



המלצות טיפול לאנשים החיים עם לוקמיה מיאלואידית כרונית סיכום ידידותי למטופל

מתוך: (CML) - European Leukemia Net 2020





תודות

סיכום זה מתבסס על המלצות מתוך המאמר:

"European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia" אשר פורסם בכתב העת הרפואי "Leukemia" 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.

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

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

תודה לגבי נורית נתן על עריכה לשונית והגהת החוברות.

תודה גם לחברי העמותה, שעברו על החוברת כדי לוודא שכתובה בשפה מובנת וידידותית למטופלים ובני משפחותיהם.

גרסה מספר 16, יולי 2024

האחריות על הכתיבה והבעלות על מסמך זה שייכת לעמותת חולי CML בלבד. החוברת נכתבה בלשון זכר מטעמי נוחות בלבד, ומיועדת לנשים וגברים כאחד.

הקדמה מאת קבוצת עבודה

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.

עד לאחרונה התייחסו למחלת ה-CML כבעלת שלושה שלבים כפי שמפורט בהמלצת ה-ELN משנת 2020. ארגון ה-WHO שינה זאת בשנת 2023 לשני שלבים והוציא את השלב המואץ. בהמלצות הבאות של ה-ELN יכלל גם שינוי זה.

▶ 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 והמטופל 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 מ-9 מצטרף אל חלק מ-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. כתוצאה 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-ELN, European Leukemia Net, שהיא קבוצת המחקר של ההמטולוגים האירופית לחקר הלוקמיות הממומנת מכספי הציבור, פרסמה המלצות לטיפול ב-CML לראשונה בשנת 2006, ולאחר מכן פרסמה עדכונים ב-2009, 2013 ושוב בשנת 2020. ההמלצות הנוכחיות למטופלים בגרים עם CML סוכמו בין 34 מומחים ל-CML מאירופה, אמריקה ואסיה, ומתבססות על הנתונים המדעיים הטובים ביותר הזמינים בעת פרסום זה.

תוכן עניינים

7.....	לשימושכם האישי
8.....	מבוא
9.....	אמצעים אבחנתיים
10.....	CML באוכלוסיות שונות (אפידמיולוגיה)
10.....	גרמים פרוגנוסטיים בזמן האבחנה
11.....	הגדרות של תגובה
12.....	ניטור, תגובה לטיפול ואבני דרך
15.....	טיפול CML זמינים
15.....	טיפולים בקו ראשון
19.....	טיפולים בקו שני
20.....	טיפולים בקו שלישי ומעלה
22.....	רעילות, תופעות לוואי וסיבוכים
23.....	אפשרויות טיפול עבור מטופלים עם מוטציות BCR-ABL המקנות עמידות
24.....	טיפול בפאזות מתקדמות של CML
26.....	השתלת תאי אב
26.....	איכות חיים
27.....	הפוגה ללא טיפול (הפסקת טיפול)
28.....	הריון והורות
29.....	קישורים שימושיים ותמיכה נוספת
29.....	כתובות אינטרנט שימושיות
30.....	הערות

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 גרמי 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 תכופ באיכות גבוהה. ההמלצות החדשות זמינות כעת גם עבור תכנון משפחה במטופלות עם CML.

לפניכם סיכום המלצות ELN, בו תוכלו להשתמש על מנת לדון באפשרויות הטיפול עם הרופא שלכם. הסיכום הוכן על ידי קבוצת העבודה הבאה של פעילי עמותות מטופלים בעולם:

דניס קוסטלו (יו"ר קבוצת העבודה), רשת תמיכה במטופלי CML.

יאן גייסלר, רשת תמיכה במטופלים / LeukaNET, גרמניה.

ג'ורא שרף, עמותת חולי CML, ישראל.

פליצ'ה בומבצ'י, CML Pazienti AIL Gruppo, 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, ארה"ב.

פרופ' פיה רענני, מרכז רפואי רבין, ישראל.

לשימושכם האישי

שם המחלה:

שלב המחלה:

סוג הטיפול:

תאריך תחילת טיפול:

פרטי התקשרות

שם מלא

צוות מטפל

		רופא כללי/משפחה
		מרפאת קופת חולים
		המטולוג
		אחות המטולוגית
		עובדת סוציאלית
		הזמנת תורים במחלקה
050-7516690	מענה טלפוני	עמותת חולי CML
gioras@partner.net.il	דוא"ל	



מבוא

הטיפול בלוקמיה מילואידית כרונית (CML) עבר שינוי בשנים האחרונות, וכתוצאה הפכה ה-CML 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 עלול 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 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 עשויה להיות רלוונטית רק עבור קומץ מטופלים שיש להם נגישות לתרופות יעילות וניטור איכותי. עבור מרבית המטופלים, מטרות הטיפול העיקריות כוללות השגת תגובה מולקולרית משמעותית (MMR) ושיעור הישרדות גבוה.

אמצעים אבחנתיים

על מנת לאבחן CML, על המטופל לעבור מספר רב של בדיקות:

בדיקה גופנית

הרופא המטפל 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 ותפקודם של תאי הדם במח העצם שלך, ואת שלב ה-CML. הרופא המטפל עלול לקחת גם דגימה קטנה של עצם ולבדוק אותה (ביופסיה של מח עצם). נוכחותם של תאים בלאסטיים 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 אפיונו. לאחר מכן, בדיקת PCR כמותית, 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.

אלקטרוקורדיוגרמה (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.

קיימת אפשרות שהרופא המטפל שלך יבקש ממך לעבור בדיקות אבחנתיות נוספות בהתאם להיסטוריה ולמאפיינים הרפואיים שלך, ולמחלות רקע נוספות העשויות להיות לך.

CML באוכלוסיות שונות (אפידמיולוגיה)

CML עלול 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 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 ההישרדות: EURO, SOKAL, EUTOS. 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 מתמקד בסיכון לתמותה מ-CML. הסיבה לכך היא שלמרבית המטופלים כיום יש תוחלת חיים כמעט תקינה, והם אינם מתים כתוצאה מ-CML. גורמים אבחנתיים נוספים הנוכחים בעת אבחון ה-CML שלך עלולים גם הם להשפיע על התוצאות 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 מטופל לבקש מהרופא/ה שלו באבחון לדעת את דירוג הסיכון שלו.

הגדרות של תגובה

המטרה בטיפול ב-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 חוזרה להיות תקינה. בדיקות הדם אינן מראות כלל תאי דם לבנים לא בוגרים והטחול חוזר 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 מטאפוזות (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 (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 MR4 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 הגן GUSB).

לוח 1:

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

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	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. היברידיזציה של פלורוסצנציה מקומית (FISH) אולי תידרש במטופלים עם עותקים לא שגרתיים של הגן המשולב BCR-ABL.

ניטור, תגובה לטיפול ואבני דרך

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

במדינות רבות, בדיקה מולקולרית באיכות גבוהה זמינה כיום. 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.

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.

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, את הבריאות הכוללת שלך ואת המצבים הבריאותיים הנוספים. מטרות הטיפול נשקלות על מנת לקבוע מהו הטיפול הטוב ביותר עבורך, וטיפול זה יכול לעתים להיות שונה מההמלצות הקלאסיות של ELN. על הרופא שלך לשקול גם האם תרופות מסוימות הן זמינות, והאם מחירן של התרופות סביר.

מטרות הטיפול יכולות להשתנות לאורך זמן. עבור מטופלים מסוימים, שרידות נורמלית או איכות חיים טובה עם מעט תופעות לוואי עשויות להיות מטרות הטיפול. עבור מטופלים אחרים, השגה של תגובה מולקולרית עמוקה ויציבה והפסקת 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 בהידרוקסיאוריא למשך פרק זמן קצר, עד שהאבחנה של CML תאושר בבדיקה גנטית. הידרוקסיאוריא היא כימותרפיה פומית המפחיתה את מספר תאי הדם הלבנים. ניתן לעשות שימוש בהידרוקסיאוריא לפני התחלת הטיפול בקו ראשון עם TKI.

תרופות מסוג TKI פועלות על ידי חסימת הפעילות של טירוזין קינאז BCR-ABL, שהוא הגן 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 ומטרות הטיפול שלו, המבוססות על החלטה משותפת של המטופל והרופא. באופן כללי, קיימת התוויה נגד לטיפול בכל סוגי ה-TKI בתקופת הריון, אך במקרים מסוימים ניתן לדון על כך עם הרופא המטפל.

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

- משמעותה של תגובה אופטימלית היא שהטיפול ברך 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 ברך אינו יעיל מספיק. אתה והרופא שלך צריכים לדון באפשרויות הקיימות של החלפת טיפול.

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

זמן	תגובה אופטימלית	אזהרות	כשלון
בעת האבחון	אינו ישים בשלב זה	הפרעות כרומוזמליות נוספות בסיכון גבוה (ACA) בתאים עם כרומוזום 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 או שר בבדיקת PCR 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 יותר מ-0.1% בבדיקת PCR	BCR-ABL גדול מ-1% בבדיקת PCR מוטציות עמידות הפרעות כרומוזמליות נוספות (ACA) בתאים עם כרומוזום 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.

אימטיניב - גליבק® (Glivec® 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 (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 (ראה לוח 4). מטופלים עם תפקוד לקוי של הלב או הכליות צריכים להיות מנוטרים באופן צמוד.

התכווצויות שרירים ותחושת תשישות עלולים להשפיע על נטילת התרופה בחלק מהמטופלים המשתמשים באימטיניב. כמו כן, מטופלים דיווחו על הצטברות של נוזלים בגוף, תסמינים של מערכת העיכול, כאבים במפרקים ופריחה בעור. תסמינים אלה יכולים להיעלם לאחר זמן מה, או לאחר שמטופלים מפסיקים את נטילת האימטיניב למשך זמן קצר.

דסטיניב - ספריסל® (Sprycel®) (דסטיניב גנרי שקיים בארץ של חברות טבע או תרו)

דסטיניב פותח לאחר אימטיניב ויש לו פרופיל ביוכימי שונה, ולכן הוא נקרא TKI מן הדור השני. ניתן להשתמש 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 ולקרומ הריאה (רעילות פלאורו-פולמונרית) ולכן אין להשתמש בו כקו טיפול 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®)

הרופא המטפל 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 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 בזהירות יתרה.

אין להשתמש בנילוטיניב כטיפול קו ראשון אם יש לך מחלת לב, בעיות בלב ובכלי הדם, או אם סבלת מדלקת של הלב. מטופלים עם לחץ דם גבוה, רמות כולסטרול גבוהות או סוכרת, צריכים להשתמש בנילוטיניב בזהירות. תופעות לוואי של הלב וכלי הדם נטות 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 קו ראשון 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 α)

לפני שאימטיניב הוכנס לטיפול, אינטרפרון אלפא (IFN α) 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 פגיליטד (IFN α -PEG). שילובים שונים של PEG-IFN α יחד עם TKI עוברים הערכות במטופלים, במטרה להגיע לתגובה מולקולרית מהירה ועמוקה יותר, ולהגדיל את מספרם של המטופלים הרשאים להפסיק את הטיפול.

תרופות גנריות

פורמולציה גנרית של אימטיניב ודסטיניב זמינות כעת ברחבי העולם ובארץ. TKI גנריים הם זולים יותר ממוצרי TKI המקוריים, ולכן הם נגישים יותר עבור מטופלים. עלויות נמוכות יותר של תרופות עשויות לשפר את ההיענות למשטר נטילת התרופה, במיוחד עבור מטופלים שצריכים לשלם עבור התרופות בעצמם, מה שלא קורה בארץ, אך קיים בארצות מסוימות.

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 לזה 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 CML ימשיכו ליטול TKI במשך כל חייהם. עלות-תועלת של הטיפול מהווה שיקול חשוב בבחירת 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, ובבדיקה נוכחותן של מוטציות.
- ◀ אי סבילות וסיבוכים הקשורים לטיפול: ניתן לשקול החלפה של הטיפול מסיבות אלה וגם בשל תגובה לטיפול.

אזהרה: יש לשקול את המשך 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 במטופל. 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 את השרידות באותם מטופלים.

טיפולים בקו שלישי ומעלה

אפשרויות הטיפול האחרות עשויות להיות עדיין רלוונטיות 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 ציטוגנטית מלאה. הבחירה באיזה TKI להשתמש תלויה במוטציות BCR-ABL של המטופל. פונטיניב הוא ה-TKI היחיד היעיל כנגד מוטציה מסוימת (T315I) העמידה ל-TKI אחרים. עבור מטופלים שאינם מגיבים לשני סוגים של TKI או יותר, יש לשקול השתלה של תאי אב כאפשרות טיפול נוספת ל-CML.

פונטיניב - איקלוסיג (Iclusig®)

פונטיניב היא התרופה עם הפעילות החזקה ביותר מבין כל ה-TKI המאשרים 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 T315I, אשר עלולה לגרום לעמידות לכל התרופות האחרות מלבד פונטיניב. עם זאת, 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.

אסימיניב- סמבליקס (ASCIMINIB®)

תרופה חדשה שקיבלה אישור FDA באוקטובר 2021, אושרה והוכללה לראשונה בסל התרופות ב-2023 לטיפול בקו שלישי בחולי CML שפיתחו עמידות או אי סבילות לפחות ל-2 קווי טיפול קודמים ב-TKIs באינדיקציה (עדיין לא בסל) גם לחולים עם המוטציה T315I. התרופה עובדת במנגנון שונה מכל יתר 5 תרופות ה-TKIs ומתחברת לחלבון ה-BCR-ABL1 שבתא הלוקמי באתר קישור שונה שנקרא מריסטול, אי לכך אסימיניב נקראת תרופה ממשפחת ה-STAMP. כל יתר תרופות ה-TKI מתחברות לחלבון הסרטני בנקודה שנקראת ATP.

המינון המומלץ של סמבליקס (בחולים ללא מוטציית T315I) הוא 80 מ"ג פעם ביום או 40 מ"ג פעמיים ביום. התרופה נלקחת אחרי צום של שעתיים ולאחר הנטילה יש לצום עוד שעה. אי לכך נטילת התרופה פעם ביום בבוקר כשקמים מקל מאד כי אז יש רק לצום שעה לאחר הנטילה.

פרופיל תופעות הלוואי של התרופה נחשב לסביל עם תופעות לוואי קלות יחסית ויעילות טובה בטיפול במחלה. בעולם מתקיימים היום מספר מחקרים בתרופת הסמבליקס כולל לחולים חדשים בקו ראשון לבד או בשילוב תרופה TKI נוספת וגם לילדים עם CML.

סיכום קצר על בחירה של TKI עבור CML בפאזה הכרונית מוצג בלוח 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	כשלוש 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, T315I - מתן נילוטיניב 400 מ"ג פעמיים ביום, או בוסטיניב 500 מ"ג אחת ליום
קו שלישי וקווי מאוחרים יותר	אי סבילות ותופעות לוואי	כל TKI בו לא נעשה שימוש, הבחירה תלויה במטופל ובתגובה לטיפול. לפעמים יהיה צורך לבצע התאמות מינון
קו שלישי וקווי מאוחרים יותר	כשלוש בטיפול או עמידות	כל TKI בו לא נעשה שימוש בטיפול הקו הראשון ולאחר בדיקת קיום מוטציות BCR-ABL**. לדוגמה, בנוכחות המוטציה T315I - 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-2 TKI או יותר	יש לשקול השתלה של תאי אב.

* הידרוקסיאוריה 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 כל התרופות, גם טיפול ב-TKI עשוי לגרום לתופעות לוואי וסיבוכים המוכרים כאירועים חריגים. הרופא שלך ייקח בחשבון את האירועים החריגים הללו, 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: ירידה לא תקינה בספירת הדם (ניוטרופניה, תרומבוציטופניה ואנמיה). שינויים אלה מתרחשים לרוב בתחילת הטיפול. ייתכן שתצטרך להפחית את המינון שאתה נוטל למשך זמן מה, אך בדרך כלל אין צורך בהחלפת ה-TKI.
- אירועים חריגים לא המטולוגיים: תופעות לוואי: משפיעות על האופן שבו אתה סובל את הטיפול ופוגעות באיכות החיים שלך. כ-30% מהמטופלים צריכים להחליף את הטיפול שלהם בשל תופעות לוואי.
- סיבוכים: שינויים המשפיעים על בריאותך ועל איכות החיים שלך, או שעלולים לגרום למוות. כ-15% מהמטופלים נדרשים להחליף טיפול בשל אותם סיבוכים.

השימוש ב-TKI יכול לגרום לרעילות, אך זו אינה משתווה לרעילות של הכימותרפיה. רעילויות גורמות לסיבוכים שיש לקחת בחשבון כאשר בוחרים את ה-TKI הנכון עבור המטופל. אם יש או היו לך מחלות מסוימות או מצבים בריאותיים מסוימים, זו עלולה להיות סיבה לאי-מתן TKI מסוים.

לדוגמה, מחלת עורקים (מחלה של הלב וכלי הדם) מהווה התווית נגד חזקה לשימוש בנילוטיניב כקו טיפול ראשון ובפונטיניב 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 בוסטיניב. הסיכון של חסימת עורקים (מחלה חסימתית של העורקים) היה גבוה עם פונטיניב, אחריו נילוטיניב, ונמוך הרבה יותר עם TKI אחרים. הצטברות של נוזלים מסביב לריאות (תפליט ריאתי) מתרחשת בעיקר עם דסטיניב. שלשול או עצירות עלולים להתרחש עם כל TKI. שלשול נצפה בעיקר עם בוסטיניב, אך בדרך כלל הוא נעלם. ייתכן שתהיינה פחות בעיות עם מינון של 400 מ"ג בוסטיניב אחת ליום, והשימוש בלופרמיד עשוי לעזור במניעה או בטיפול בתסמינים.

רמת הסוכר בדם עלולה לעלות (היפרגליקמיה) בעיקר עם נילוטיניב, ויש לנטר אותה באופן צמוד. גם רמות גבוהות של כולסטרול בדם עלולות להתרחש עם נילוטיניב. רעילות של הכבד (Hepatotoxicity) עלולה להיגרם על ידי כל TKI, אך היא מתרחשת בעיקר עם בוסטיניב 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 ובוסטיניב עלולים לגרום לעלייה בחלבון הנקרא ליפאז. לפעמים, הדבר עלול לבטא דלקת בבלב ואז יש להעדיף TKI אחר.

אפשרויות טיפול עבור מטופלים עם מוטציות BCR-ABL המקנות עמידות

ניסיון שנצבר בטיפול 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 על כך שלא 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 בפאה הכרונית, ובשניים מתוך שלושה מטופלים בפאה המואצת או הבלאסטית.

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

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

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

טיפול בפאזות מתקדמות של CML

חולים מעטים מאד מתקדמים ל-CML בפאזות מתקדמות. 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

מניעה של התקדמות המחלה על ידי הכחדת BCR-ABL	וודא כי טיפול ה-TKI פועל היטב.
הופעה של הפרעות כרומוזומליות נוספות (ACA) כסימן להתקדמות מוקדמת	יש לבחון בזהירות, ולשקול תגבור של הטיפול על ידי שימוש בפוניטיניב או השתלת תאי אב.
פאזה בלאסטיית 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 בפוניטיניב, אלא אם גורמי סיכון הקשורים ללב וכלי הדם נוכחים, או השתמש בתרופה הנבדקת בניסויים קליניים. יש לשקול השתלה של תאי אב.
כשלון 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 בלאסטיית

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 המטפל שלך יכול להציע השתלת תאי אב מתורם בריא. פעולה זו נקראת השתלת תאי אב אלוגנית (SCT-allo) והיא עשויה להוות טיפול מוצלח.

השתלה של תאי אב עשויה להיות אפשרות עבור מטופלי CML בפאזה הכרונית, אשר אינם מגיבים 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

ההצלחה בטיפול עם TKI משמעה שחייהם של מטופלים רבים עם CML הם ארוכים כמו של אנשים ללא CML. כתוצאה מכך, איכות החיים הפכה להיות חשובה יותר ויותר. שאלונים בהם המטופלים מדווחים על תוצאות הטיפול נמצאו כשימושיים בהבנה של האתגרים לטווח הארוך העומדים בפני מטופלי CML. יש צורך במחקר נוסף כדי לשפר את איכות חייהם של כל מטופלי CML בעתיד.

הפוגה ללא טיפול (הפסקת טיפול)

מטופלים שהגיבו היטב לטיפול ב-TKI ושמשמרים תגובה מולקולרית עמוקה לאורך זמן רב, עשויים שלא להזדקק יותר לטיפול ב-TKI. חלק מהמטופלים הללו עשויים להיות רשאים לנסות ולהפסיק את הטיפול תחת השגחה רפואית. הפסקת הטיפול 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 כמוטי 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 יש תעתיקים טיפוסיים של BCR-ABL.
- ◀ המטופל קיבל TKI במשך למעלה מחמש שנים (או יותר מארבע שנים במקרה של TKI מהדור השני).
- ◀ המטופל נמצא ב-MR4 (או טוב יותר) במשך למעלה משנתיים.
- ◀ המטופל לא חווה כישלון טיפולי קודם.

הקריטריונים הנוספים להפסקת טיפול נחשבים מיטביים כאשר:

- ◀ המטופל קיבל טיפול ב-TKI במשך למעלה מחמש שנים.
- ◀ המטופל נמצא ב-DMR במשך למעלה משלוש שנים במקרה של MR4.
- ◀ המטופל נמצא ב-DMR במשך למעלה משנתיים במקרה של MR4.5.

קישורים שימושיים ותמיכה נוספת

קיימים מספר מקורות היכולים לתמוך בך בתקופה של אבחון המחלה, הטיפול והמעקב:

- ◀ ההמטולוג שלך וצוות הטיפול הרפואי
- ◀ בני משפחתך וחברים
- ◀ מקורות מקוונים אמינים, כגון, עמותת חולי CML

כתובות אינטרנט שימושיות

עמותת חולי CML

www.cml.org.il

האגודה לזכויות המטופל

www.patients-rights.org

כל זכות

www.kolzchut.org.il

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 המטפל שלך במידה ואתה 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 והורות

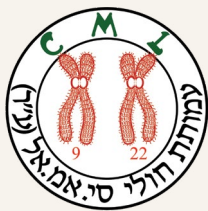
ייתכן שאתה נמצאת בשלב בחיך בו אתה מתכננת להקים משפחה, וייתכן שאתה רוצה לדעת כיצד המחלה והטיפול עלולים להשפיע על תכניות אלה. מצטברות ראיות כי גברים הנוטלים TKI מהדור הראשון או השני אינם נמצאים בסיכון מוגבר להתפתחות מומים מולדים אצל ילדיהם. לכן, גברים המתכננים להוליד ילד אינם נדרשים להפסיק את הטיפול באימטיניב, בוסטיניב, דסטיניב או נילוטניב. נכון לעכשיו, קיימים מעט מאוד נתונים על השפעת TKI אחרים כמו פונטיניב על הזרע או על הצאצאים. לעומת זאת, אצל נשים, כל סוגי ה-TKI אסורים במהלך ההיריון ויש להפסיק את השימוש בהם מאחר ש-TKI עלול לפגוע בעובר. ההמלצה לנשים היא לדון עם הרופא שלהן באפשרויות להמשך או הפסקת הטיפול, וכן בהמשכת ההיריון או הפסקתו, במיוחד אצל נשים שמצב מחלתן מתקדם יותר. במידת הצורך, ניתן להשתמש באינטרפרון אלפא על מנת לשלוט במחלה במהלך ההיריון. נשים אינן מורשות ליטול TKI בתקופת ההנקה, מאחר וכמויות קטנות של התרופות עוברות בחלב האם. נשים המבקשות להרות והן מועמדות להפסקת טיפול (TFR) יכולות להפסיק את הטיפול ב-TKI לצורך הריון, בתנאי שהן עומדות בתנאים מסוימים גמישים יותר. נשים המאבדות MMR במהלך תקופת ההיריון בדרך כלל אינן צריכות להתחיל את הטיפול מחדש לפני הלידה. נשים המאבדות MMR לפני הכניסה להיריון צריכות להתחיל את הטיפול מחדש. ברגע שהצליחו שוב להגיע ל-DMR (רמיסיה מולקולרית עמוקה) יציבה, הן יכולות לנסות להפסיק את הטיפול ולהרות.

הערות

הערות

הערות

הערות



חוברת מידע זו הופקה על-ידי עמותת חולי CML (הבית של חולי ה-CML בישראל) והינה השלמה לחוברת למטופל CML שהוציאה העמותה וזמינה להורדה באתר האינטרנט שלה.

עותקים מחוברת זו ניתן להשיג מעמותת חולי CML על-ידי יצירת קשר עמנו.

עמותת חולי CML הינה ארגון שלא למטרות רווח התלוי בתרומות ובתמיכת הקהילה.

אתם מוזמנים לתמוך בפעילותינו.

ניתן להעביר תרומות לחשבון העמותה:

עמותת חולי CML

בנק הפועלים (12)

סניף הים 749

חשבון מספר 9792

או שליחת המחאה לכתובת מטה ביצירת קשר

ליצירת קשר

050-7516690

אהוד מנור 5 דירה 2703 נתניה

www.cml.org.il | gioras@partner.net.il

