

CML והריון - איך עושים זאת נכון?

הכנס השנתי של אגודת CML
2018

השאלות

- נשים הסובלות מ-CML - האם אפשר להרות?
- אם כן - מה הוא הטיפול המתאים ביותר?
- מה הוא המעקב המומלץ?
- נשים המאובחנות במהלך הריון - האם להפסיק הריון?
- אם לא - מה הוא הטיפול המומלץ?
- גברים הנוטלים TKI - האם מותר להורות?

מקרה 1

- בת 35, אבחנה של CML בשלב כרוני חודשיים לפני החתונה. מאד מעוניינת בהריון.
- מומלץ להתחיל טיפול ב-TKI, אך מסרבת
- נכנסת להריון שמסתיים בהפלה ספונטנית
- מתחילה טיפול ב-TKI למשך שנה. לאחר מכן שוב מבקשת להרות

נשים הסובלות מ-CML - האם אפשר להרות?

- בכל אבחנה חדשה של CML מומלץ להתחיל טיפול ב-TKI מיד עם האבחנה
- בשלב זה אין המלצה לאשר הפסקת טיפול ב-TKI
- יחד עם זאת, ההחלטה להפסיק טיפול לצורך הריון הינה החלטה לגיטימית של המטופלת עצמה (בסיוע המשפחה והרופא המטפל)
- אם האישה מבקשת להפסיק טיפול לצורך הריון, מומלץ לעשות זאת לאחר לפחות שנתיים של MR4.5 או 5.0

מה הוא הטיפול המומלץ?

- הריון על טיפול ב-TKI מעלה באופן משמעותי סיכוי למומים מולדים בעובר וכן להפלות
- עליה בשכיחות מומים מולדים בעוברים של נשים שנטלו אחד מסוגי ה-TKIs בטרימסטר הראשון של ההיריון הוכחה בצורה משכנעת לגבי אימטיניב (גליבק) ודסטיניב (ספרייסל). לגבי נילוטיניב (טסיגנה), בוסוטיניב (בוסוליף) ופונטיניב (איקלוזיג) – אין עדיין מידע חד משמעי
- המלצה גורפת בשלב זה הינה להפסיק טיפול בכל סוגי ה-TKI לפני ההיריון או מיד עם גילוי

מה הוא הטיפול המומלץ?

- בנשים שהפסיקו טיפול לאחר השגת MMR של שנתיים לפחות – יתכן שאין צורך בכל טיפול במהלך ההיריון
- בטרימסטר הראשון מומלץ להימנע מטיפולי תרופתי (apheresis מותרת במידת הצורך)
- בטרימסטרים השני והשלישי ניתן לטפל ב- α Interferon או ב-apheresis
- כל סוגי ה-TKIs מופרשים בחלב ועלולים להגיע לערכי חשיפה משמעותיים בדמו של התינוק. על כן TKIs אסורים בעת הנקה
- גם Hydroxyurea אסורה. אינטרפרון אינו מומלץ

מה הוא המעקב המומלץ?

- בנשים שקיבלו טיפול והשיגו MMR, לאחר הפסקת הטיפול מומלץ לבצע בדיקת PCR כל 6-8 שבועות
- עליה בערכי ה-*bcr-abl* אינה סיבה לחידוש הטיפול, אך יש לשקול ביצוע בדיקת PCR לעיתים קרובות יותר
- עליה מהירה בספירת הדם כביטוי לפעילות המחלה מחייבת לשקול חידוש הטיפול ב-TKI
- חידוש הטיפול בעקבות עליה בערכי *bcr-abl* משיג MMR ברוב המכריע של המקרים

מקרה 1 - המשך

- בת 35, אבחנה של CML בשלב כרוני חודשיים לפני החתונה. מאד מעוניינת בהריון.
- מומלץ להתחיל טיפול ב-TKI, אך מסרבת
- נכנסת להריון שמסתיים בהפלה ספונטנית
- מתחילה טיפול ב-TKI למשך שנה. לאחר מכן שוב מבקשת להרות
- עברה לטיפול ב-Interferon α . נכנסה להריון וילדה תינוק בריא
- במהלך ההיריון – עליה משמעתית בערכי *bcr-abl*
- לאחר חידוש הטיפול השיגה MMR

מקרה 2

- בת 24. מאובחנת כסובלת מ-CML בשלב הכרוני בעת הריון שלישי, שבוע 12
- מומלץ להפסיק הריון ולהתחיל טיפול ב-TKI
- מסרבת, אך מעוניינת בטיפול
- בשבוע 24 מתחילה טיפול באימטיניב

אבחנה במהלך היריון

- מקרה 1 ל-100,000 הריונות
- אין המלצה גורפת להפסיק היריון בנשים המאובחנות כסובלות מ-CML בשלב הכרוני
- במקרה של לויקוציטוסיס או תרומבוציטוסיס משמעותיות (ספירה לבנה מעל 100,000 או ספירת טסיות מעל 500,000) ניתן לשקול apheresis, בעיקר במהלך הטרימסטר הראשון והשני (ללא נזק לעובר)

אבחנה במהלך היריון

- אבחנה חדשה בעת היריון מחייבת מעקב ספירה והערכה קפדנית חוזרת של שלב המחלה
- טיפול ב- α Interferon הינו אופציה אפשרית (אך תופעות לוואי רבות)
- מתן TKI גם בטרימסטר השלישי בשלב זה אסור על פי הוראות היצרן (אם כי ישנן עדויות כי אימטיניב אינו גורם למומים בשלב זה)

מקרה 2 - המשך

- בת 24. מאובחנת כסובלת מ-CML בשלב הכרוני בעת הריון שלישי, שבוע 12
- מומלץ להפסיק הריון ולהתחיל טיפול ב-TKI
- מסרבת, אך מעוניינת בטיפול
- בשבוע 24 מתחילה טיפול באימטיניב
- סיימה הריון וילדה תינוק בריא
- לאחר ההריון הועברה לטיפול בדסטיניב

מקרה 3

- בת 28. ידועה כסובלת מ-CML בשלב כרוני
- לאחר שנה של טיפול באימטיניב – התקדמות המחלה. מתחילה טיפול בנילוטיניב עם תגובה חלקית
- לאחר 6 חודשי טיפול – עליה בספירה. מקבלת טיפול ב-hydroxyurea בנוסף ל-TKI
- לאחר 3 חודשים – מתגלה הריון בשבוע 8

הריון במחלה מתקדמת

- אם האבחנה נעשית בשלב *accelerated* או *blast crisis* יש לדון בהפסקת הריון לצורך טיפול מיידני ב-TKI או בכימותרפיה
- בחולות עם מחלה המתקדמת תחת טיפול, יש להימנע מהריון על מנת לאפשר את הטיפול היעיל ביותר הקיים (TKI דור שני או שלישי, או מחקר קליני)
- נטילת TKIs בטרימסטר הראשון להריון מעלה את הסיכוי להפלה ולמומים עובריים

מקרה 3 - נמשך

- בת 28. ידועה כסובלת מ-CML בשלב כרוני
- לאחר שנה של טיפול באימטיניב – התקדמות המחלה. מתחילה טיפול בנילוטניניב עם תגובה חלקית
- לאחר 6 חודשי טיפול – עליה בספירה. מקבלת טיפול ב-hydroxyurea בנוסף ל-TKI
- לאחר 3 חודשים – מתגלה הריון בשבוע 8
- עברה סיום הריון והתחילה טיפול בפונטיניב
- תחת טיפול זה – ירידה חלקית בערכי bcr-abl;
הופנתה להשתלה אלוגנאית

גברים הנוטלים TKI - האם מותר להורות?

- ההמלצה הרשמית הינה להפסיק טיפול ב-TKIs שלושה חודשים לפני היהריון (עקב פגיעה אפשרית בתאי הזרע)
- על אף זאת, קיים מידע רב כי טיפול באימטיניב אינו גורם לפגיעה בעובר
- אין מידע מספק לגבי TKIs מדור שני ושלישי

סיכום

- כל החלטה לגבי הריון בחולות CML הינה אינדיבידואלית ומחייבת דיון מעמיק ופתוח בין המטופלת עצמה, המשפחה והצוות הרפואי
- יחד עם זאת יש לזכור כי הריון על טיפול ב-TKI מעלה באופן משמעותי סיכוי למומים מולדים בעובר, כך שקיימת המלצה להפסיק טיפול בכל סוגי ה-TKI לפני ההיריון או מיד עם גילוי
- אין המלצה גורפת להפסיק הריון בנשים המאובחנות כסובלות מ-CML בשלב הכרוני

סיכום

- טיפול ב- α Interferon הינו אופציה אפשרית תחת מעקב קפדני של ערכי *bcr-abl*
- אם האבחנה נעשית בשלב *accelerated* או *blast crisis* יש לדון בהפסקת הריון לצורך טיפול מיידני ב-*TKI* או בכימותרפיה
- נראה כי אין מניעה מהורות בגברים הנוטלים אימטיניב