לאקמיה מילואידית כרונית - פוריות והריון

דר' עדי שחם אבולעפיה

מרכז רפואי רבין, דוידוף

על מה נדבר?

1. הגישה לפוריות והריון בחולי CML, מרכז דוידוף שימור פוריות
2. הגישה להריון בגברים
3. הגישה להריון בנשים
4. **אבחנה חדשה של CML בהריון**
5. **טיפול במהלך ההריון**
6. **הריון לא מתוכנן בחולת CML המטופלת ב- TKI**
7. **טיפול במהלך ההריון**
8. **מעקב בהריון**
9. הנקה

(1) שימור פוריות באבחנה – גברים ונשים

<u>לפני התחלת הטיפול במעכבי טירוזין קינאז:</u>

<u>גברים</u>

שימור זרע

<u>נשים</u>

1. שאיבת ביציות ושימור ביציות/ביציות מופרות (2-4 שבועות)
2. שימור מקטע שחלתי

R. Palani, J. Apperley, et al. Ann Hematol 2015

(2) הגישה להריון – גברים המטופלים ב- TKIs

- אין הוראת נגד להריון במהלך הטיפול ב- TKI, הטיפול ב- TKIs בטוח...
- פרט לפונטיניב!!
- wash-out period – 72 ימים (ספרמטוגנזיס)

Elisabetta Abruzzese, Expert Review of Hematology 2016

(3) הגישה להריון - נשים שמקבלות TKIs

יש המלצה לשימוש באמצעי מניעה במקביל לטיפול ב- TKIs!

(4) אבחנה חדשה של CML במהלך ההריון

- CML מהווה 10% ממחלות הלאוקמיה בהריון
- הארעות של CML בהריון< 1 ל-100,000 הריונות בשנה

האם הריון משנה את מהלך המחלה?

ההריון לא משנה את מהלך המחלה!

האם המחלה משנה את מהלך ההריון?

- **בעבר היו דווחים על שכיחות מוגברת של הפלות מוקדמות, לידות מוקדמות ומשקל לידה נמוך.**

- נתונים עדכניים מעידים על תוצאות טובות בחולות CML שאובחנו בהריון

- אין מעבר של CML מאם לעובר!

מה עושים?

1. הפסקת הריון ומתן טיפול מקובל במחלת ה- CML
2. המשך הריון

בעד ונגד הפסקת הריון

1. מחלת הלאקמיה:
   - שלב המחלה - שלב כרוני לעומת מחלה בשלב מתקדם

2. הריון:
   - גיל ההריון

3. החולה:
   - גורמים פסיכוסוציאלים- גיל, זוגיות, דת, אמונה
   - רצון החולה

מתי נתחיל טיפול?

- בחלק מהמקרים אין צורך בטיפול

- נמליץ על טיפול כאשר ספירת כדוריות לבנות גבוהה או/וכאשר ספירת הטסיות גבוהה

1. WBC> 100,000
2. PLT>500,000

אפשרויות הטיפול

1. לויקופרזיס
2. Interferon
3. TKIs
4. HU

- לויקופרזיס

אינטרפרון אלפא

תרופה הנחשבת בטוחה במהלך כל ההריון

התרופה מעכבת התרבות התאים, ויסות חיסוני, ויסות של מח העצם (micro-environment)

איננה חוצה שלייה - איננה טרטוגנית (התפתחות עוברית בלתי תקינה- מומים מולדים)

Elisabetta Abruzzese, Expert Review of Hematology 2016

טיפול בכל טרימסטר?

1st trimester
- Leucapheresis

2nd trimester
- Leucapheresis
- Consider INF

3rd trimester
- Leucapheresis
- Consider INF

(5) הריון לא מתוכנן בחולת CML המקבלת טיפול ב- TKI

טסט הריון חיובי

המשך הריון והפסקת טיפול ב- TKI

הפסקת הריון

Elisabetta Abruzzese, Expert Review og Hematology 2016

TKIs והסיכונים לפגיעה בעובר, פוריות והריון

מעכבי טירוזין קינאז - TKIs

“Off target inhibition”

c-Kit, **PDGFR alfa and beta**, arg, c-fms,
DA & BOSU - Src, Src related kinases

- אברי הרביה
- השרשה של העובר
- התפתחות העובר

עיכוב Bcr-Abl1

טיפול בלאוקמיה והסיכון לנזק עוברי

שבועות 2-8 להריון, תקופת התפתחות האיברים העובריים- בתקופה זו העובר פגיע ביותר

כימותרפיה במהלך הטרימסטר הראשון להריון מעלה את הסיכון להפלה ספונטנית, תמותה של העובר ומומים בעובר ב-10-20%

במהלך הטרימסטר השני והשלישי הסיכון לטרטוגניות קרוב לוודאי קטן יותר, עדיין יש סיכון ללידה מוקדמת, פגיעה בגדילה של העובר, ופגיעות נוספות יתכנו

הפוטנציאל הטרטוגני של כל תרופה תלוי ב:

- יכולת מעבר דרך השלייה
- מינון התרופה
- משך/זמן החשיפה
- מטבוליזם באם ובעובר

(4) האם להמשיך את ההריון?

1. מחלת הלאקמיה:
   - שלב המחלה - שלב כרוני לעומת מחלה בשלב מתקדם
   - רמת הסיכון (Sokal score)
   - טיפול- משך הטיפול, תגובה לטיפול, משך התגובה לטיפול

2. הריון:
   - גיל ההריון, משך החשיפה של העובר לתרופה (אולטראסאונד לגיל הריון ומומים בעובר)

3. החולה:
   - גורמים פסיכוסוציאלים- גיל, זוגיות, דת, אמונה
   - רצון החולה

Elisabetta Abruzzese, Expert Review og Hematology 2016

הטיפול במחלת ה- CML במהלך ההריון

- אין הסכמה כללית/קוים מנחים!
- בחלק מהמקרים אין צורך בטיפול
- יש מספר אפשרויות לטיפול במקרה הצורך

מתי נטפל ב- CML בהריון?

1. לשקול טיפול במי שאיבדה תגובה מולקולרית/ציטוגנטית (MMR/CCyR)
2. מטופלת שאיבדה תגובה המטולוגית: WBC< 50,000

Elisabetta Abruzzese, Expert Review of Hematology 2016

אפשרויות הטיפול

1. לויקופרזיס
2. Interferon
3. TKIs
4. HU

מעכבי טירוזין קינאז

אסורים לשימוש בהריון, בייחוד בטרימסטר הראשון!

במקרים נדירים, רק לאחר שהשלייה שלמה (אימטיניב בשבוע 12-14 להריון), טיפול בנילוטיניב אולי מוקדם יותר

מבין ה- TKIs, נילוטיניב ככל הנראה בטוחה יותר/פחות רעילות?

- מעבר שליה בריכוז מינימלי, ככל הנראה איננה טרטוגנית

Elisabetta Abruzzese, Expert Review of Hematology 2016

הידראה

להמנע משימוש בהידראה במהלך ההריון... במקרים חריגים.. לאחר סיום הטרימסטר השני

- מנגנון - מעכבת סינטזה של DNA
- רעילות גנטית - עשויה לגרום למוטציות/סרטן?
- טרטוגנית בבע"ח, מומים מולדים בעוברים ויילודים
- איננה מסוכנת לעובר החל מטרימסטר שלישי להריון
  (סיכון מוגבר לפרהקלמפסיה והתבגרות מוקדמת של השלייה)

Elisabetta Abruzzese, Expert Review of Hematology 2016

(5) הריון מתוכנן

נשקול בחיוב במטופלת שהשיגה תגובה מולקולרית מאגורית (MMR) לפחות, למשך 18-24 חודשים לפחות

נשקול הפסקה זמנית של טיפול לצורך טיפול פוריות וחידוש TKI לאחר מכן

הפנייה לרופא נשים >>>> הערכת פוריות – אולטרסאונד ובדיקות דם

Elisabetta Abruzzese, Expert Review of Hematology 2016

(5) הריון מתוכנן –הפסקת טיפול ב- TKI

- הפסקת TKI וניסיון להרות במקביל למעקב רופא נשים

<u>או</u>

- טסט הריון חיובי (7-10 ימים לאחר הביוץ/20-25 ימים לאחר הוסת האחרונה)

<u>או</u>

- on – off treatment - הפסקת TKIs בביוץ –> מעקב הריון. טסט הריון שלילי/הופעת ווסת -> לחדש הטיפול ב- TKI עד לביוץ הבא

Elisabetta Abruzzese, Expert Review of Hematology 2016

(6) מעקב בהריון

הריון:

- מעקב מרפאת הריון בסיכון
- ניקור מי שפיר (אלפא פטופרוטאין למומים במערכת העצבים)
- אולטראסאונד בשבוע 19

מעקב CML:

- ניטור המחלה - Bcr-Abl1 -Q-PCR - כל חודש/חודשיים

- סיכון גבוהה להשנות המחלה בנשים שלא השיגו תגובה עמוקה ממושכת טרם ההריון !

(7) הנקה

במהלך הטיפול במעכבי טירוזין קינאז אסור להניק!

חולה עם תגובה מולקולרית מלאה (MMR) במהלך ההריון ולאחר הלידה תוכל להניק ולדחות הטיפול ב- TKI

כאשר יש אינדיקציה לחדש טיפול ב- TKI, הנקה קצרה- קולסטרום (2-5 ימים)

Elisabetta Abruzzese, Expert Review og Hematology 2016

תודה