחיות לחולים בוגרים עם CML סוכמו בין 34 מומחים ל-CML מאירופה, אמריקה ואסיה, ומתבססות על הנתונים המדעיים הטובים ביותר הזמינים בעת פרסום זה. ה-ELN הכינו את ההמלצות שלהם עבור רופאים ומטופלים, על מנת לשפר את הבנת מחלת ה-CML ואת הניהול הנכון שלה.

עדכון המלצות ELN לשנת 2020 משקף את אפשרויות הטיפול החדשות הזמינות, ובעיקר, התרופה הגנרית הראשונה של מעכב טירוזין קינאז (TKI) שאושרה עבור CML. דירוג הישרדות חדש לטווח ארוך (ELTS) הוכנס גם הוא לשימוש, וזוהו גורמי סיכון חדשים. בדיקות אבחנתיות מתוארות כעת בפירוט רב יותר. ניטור של תגובת הטיפול על ידי ריאקציה של שרשרת פולימראז (PCR) כמותית, מומלצת במקומות בהם ניתן לבצע אותה. הפסקת הטיפול והשגת הפוגה במחלה ללא טיפולים (TFR), עשויה להיחשב כמטרה עבור מטופלים העונים על התנאים, ושיש להם גישה לניטור מולקולרי תכוף באיכות גבוהה. ההמלצות החדשות זמינות כעת גם עבור תכנון משפחה בחולות CML.

אנו סיכמנו כאן את המלצות ELN עבורך, בהן תוכלי להשתמש על מנת לדון באפשרויות הטיפול עם הרופא שלך. הסיכום הוכן על ידי קבוצת העבודה הבאה של פעילי עמותות חולים בעולם:

- **דניס קוסטלו**, (יו"ר קבוצת העבודה), רשת תמיכה במטופלי CML
- **יאן גייסלה**, רשת תמיכה במטופלים / LeukaNET, גרמניה
- **ג'ורא שרף**, עמותת חולי CML, ישראל
- **יאנה פלוחובה**, Diagnosa Leukemie הרפובליקה הצ'כית
- **פליצ'ה בומבצ'י**, Gruppo AIL Pazienti CML, איטליה
- **קורנליה בורוצ'ק**, LeukaNET, גרמניה
- **ריטה כריסטינסון**, LYLE - ארגון חולים עבור לימפומה ולוקמיה, דנמרק
- **ילנה קוגורוביק**, אגודת CML, סרביה
- **זאק פברטון-וויטלי**, Leukaemia Care, בריטניה

הסיכום נסקר על ידי המומחים הבאים:

- **פרופ' אנדראס הוכהאוס**, מרכז אוניברסיטאי רפואי יינה, גרמניה
- **פרופ' פרנסואה-קסבייר מהון**, אוניברסיטת בורדו, צרפת
- **פרופ' ג'וזפה סגליו**, אוניברסיטת טורין, איטליה
- **פרופ' ג'רלד רדיץ'**, המרכז למחקר הסרטן ע"ש פרד הצ'ינסון, סיאטל, ארצות הברית
- **פרופ' פיה רענני**, מרכז רפואי רבין, ישראל

## מבוא

הטיפול בלוקמיה מילואידית כרונית (CML) עבר שינוי בשנים האחרונות. CML הפכה ממחלת סרטן מסכנת חיים - למחלה נשלטת. מרבית המטופלים יכולים להפיק תועלת מקבוצה יעילה מאד של תרופות הנקראות מעכבי טירוזין קינאז (TKI). מספר מעכבי טירוזין קינאז זמינים כיום במרבית המדינות, ובארץ בפרט. ואולם, הטיפול הינו יקר ועלול לגרום לסיבוכים. על כן, על המחלה להיות מנוהלת על ידי רופאים העוברים הכשרה מיוחדת לטיפול בצרכים הספציפיים של כל מטופל.

מטופלים רבים בפאזה הכרונית של CML מגיבים היטב לטיפול, ומגיעים עד לתוחלת חיים כמעט זהה לאדם בריא, יש מטופלים המצליחים להגיע לתגובה מולקולרית עמוקה (DMR). מטופלים אלה עשויים גם להיות מסוגלים להפסיק את נטילת תרופות TKI שלהם, ולהמשיך את חייהם ללא תרופות. מצב זה נקרא הפוגה ללא טיפול (TFR). מטרה זו של הטיפול עלולה להיות רלבנטית רק עבור קומץ מטופלים שיש להם נגישות לתרופות יעילות וניטור איכותי. עבור מרבית המטופלים, מטרת הטיפול העיקרית כוללת השגה של תגובה מולקולרית משמעותית (MMR) ושיעור הישרדות גבוה.

## אמצעים אבחנתיים

על מנת לוודא האם למטופל יש CML, עליו לעבור מספר רב של בדיקות, כמו:

- בדיקה גופנית - הרופא שלך יבדוק אותך, במיוחד את גודל הטחול והכבד שלך. אם יש לך CML הטחול שלך עלול להיות מוגדל.
  - ספירת דם מלאה - דם נלקח מהווריד שבזרועך, על מנת לאמוד את מספר הסוגים של התאים הנמצאים בדמך ואת מספרם (של התאים).
  - בדיקות ציטולוגיות וציטוגניות - נלקחת דגימה של תאי מח עצם (ניקור תאי מח עצם) בעזרת מחט חלולה. בדיקה זו מאפשרת לרופא לקבוע את צורתם ותיפקודם של תאי הדם במח העצם שלך, ואת שלב ה-CML. הרופא עלול לקחת גם דגימה קטנה של עצם ולבדוק אותה (ביופסיה של מח עצם). נוכחותם של תאים בלאסטים בדגימת מח העצם מצביעה על כך שהמטופל עלול להיות ברמת סיכון גבוהה יותר. הערכתם של תאי מח העצם נעשית על ידי בדיקה ציטולוגית. ניתוח אנליטי של הכרומוזומים (CBA) מומלץ כדי לגלות נוכחות של כרומוזום פילדלפיה והפרעות כרומוזומליות נוספות, המצביעות על סיכון גבוה יותר של המחלה. בדיקה נוספת המוכרת בשם היברידיזציה של פלורוסצנציה מקומית (FISH) יש לבצע במידה ו-BCR-ABL (הגן ל-CML) זוהה, אך לא ניתן לזהות את כרומוזום פילדלפיה על ידי בדיקות ציטוגניות אחרות, ובמידה ו-PCR איכותני אינו זמין.
  - ריאקציית שרשרת פולימראז (PCR) – זוהי בדיקה רגישה ביותר המזהה את נוכחות הגן המשולב BCR-ABL בדמך או במח העצם שלך – תחילה בשיטה איכותנית, המתבצעת בעת אבחון ה-CML וקובעת את נוכחות הגן ואת איפיונו. לאחר מכן, בדיקת PCR כמותי, שהיא הבדיקה הכמותית בה משתמשים להערכת התגובה. תוצאות הבדיקות הכמותיות משמשות כערכי ייחוס, כדי לבחון שינויים בכמות BCR-ABL העשויים לסייע לוודא שהטיפול הוא יעיל.
  - אלקטרוקרדיוגרמה (א.ק.ג.) - אותות חשמליים בלב שלך מוקלטים, כדי לבדוק מחלות של הלב ואי תקינות במעברם של אותות החשמל בלב.
  - פרופיל דם ביוכימי - בדיקות סטנדרטיות המבוצעות על בדיקת דם שנלקחה מתוך הווריד שלך. התוצאות שלהן משוות עם ערכים סטנדרטיים המצביעים על מצב הבריאות שלך.
- הרופא שלך יכול גם לבקש ממך לעבור בדיקות אבחוניות נוספות בהתאם להיסטוריה ולמאפיינים הרפואיים שלך, ולמחלות רקע נוספות העשויות להיות לך.

## CML באוכלוסיות שונות (אפידמיולוגיה)

CML עלולה להופיע אצל כל אדם בכל קבוצת גיל ולהשפיע עליו. במדינות המערב, הגיל הממוצע של המטופלים הוא בדרך כלל גבוה (למעלה מגיל 50) לעומת ה-CML באפריקה ובאסיה, הנפוץ בקרב קבוצות גיל צעירות יותר, כולל ילדים ומתבגרים.

הגיל ממלא תפקיד חשוב בניהול ה-CML ויש לקחת אותו בחשבון כאשר שוקלים בחירות טיפוליות. מטופלים מבוגרים יותר יקבלו טיפולים למחלות נוספות בסבירות גבוהה יותר. במטופלים בגילאים צעירים יותר, תכנון המשפחה ונושאים הקשורים להריון מהווים שיקולי מפתח לטיפול.

## גורמים פרוגנוסטיים בזמן האבחנה

בזמן האבחון של CML, גילך, גודל הטחול שלך ומדידות אחרות, כגון ספירת דם, יכולים להשפיע על מידת התגובה לטיפול ב-TKI. יש לאמוד גורמים פרוגנוסטיים אלה לפני התחלה של טיפול תרופתי כלשהו. השימוש בגורמים פרוגנוסטיים נעשה על מנת לחשב את הדירוג הפרוגנוסטי של כל מטופל, ולסייע לך ולרופא שלך לבחור את הטיפול הטוב ביותר עבורך.

עד היום השתמשו בשלוש שיטות פרוגנוסטיות לחישוב הסיכון להתקדמות המחלה, ולאמוד את שיעור השרידות עם CML : EUTOS ו-SOKAL, EURO.

לאחרונה פותחה שיטה רביעית, המעניקה דירוג ארוך טווח ספציפי יותר- ELTS. מומחי ה-ELN ממליצים על השימוש בדירוג החדש במקום הדירוגים הישנים. דירוג ELTS אינו לוקח בחשבון מקרי מוות שאינם קשורים ל-CML, אלא הוא מתמקד בסיכון לתמותה מ-CML. הסיבה לכך היא שלמרבית המטופלים כיום יש תוחלת חיים שהיא כמעט תקינה, והם אינם מתים כתוצאה מ-CML.

גורמים אבחנותיים אחרים הנוכחים בעת אבחון ה-CML שלך, עלולים גם הם להשפיע על התוצאות שלך ולכן יש לנטר אותם בתשומת לב. גורמים אלה כוללים תכולת פיברוזיס בדגימת השאיבה שנלקחה ממח העצם שלך, ושינויים כרומוזומליים אחרים (הנקראים גם - הפרעות כרומוזומליות נוספות, או ACA) הנמצאים בתאים שנושאים את כרומוזום פילדלפיה.

אנו ממליצים לכל חולה לבקש מהרופא שלו באבחון לדעת את דירוג הסיכון שלו.

## הגדרות של תגובה

המטרה בטיפול TKI היא להשיג נסיגה של המחלה. ב-CML, התגובה לטיפול מוערכת על ידי מדידת מספר העותקים של BCR-ABL. יש מספר רמות של תגובה:

- **תגובה המטולוגית מלאה (CHR)** - ספירת הדם חזרה להיות תקינה. בדיקות הדם אינן מראות כלל תאי דם לבנים לא בוגרים והטחול חזר לגודל תקין, אם היה מוגדל קודם לכן.
- **תגובה ציטוגנית מלאה (CCyR)** - ניתוח אנליטי ציטוגני של תאי מח עצם אינו מראה כלל תאים הנושאים את כרומוזום פילדלפיה בבדיקה של לפחות 20 מטאפזות (מטאפזה הוא שלב בתהליך החלוקה של התא, המאפשר לבדוק שינויים ציטוגנטיים).
- **תגובה מולקולרית משמעותית (MMR)** - בדיקת PCR כמותית יכולה עדיין לזהות את נוכחותו של חלבון ה-BCR-ABL, אך ברמה נמוכה ביותר (מתחת ל-0.1%), הנחשבת לתגובה מצוינת.
- **תגובה מולקולרית עמוקה (DMR)-(MR4 או MR4.5)** - בדיקת PCR עדיין יכולה לזהות BCR-ABL, אך ברמה נמוכה מאד, קרוב לגבול התחתון של יכולת הזיהוי (BCR-ABL מתחת ל-0.01% עבור MR<sup>4</sup> ומתחת ל-0.0032% עבור MR4.5). יש מעבדות שאינן יכולות לזהות BCR-ABL ברמות נמוכות כל כך, ואלה מתארות את המחלה כבלתי ניתנת לזיהוי ברמה המולקולרית. על מעבדות הבדיקה לציין את רמת הרגישות של מבדקי ה-PCR שלהם. רמות נמוכות של BCR-ABL עד כדי 0.001% ניתנות לזיהוי (ראה לוח 1).

תגובה מולקולרית נמדדת בשיטה סטנדרטית לפי הסולם הבינלאומי (IS). המעבדות הבודקות ייאמדו את מספר העותקים של BCR-ABL ביחס למספר העותקים של גן הייחוס כפי שנראה בלוח 1 (הגן ABL1 כגן בקרה, או גנים מקובלים אחרים של בקרה כגון GUSB).

MR5	MR4.5	MR4	MMR	
ABL1 100,000 או 240,000 GUSB	ABL1 32,000 או GUSB 77,000	ABL1 10,000 או GUSB 24,000	ABL1 10,000 או GUSB 24,000	המספר המינימלי של עותקי גן הייחוס בדגימה
קטן מ- 0.001 %	קטן מ- 0.0032 %	קטן מ- 0.01 %	קטן מ- 0.1 %	מספר עותקי הגן BCR-ABL על פי הסולם הבינלאומי מיוצגים באחוזים

## ניטור, תגובה לטיפול ואבני דרך

הרופא שלך ינטר את תגובתך לטיפול עם TKI על ידי בדיקות (ר' לוח 2). חלק מהמטופלים מגיבים היטב וממשיכים בטיפול שנוטלים. מטופלים אחרים אינם מגיבים בצורה מיטבית לטיפול או עלולים לפתח עמידות ל-TKI שהם נוטלים, וזקוקים להחלפת טיפול. ולבסוף, ישנם מטופלים הזקוקים להחלפת טיפול מכיוון שהם אינם יכולים לסבול את הטיפול שהם נוטלים.

במדינות רבות, בדיקה מולקולרית באיכות גבוהה היא זמינה. אין יותר צורך בבדיקות ציטוגניות כדי לנטר את התגובה לאחר שהושגה רמיסיה ציטוגנית מלאה. יש לעשות שימוש ב-PCR כמותי בכל מקום בו הדבר ניתן, כדי לספור את סך כל תעתיקי BCR-ABL בדם.

## לוח 2

בדיקות דם	בכל שבועיים עד להשגת תגובה המטולוגית מלאה. בדיקות תכופות יותר יידרשו במקרים מסוימים.
בדיקות מולקולריות	PCR כמותי לפחות אחת לשלושה חודשים גם לאחר שהושג ואושר MMR. בדיקות תכופות יותר יידרשו במקרים מסוימים.
בדיקות ציטוגניות	<p>ניתוח אנליטי של ריצוף הכרומוזומים (CBA): יש לבצע אך ורק במטופלים עם שחלוף לא שגרתי של חומר גנטי בין הכרומוזומים (נקרא גם טרנסלוקציות לא טיפוסיות), עם עותקים נדירים או לא נפוצים של BCR-ABL שלא ניתן לאמוד ב-PCR כמותי, או על מנת לשלול הפרעות כרומוזומליות אחרות במטופלים שאינם מגיבים, או במטופלים העמידים לטיפול, או במטופלים שמחלתם מתקדמת לפאזה מואצת או לפאזה בלאסטית.</p> <p>היברידיזציה של פלורוסצנציה מקומית (FISH) אולי תידרש במטופלים עם עותקים לא שגרתיים של הגן המשולב BCR-ABL.</p>

מטופלים אשר הגיעו ל-MMR הצליחו להשיג תגובה מצוינת. ואולם, להיות בנסיגה של המחלה אינו דומה להחלמה מן המחלה. אפילו אם הבדיקות אינן מצליחות למצוא כל עקבות של CML בתאים שלך, המחלה עלולה לחזור. זו הסיבה שהניטור כל כך חשוב. ייתכן שתצטרך להמשיך, או אולי אפילו להחליף את הטיפול שלך.

על מנת לאמוד את יעילותו של הטיפול שלך, נעזרים באבני הדרך של הניטור הבאות:

- משמעותה של תגובה אופטימלית היא שהטיפול בך גרם לירידה בכמות BCR-ABL כפי המוצג בלוח 3. על הטיפול הנוכחי שלך להימשך.
- אזהרות וסימנים שהמחלה שלך אינה מגיבה לטיפול כפי שציפינו. הרופא שלך יבדוק אותך לעיתים קרובות יותר כדי להחליט אם אתה זקוק לשינוי הטיפול.
- כישלון משמעותו שהטיפול בך אינו יעיל מספיק. אתה והרופא שלך צריכים לדון באפשרויות הקיימות של החלפת טיפול.

לוח 3 מציג אבני דרך בניטור ורמות תגובה ב-CML.

### לוח 3

זמן	תגובה אופטימלית	אזהרות	כשלון
בעת האבחון	אינו ישים בשלב זה	הפרעות כרומזומליות נוספות בסיכון גבוה (ACA) בתאים עם כרומזום פילדלפיה. סיכון גבוה לפי דירוג ELTS.	אינו ישים בשלב זה
לאחר 3 חודשים	BCR-ABL קטן מ-10% בבדיקת PCR	BCR-ABL גדול מ-10% בבדיקת PCR	BCR-ABL גדול מ-10% בבדיקת PCR אם אושר בתוך 1-3 חודשים.
לאחר 6 חודשים	BCR-ABL קטן מ-1% בבדיקת PCR	BCR-ABL בין 1%-10% בבדיקת PCR	BCR-ABL גדול מ-10% בבדיקת PCR
לאחר 12 חודשים	BCR-ABL קטן מ-0.1% בבדיקת PCR	BCR-ABL בין 0.1%-1% בבדיקת PCR	BCR-ABL גדול מ-1% בבדיקת PCR
בכל זמן במהלך הטיפול	BCR-ABL קטן מ-0.1% בבדיקת PCR	BCR-ABL בין 0.1%-1% בבדיקת PCR * איבוד של MMR, PCR יותר מ-0.1%	BCR-ABL גדול מ-1% בבדיקת PCR מוטציות עמידות הפרעות כרומזומליות נוספות (ACA) בתאים עם כרומזום פילדלפיה

\* איבוד של MMR (רמת BCR-ABL גדול מ-0.1%) מצביע על כישלון לאחר TFR. במטופלים השואפים ל-TFR, התגובה האופטימלית (בכל עת) היא BCR-ABL (MR4) נמוך מ-0.01% ניתן לשקול שינוי בטיפול במידה ולא הצלחת להשיג MMR לאחר 36 או 48 חודשים של טיפול.

## טיפול CML זמינים

ה-ELN נותן המלצות ספציפיות לטיפול ב-CML. בחירת הטיפול מתבססת באופן אינדיבידואלי על מצבה של המחלה אצלך ותלויה ב-CML שלך בעת האבחנה. הרופא שלך מעריך את דירוג הסיכון ואת הבריאות הכוללת שלך וכן מצבים בריאותיים אחרים. מטרת הטיפול אצלך נשקלות על מנת לקבוע מהו הטיפול הטוב ביותר עבורך וטיפול זה יכול לעתים להיות שונה מההמלצות הקלסיות של ELN. על הרופא שלך לשקול גם האם תרופות מסוימות הן זמינות, והאם מחירן של התרופות סביר.

מטרת הטיפול יכולות להשתנות לאורך זמן. עבור מטופלים מסוימים, שרידות נורמלית או איכות חיים טובה עם רק מעט תופעות לוואי, עשויות להיות מטרת הטיפול. עבור מטופלים אחרים, השגה של תגובה מולקולרית עמוקה ויציבה וכן הפסקה של נטילת התרופות, עשויה להיות המטרה הרצויה.

טיפול CML מוגדרים לפי סדר הטיפולים לפיהם הם נרשמים: קו ראשון (ניתן כטיפול קו ראשון לאחר האבחון), קו שני, קו שלישי, קו רביעי וקו חמישי.

## טיפולים בקו ראשון

מטופלים עם תסמינים של CML או בעלי רמות גבוהות של תאי דם לבנים, יכולים להיות מטופלים בהידרוקסיאוריאה למשך פרק זמן קצר עד שהאבחנה של CML תאושר בבדיקה גנטית. הידרוקסיאוריאה היא כימותרפיה פומית המפחיתה את מספר תאי הדם הלבנים. ניתן לעשות שימוש בהידרוקסיאוריאה לפני התחלת הטיפול בקו ראשון עם TKI.

תרופות מסוג TKI פועלות על ידי חסימת הפעילות של טירוזין קינאז BCR-ABL, שהוא הגורם ל-CML. תרופות מסוג TKI עשויות להפחית את המחלה למינימום, לשקם את המצב הבריאותי ולהעניק איכות חיים טובה. יש מטופלים המצליחים להגיע אפילו לרמות שאינן ניתנות לזיהוי של BCR-ABL, המאפשרות להם להפסיק את הטיפול ב-TKI.

TKI רבים אושרו כטיפול קו ראשון והם זמינים במרבית המדינות. הבחירה המיטבית ב-TKI מודרכת על ידי הפרופיל הבריאותי של המטופל ומטרת הטיפול שלו, המבוססות על החלטה משותפת של המטופל והרופא. באופן כללי, קיימת התוויה נגד לטיפול בכל סוגי ה-TKI בתקופת ההריון, אך במקרים מסוימים ניתן לדון על כך עם הרופא המטפל.

## **אימטיניב - גליבק (Gleevec® או Gleevec® או אימטיניב גנרי)**

אימטיניב היה ה-TKI הראשון בו נעשה שימוש לטיפול ב-CML, ולכן הוא נקרא TKI מן הדור הראשון. אימטיניב הוא גם קו ראשון של טיפול ב-CML. הטיפול באימטיניב מוביל לתגובות טובות לטיפול ולתוחלת חיים תקינה אצל מרבית מטופלי CML. לאחר שנה ראשונה של טיפול, בין 20% ל-60% מהמטופלים הגיעו ל-MMR, ולאחר חמש שנים של טיפול בסביבות 60% עד 80% מהמטופלים הגיעו ל-MMR. כ-35% עד 70% מן המטופלים יצליחו להגיע לרמיסיה מולקולרית עמוקה (DMR) -MR4 או נמוך יותר. לאחר חמש שנים. בסך הכל, בין 90% ל-95% מהמטופלים שורדים, ועד 85% מהמטופלים שורדים לאחר 10 שנים.

המינון הסטנדרטי בפאזה הכרונית של CML הוא 400 מ"ג אחת ליום, אך מינון זה יכול לרדת עד 300 מ"ג במידה ומושגת תגובה אופטימלית ו/או אימטיניב אינו נסבל היטב. ניתן לשקול מינון של 400 מ"ג פעמיים ביום למטופלים שאובחנו בפאזה המואצת. מטופלים המתקדמים לפאזה מתקדמת יותר כאשר הם מטופלים באימטיניב, צריכים לעבור ל-TKI של הדור השני. אצל מטופלים שהגיעו ל-MMR עם אימטיניב, ניתן להפחית את המינון (ר' לוח 4).

מטופלים עם תפקוד לקוי של הלב או הכליות, צריכים להיות מנוטרים באופן צמוד. התכווצויות שרירים ותחושה של תשישות עלולים להשפיע על נטילת התרופה בחלק מן המטופלים המשתמשים באימטיניב. כמו כן מטופלים דווחו על הצטברות של מים בגוף, על תסמינים של מערכת העיכול, כאבים במפרקים ופריחה של העור. תסמינים אלה יכולים להיעלם לאחר זמן מה, או לאחר שמטופלים מפסיקים את נטילת האימטיניב למשך זמן קצר.

## **דסטיניב - ספריסל (Sprycel®)**

דסטיניב פותח לאחר אימטיניב ויש לו פרופיל ביוכימי שונה, ולכן הוא נקרא TKI מן הדור השני. ניתן לעשות שימוש בדסטיניב כטיפול בקו ראשון עבור CML. פעולתו חזקה יותר מזו של אימטיניב ועשויה להוביל לתגובה מהירה ועמוקה יותר, אף כי שיעור ההישרדות של המטופלים דומה. דסטיניב יעיל גם נגד מוטציות מסוימות העמידות לאימטיניב. המינון המאושר הוא 100 מ"ג אחת ליום בפאזה הכרונית של CML, ו-70 מ"ג פעמיים ביום בשלב המתקדם של CML. יש מטופלים שהצליחו להגיע לתגובת טיפול טובה במינון נמוך עד כדי 50 מ"ג, עם פחות תופעות לוואי. דסטיניב עלול לגרום לנזק לריאות ולקרום הריאה (רעילות פלאורו-פולמונית) ואין לעשות בו שימוש כקו ראשון במטופלים עם מחלות ריאות. סיבוכים אלה עלולים להתרחש גם לאחר טיפול כרוני בדסטיניב. תופעות הלוואי האחרות של דסטיניב דומות בדרך כלל לאלה של אימטיניב.

## **נילוטיניב - טסיגנה (Tasigna®)**

הרפוא יכול לרשום לך גם נילוטיניב, TKI נוסף מן הדור השני המשמש כטיפול קו ראשון. כמו דסטיניב, פעולתו של נילוטיניב עשויה להוביל לתגובה מהירה ועמוקה יותר מאימטיניב, אף כי שיעור ההישרדות של המטופלים הוא דומה. נילוטיניב יעיל גם נגד מוטציות מסוימות העמידות לאימטיניב. נילוטיניב מאושר לשימוש במינון של 300 מ"ג פעמיים ביום כטיפול קו ראשון. בקו שני ובקווי הגנה מתקדמים יותר לאחר עמידות בפני טיפולי הקו הראשון, המינון הוא 400 מ"ג פעמיים ביום. מינונים גבוהים יותר אלה הובילו לתופעות לוואי, המערבות את הלב ואת כלי הדם, ויש להשתמש בהם במשנה זהירות. אין להשתמש בנילוטיניב כטיפול קו ראשון אם יש לך מחלת לב, או כל בעיה של הלב וכלי הדם, או אם סבלת מדלקת של הלב. מטופלים עם לחץ דם גבוה, רמות כולסטרול גבוהות או סכרת, צריכים להשתמש בנילוטיניב בזהירות. תופעות לוואי של הלב וכלי הדם נוטות להתרחש יותר עם נילוטיניב מאשר עם אימטיניב.

## **בוסוטיניב - בוסוליף (Bosulif®)**

אפשרות נוספת לטיפול ב-CML בקו ראשון עם TKI מן הדור השני היא בוסוטיניב, כמו דסטיניב ונילוטיניב. פעולתו של הבוסוטיניב חזקה יותר מזו של אימטיניב, ועשויה להוביל לתגובה מהירה ועמוקה יותר ממנו. ניתן גם לרשום בוסוטיניב למטופלים בעלי מוטציות העמידות לאימטיניב.

המינון המאושר של בוסוטיניב הוא 400 מ"ג אחת ליום כטיפול קו ראשון, ו-500 מ"ג אחת ליום אם משתמשים בו כקו טיפול שני. מינונים גבוהים יותר אינם מומלצים. ניתן להשתמש במינונים נמוכים יותר אם המטופל חווה תופעות לוואי,

והתגובה לטיפול היא מיטבית.

כשליש מהמטופלים שמתחילים טיפול בבוסוטיניב לוקה בשלשול, אך זה נעלם לאחר זמן. סימנים של דלקת כבד עלולים להופיע בתחילת הטיפול.

## רדוטיניב

(@Supect) (אינו זמין בארץ- רק בקוריאה)

ה-TKI מן הדור השני רדוטיניב זמין לטיפול הקו הראשון אך ורק בדרום קוריאה. יחסית לטיפול באימטיניב, נצפתה תגובה מולקולרית טובה יותר באופן מובהק עם רדוטיניב במינון של 300 מ"ג פעמיים ביום, ערכי הבדיקה של תפקודי כבד הינם מוגברים לעיתים קרובות בטיפול ברדוטיניב.

## אינטרפרון אלפא

(IFN $\alpha$ )

לפני שאימטיניב הוכנס לטיפול, אינטרפרון אלפא (IFN $\alpha$ ) היה הטיפול הזמין הטוב ביותר ל-CML. אינטרפרון אלפא מפעיל את המערכת החיסונית כנגד תאי CML. כיום זמינות פורמולציות משופרות של אינטרפרון אלפא, המוכרות בשם אינטרפרון פגלייט (PEG-IFN $\alpha$ ). שילובים שונים של PEG-IFN $\alpha$  יחד עם TKI עוברים הערכות במטופלים, כדי להגיע לתגובה מולקולרית מהירה ועמוקה יותר, ולהגדיל את מספרם של המטופלים הרשאים להפסיק את הטיפול.

## גנריים

פורמולציה גנרית של אימטיניב זמינה כעת ברחבי העולם, ודסטיניב גנרי צפוי להיות זמין בקרוב. TKI גנריים הם זולים יותר ממוצרי TKI המקוריים, ולכן הם יותר ברי השגה עבור מטופלים. עלויות נמוכות יותר של תרופות עשויות לשפר את ההיענות למשטר של נטילת התרופה, במיוחד עבור מטופלים הצריכים לשלם עבור התרופות של עצמם, מה שלא קורה בארץ, אך קיים בארצות מסויימות.

TKI גנריים מהווים אלטרנטיבה מקובלת ל-TKI מקוריים, כל עוד הוכח שהם באיכות דומה. המינון של התרופות הגנריות צריך להיות זהה לזה של TKI מקוריים. החלפת התרופה של מטופל מתרופה מקורית לגנרית, דורשת ניטור מולקולרי תכוף יותר ואומדן של תופעות הלוואי בשנה הראשונה. הניטור נועד להבטיח שהטיפול הוא יעיל ובטוח. לאחר תקופה זו, המשך ניטור התגובה צריך להיות זהה לזו של TKI מקוריים. באופן אידיאלי, המטופלים אינם צריכים להחליף בין מוצרים גנריים שונים שיש להם אותו חומר פעיל.

## עלות ותועלת של TKI

מרבית המטופלים עם TKI ימשיכו ליטול TKI במשך כל החיים. עלות התועלת של הטיפול מהווה שיקול חשוב בבחירתו של ה-TKI הנכון. מחקרים הראו כי אימטיניב גנרי מהווה טיפול ראשוני משתלם עבור CML בפאזה כרונית.

## טיפולים בקו שני

טיפול קו שני הוא טיפול עבור מחלה או מצב רפואי לאחר שימוש בטיפול הראשוני (טיפול קו ראשון). אתה והרופא שלך יכולים לקבל החלטה לשנות את קו הטיפול TKI הראשוני שלך ל-TKI אחר מן הקו השני. שינוי הטיפול איננו בלתי רגיל, והחלטה כזאת יכולה להיעשות ממספר סיבות:

- כישלון או עמידות: יש להחליף את הטיפול הנוכחי שלך, ונבדקה נוכחותן של מוטציות.
- אי סבילות וסיבוכים הקשורים לטיפול: ניתן לשקול החלפה של הטיפול מסיבות אלה וגם בשל תגובה לטיפול.
- אזהרה: יש לשקול את ההמשך או את הפסקה של הטיפול שלך בהתבסס על תגובה לא מספקת, על תכונות אינדיבידואליות של המטופל ועל סבילות.

ניתן להשתמש באימטיניב, דסטיניב, נילוטיניב ובוסוטיניב כאופציה לטיפול קו שני לאחר אי סבילות במינונים המתוארים לעיל. בטיפול לאחר עמידות, המינון המתאים עלול להיות שונה. נעשה שימוש באותן הגדרות של התגובות לטיפול. לא נמצאו מחקרים המשווים את ה-TKI השונים, והבחירה באיזה TKI לבחור היא תלויה מטופל. על כן ה-ELN אינו ממליץ על השימוש ב-TKI מסוים מהדור השני, אלא אם כן למטופל ישנה מוטציית BCR-ABL. אפשרויות הטיפול במקרה של מוטציה מסוימת מוצגות בלוח 5. לגבי טיפול קו שני, כל המטופלים צריכים להמשיך טיפול ב-TKI בפזה האקוטית, בלסטית או כרונית של CML. מטופלים בפאזה הכרונית שאינם מגיעים לתגובה ציטוגנטית, צריכים להמשיך וליטול את ה-TKI שלהם אם לא קיימות אפשרויות נוספות. נראה כי המשך הטיפול משפר שרידות באותם מטופלים



## טיפולים בקו שלישי ומעלה

אפשרויות הטיפול האחרות עשויות להיות עדיין רלבנטיות עבור מטופלים שאינם מגיבים לשני TKI או יותר. ואולם, ייתכן כי שיעור השרידות לא יהיה מיטבי במטופלים עם BCR-ABL גדול מ-1%, או כאלה שאינם מגיעים לתגובה ציטוגנית מלאה. הבחירה באיזה TKI להשתמש, תלויה במוטציות BCR-ABL של המטופל. פונטיניב הוא ה-TKI היחיד היעיל כנגד מוטציה מסוימת (T315) העמידה ל-TKI אחרים. עבור מטופלים שאינם מגיבים לשני סוגים של TKI או יותר, יש לשקול השתלה של תאי אב כאפשרות טיפול אחרת ל-CM.

### פונטיניב - איקלוסיג (Iclusig®)

פונטיניב היא התרופה עם הפעילות החזקה ביותר מבין כל ה-TKI המאושרים עבור CML. ייתכן שתקבל פונטיניב, TKI מן הדור השלישי כטיפול קו שלישי, במידה ואינך מגיב לשני TKI אחרים. ייתכן גם שתקבל פונטיניב אם יש לך את המוטציה הגנטית הנקראת T315. מוטציה זו עלולה לגרום לעמידות לכל התרופות האחרות, מלבד פונטיניב. ואולם, הרופא שלך עלול להחליט שפונטיניב אינו מתאים לך במידה ויש לך בעיות כלשהן של הלב וכלי הדם.

המינון ההתחלתי המאושר של פונטיניב הוא 45 מ"ג אחת ליום. תופעות לוואי של הלב וכלי הדם התרחשו עם פונטיניב ובתדירות גבוהה יותר ככל שהמינון עלה. על כן ה-ELN ממליץ על התחלת טיפול במינון הנמוך יותר של 30 מ"ג או 15 מ"ג, ולהעלות את המינון רק אם הדבר נדרש עקב חוסר תגובה. במטופלים שהצליחו להגיע לתגובה לטיפול, המינון היומי הופחת ל-15 מ"ג.

סיכום קצר על בחירה של TKI עבור CML בפאזה הכרונית מוצג בלוח 4.

#### לוח 4

קו הטיפול	אילו מטופלים?	איזה טיפול?
קו ראשון*	כל המטופלים	אימטיניב 400 מ"ג אחת ליום או פחות אם הושג MMR 300 מ"ג אחת ליום אם לא נסבל טוב דסטיניב 100 מ"ג אחת ליום, או אפשרות למינון נמוך של 50 מ"ג אחת ליום נילוטיניב 300 מ"ג פעמיים ביום בוסטיניב 400 מ"ג אחת ליום או פחות, אם לא נסבל
קו שני	כשלו בטיפול או עמידות	כל TKI בו לא נעשה שימוש בטיפול בקו הראשון ולאחר בדיקת קיום מוטציות BCR-ABL**. לדוגמה בנוכחות המוטציות F317L/V/I/C, T315A - מתן נילוטיניב 400 מ"ג פעמיים ביום, או בוסטיניב 500 מ"ג אחת ליום
	אי סבילות ותופעות לוואי	כל TKI בו לא נעשה שימוש, הבחירה תלויה במטופל ובתגובה לטיפול. לפעמים יהיה צורך לבצע התאמות מינון.
קו שלישי וקווים מאוחרים יותר	כשלו בטיפול או עמידות	כל TKI בו לא נעשה שימוש בטיפול הקו הראשון ולאחר בדיקת קיום מוטציות BCR-ABL**. לדוגמה, בנוכחות המוטציה T315 - מתן פונטיניב 45 מ"ג אחת ליום או מינון נמוך יותר במקרה של סבילות גרועה. אחרי תגובה ראשונה מתן מינון נמוך יותר. הטיפול בפונטיניב מועדף גם לאחר שקו ראשון וקו שני נכשלו, ולא נמצאה מוטציה מסוימת.
	תגובה גרועה ל-TKI או יותר	יש לשקול השתלה של תאי אב.

\* הידרוקסיאוריאה ניתנת למטופלים עם תסמינים לפני שהאבחנה ל-CML מאושרת; אינטרפרון אלפא בשילוב עם TKI מהווה גישה מן הזמן האחרון לטיפול קו ראשון של CML.

\*\* ראה לוח 5 עבור כל המוטציות הספציפיות.

## רעילות, תופעות לוואי וסיבוכים

כמו עבור כל התרופות, תוצאות הטיפול ב-TKI גורר תופעות לוואי וסיבוכים המוכרים כאירועים חריגים. הרופא שלך ייקח בחשבון את האירועים החריגים האלה, את מצב בריאותך הכללי ואת מצב ה-CML שלך כאשר הוא בוחר TKI עבורך. לפי ELN, יש לקחת בחשבון את סוגי האירועים החריגים הבאים:

- אירועים חריגים המטולוגיים כגון, ירידה לא תקינה בספירות הדם (ניוטרופניה, תרומבוציטופניה ואנמיה). שינויים אלה מתרחשים לרוב בתחילת הטיפול. ייתכן שתצטרך להפחית את המינון שאתה נוטל למשך זמן מה, ואולם בדרך כלל אין צורך בהחלפה של ה-TKI שאתה נוטל.
- אירועים חריגים לא המטולוגיים:  
"תופעות לוואי" המשפיעות על האופן שבו אתה סובל את הטיפול ופוגעות באיכות החיים שלך.  
כ-30% מהמטופלים צריכים להחליף את הטיפול שלהם בשל תופעות לוואי.
- שינויים המשפיעים על בריאותך ועל איכות החיים שלך, או אפילו עלולים לגרום למוות מכונים "סיבוכים". אצל כ-15% מהמטופלים נדרשת החלפת טיפול בשל אותם סיבוכים.

כמו עם כל תרופה אחרת, השימוש ב-TKI יכול לגרום לרעילות, ואולם, זו אינה ברת השוואה לרעילות של הכימותרפיה. רעילויות גורמות לסיבוכים הרלוונטיים כאשר בוחרים את ה-TKI הלא הנכון עבור המטופל. אם יש או היו לך מחלות מסוימות או מצבים בריאותיים מסוימים, זו עלולה להיות סיבה מדוע אסור לתת לך TKI מסוים.

לדוגמה, מחלות עורקים (מחלה של הלב וכלי הדם) מהווה התווית נגד חזקה לשימוש בנילוטיניב כקו טיפול ראשון ופונטיניב כקו שני או קו שלישי, אלא אם כן לא נותרו כל אפשרויות טיפול אחרות. אספקת חמצן גרועה (כשל נשימתי) ומחלת ריאות (מחלה פלאורו-פולמונרית) מהוות התווית נגד חזקה לשימוש בדסטיניב כקו ראשון. אין לתת אימטיניב למטופלים עם בעיית כליות משמעותית (לקות כלייתית). לא ידועות כעת התוויות נגד משמעותיות נוספות כנגד אימטיניב או בוסוטיניב.

הסיכון של חסימת עורקים (מחלה חסימתית של העורקים) היה גבוה עם פונטיניב, אחריו נילוטיניב, ונמוך הרבה יותר עם TKI אחרים.

הצטברות של מים מסביב לריאות (תפליט ריאתי) מתרחשת בעיקר עם דסטיניב.

שלשול או עצירות עלולים להתרחש עם כל TKI. שלשול נצפה בעיקר עם בוסוטיניב, אולם בדרך כלל זה מסתדר. ייתכן שתהיינה פחות בעיות עם מינון של 400 מ"ג בוסוטיניב אחת ליום, והשימוש בלופרמיד עשוי לעזור במניעה או בטיפול בתסמינים.

רמת הסוכר בדם עלולה לעלות (היפרגליקמיה) בעיקר עם נילוטיניב, ויש לנטר אותו באופן צמוד. גם רמות גבוהות של כולסטרול בדם עלולות להתרחש עם נילוטיניב.

רעילות של הכבד (hepatotoxicity) עלולה להיגרם על ידי כל TKI שהוא, אולם היא מתרחשת בעיקר עם בוסוטיניב ונילוטיניב. לרוב מדובר רק בסימנים מוגברים של דלקת, ללא פגיעה חמורה בכבד.

ירידה בספירת תאי הדם (ציטופניה) עלולה להתרחש עם כל TKI במהלך השבועות הראשונים של הטיפול. השפעות אלה ניתנות לניהול בדרך כלל עם טיפול תומך.

נילוטיניב ובוסוטיניב עלולים לגרום לעליה בחלבון הנקרא ליפאז. לפעמים, הדבר עלול לבטא דלקת בבלב ואז יש להעדיף TKI אחר.

## אפשרויות טיפול עבור חולים עם מוטציות BCR-ABL המקנות עמידות

ניסיון שנצבר בטיפולי קו ראשון בקרב מטופלים עם CML מראה כי 10% עד 15% מהמטופלים עמידים לאימטיניב, ופחות מ-10% מן המטופלים עמידים בפני TKI מהדור השני. עמידות זו מעידה כי לא מושגת תגובה מספקת לטיפול. העמידות עלולה להתרחש כאשר המטופלים אינם נוטלים את התרופות שלהם לפי המרשם, או שיש להם מוטציה ספציפית של BCR-ABL שאינה מגיבה ל-TKI. המוטציות הן הסיבה לעמידות באחד מתוך שלושה מטופלים עמידים בפאזה הכרונית, ובשניים מתוך שלושה מטופלים בפאזה המואצת או הבלאסטית.

לוח 5 מראה את ה-TKI המומלצים עבור כל קו טיפול במקרה של מוטציה ב-BCR-ABL המקנה עמידות

### לוח 5

איזה טיפול?	אילו מוטציות?
פונטיניב	מטופלים עם מוטציה T315I
נילוטיניב, בוסוטיניב* או פונטיניב	מטופלים עם מוטציות F317L/V/I/C, T315A
נילוטיניב, או פונטיניב	מטופלים עם מוטציה V299L
דסטיניב, בוסוטיניב, או פונטיניב	מטופלים עם מוטציות Y253H, E255V/K, F359V/I/C

\* יש צורך עדיין באישור האם בוסוטיניב יכול לטפל ביעילות במטופלים עם מוטציות, כולל E255V או E255K.

## טיפול בפאזות מתקדמות של CML

חולים מעטים מאד מתקדמים ל-CML בפאזה מתקדמת. המומחים מה-ELN ממליצים כי הרופאים יעקבו אחר הצעדים בלוח 6 על מנת לנהל את השלבים המתקדמים של המחלה.

### לוח 6

אסטרטגיה מומלצת לטיפול בפזה מתקדמת של CML	
וודא כי טיפול ה-TKI פועל היטב.	מניעה של התקדמות המחלה על ידי הכחדת BCR-ABL
יש לבחון בזהירות, ולשקול תגבור של הטיפול על ידי שימוש בפונטיניב או השתלת תאי אב.	הופעה של הפרעות כרומוזומליות נוספות (ACA) כסימן להתקדמות מוקדמת פאזה בלאסטית כהתייצגות ראשונית
התחל עם אימטיניב, שנה את הטיפול ל-TKI מדור שני, המתבסס על נוכחותן של מוטציות מסוימות.	עמידות בפני TKI מדור שני בקו הראשון או בקו השני
השתמש בפונטיניב, אלא אם גורמי סיכון הקשורים ללב וכלי הדם נוכחים, או השתמש בתרופה הנבדקת בניסויים קליניים. יש לשקול השתלה של תאי אב.	כשולן של פונטיניב
השתלת תאי אב מוקדמת מומלצת ככל שהסיכון להתקדמות מחלה גבוה.	פאזה מואצת
יש לטפל במטופל כסיכון גבוה, ולהתקדם להשתלת תאי אב אם התגובה אינה מיטבית.	התקדמות לפאזה בלאסטית
נסה להחזיר את המחלה אל הפאזה הכרונית השנייה. התוצאות עם ה-TKI הזמינים כעת, הן גרועות (פחות משנת הישרדות אחת). שקול תוספת של כימותרפיה. בחירת ה-TKI צריכה להיות מבוססת על הטיפולים הקודמים ומצב המוטציות של BCR-ABL. לאחר שהושגה פאזה כרונית שנייה, התקדם להשתלת תאי אב ללא דיחוי.	

## השתלת תאי אב

במידה ואף אחת מן התרופות המומלצות לטיפול ב-CML אינה יעילה או אינה זמינה, הרופא שלך יכול להציע כי תעבור השתלת תאי אב מתורם בריא. פעולה זו נקראת השתלת תאי אב אלוגנית (allo-SCT) והיא עשויה להוות טיפול מוצלח.

השתלה של תאי אב עשויה להיות אפשרות עבור מטופלי CML בפאזה הכרונית, אשר אינם מניבים או אינם סובלים שני סוגים של TKI או יותר. במדינות בהן הטיפול במשך כל החיים ב-TKI הוא יקר מדי, השתלת תאי אב עשויה להוות אפשרות טיפול פחות יקרה עבור המטופלים בפאזה הכרונית של CML. השתלת תאי אב נותרת כאופציה עבור מטופלים בפאזה המואצת, שאינם מצליחים להגיע לתגובה מיטבית, ועבור מטופלים הנמצאים בפאזה הבלאסטית. לפני ביצוע השתלת תאי אב, המטופלים עוברים טיפול ב-TKI. השתלת תאי אב אינה מומלצת במקרים של פאזה בלאסטית לא מבוקרת ועמידה. עבור מטופלים אלה, כימותרפיה ו/או טיפול פליאטיבי עשויים להיות מתאימים יותר.

## איכות חיים

משמעותה של ההצלחה בטיפול עם TKI היא שחייהם של מטופלים רבים כעת הם ארוכים, כמו של אנשים ללא CML. איכות החיים הפכה להיות חשובה יותר ויותר, ושאלונים בהם המטופלים מדווחים על תוצאות הטיפול נמצאו כשימושיים בהבנה של האתגרים לטווח ארוך העומדים בפניהם של מטופלי CML. קיים צורך במחקר נוסף על מנת לשפר את איכות חייהם של כל מטופלי ה-CML בעתיד.

## הפוגה ללא טיפול (הפסקת טיפול)

מטופלים שהגיבו היטב לטיפול ב-TKI, וכאלה שמשמרים תגובה מולקולרית עמוקה לאורך זמן רב, עשויים שלא להזדקק יותר לטיפול ב-TKI. חלק המטופלים אלה עשויים להיות רשאים לנסות ולהפסיק את הטיפול תחת השגחה רפואית. הפסקת הטיפול הרפואי בדרך זו מוכרת בשם "הפוגה ללא טיפול" (TFR). יש מטופלים שהם מועמדים ל-TFR, אך מעדיפים להמשיך את הטיפול.

לפי המלצות ELN, לפני הפסקת הטיפול חובה לעמוד בקריטריונים הבאים:

- המטופל נמצא בפאזה הכרונית הראשונה של CML.
- למטופל יש מוטיבציה גבוהה להפסיק את הטיפול, והוא בקשר טוב עם הרופא המטפל.
- למטופל ישנה גישה ל-PCR כמותי באיכות גבוהה ולתוצאות של בדיקות הזמינות במהירות (מומלץ על קבלת תשובות תוך שבועיים).
- המטופל מסכים לניטור PCR תכוף יותר (ניטור חודשי) לאחר הפסקת הטיפול במהלך ששת החודשים הראשונים, אחת לחודשיים עבור חודשים 6 – 12, ואחת לשלושה חודשים לאחר מכן.

**בנוסף**, חובה לעמוד בקריטריונים המינימליים הבאים לפני הפסקת הטיפול:

- המטופל נוטל כעת TKI בקו הראשון או בקו השני במידה ואי-סבילות הייתה הסיבה היחידה להחלפת TKI.
- למטופל ישנם תעתיקים טיפוסיים של BCR-ABL.
- המטופל קיבל TKI במשך למעלה מחמש שנים (או יותר מארבע שנים במקרה של TKI מדור שני).
- המטופל נמצא ב-MR<sup>4</sup> (DMR או טוב יותר) במשך למעלה משנתיים.
- המטופל לא חווה כישלון טיפולי קודם.

**הקריטריונים הנוספים** להפסקת טיפול נחשבים **מיטביים** כאשר:

- המטופל קיבל טיפול TKI במשך למעלה מחמש שנים.
- המטופל נמצא ב-DMR במשך למעלה משלוש שנים במקרה של MR<sup>4</sup>.
- המטופל נמצא ב-DMR במשך למעלה משנתיים במקרה של MR<sup>4.5</sup>.

לא כל המטופלים מסוגלים לשמר TFR לאחר הפסקת הטיפול, אפילו אם הם עומדים בכל הקריטריונים המוזכרים לעיל. במחקרים קליניים נמצא כי המחלה חזרה אצל כ-50% מן המטופלים שהפסיקו את הטיפול ב-TKI. הדבר התרחש לרוב במהלך השישה-שמונה החודשים הראשונים. זוהי הסיבה שיש חשיבות רבה לבדיקות מולקולריות תכופות במהלך השנה הראשונה לאחר הפסקת הטיפול. למרות שהמחלה חוזרת לעיתים נדירות לאחר שנה אחת ב-TFR, זה עלול להתרחש אפילו הרבה יותר מאוחר. לכן המטופלים צריכים להיות מנוטרים אחת לשלושה חודשים במשך כל חייהם,

כדי לאתר את התקדמות המחלה. מטופלים עם הישנות מולקולרית, יכולים בדרך כלל להתחיל מחדש את טיפול ה-TKI שנטלו טרם הפסקתו. מרביתם של מטופלים אלה (90%-95%) מגיעים שוב לרמות של מחלה שאינן ניתנות לזיהוי. שוחח עם הרופא שלך אם אתה שוקל לנסות TFR. הרופא צריך לסקור את הסיכונים והתועלות הפוטנציאליים עבורך. ההחלטה הסופית האם להפסיק טיפול ב-TKI צריכה להיעשות במשותף על ידך ועל ידי הרופא שלך.

## הריון והרות

ייתכן שאת/ה נמצא/ת בשלב בחיך בו את/ה מתכנן/ת להקים משפחה. וייתכן ואת/ה רוצה לדעת כיצד המחלה והטיפול שלך עלולים לפגוע בתכניות אלה.

מצטברות ראיות כי גברים הנוטלים TKI מהדור הראשון או הדור השני, לא נמצאים בסיכון מוגבר להתפתחות מומים מולדים אצל ילדיהם. לכן, גברים המתכננים להוליד ילד, אינם נדרשים להפסיק את הטיפול באימטיניב, בוזטיניב, דסטיניב או בינלוטיניב. נכון לכעת, קיימים מעט מאד נתונים על השפעת TKI אחרים כמו פונטיניב על הזרע או על הצאצאים.

אצל נשים לעומת זאת, כל סוגי ה-TKI אסורים במהלך הריון, ויש להפסיק את השימוש בהם מאחר ו-TKI עלול לפגוע בעובר. ההמלצה לנשים היא לדון עם הרופא שלהן באפשרויות להמשך או להפסקת הטיפול, וכן להמשכת הריון או הפסקתו, במיוחד אצל נשים שמצב מחלתן מתקדם יותר. במידת הצורך ניתן להשתמש באינטרפרון אלפא על מנת לשלוט במחלה במהלך הריון. נשים לא מורשות ליטול TKI בתקופת ההנקה, מאחר וכמויות קטנות של התרופות עוברות בחלב האם.

נשים המבקשות להרות והן מועמדות באופן רגיל להפסקת טיפול-TFR, יכולות להפסיק את הטיפול ב-TKI לצורך הריון, בתנאי שהן עומדות בתנאים מסויימים גמישים יותר. נשים המאבדות MMR במהלך תקופת הריון, בדרך כלל אינן צריכות להתחיל את הטיפול מחדש לפני הלידה. נשים המאבדות MMR לפני הכניסה להריון, צריכות להתחיל את הטיפול מחדש. ברגע שהצליחו שוב להגיע ל-DMR (רמיסיה מולקולרית עמוקה) יציבה, הן יכולות לנסות להפסיק את הטיפול ולהרות.

## תודות

סיכום זה מתבסס על המלצות מתוך המאמר European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia אשר פורסם בכתב העת הרפואי "לוקמיה" בשנת 2020. אפשר להוריד את המאמר המקורי בכתובת <https://www.nature.com/articles/s41375-020-0776-2>.

תודה מיוחדת לפרופ' פיה רענני, מנהלת המערך ההמטולוגי בבית החולים בילינסון, על בדיקת החומר הרפואי בחוברת ואימותו.

קבוצה העבודה מבקשת להודות ללידיה פקובה על התמיכה בניהול הפרויקט, ולמריון אלצר על הכתיבה והעריכה של סיכום זה.

האחריות על הכתיבה והבעלות על מסמך זה שייכות לעמותת חולי CML בלבד.

מסמך זה זמין בשפות רבות נוספות בכתובת <https://www.cmladvocates.net/cmlsummary>.

הפרויקט מומן באמצעות מענק לימודי שהוענק לעמותת חולי CML מחברות פיזה, נוברטיס ו-BMS ללא מעורבות בתכנים.