



# המלצות טיפול לאנשים החיים עם לוקמיה מיאלואידית כרונית (CML)

סיכום ידידותי למטופל של המלצות European LeukemiaNet (2013) למעקב וטיפול בלוקמיה מיאלואידית כרונית



## תוכן העניינים

2	הקדמה מאת קבוצת העבודה
3	טיפול CML זמינים היום
4	מטרות הטיפול ב-CML
5	רמות הסיכון בזמן האיבחון
5	אבני דרך בטיפול ב-CML
5	הגדרות תגובה
7	רמות תגובה ואזהרות בטיפול קו ראשון
8	רמות תגובה ואזהרות בקו טיפול שני
9	בחירת טיפול בשלב כרוני
10	בחירת טיפולים בשלבים מתקדמים של המחלה
10	הפסקת טיפול
10	דפוסים של תופעות לוואי
11	היה/היי מטופל פעיל/ה
11	להלן מספר דברים שיש לשקול וכמה טיפים
12	מנסה למצוא קבוצת תמיכת ב-CML?
12	תודות

## הקדמה מאת קבוצת העבודה

לוקמיה מיאלואידית כרונית (CML) היא מחלה כרונית של מח העצם, הנובעת מהתמרה של תאי אב. תאי אב דומים לזרעים הנמצאים במח העצם, המתפתחים לאחד משלושת סוגי תאי הדם העיקריים: תאי דם לבנים, תאי דם אדומים או טסיות הדם.

תאי הגזע של חולי CML אינם נורמליים, דבר המתבטא בייצור יתר של תאי דם לבנים הנכנסים למחזור הדם ומגיעים לכל הגוף. בדרך כלל, אך לא תמיד, גם הטחול גדל. בסופו של דבר תאי ה-CML מחליפים תאים בריאים במח העצם ומונעים ייצור של תאי דם בריאים. כאשר המחלה מתקדמת, מספר תאי הדם הלבנים הנורמליים והבריאים קטן, ובנוסף ייתכן ייצור יתר של תאים לוקמיים צעירים ובלתי בשלים המכונים תאי בלסטים.

בתאי CML, חלק מכרומוזום אחד (כרומוזום מספר 9) מתחלף עם חלק מכרומוזום אחר (כרומוזום מספר 22), דבר הגורם להיווצרותו של כרומוזום הידוע בשם כרומוזום פילדלפיה. כתוצאה מכך גן בשם ABL שבמצב רגיל נמצא על גבי כרומוזום 9 מתחבר לחלק מגן בשם BCR שבמצב רגיל נמצא על גבי כרומוזום 22. האיחוי בין הגנים BCR ו-ABL מביא ליצירת גן לא תקין עם פעילות טירוזין קינאז מוגברת ולא מבוקרת. טירוזין קינאז הוא אנזים שתפקידו לזרז את החלבון הבא אחריו בשרשרת ובכך לעודד את התהוות התהליך הסרטני. דבר זה מוביל לעלייה במספר תאי דם הלבנים, ונחשב לגורם ל-CML. טיפול הממוקד בחסימת הפעילות של טירוזין קינאז של BCR-ABL חולל מהפכה בטיפול ב-CML ב-15 השנים האחרונות.

הארגון האירופאי European LeukemiaNet (ELN), רשת של מצוינות במחקר הממומנת על ידי האיחוד האירופי, פרסם המלצות למעקב ולטיפול ב-2006, ב-2009 ושוב ב-2013. המלצות אלה מבוססות על קונצנזוס של 32 מומחי CML מאירופה, אמריקה ואסיה הפסיפית, המבוסס על הנתונים המדעיים הטובים ביותר שהיו זמינים בעת הפרסום. המלצות אלה פותחו עבור רופאים כדי לעזור לחולי CML כמוך לקבל את רמת הטיפול הטובה ביותר, ויש לראות בהן את הסטנדרט הרפואי המומלץ לרופאים המטפלים ב-CML.

חולים עלולים להתקשות בהבנת ההמלצות למעקב ולטיפול ב-CML. לכן הכנו מסמך זה במטרה לספק לחולי CML את תמצית המידע הכלול בהמלצות ה-ELN בשפה פשוטה וברורה יותר.

עדכון 2013 של המלצות ELN משקף את הזמינות של תרופות חדשות לטיפול ב-CML. הוגדרו מטרות חשובות לבקרת היעילות של הטיפול, וכמו כן התפקיד של בדיקות אבחון המעקב. מסמך זה מתמקד אך ורק בתוכן של פרסום 2013 ויהיה בתוקף עד שה-ELN יספק גרסה חדשה ו/או מעודכנת של ההמלצות לטיפול ב-CML.

אנו מקווים שסיכום זה ישמש לך ככלי מועיל כדי לדון במעקב ובטיפול במחלת ה-CML ואפשרויות הטיפול בה עם הרופא שלך. כדאי לשקול לקחת חוברת זו איתך בביקור הבא אצל הרופא.

הסיכום הופק על ידי הפעילים הבאים בקבוצת העבודה של חולים ותומכים:

- **Jan Geissler** (יו"ר קבוצת העבודה), CML Advocates Network / LeukaNET, גרמניה
- **Felice Bombaci**, Gruppo AIL Pazienti LMC, איטליה
- **Mina Daban**, LMC FRANCE, צרפת
- **Euzebiusz Dziwinski**, Nationwide Association for CML Patients Aid, פולין
- **Tony Gavin**, Leukaemia CARE, בריטניה
- **Jana Pelouchová**, Diagnóza CML, צ'כיה
- **גיורא שרף**, רשת תומכי CML / עמותת חולי CML, ישראל
- **Jan de Jong**, Stichting Hematon, הולנד

הסיכום נסקר על ידי המומחים הבאים:

- פרופ' **Gianantonio Rosti**, בית החולים האוניברסיטאי St Orsola, בולוניה, איטליה
- פרופ' **Francois-Xavier Mahon**, אוניברסיטת בורדו, צרפת
- פרופ' **Guiseppe Saglio**, אוניברסיטת טורינו, איטליה
- פרופ' **Gert J. Ossenkoppele**, המרכז הרפואי של אוניברסיטת VU אמסטרדם, הולנד
- פרופ' **פיה רענני**, מרכז רפואי רבין, פתח תקווה, ישראל
- פרופ' **דינה בן יהודה**, הדסה עין כרם, ירושלים, ישראל

מסמך זה הוא תוצאה של פרויקט המוביל ע"י חולים. הבעלות וזכויות היוצרים הבלעדיים על המסמך שייכים ל-CML Advocates Network. הוא זמין במספר שפות בכתובת <http://www.cmladvocates.net/cmlsummary>.



## טיפול CML זמינים היום

לוקמיה מיאלואידית כרונית (CML) הפכה ממחלה סופנית למחלה שניתן לנהל אותה היטב עבור רוב החולים. בחולים שטופלו ומגיבים היטב, CML כבר אינה מהווה את האיום שהייתה פעם. מאז שאימטיניב (גליבק) אושר לראשונה בשנת 2001, הטיפול ב-CML התקדם באופן משמעותי. לא זו בלבד שמתופלים רבים שורדים לטווח ארוך, אלא שהם גם נהנים מאיכות חיים טובה.

אי לכך, הארגון האירופי European LeukemiaNet (ELN) פרסם המלצות טיפוליות ב-2006, ב-2009 ושוב ב-2013. יש לשים לב לכך שחולים מסוימים עשויים לגלות כי הטיפול שלהם שונה מההמלצות שניתנו במסמך זה. הבדלים אלה עשויים להיות מבוססים על מצב המחלה והבריאות האישי של ה-ELN. ניתן להשתמש בסיכום זה כנקודת מוצא לשיחה עם הרופא שלך. זכותך לבקש הסבר אם הרופא שלך אינו מקיים את המלצות ה-ELN.

הטיפולים נקבעו בסדר מסוים ויודעים כטיפול קו ראשון, קו שני וקו שלישי. סביר להניח שהחולה יקבל טיפול במעב BCR-ABL. מעב BCR-ABL נקראים גם מעב טירוזין קינאז או TKIs. תרופות אלו פועלות על ידי חסימת הפעילות של BCR-ABL, הגן שגורם ל-CML. התרופות יכולות להפחית את המחלה עד למינימום ולשקם את הבריאות, אך אינן יכולים להיות בטוחים שהן יכולות לרפא CML, במובן הקלסי של ריפוי אם כי ניתן לחיות איתן "בשלום" בסוג של ריפוי מעשי.

בשנים האחרונות חולי CML נהנים מטיפולים טובים יותר, הכוללים תרופות כגון:

1. **אימטיניב Imatinib** (גליבק®)
2. **דזטיניב Dasatinib** (ספריסל®)
3. **נילוטיניב Nilotinib** (טסיגנה®)
4. **בוזוטיניב Bosutinib** (בוסוליפי®)
5. **פונטיניב Ponatinib** (איקלוסיג®)

התרופות הזמינות לטיפול בחולי CML מתוארות להלן: (נכון להיום שלוש התרופות הראשונות נמצאות בסל הבריאות ושתי התרופות האחרונות נמצאות בשימוש רק במסגרת של טיפולי חמלה).

### 1. אימטיניב ושילובים

אימטיניב הוא המעב הראשון של טירוזין קינאז של BCR-ABL שנעשה בו שימוש לטיפול בחולי CML. בדרך כלל הוא משרה תגובות טובות ברוב חולי ה-CML. שיעור ההישרדות הכולל המדווח של חולים לאחר 5 שנים נע בין 92% ל-97%. עם זאת, חלק מהחולים עשויים שלא להגיב כלל לטיפול, או להגיב באופן שאינו מספיק טוב. חולים אלה נקראים חולים עמידים. לחולים אחרים עלולה להיות אי סבילות לתרופה. רוב החולים העמידים או שיש להם אי סבילות לתרופה מועברים לטיפול במעב טירוזין קינאז אחרים. אימטיניב שימש גם בשילוב עם cytarabine (כימותרפיה) ואינטרפרון אלפא אך השילובים הללו לא השיגו הישרדות טובה יותר מאשר אימטיניב בלבד. אימטיניב משמש בדרך כלל כטיפול קו ראשון, אבל במקרים מסוימים יכול לשמש כטיפול קו שני או אפילו שלישי. המינון המקובל הוא 400 מ"ג ליום אך גם מינונים אחרים שימשו בהצלחה.

### 2. דזטיניב או נילוטיניב

הרופא שלך יכול לרשום עוד מעב טירוזין קינאז BCR-ABL - דזטיניב או נילוטיניב, המכונים לעתים קרובות מעב טירוזין קינאז מהדור השני. הסיבות לכך יכולות להיות ההיסטוריה הרפואית הנוכחית שלך, או שתאי סרטן הדם שלך השתנו. תאי סרטן דם עשויים להשתנות מבחינה ביולוגית באמצעות מוטציה אשר הופכת אותם לעמידים לטיפול הנוכחי. במקרים מסוימים התאים עלולים להיות עמידים גם לדזטיניב או נילוטיניב או לשניהם. גם דזטיניב או נילוטיניב יכולים לשמש כטיפול קו ראשון במקום אימטיניב. תוצאות ראשונות של ניסויים קליניים שבוצעו בחולים שקיבלו דזטיניב או נילוטיניב כטיפול קו ראשון מצביעות על כך שתרופות אלו עשויות להשיג תגובה מהירה ועמוקה יותר מאימטיניב. התרופה העדיפה למצבך הרפואי נגזרת מפרופיל תופעות הלוואי של התרופה או תרופות אחרות שאתה לוקח/ת/במקביל, עמידות בשל מוטציות ספציפיות, ומצבים רפואיים שעשויים להיות לך. דזטיניב או נילוטיניב יכולים לשמש כטיפול קו שני במקרה של עמידות או אי סבילות לאימטיניב, או כטיפול קו ראשון באופן מיידי. במקרים מסוימים, תרופות אלה יכולות לשמש גם כטיפול קו שלישי.

אם סבלת ממחלות לב או בעיות לב וכלי דם כלשהן בעבר, הרופא שלך ישקול בזהירות האם הטיפול בנילוטיניב מתאים לך. אם סבלת מבעיות ריאתיות הרופא יחליט אם הטיפול בדזטיניב מתאים לך.

### 3. בוזוטיניב

אם טופלת באחד או יותר ממעב טירוזין קינאז BCR-ABL הנ"ל ולא הגבת להם, או שפיתחת עמידות או אי סבילות לטיפול הקודם, ייתכן שתקבלי/ו בוזוטיניב (מעב טירוזין קינאז דור שני). מעב הטירוזין קינאז BCR-ABL בוזוטיניב יכול להינתן כקו טיפול שני לחולים שעבורם אימטיניב, דזטיניב או נילוטיניב אינם באים בחשבון כאפשרויות טיפול מתאימות.

**4. פונטיניב Ponatinib**

עבור חלק מהחולים, מעכב הטירוזין קינאז BCR-ABL פונטיניב (מעכב טירוזין קינאז מהדור שני) הוא אפשרות טיפול נוספת. ייתכן שתקבל פונטיניב כטיפול קו שני, אם את/ה לא מגיב/ה לטיפול הקו הראשון עם אימטיניב, דזטיניב או נילוטיניב. פונטיניב יכול גם להינתן כקו טיפול שלישי אם החולה לא הגיב או גילה אי סבילות לשתי תרופות TKI אחרות. באופן ספציפי הנוכחות של מוטציה גנטית הנקראת T315I גורמת לעמידות לכל התרופות האחרות מלבד פונטיניב. עם זאת, אם סבלת ממחלות לב או בעיות לב וכלי דם כלשהן בעבר, הרופא שלך ישקול בזהירות האם הטיפול בפונטיניב מתאים לך.

**5. השתלת תאי אב**

אם אף אחת מתרופות אלו אינה פועלת כראוי, השתלת תאי אב עשויה להיות אפשרות טיפול בחולי CML בשלב הכרוני, אשר הראו עמידות או אי סבילות למעכב טירוזין קינאז דור שני אחד לפחות. עבור חולי CML בשלב המואץ, השתלת תאי אב היא אופציה כאשר לא הושגה תגובה אופטימלית לטיפול. חולים בשלב הבלסטי צריכים לקבל השתלת תאי אב רק לאחר השגת שלב כרוני ע"י כימותרפיה אינטנסיבית, עם או בלי מעכבי טירוזין קינאז.

השתלת תאי אב כרוכה בקבלת תאי אב בריאים מתורם, אשר נקראת השתלה אלוגנאית. תאי האב החדשים יכולים לעזור לגוף שלך לייצר מספיק תאי דם אדומים, תאי דם לבנים וטסיות דם בריאים. אם ההשתלה בוצעה בהצלחה ניתן לרפא את המחלה שלך. עם זאת, השתלה עשויה גם להוביל לסיבוכים בריאותיים חמורים ואף למוות. זו הסיבה לכך שכיום, ברוב המקרים השתלה אינה האופציה הראשונה.

אין עדיין מספיק נתונים על השימוש במעכבי טירוזין קינאז לפני ו/או אחרי השתלת מח עצם בחולי CML. עם זאת, לא דווחו בעיות בטיחות ספציפיות. מטופלים מקבלים תרופות אלה לפני ו/או אחרי השתלת מח עצם, כאשר הסיכון להישנות של המחלה נחשב גבוה.

**6. אינטרפרון אלפא ושילובים**

לפני שאימטיניב הוצג בשנות ה-2000 המוקדמות, אינטרפרון אלפא היה הטיפול הרפואי המועדף במקרים שבהם השתלת תאי אב לא הייתה אפשרית. אינטרפרון אלפא גורם למוות של תאי CML. תגובות טובות לטיפול במתן התרופה כטיפול יחיד במינונים גבוהים מתקבלות רק במספר קטן של חולים. בנוסף, תופעות לוואי לא קלות הן נפוצות עם המינונים הגבוהים הנדרשים כטיפול יחיד. היום אינטרפרון אלפא נבדק במחקרים קליניים במינונים נמוכים יותר ובצורה של זריקות של אינטרפרון ארוך טווח (pegylated) אחת ל-2-3 שבועות בשילוב עם מעכבי טירוזין קינאז BCR-ABL, כדי לנסות לגרום להשפעות חיסוניות נוספות כנגד תאי CML. אסור להשתמש במעכבי טירוזין קינאז בהריון שכן הם עלולים לפגוע בעובר. לכן אינטרפרון אלפא עשוי להיות שימושי לשליטה במחלה עד ללידה.

**7. הידרוקסיאוראה Hydroxyurea**

הידרוקסיאוראה היא כימותרפיה הניתנת דרך הפה שניתן להשתמש בה לזמן קצר לפני ביצוע טיפול עם מעכבי טירוזין קינאז, למשל עד לאישור האבחנה של CML, או כאשר ספירות הדם גבוהות מאוד בזמן האבחנה. היא מפחיתה את מספר תאי דם הלבנים.

**מטרות הטיפול ב-CML**

אנשים החיים עם CML מגיבים באופן שונה לטיפול, אבל ניתן להגדיר מטרות כלליות ואבני דרך שיכולות להראות לך ולרופא שלך אם הטיפול שלך עובד. אלו כוללים:

- חזרה של ספירות דם לרמה נורמלית (תגובה המטולוגית)
- העלמות או הפחתת מספרם של תאי הלוקמיה, כפי שנקבע על ידי היעלמותו של כרומוזום פילדלפיה (תגובה ציטוגנטית מלאה) ועל ידי הירידה של החלבון BCR-ABL (דרגות שונות של תגובה מולקולרית)

הפרקים והטבלאות הבאות הם סיכום של המלצות הטיפול האחרונות למעקב ולטיפול בלוקמיה מיאלואידית כרונית אשר פורסמו על ידי 32 מומחי CML המקושרים דרך LeukemiaNet האירופית (ELN).

המלצות אלו הן המלצות כלליות. מטרות הטיפול שלך בפועל עשויות להשתנות במשך הזמן על פי מצב ה-CML שלך בעת האבחנה, גילך, תופעות הלוואי, התגובה שלך לטיפול והבריאות הכללית שלך. לאורך כל מהלך הטיפול הרופא יעקוב אחר ה-CML שלך באמצעות בדיקות דם ומוח עצם. בדיקות אלו יסייעו לרופא להעריך אם מטרות הטיפול שלך מושגות. הטבלאות שלהלן יעזרו לך להבין את תוצאות הבדיקות ובחירת הטיפול שלך.

## רמות הסיכון בזמן האיבחון

כמה נתונים כגון גילך, גודל הטחול או ספירות תאי דם ספציפיים יכולים להשפיע על התגובה שלך לטיפול במעכבי טירוזין קינאז ועל תוצאת הטיפול. יש להעריך נתונים אלה הקרויים גורמים פרוגנוסטיים (גורמי חיזוי) בסיסיים לפני שמתחילים כל טיפול. הערכים שלהם משמשים לחישוב ציון הסיכון היחסי שלך, אשר קובע אם אתה נחשב/ת לבעל/ת סיכון נמוך או סיכון גבוה לאחר אבחון ה-CML שלך. ידיעת רמת הסיכון שלך עוזרת לך ולרופא לבחור את הטיפול הנכון עבורך.

שלושה מדדים פרוגנוסטיים (מדדי חיזוי) זמינים לחישוב ציון הסיכון שלך והם נקראים Sokal score, Hasford score, Eutos score - סוקל, האספורד ויטוס. שלושת המדדים נחשבים שווי ערך.

## אבני דרך בטיפול ב-CML

### הגדרות תגובה

המילה "תגובה" מתארת כיצד ה-CML שלך מגיב לטיפול.

#### תגובה אופטימלית

פירושה שהתגובה לטיפול קשורה בסבירות גבוהה עם הישרדות דומה לזו של האוכלוסייה הכללית. אין אינדיקציה לכך שנדרש שינוי בטיפול.

#### כשולן

משמעות הדבר היא כי אין זה סביר שהטיפול שאתה נוטל יעבוד לטווח הארוך. לכן יש לשנות טיפול. אתה והרופא שלך צריכים לדון באפשרויות של מעבר לטיפול אחר במידת האפשר.

#### אזהרות

סימנים שהמחלה שלך לא מגיבה לטיפול שאתה נוטל באופן הרצוי. הרופא שלך יכול לבדוק אותך בתדירות גבוהה יותר ועשוי להשתמש בסימני אזהרה אלה כדי להחליט אם נדרש שינוי בטיפול.

מטרת הטיפול ב-CML היא להשיג הפוגה של המחלה. עבור CML, הפוגה מוגדרת על ידי:

- **תגובת המטולוגית מלאה (CHR)** - ספירת תאי דם חזרה לתקין, ובדיקות לא מראות תאי דם לבנים צעירים. כמו כן אם הטחול היה מוגדל הוא חזר לגודלו התקין.
- **תגובה ציטוגנטית מלאה (CCyR)** - לא ניתן למצוא תאים עם כרומוזום פילדלפיה בבדיקה ציטוגנטית של תאים במח העצם.
- **תגובה מולקולרית משמעותית (MMR)** - בבדיקת ה-PCR (בדיקת דם המאפשרת לזהות ולכמת כמויות קטנות מאוד של גנים) עדיין ניתן לזהות את גן ה-BCR-ABL, אך ברמה נמוכה (רמות BCR-ABL מתחת ל-0.1%). רופאים רואים בזה תגובה מצוינת.
- **תגובה מולקולרית עמוקה (MR4 או MR4.5)** - בבדיקת PCR עדיין יכולה לזהות CML, אבל ברמה נמוכה מאוד, (רמות BCR-ABL קרובות למגבלה הטכנית לגילוי מתחת 0.01% עבור MR4 ומתחת 0.0032% עבור MR4.5).
- **מחלה שאינה ניתנת לגילוי מולקולרי** - בבדיקת PCR אינה יכולה לזהות את גן ה-BCR-ABL בדם או במח העצם. עם זאת, לרוב האנשים עם CML עדיין עלולה להיות כמות זעירה של גן BCR-ABL שאינה ניתנת לגילוי מבחינה טכנית.

בניגוד לחולי סרטן אחרים, חולי CML שנמצאים במצב של הפוגה לא נרפאו, והידע הנוכחי אינו יכול להמליץ על הפסקת טיפול מחוץ למחקרים קליניים מבוקרים, למעט בחולים בודדים עם ניטור מתאים באיכות גבוהה בתדירות חודשית. גם אם בדיקות אינן יכולות למצוא שום עקבות של CML בתאים שלך, המחלה עדיין יכולה להופיע שוב ולגרם להישנות.

הרופא שלך ירצה לבצע בדיקות בזמנים שונים כדי שניתן יהיה לעקוב אחר התגובה של הגוף שלך למחלה ולטיפול. טבלה 1 מתארת כיצד ייראו תוצאות המעבדה שלך אם אתה נמצא/ת במצב של הפוגה, ובאיזו תדירות אתה צריך/ה להיבדק. ניטור יכול להתבצע באמצעות בדיקה מולקולרית או ציטוגנטית, או שניהם.



סוג התגובה	הפוגה	תדירות הבדיקה
<b>המטולוגית</b> מלאה (CHR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ספירת הטסיות פחות מ <math>450,000 / \mu\text{L}</math></li> <li>• תאי דם לבנים פחות מ <math>10,000 / \mu\text{L}</math></li> <li>• בדיפרנציאל של ספירת הדם ללא תאים צעירים ובזופילים פחות מ- 5%</li> <li>• טחול לא נמוש</li> </ul>	בדיקת דם בעת האבחנה. לאחר מכן כל 15 ימים עד שהושגה ואושרה תגובה המטולוגית מלאה.  בדיקה לפחות כל 3 חודשים, או כפי שנדרש.
<b>ציטוגנטית</b> ללא  מזערית  משנית  חלקית (PCyR)  מלאה (CCyR)*	95% מהתאים נושאים כרומוזום פילדלפיה  66-95% מהתאים נושאים כרומוזום פילדלפיה  36-65% מהתאים נושאים כרומוזום פילדלפיה  1-35% מהתאים נושאים כרומוזום פילדלפיה  ללא תאים נושאי כרומוזום פילדלפיה (בבדיקה של לפחות 20 תאים)	<b>בדיקה ציטוגנטית</b> של מח עצם בעת האבחנה, 3, 6, ו-12 חודשים עד שתגובה ציטוגנטית מלאה הושגה ואושרה. לאחר 12 חודשים, אם MMR מושג בבדיקות מולקולריות, נדרשת בדיקה ציטוגנטית על מח עצם רק אם בבדיקות מולקולריות בסטנדרט בינלאומי אינן זמינות.  במקרה של סימני אזהרה, יש לחזור על כל הבדיקות הציטוגנטית והמולקולריות מדי חודש.  במקרה של כישלון הטיפול או התקדמות לשלב מואץ או בלסטי, יש לבצע ציטוגנטיקה של תאים במח עצם, בבדיקות מולקולריות (PCR), וניתוח מוטאציות.
<b>תגובה מולקולרית</b> משמעותית (MMR)  הפוגה מולקולרית עמוקה $\text{MR}^{4.0}$  $\text{MR}^{4.5}$  בלתי ניתן לגילוי	BCR-ABL פחות או שווה ל-0.1% בקנה המידה הבינלאומי (IS)  מחלה ניתנת לגילוי עם BCR-ABL (IS) פחות מ- 0.01% או מחלה בלתי ניתנת לגילוי עם יותר מ- 10,000 עותקי גן ABL בדגימה;  מחלה ניתנת לגילוי עם BCR-ABL (IS) פחות מ- 0.0032% או מחלה בלתי ניתנת לגילוי עם יותר מ- 32,000 עותקי גן ABL בדגימה;  בדיקת PCR אינה יכולה לזהות גן BCR-ABL כלשהוא בדם	<b>בדיקות מולקולריות (PCR):</b> כל 3 חודשים, עד שהושגה ואושרה MMR עם BCR-ABL פחות או שווה ל-0.1%. לאחר מכן לפחות בכל 3-6 חודשים.
<b>בדיקת מוטציות</b>	אין נוכחות של מוטציות	ניתוח מוטציות על ידי רצף סנגר (טכניקה ספציפית לזיהוי מוטציות) מומלץ רק במקרה של התקדמות, כישלון ואזהרה.

\* יכול להימדד גם על ידי בדיקת FISH - שיטה שונה לזיהוי כרומוזום פילדלפיה בתאי דם.

## רמות תגובה ואזהרות בטיפול קו ראשון

אם את/ה בשלב הכרוני של CML ולוקח/ת 400 מ"ג של אימטיניב ליום או 100 מ"ג של דזטיניב ליום או 300 מ"ג נילוטיניב פעמיים ביום כקו הטיפול הראשון שלך בטירוזין קינאז קרא/י את טבלה 2 כדי לראות את ההגדרות של מטרות טיפול.

### טבלה 2.

זמן	תגובה אופטימלית	אזהרות	כשל
<b>בעת האבחנה</b>	(אינו רלבנטי בשלב זה)	ציון סיכון גבוה עפ"י אחד מהמדדים סוקאלהאספורדליוטוס, או שינויים כרומוזומליים נוספים בתאים עם כרומוזום פילדלפיה *	(אינו רלבנטי בשלב זה)
<b>ב-3 חודשים</b>	BCR-ABL פחות או שווה ל- 10% בבדיקת PCR, ו/או מספר תאים עם כרומוזום פילדלפיה קטן או שווה מ- 35% בבדיקת ציטוגנטית	BCR-ABL יותר מ- 10% בבדיקת PCR, ו/או 36-95% תאים עם כרומוזום Ph בבדיקת ציטוגנטית	אין תגובה המטולוגית מלאה, ו/או יותר מ-95% תאים עם כרומוזום פילדלפיה בבדיקת ציטוגנטית
<b>ב-6 חודשים</b>	BCR-ABL פחות מ- 1% בבדיקת PCR, ו/או ללא תאים עם כרומוזום פילדלפיה בבדיקת ציטוגנטית (CCyR)	1-10% BCR-ABL בבדיקת PCR, ו/או 1-35% תאים עם כרומוזום פילדלפיה בבדיקת ציטוגנטית	BCR-ABL יותר מ- 10% בבדיקת PCR, ו/או יותר מ-35% תאים עם כרומוזום פילדלפיה בבדיקת ציטוגנטית
<b>ב-12 חודשים</b>	BCR-ABL פחות או שווה מ- 0.1% בבדיקת PCR (MMR)	0.1-1% BCR-ABL בבדיקת PCR	BCR-ABL יותר מ-1% בבדיקת PCR, ו/או לפחות תא אחד עם כרומוזום פילדלפיה בבדיקת ציטוגנטית
<b>לאחר מכן, ובכל עת במהלך הטיפול</b>	BCR-ABL פחות או שווה מ- 0.1% בבדיקת PCR	שינויים כרומוזומליים מרכזיים נוספים בתאים שאין להם את כרומוזום פילדלפיה (למשל ליקויים בכרומוזום 7 ללא נוכחות של שינויים בכרומוזומים 9 ו-22)	<ul style="list-style-type: none"> <li>איבוד תגובה המטולוגית מלאה, תגובה ציטוגנטית מלאה או MMR**</li> <li>מוטציות שינויים כרומוזומליים גדולים נוספים בתאים עם כרומוזום פילדלפיה</li> </ul>

\* תאים עם כרומוזום פילדלפיה נקראים גם תאי Ph חיוביים או תאי Ph+ ; תאים ללא כרומוזום פילדלפיה נקראים גם תאי Ph שליליים או תאי Ph-;

\*\* היעדר MMR צריך להיות מאומת בשתי בדיקות מולקולריות בזו אחר זו, כאשר אחת עם רמת BCR-ABL יותר מ- 1%

## רמות תגובה ואזהרות בקו טיפול שני

אם אתה לוקח אימטיניב, דזטיניב נילוטיניב בוזוטיניב או פונטיניב כקו טיפול שני בעקבות כשלון בטיפול במעב טירוזין קינאז אחר או תופעות לוואי קרא/י את טבלה 3 כדי לראות את ההגדרות של מטרות הטיפול. הגדרות אלו מבוססות בעיקר על הנתונים המדווחים עבור דזטיניב ונילוטיניב, ובאופן זמני גם עבור בוזוטיניב ופונטיניב עד שנתונים נוספים יהיו זמינים. הגדרות אלה אינן יכולות לשמש לטיפול לאחר כישלון של שני מעבכי טירוזין קינאז אחרים!

### טבלה 3.

זמן	תגובה אופטימלית	אזהרות	כשל
בזמן הבסיס (לפני שמתחילים את קו הטיפול השני)	(אינו רלבנטי בשלב זה)	ללא או איבוד תגובה המטולוגית מלאה, או העדר תגובה ציטוגנטית מלאה למעבכי טירוזין קינאז של שורה ראשונה, או סיכון גבוה במדד Sokal/EUTOS/Hasford	(לא רלבנטי בשלב הזה)
ב-3 חודשים	BCR-ABL פחות או שווה מ-10% בבדיקת PCR, ו/או תאים עם כרומוזום פילדלפיה פחות או שווה מ-65% בבדיקת ציטוגנטית	BCR-ABL יותר מ-10% בבדיקת PCR, ו/או 65-95% תאים עם כרומוזום Ph בבדיקת ציטוגנטית	אין תגובה המטולוגית מלאה, ו/או יותר מ-95% תאים עם כרומוזום פילדלפיה בבדיקת ציטוגנטית
ב-6 חודשים	BCR-ABL פחות או שווה ל-10% בבדיקת PCR, ו/או תאים עם כרומוזום פילדלפיה פחות מ-35% בבדיקת ציטוגנטית	35-65% תאים עם כרומוזום פילדלפיה בבדיקת ציטוגנטית	BCR-ABL יותר מ-10% בבדיקת PCR, ו/או יותר מ-65% תאים עם כרומוזום פילדלפיה בבדיקת ציטוגנטית
ב-12 חודשים	BCR-ABL פחות מ-1% בבדיקת PCR, ו/או ללא תאים עם כרומוזום פילדלפיה בבדיקת ציטוגנטית	1-10% BCR-ABL בבדיקת PCR, ו/או 1-35% תאים עם כרומוזום פילדלפיה בבדיקת ציטוגנטית	BCR-ABL יותר מ-10% בבדיקת PCR, ו/או לפחות תא אחד עם כרומוזום פילדלפיה בבדיקת ציטוגנטית ו/או מוטציה חדשה
לאחר מכן, ובכל עת במהלך הטיפול	BCR-ABL פחות או שווה מ-0.1% בבדיקת PCR	שינויים כרומוזומליים מרכזיים נוספים בתאים שאין להם את כרומוזום פילדלפיה (למשל ליקויים בכרומוזום 7), או BCR-ABL גדול מ-0.1% בבדיקת PCR	<ul style="list-style-type: none"> <li>איבוד תגובה המטולוגית מלאה</li> <li>איבוד של תגובה ציטוגנטית מלאה / חלקית</li> <li>מוטציות חדשות</li> <li>איבוד MMR*</li> <li>שינויים כרומוזומליים גדולים נוספים בתאים עם כרומוזום פילדלפיה</li> </ul>

\* איבוד MMR צריך להיות מאומת בשתי בדיקות מולקולריות בזו אחר זה, כאשר אחת עם רמת BCR-ABL יותר או שווה מ-1%.



## בחירת טיפול בשלב כרוני

אם את/ה בשלב הכרוני של CML? קרא/י את טבלה 4 כדי ללמוד על האפשרויות לטיפול קו ראשון, שני ושלישי כולל השתלת תאי אב. בחירה של תרופה תלויה במאפיינים של המחלה, המצב הכללי שלך, תופעות הלוואי האופייניות השונות של כל תרופה, וגורמים אחרים.

### טבלה 4.

איזה טיפול?	איזה חולים?	קו טיפול
אימטיניב מ"ג 400 פעם ביום, נילוטיניב 300 מ"ג פעמיים ביום, או דזטיניב 100 מ"ג פעם ביום. קביעת סוג ה-HLA* של חולים ואחיהם/אחיותיהם צריכה להיעשות רק במקרה שיש אזהרות (סיכון גבוה, שינויים כרומוזומליים גדולים נוספים בתאים עם כרומוזום פילדלפיה).	כל החולים	קו ראשון
בחולים עם אי סבילות: יש לעבור לכל אחד ממעכבי הטירוזין קינאז האחרים שאושרו לקו ראשון במינון הסטנדרטי. בחולים עמידים: מינון גבוה יותר (400 מ"ג אימטיניב פעמיים ביום, 400 מ"ג נילוטיניב פעמיים ביום, 70 מ"ג דזטיניב פעמיים ביום או 140 מ"ג פעם ביום), תוך לקיחה בחשבון של מוטציות פוטנציאליות, תופעות לוואי של טיפולים קודמים, ומחלות משניות שיש לשים לב אליהן. יש להעדיף שינוי של תרופה על פני העלאה של מינון אימטיניב.	חולים החווים רעילות ואי סבילות	קו שני (לאחר אימטיניב, או דזטיניב או נילוטיניב)
דזטיניב, נילוטיניב, בזוטיניב (500 מ"ג פעם ביום) או פונטיניב (45 מ"ג, פעם ביום). יש לקבוע את סוג ה-HLA של חולים ואחים.	חולים שנכשלו על טיפול	קו שני (לאחר אימטיניב)
דזטיניב, בזוטיניב או פונטיניב. יש לקבוע את סוג ה-HLA של חולים ואחים. יש לשקול השתלת תאי אב.	חולים שנכשלו על טיפול	קו שני (לאחר נילוטיניב)
נילוטיניב, בזוטיניב או פונטיניב. יש לקבוע את סוג ה-HLA של חולים ואחים. יש לשקול השתלת תאי אב.	חולים עם טיפול שנכשל	קו שני (לאחר דזטיניב)
כל אחד ממעכבי הטירוזין קינאז שנתרו. ניתן להמליץ על השתלת תאי אב, אם אפשרית.	חולים שאינם מגיבים לטיפול ו/או מגלים אי סבילות לשני מעכבי טירוזין קינאז	קו שלישי (לאחר שני מעכבי טירוזין קינאז)
פונטיניב יש לקבוע את סוג ה-HLA של חולים ואחים. יש לשקול השתלת תאי אב	חולים שנושאים את המוטציה T315I	כל קו

\* אנטיגנים של לויקוציטים אנושיים (HLA) הם סמנים ספציפיים הנמצאים ברוב תאי הגוף שלך. המערכת החיסונית משתמשת בסמנים אלה כדי להבדיל בין תאים השייכים לגוף לבין אלה שלא. קביעת סוג ה-HLA קובעת עד כמה הסמנים של החולה מתאימים לסמנים של תורם תאי האב. ככל שההתאמה טובה יותר, כך תאי המערכת החיסונית שנתרמו צפויים פחות לתקוף את תאיו של המטופל.

## בחירת טיפולים בשלבים מתקדמים של המחלה

אם את/ה נמצא/ת בשלב המואץ או השלב הבלסטי של המחלה, קרא/י את טבלה 5 כדי ללמוד על אפשרויות טיפול.

טבלה 5.

איזה טיפול?	איזה חולים?	שלב מואץ ושלב בלסטי
<ul style="list-style-type: none"> <li>אימטיניב 400 מ"ג פעמיים ביום, דזטיניב 70 מ"ג פעמיים ביום או 140 מ"ג פעם ביום.</li> <li>השתלת תאי אב לכל החולים שאובחנו בשלב הבלסטי, וחולים בשלב המואץ שאינם משיגים תגובה אופטימלית.</li> <li>כימותרפיה עלולה להיות נחוצה לפני השתלת תאי אב.</li> </ul>	<p>חולים שמעולם לא השתמשו במעכב BCR-ABL</p>	<p><b>שלב מואץ ושלב בלסטי</b> <b>בחולה שאובחן כחדש</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>כל אחד ממעכבי טירוזין קינאז שלא השתמשו בהם לפני ההתקדמות (פונטיניב במקרה של המוטציה T315I), עם או בלי כימותרפיה במקביל, ולאחר מכן השתלת תאי אב בכל החולים שיכולים לעבור זאת</li> <li>השתלת תאי אב אלוגנאית אינה מומלצת במקרה של משבר בלאסטי. עבור חולים אלה, כימותרפיה ו/או טיפול פליאטיבי עשויים להתאים יותר.</li> </ul>	<p>מטופלים שהשתמשו במעכב BCR-ABL לפני כן והמחלה התקדמה</p>	<p><b>השלב המואץ והשלב הבלסטי, כהתקדמות מהשלב הכרוני</b></p>

## הפסקת טיפול

מומחי ELN ממליצים כי חולים עם CML המגיבים בצורה אופטימלית לטיפול ימשיכו לקחת את המינון הסטנדרטי המומלץ שלהם ללא הגבלת זמן. היו מחקרים קליניים שבדקו הפסקת אימטיניב בחלק מהחולים שהיו בתגובה מולקולרית עמוקה במשך שנתיים לפחות. כ- 40% מהם שימרו את אותה רמת תגובה. דבר זה נקרא כעת "הפוגה ללא טיפול" (Treatment Free Remission). חולים אלו היו במעקב במשך שנה עד ארבע שנים. אך כיום אין מספיק נתונים זמינים המאפשרים להמליץ לחולים להפסיק את הטיפול שלהם מחוץ למחקרים מבוקרים המתוכננים היטב. מחקרים כאלה ממשיכים להתבצע בארצות שונות, וחלופות להפסקה, כמו שימוש באימטיניב לסירוגין, נחקרות אף הן.

ניתן לשקול הפסקת טיפול בחולים בודדים גם מחוץ למחקרים קליניים, אם ניתן להבטיח ניטור מולקולרי מוסמך באיכות גבוהה בתדירות חודשית. דבר זה יכול להיות חשוב במיוחד לנשים שמתכננות להרות, שכן הריון אסור במהלך טיפול עם מעכבי טירוזין קינאז.

## דפוסיים של תופעות לוואי

לתרופות שונות יש תופעות לוואי שונות. דבר זה נכון גם לגבי מעכבי הטירוזין קינאז השונים. הרופא שלך ישקול זאת בעת בחירת תרופה לטיפול בכך תוך לקיחה בחשבון של ה-CML הספציפי שלך, כמו גם בעיות בריאות אחרות שאינן קשורות ל-CML.

ניתן לחלק את תופעות הלוואי של מעכבי טירוזין קינאז לשלושה סוגים כלליים.

1. הראשון כולל תופעות לוואי עיקריות שמתרחשות בדרך כלל בשלב הראשון של הטיפול. תופעות לוואי אלה ניתנות לטיפול, אבל ייתכן שיהיה צורך להפסיק את הטיפול או להפחית את המינון באופן זמני. בערך אחד מכל עשרה חולים צריך להפסיק את הטיפול באופן קבוע.

2. הסוג השני כולל תופעות לוואי קלות שמתחילות מוקדם במהלך טיפול ויכולות להימשך ולהפוך לכרוניות. גם אלה נסבלות וניתנות לטיפול אבל פוגעות באיכות חיים שלך. הן גורמות לחולים שלא ליטול את התרופות כפי שנרשמו להם, וזה אחד הגורמים העיקריים לכישלון הטיפול. רבות מתופעות הלוואי האלה משותפות לכל מעכבי הטירוזין קינאז, עם כמה הבדלים במידת החומרה והתדירות שבה הן מתרחשות, כך שחלק מהחולים יכולים להפיק תועלת משינוי מעכב הטירוזין קינאז.

3. הסוג השלישי כולל השפעה על איברים כמו כלי הדם, מערכת הנשימה, הכבד או הלב. מכיוון שהם יכולים להופיע במהלך הטיפול ולא דווקא בהתחלה חשוב להיות מודעים להם ולעקוב אחר הדברים הרלבנטיים תוך כדי הטיפול.

חלק ממעכבי טירוזין קינאז הם בעלי השפעה על מערכת הלב, הריאות וכלי הדם ויש להתייחס למחלות רקע מסוג זה בבחירת הטיפול.



נילוטיניב נקשר במיוחד עם מחלות כלי דם עורקיים. דזטיניב קשור במיוחד עם סיבוכים של הריאה וקרומ הריאה (שכבה דקה של רקמה העוטפת את החלק החיצוני של הריאות והקווים הפנימיים של חלל החזה). רק מעט נתונים היו זמינים בנוגע לתופעות הלוואי של בזוטיניב ופונטיניב כאשר פורסמו ההמלצות המעודכנות של ELN ב-2013; מאז פורסמו מספר נתונים חד משמעיים על תופעות הלוואי והניהול של תרופות אלה.

תופעות לוואי מאוחרות או לטווח ארוך וסיבוכים של מעכבי טירוזין קינאז דור השני עדיין אינם ידועים באופן מלא. כל החולים צריכים להיות במעקב רציף.

## היה/היי מטופל פעיל/ה

### להלן מספר דברים שיש לשקול וכמה טיפים

המלצות אלה לא נועדו להחליף ייעוץ רפואי, אלא לספק לך הבנה ברורה יותר של הטיפול, הבדיקות והתוצאות של CML. על מנת להשיג את התוצאות הטובות ביותר, מומלץ להיות מטופל/ת פעיל/ה. העזר/י בטיפים אלו:

1. **מצאי/ רופא שיודע הרבה על המחלה שלך** וטיפול בחולי CML רבים. דבר זה חשוב במיוחד אם המחלה נמצאת בשלב מתקדם, אם תוצאות הבדיקות שלך אינן ברורות, או אם יש לך כבר תופעות לוואי חמורות או יוצאות דופן כתוצאה מהטיפול. הניסיון חשוב!
2. **הקפיד/י לדבר עם הרופא שלך בכל שלב של המחלה**, במיוחד לפני הפסקה או שינוי אופן הטיפול. תמשיך/י לשאול עד שתקבלי/ תשובות שאת/ה מבין/ה.
3. **דעי/ את מטרות הטיפול שלך**. כדאי לשקול לרשום את היסטורית הטיפול התרופתי ואת תוצאות הבדיקות שלך.
4. **ודאי/ שהרופא שלך עוקב אחר הטיפול שלך ועד כמה טוב הוא עובד**. אל תפספס/י את הבדיקות הרגילות שלך, שכן CML היא מחלה מסכנת חיים **אם אינה בשליטה**.
5. **יש תופעות לוואי? מומלץ לכתוב אותן**, ולדבר עליהן עם הרופא בפגישה הבאה. הוא או היא יוכלו לעזור לך לנהל אותם, אבל רק אם תספר/י עליהם.
6. **שאל/י את הרופא שלך אם ניסויים קליניים הם אופציה עבורך**. במקרים מסוימים ייתכן שלא תהיה בכך תועלת פוטנציאלית עבורך, אלא לחולי CML בעתיד בלבד.
7. **יש לתת לטיפול זמן כדי לראות אם הוא עובד**. הבחירה לעבור לטיפול חדש צריכה להיות מבוססת על נתונים טובים. אם תוצאות הבדיקות שלך אינן ברורות, מומלץ להיבדק שוב.
8. **רק תרופות שנלקחות בפועל יכולות לעבוד**. ודאי/ שאת/ה לוקח/ת את הטיפול כפי שנקבע. יש ראיות לכך שאי הקפדה על טיפול ה-CML כפי שנרשם יכולה לסכן את הצלחת הטיפול ב-CML שלך. התייעץ/י עם הרופא בנוגע לחששות שלך לפני שאת/ה שוקל/ת להפסיק או לדלג על הטיפול שלך.
9. **קבלי/ תמיכה ושתף/י בניסיון שצברת**. צור/צרי קשר עם אנשים אחרים שחיים עם המחלה, ועם קבוצות תמיכה לחולי CML - ישנן קבוצות CML בלמעלה מ-70 מדינות. לרשימה של קבוצות תמיכה ב-CML ברחבי העולם בקר/י באתר רשת התמיכה ב-CML: <http://www.cmladvocates.net/members>
10. **תאמרי/ למשפחה והחברים שלך כיצד הם יכולים לעזור**. שקולי/ גם להביא אתך חבר או בן משפחה לפגישה עם הרופא כדי שיעזרו לך להקשיב ולרשום הערות. זכור/י - אינך צריך/ה לעבור את זה לבד.



## מנסה למצוא קבוצת תמיכת ב-CML?

קבוצות תמיכת של מטופלים יכולות לעזור לך ליצור קשר עם חולים אחרים שיש להם CML, ללמוד יותר על המחלה שלך, לזהות מידע מועיל, או למצוא רופא מנוסה לדעה שנייה. להלן כתובת האתר של עמותת חולי CML בישראל: WWW.CML.ORG.IL

טל: 050-7516690

להלן כתובת דף הפייסבוק של העמותה, שהיא קבוצה סגורה ואישור הצטרפות יינתן לחולים או בני משפחה בלבד:

[/https://www.facebook.com/groups/168455433196614](https://www.facebook.com/groups/168455433196614)

## תודות

סיכום זה של רשת תומכי CML מבוסס על המלצות המאמר "המלצות European LeukemiaNet לניהול של לוקמיה מיאלואידית כרונית: 2013", אשר פורסם בכתב העת הרפואי Blood (Vol. 122: 872-84; Baccarani, M et al: Blood, 2013). הרופא, ספריית האוניברסיטה או עמותת החולים שלך יכולים לעזור לך לקבל עותק של המאמר המקורי.

קבוצת העבודה מבקשת להודות ל-Marion Alzer על כתיבת ועריכת סיכום זה.

העריכה והתוכן המלא והסופי הם באחריות מלאה ובלעדית של קבוצת רשת תומכי CML (<http://www.cmladvocates.net>), מיסודה של קרן התמיכה בחולי לוקמיה, שווייץ. ניהול הפרויקט, עלויות תרגום והדפסה מומנו באמצעות מענק בלתי מותנה לפעולות חינוך מחברת Bristol-Myers Squibb אירופה לרשת התמיכה ב-CML.

תרגום והדפסת חוברת זו בעברית מומן בעזרת מענק בלתי מותנה של חברת בריסטול מאיירס סקוויב ישראל.