



לוקמיה מיאלואידית (CML) כרונית

Chronic Myeloid Leukaemia

מדריך למטופלים ולבני משפחותיהם



תודות



עמותת חל"ל האור מוקירה בזאת את אגודת הלוקמיה האוסטרלית שעל בסיס החוברת שלהם תורגמה והותאמה חוברת זו



תודה ליועצים הרפואיים של העמותה שעברו ואימתו את נכונות החומר הרפואי בחוברת:

פרופ' פיה רענני - מכון דוידוף, ביה"ח בילינסון

ד"ר עדי שחם אבולעפיה - ביה"ח בילינסון

ד"ר מיה קורן מיכוביץ - ביה"ח אסף הרופא

ד"ר נועם בנימיני - ביה"ח רמב"ם

ד"ר אדריאן דואק - ביה"ח שיבא

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.

יולי 2024



החוברת הופקה בעזרתן הבלתי תלויה של החברות, וללא התערבות בתכנים. החוברת נכתבה בלשון זכר מטעמי נוחות בלבד, ומיועדת לנשים וגברים כאחד.

למידע מפורט על התרופות המוזכרות בחוברת, יש לעיין בעלון התרופה המופיע באתר משרד הבריאות: www.gov.il/he/service/israeli-drug-index

פתח דבר

חוברת זו נכתבה במטרה לסייע לך ולבני משפחתך לדעת יותר על לוקמיה מילואידית כרונית הידועה גם כ- CML.

חלקכם בהחלט עלולים לחוש חרדה או חוסר ודאות כאשר אתם או מישהו מיקיריכם אובחן כמטופל בסרטן דם. זוהי תחושה נורמלית. ייתכן שכבר התחלתם לקבל טיפול או שאתם דנים באופציות טיפול שונות עם הרופא המטפל ועם בני המשפחה. אנו מקווים שבחוברת זו תמצאו תשובות לחלק משאלותיכם. ייתכן שהחוברת תעורר שאלות נוספות, ומומלץ לשוחח עם הרופא או עם האחות המטפלים. בחוברת נעשה שימוש במילים ובמונחים רפואיים אשר ייתכן ואינכם מכירים.

מילים המופיעות בהדגשה בצבע **טורקיז** מוסברות במילון המונחים שבסוף החוברת. חלקכם יזדקק למידע רחב יותר ממה שמפורט בחוברת זו, לכן כללנו מספר כתובות אינטרנט שעשויות להיות שימושיות עבורכם. בנוסף, רבים מכם יקבלו מידע מהרופא ומהאחיות בבית החולים בו תטופלו. חוברת זו לא נועדה להמליץ למטופלים על סוג מסוים של טיפול. על המטופל לשוחח עם הרופא ועם אנשי הצוות המטפל על הנסיבות הייחודיות שלו. המידע במדריך זה אינו מהווה תחליף לקבלת יעוץ רפואי מתאים מההמטולוג המטפל לכל אחד מהשלבים בתהליך.

חלקכם יזדקקו למידע נוסף ולכן אנו ממליצים להצטרף לעמותת חל"ל האור ולקבל עדכונים שוטפים מכנסים בינלאומיים. כמו כן אתם יכולים להיכנס לאתר העמותה שם מתפרסמים עדכונים וטיפולים חדשים על המחלה. www.halil.org.il

אנו מקווים שחוברת זו תהיה לכם לתועלת במתן תמיכה ומידע.

נודה לכם על כל משוב שתשלחו, על מנת שנוכל להמשיך לסייע לכם ולבני משפחותיכם בעתיד

למייל: info@halil.org.il

תוכן עניינים

6.....	עמותת חולי CML
7.....	לשימושכם האישי
9.....	לוקמיה מיאלואידית כרונית (CML)
15.....	פרוגנוזה
17.....	תגובה לטיפול - מונחים שכיחים
19.....	טיפול ב- CML
22.....	מעכבי טירוזין קינאז (TKI) אימטיניב (Glivec®)
29.....	היענות לטיפול התרופתי
29.....	המלצות איגוד ההמטולוגים האירופאי ELN לתגובה לטיפול ב- CML
31.....	טיפול בתופעות לוואי
37.....	כיצד ניתן לדעת אם הטיפול עובד?
40.....	הפסקת טיפול לחולי CML האם זה אפשרי? למי ומתי?
43.....	טיפולים תומכים לחולי CML
45.....	מידע ותמיכה
48.....	מילון מונחים
57.....	קישורים שימושיים ותמיכה נוספת
57.....	כתובות אינטרנט שימושיות
58.....	הערות



“אני שואלת שאלות רבות בדף הפייסבוק של העמותה ובקבוצת הווטסאפ של צעירי CML, לצורך חיפוש מידע שאינני יכולה להשיג במקום אחר. זה נותן לי מעט שליטה על המחלה הזו הגורמת לך להרגיש חסרת אונים למדי, כיוון שאינך יכולה לעשות דבר לגביה. אני רוצה להיות מסוגלת להילחם בה”

עמותת חולי CML

עמותת חולי CML הוקמה בשנת 2001 על ידי גיורא שרף, חולה CML, שמאז ועד היום מוביל את העמותה במסירות. העמותה נוסדה כדי לספק בית וכתובת למטופלים אשר חולים במחלת ה-CML בישראל, ולפעול ללא לאות לשיפור תוחלת ואיכות חייהם. בין המטרות ושירותי העמותה ניתן לכלול:

מידע

אתר האינטרנט של עמותת מטופלי CML מציע מגוון רחב של חומרים שיכולים לסייע לך ולספק תשובות לשאלות חשובות שיעלו במהלך הדרך. ניתן לבקר באתר בכתובת: www.cml.org.il. בנוסף, אנו ממליצים בחום להצטרף לקבוצת הפייסבוק הסגורה של העמותה, שבה תוכל להתחבר וירטואלית עם מטופלים נוספים, לשאול שאלות, ולקבל מענה ותמיכה משותפים למסע. לחיפוש הקבוצה בפייסבוק, חפש "עמותת מטופלי CML", לחץ על כפתור בקשת הצטרפות, ונאשר אותך בהקדם. הקבוצה פתוחה אך ורק למטופלי CML ובני משפחותיהם.

מפגשי מטופלים

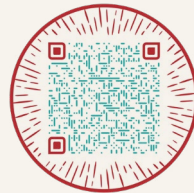
עמותת מטופלי CML מקיימת כמעט מידי חודשיים מפגש עם מיטב הרופאים המומחים למחלה מכל בתי החולים. סיכומי המפגשים מועלים לאתר האינטרנט של העמותה, וכבר היום ניתן לקרוא שם על יותר מ-120 מפגשים שנערכו עד כה. המפגשים פתוחים לכל המטופלים ובני משפחותיהם ללא כל עלות. בנוסף, מתקיימים לעיתים רחוקות יותר מפגשים אזוריים, כגון בבית חולים סרוקה או בבתי חולים אחרים.

אחת לשנה, מקיימת העמותה כנס שנתי של שלושה ימים בשם "סוף שבוע של מודעות ל-CML" באחד מבתי המלון בארץ. הכנסים, שנערכו בשש עשרה השנים האחרונות, משלבים הרצאות מומחים עם פעילות חברתית עשירה ומגוונת.

כלל מפגשי העמותה נועדו להעצים את המטופלים ולהפוך אותם לשותפים פעילים בניהול המחלה שלהם יחד עם הרופא המטפל. מידע על המפגשים הקרובים מופיע באתר האינטרנט, ובדף הפייסבוק של העמותה.

תוכנית המנטורים האישית - "מעגלים"

תוכנית "מעגלים" מציעה למטופלים המתמודדים עם מחלת ה-CML תמיכה אישית וייחודית באמצעות מנטור אישי, שילווה אותם בתהליך ההתמודדות עם המחלה והטיפולים. המנטורים של העמותה הינם בעלי ניסיון אישי, לאחר שהתמודדו בעצמם עם CML או ליוו בני משפחה שהתמודדו עם המחלה. המנטור מספק ליווי צמוד בכל שלבי ההתמודדות, מעניק הקשבה, תמיכה רגשית, וידע מעשי המבוסס על ניסיון אישי.



לפרטים והרשמה לתוכנית התמיכה
בטלפון: 054-6060422
או לסיגלית בטלפון: 050-6656525

ליווי ותמיכה בהתמודדות עם מערכת הבריאות

עמותת חולי CML מעניקה תמיכה וליווי במפגש עם מערכת הבריאות, תוך עמידה לצורך בבחינת האפשרויות הטיפוליות העומדות בפניך. בעודנו לא מספקים המלצות טיפוליות, נוכל לסייע בהכוונה ובמתן מידע על אפשרויות נוספות, כגון תוכניות נגישות לתרופות שאינן בסל הבריאות, וגישה למידע על **ניסויים קליניים** זמינים.

עמותת חולי CML כאן כדי להקל עליך ולהעניק תמיכה לאורך תהליך קבלת ההחלטות הטיפוליות שלך.

צור קשר

עמותת חולי CML מספקת שירותים ותמיכה מתוך הבנה שלכל אדם החי עם CML יש חוויה ייחודית ושונה. החיים עם CML עשויים להיות מאתגרים, אך אתם לא לבד בתהליך.

אנחנו כאן כדי להעניק תמיכה והכוונה!
050-7516690

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

לשימושכם האישי

שם המחלה:

סוג הלוקמיה:

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
054-6060422	מענה טלפוני	עמותת חל"ל האור

מהי לוקמיה מיאלואידית כרונית (CML)?

לוקמיה מיאלואידית כרונית (CML) היא סוג של סרטן דם שבו מח העצם מייצר כמות עודפת של כדוריות דם לבנות ממשפחת הגרנולוציטים (ניוטרופילים, אאוזינופילים ובזופילים). תאים לבנים אלו ממלאים בדרך כלל תפקיד חשוב במערכת החיסון, מסייעים לגוף להילחם בזיהומים ובמחלות. עם זאת, אצל מטופלים עם CML, מח העצם מייצר את התאים הלבנים באופן בלתי מבוקר. התאים הללו יוצאים ממח העצם, עוברים למחזור הדם, נעים ברחבי הגוף ועלולים לגרום להגדלת ה**טחול**. ברוב המקרים, המחלה מתפתחת לאט במשך חודשים עד שנים, והאבחון מתבצע בשלב זה, הנקרא השלב הכרוני. ללא טיפול מתאים, המחלה עלולה להתקדם לשלב אגרסיבי יותר (השלב המואץ או השלב הבלסטי), בו נוצרים תאים לבנים צעירים ולא מתפקדים. שלבים אלו עמידים יותר לטיפול ומתנהגים כלוקמיה חריפה. מטרת הטיפול ב-CML היא למנוע את התקדמות המחלה לשלביה האגרסיביים יותר.

עד כמה שכיחה מחלת ה-CML, ומי היא אוכלוסיית הסיכון?

CML היא מחלה נדירה יחסית. בישראל מאובחנים מדי שנה כ-70 בני אדם עם המחלה. היא יכולה להופיע בכל גיל, אך שכיחה יותר בקרב מבוגרים, כאשר הגיל החציוני באבחנה הוא 60 שנה. CML שכיחה מעט יותר בגברים מאשר בנשים, ומאובחנת לעיתים נדירות בילדים.

שלבי CML

מחלת CML מחולקת לשלושה שלבים עיקריים: השלב הכרוני, והשלב המתקדם, הכולל את השלב המואץ והשלב הבלסטי. ללא טיפול מתאים, המחלה צפויה להתקדם באופן הדרגתי בין שלבים אלה.

השלב הכרוני

למעלה מ-90% מהמטופלים ב-CML מאובחנים בשלב הכרוני, כאשר בכחציית מן המקרים האבחון מתבצע בעקבות בדיקת דם שגרתית שנעשית מסיבה כלשהי. ללא טיפול, המחלה מתקדמת באיטיות ומאופיינת בעלייה בספירת תאי הדם הלבנים ובשיעור נמוך של תאים בלסטיים (תאי דם צעירים) במח העצם ובדם (5% או פחות). מרבית המטופלים בשלב זה מרגישים טוב וחווים תסמינים מועטים, אם בכלל.

ללא טיפול, השלב הכרוני נמשך בדרך כלל בין שלוש לחמש שנים, ולאחר מכן המחלה עלולה

להתקדם לשלב אגרסיבי יותר. לעומת זאת, בקרב מטופלים המקבלים טיפול במעכבי טירוזין קינאז, משך השלב הכרוני עשוי להתארך באופן משמעותי, ולרובם צפויה תוחלת חיים נורמלית. במהלך הטיפול בשלב הכרוני של CML, מבוצעות בדיקות דם תקופתיות לצורך מעקב אחר מצב המטופל והתגובה לטיפול.

השלב המואץ

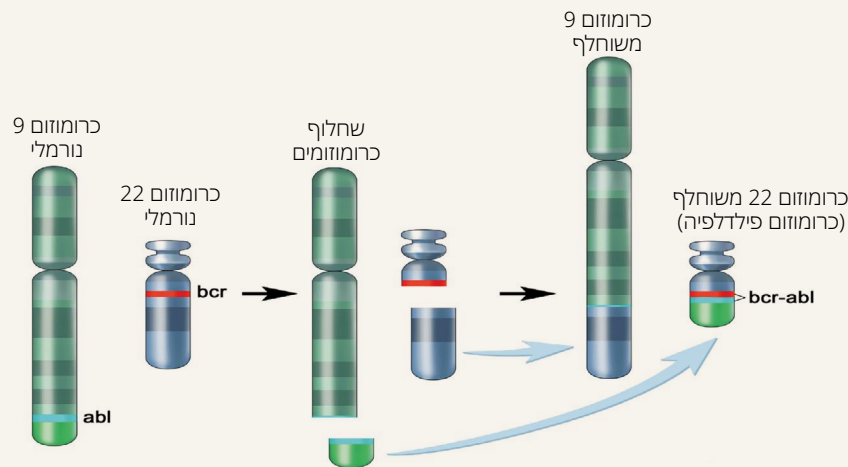
במקרים נדירים, אבחנת CML מתבצעת בשלב מתקדם יותר המכונה השלב המואץ. בקרב מטופלים המקבלים טיפול סטנדרטי למחלה, המעבר לשלב המואץ מתרחש לעיתים רחוקות, וברוב המקרים אצל אלו שלא השיגו תגובה מספקת לטיפול בשלב הכרוני. השלב המואץ מאופיין בעלייה מהירה יותר בספירות הדם, עלייה בשיעור התאים הבלסטיים (תאים צעירים) במח העצם ובדם, **אנמיה**, ושינויים במספר טסיות הדם. בשלב זה שכחים גם תסמינים כמו ירידה במשקל, חום, ואי-נוחות בטנית כתוצאה מהגדלת ה**טחול**. השלב המואץ בדרך כלל מגיב לטיפול פומי בתרופות חדשות, אך במקרים נדירים המטופל עשוי להזדקק להשתלת תאי גזע.

השלב הבלסטי

בעידן הטיפולים החדשים ב-CML, המעבר לשלב הבלסטי נדיר ביותר. מעבר זה עלול להתרחש כאשר השליטה התרופתית במחלה אינה מיטבית. במצב זה, המכונה השלב הבלסטי או המשבר הבלסטי, המחלה מתקדמת במהירות ומתנהגת כלוקמיה חריפה. הסיכון למעבר לשלב הבלסטי בקרב מטופלים שאובחנו והחלו טיפול בשלב הכרוני הוא נמוך (פחות מ-5%), ובקרב אלו שהשיגו תגובה מולקולרית מצוינת (MMR) לטיפול התרופתי, הסיכון נמוך במיוחד (פחות מ-1%). השלב הבלסטי מתאפיין בעלייה מהירה במספר התאים הבלסטיים במח העצם ובדם (בדרך כלל 20% או יותר). הייצור התקין של תאי הדם נפגע, והדבר עשוי להתבטא ב**אנמיה**, נטייה מוגברת לדימומים ולזיהומים. תאי המחלה בשלב זה עשויים להימצא גם באתרים נוספים כמו ה**טחול**, קשרי הלימפה, העור, ומערכת העצבים המרכזית (המוח ועמוד השדרה). בכשליש מן המקרים, השלב הבלסטי מתאפיין במאפיינים של לוקמיה מיאלואידית חריפה (AML), ואילו בשליש נוסף, במאפיינים של לוקמיה **לימפוציטית** חריפה (ALL). במקרים נדירים יותר, התאים הבלסטיים אינם מוגדרים באופן חד, או שהם מציגים מאפיינים מעורבים. המידע על סוג התאים הבלסטיים חשוב לקבלת החלטות לגבי הטיפול היעיל ביותר במחלה. הטיפול בשלב הבלסטי של CML הוא אינטנסיבי יותר וכולל לעיתים קרובות **כימותרפיה** תוך-ורידית וטיפולים למערכת העצבים, בשילוב עם התרופה המתאימה ביותר למחלה. כאשר הטיפול מצליח, נהוג לשקול השתלת **מח עצם** מתורם.

מה גורם ל-CML?

בדומה לסוגים אחרים של לוקמיה, CML נגרמת ככל הנראה מהתפתחות מקרית של מוטציה או שינוי באחד או יותר מהגנים השולטים בצמיחה ובהתפתחות של תאי דם. השליטה התקינה על הצמיחה וההישרדות של תאים בגוף מתבצעת באמצעות חלבונים המקודדים על ידי גנים. כל הגנים ממוקמים על 46 **כרומוזומים** (23 זוגות) בתא אנושי, ונמצאים בגרעין התא. ב-CML, מתרחש שחלוף מקטעים (טרנסלוקציה) בין **כרומוזומים 9 ו-22 בתא גזע**, תהליך המכונה (t 9:22). כתוצאה משחלוף זה נוצר גן חדש בשם BCR-ABL1 על כרומוזום 22, הנקרא "**כרומוזום פילדלפיה**" (+PH). גן BCR-ABL1 מקודד לאנזים טירוזין קינאז פעיל יתר על המידה, הגורם לתא להתחלק בצורה בלתי מבוקרת, מה שמוביל לייצור מוגבר של תאי דם שמקורם מאותו **תא גזע**.



איור מס' 1: אירוע הגורם להיווצרות לוקמיה מיאלואידית כרונית - תהליך היווצרות הגן BCR-ABL1 באמצעות שחלוף בין כרומוזומים 9 ו-22.

- ◀ הגן ABL על כרומוזום 9 והגן BCR על כרומוזום 22 נשברים, משתלבים ומתחברים ליצירת גן משולב BCR-ABL הממוקם על כרומוזום 22 וגן משולב ABL-BCR הממוקם על כרומוזום 9.
- ◀ הגן המשולב BCR-ABL הוא הקוד הגנטי לייצור חלבון אנזים לא-נורמלי, הנקרא BCR-ABL טירוזין קינאז.



“עשיתי בדיקת דם רגילה כשהתקבלתי לעבודה חדשה. הייתי בשוק כשסיפרו לי שיש לי CML. לא היו לי שום סימפטומים של מחלה”

לא ידוע בוודאות מה גורם לשחלוף החריג של מקטעי הכרומוזומים ברוב החולים ב-CML. ברוב המקרים מדובר באירוע מקרי ולא צפוי. לעיתים נדירות, חשיפה למינונים גבוהים מאוד של קרינה עשויה להיות גורם מעורב. שיעור המחלה גבוה מהממוצע בקרב ניצולי הירושימה וצ'רנוביל. חשוב לציין, כי כרומוזום הפילדלפיה נמצא רק בתאי דם או בתאי מח עצם שמקורם בתא גזע פגוע. הוא אינו מצוי בתאים אחרים בגוף, בביציות, בזרע או ברוק, אינו עובר מהורה לילד ואינו מידבק.

לא ידוע על נטייה גנטית לפתח את המחלה. עם זאת, במקרים נדירים, קיימות משפחות שבהן מספר קרובים פיתחו מחלות מיאלופרוליפרטיביות, כולל מחלת CML.

מהם התסמינים של CML?

מרבית חולי CML מאובחנים בשלב הכרוני של המחלה, וסובלים מתסמינים מועטים, אם בכלל. במקרים רבים, המחלה מתגלה במקרה במהלך בדיקת דם שגרתית או בדיקה פיזיקלית. התסמינים הראשוניים עשויים להיות כלליים ולא ייחודיים, אך עשויים להחמיר ולהפוך לבלטים יותר עם התקדמות המחלה. תסמינים אלו כוללים עייפות, ירידה במשקל, בחילות, הזעות יתר, נטייה לדימום, ואי נוחות בבטן.

CML מאופיינת בהגדלה של הטחול עקב צמיחת תאי לוקמיה בתוכו. תסמינים של טחול מוגדל (ספלנומגליה) עשויים לכלול תחושת אי נוחות או כאב בצד השמאלי העליון של הבטן, לחץ על הקיבה הגורם לתחושת מלאות ושובע מוקדם, הפרעות עיכול ואובדן תיאבון. בחלק מהמקרים ייתכן גם כבד מוגדל (הפטומגליה).

כיצד מאבחנים CML?

אבחון CML מתבצע באמצעות בדיקות דם ובדיקת מח עצם. בבדיקת מח עצם ניתן להדגים את השינויים הכרומוזומליים באמצעות בדיקת קריוטיפ, המזהה את כרומוזום פילדלפיה, וכן לאתר את הגן המשולב BCR-ABL1 באמצעות בדיקות PCR או FISH.

בבדיקת דם ניתן לבצע בדיקות PCR ו-FISH בלבד, כדי לזהות את השינויים הגנטיים האופייניים למחלה.

בדיקות דם

החשד ל-CML עולה בדרך כלל כאשר בדיקת דם מראה ספירה גבוהה של תאי דם לבנים בשלים (WBC). קיימים סוגים שונים של תאי דם לבנים, אך העלייה במספרם של סוגי תאים מסוימים, כגון נייטרופילים, בזופילים, ואאוזינופילים, ולעיתים גם נוכחות של תאים צעירים יותר/פחות בשלים, עשויה להצביע על חשד ל-CML בהשוואה למחלות דם אחרות. לרוב, רופא המשפחה מעלה את החשד ומפנה את המטופל לחדר מיון או למומחה בהמטולוגיה, הנקרא המטולוג. בבדיקות הדם יכולות להצביע, בנוסף לספירה גבוהה של תאי דם לבנים, גם על אנמיה (ירידה במספר תאי הדם האדומים) או על שינוי במספר הטסיות (גבוה או נמוך מהרגיל). במהלך בדיקת ספירת הדם, הרופא יבצע גם משטח דם (אפיון של תאי הדם הלבנים באמצעות הסתכלות במיקרוסקופ), המאפיין מאוד את CML ועוזר באבחון המחלה. אם תוצאות בדיקות הדם מרמזות על CML, יש צורך בבדיקת דגימת מח עצם כדי לאשר את האבחון ולספק מידע נוסף וחשוב על המחלה.

בדיקת מח עצם

בדיקת מח עצם (או ביופסיה מח עצם) כוללת לקיחת דגימה ממח העצם, בדרך כלל מעצם האגן (האיליום) או מעצם החזה (הסטרנום), ושליחתה למעבדה לבדיקה במיקרוסקופ. בדיקה זו חיונית לאבחון CML. הבדיקה מתבצעת בדרך כלל ביחידה להמטולוגיה באשפוז יום, תחת הרדמה מקומית הניתנת באמצעות זריקה תת-עורית (בדומה להרדמה בטיפולי שיניים). לאחר שההרדמה המקומית מתחילה לפעול, מחדרת מחט דרך העור ושכבת העצם החיצונית אל תוך חלל מח העצם. בעזרת מזרק המחובר למחט נשאבת דגימת נוזל מח העצם (שאיבת מח העצם - Bone Marrow Aspirate). לרוב, מתבצעת גם ביופסיה מח עצם. לאחר הבדיקה, מומלץ שהמטופל ילווה לביתו על ידי בן משפחה או חבר. את התחבושת הקטנה על אתר הביופסיה ניתן להסיר ביום שלמחרת. ייתכנו חבלות קלות או תחושת אי נוחות, שניתנות לטיפול בדרך כלל באמצעות משככי כאבים. סיבוכים חמורים, כגון דימום או זיהום, נדירים מאוד.

בדיקת מח העצם יכולה להתבצע כשאיבה בלבד או כביופסיה, בהתאם לשיקול דעתו של ההמטולוג המטפל.

ממצאים בבדיקת מח העצם: מורפולוגיה ובדיקה ציטוגנטית

בבדיקה מיקרוסקופית של מח העצם ב-CML (מורפולוגיה), ניתן להבחין בריבוי תאים לבנים בשלבי הבשלה שונים. שלב המחלה נקבע על פי אחוז התאים הצעירים (בלסטים) במח העצם. זיהוי **כרומוזום פילדלפיה** מתבצע במעבדה הציטוגנטית. הבדיקה הציטוגנטית מספקת מידע על כלל הכרומוזומים בתאי ה-CML, כולל אך לא רק **כרומוזום פילדלפיה**, ולכן היא חיונית לשלב האבחנה. בכ-5% מהמקרים של CML בעת האבחון, לא ניתן לזהות את **כרומוזום פילדלפיה** בבדיקה הציטוגנטית. במקרים אלו, האבחנה מתבצעת באמצעות בדיקות **FISH** או **PCR**.

בדיקת PCR

שיטת ה-Polymerase Chain Reaction (**PCR**) מאפשרת זיהוי של הגן BCR-ABL. בדיקה זו חיונית לאבחון, כיוון שהיא מזהה את השינוי הספציפי אצל המטופל (בדיקה איכותית לזיהוי תעתיק ספציפי), ומאפשרת בהמשך מעקב אחר התגובה לטיפול באמצעות בדיקה כמותית של **PCR**.

בדיקות נוספות

במהלך האבחון מתבצעות בדיקות נוספות להערכת מצבו הבריאותי הכללי של המטופל, כולל תפקוד הכליות, הכבד ואיברים חיוניים אחרים. בדיקות אלו עשויות לכלול שילוב של בדיקות דם, צילום חזה ו-א.ק.ג. הבדיקות חשובות מכיוון שהן מסייעות בבחירת הטיפול המתאים ביותר למטופל ומשמשות להשוואה עם תוצאות עתידיות לצורך הערכה של סבילות הטיפול. במקרים מסוימים, ייתכן שיהיה צורך גם בבדיקות **אקו לב**, ולעיתים תומלץ שמירת זרע או ביציות. ההמתנה לתוצאות הבדיקות עלולה להיות ממושכת ומלחיצה, לכן כדאי לשאול מראש כמה זמן תימשך הבדיקה ומה צפוי לאחר מכן. מומלץ להביא ספר, מוזיקה או חבר לצורך ליווי ותמיכה.

פרוגנוזה

פרוגנוזה היא תחזית להערכת מהלך המחלה של המטופל. כיום, הפרוגנוזה ב-CML נחשבת מצוינת, ורוב המטופלים המקבלים טיפול צפויים לתוחלת חיים דומה לזו של האוכלוסייה הכללית, בהתאם לגילם. הפרוגנוזה עבור מטופל עם CML תלויה בגורמים כמו גיל, מחלות נלוות, חומרת המחלה בעת האבחון והתגובה לטיפול. קיימים מספר מדדים להערכת הפרוגנוזה כבר בשלב האבחון, המאפשרים להעריך את הסיכון להתקדמות המחלה: נמוך, בינוני או גבוה.

הרופא המטפל הוא האדם המתאים ביותר להערכת הפרוגנוזה, שכן בידי המידע המפורט והחיוני לביצוע הערכה מדויקת.

מערכת דירוג ומדדים להערכת סיכון ב-CML

עד לאחרונה, היו שלוש מערכות דירוג עיקריות להערכת הסיכון ב-CML בעת האבחון: Euro, Sokal ו-EUTOS. מערכות אלו סיפקו הערכה לגבי תוחלת החיים, התגובה לטיפול והסבירות להתקדמות המחלה. מכיוון שרוב המטופלים עם CML בשלב הכרוני נפטרים מסיבות שאינן קשורות ללוקמיה, פותחה מערכת דירוג חדשה בשם EUTOS Long-Term Survival, ELTS, המתמקדת בהערכת הסיכון לתמותה מ-CML. מערכת ELTS, שפותחה עבור מטופלים המקבלים טיפול במעכבי טירוזין קינאז, מבוססת על אותם מאפיינים קליניים כמו מערכת Sokal, אך מעניקה ערך מנבא שלילי נמוך יותר לגיל. מערכת זו כוללת גורמים כגון גיל המטופל, גודל ה**טחול**, ספירת הטסיות וספירת תאים בלסטיים בדם ההיקפי. כל אחד מהגורמים מקבל ניקוד, והניקוד



*“העדיפות שלי היום
זה לחיות את ההווה
ולהנות ככל שאפשר.
החשיבות שאני נותן
לדברים שונים השתנתה
מאד אחרי האיבחון”*

תגובה לטיפול - מונחים שכיחים

תגובה ציטוגנטית מלאה (Complete Cytogenetic Response; CCyR)

מצב שבו **כרומוזום פילדלפיה** (Ph) אינו מזוהה בבדיקה הציטוגנטית הנערכת מדגימת **מח עצם**. מצב זה לרוב מקביל לרמת BCR-ABL של כ-1% בבדיקת **PCR** כמותית.

תגובה מולקולרית משמעותית (Major Molecular Response; MMR)

תגובה מולקולרית משמעותית מוגדרת כרמת BCR-ABL של 0.1% או פחות בבדיקת **PCR** כמותית, שהיא בדיקה רגישה יותר לאיתור המחלה בהשוואה לבדיקות ציטוגנטיות, לפי הסטנדרט הבינלאומי. מטרת הטיפול היא להגיע לרמה זו ולשמור עליה. ידוע שכאשר רמה זו מושגת ונשמרת, הסבירות להתקדמות המחלה לשלב מתקדם יותר של CML, כמו השלב המואץ או השלב הבלסטי, נמוכה. תגובה של MMR מכונה גם ירידה של 3 לוגים מרמה של 100% (בדרך כלל בעת האבחון) לרמה של 0.1%.

תגובה מולקולרית עמוקה (Deep Molecular Response; DMR)

מונח זה מתייחס לירידה של לפחות 4 לוגים ברמת BCR-ABL, כלומר שבבדיקת **PCR** כמותית התוצאה היא פחות מ-0.01%. כיום, תגובות מולקולריות עמוקות מוגדרות לפי רגישות הבדיקה:
- MR4: רמת **PCR** נמוכה מ-0.01%
- MR4.5: רמת **PCR** נמוכה מ-0.0032%
- MR5: רמת **PCR** נמוכה מ-0.001%

הפוגה ללא טיפול (Treatment-Free Remission; TFR)

מונח זה מתאר מצב שבו אין עדות להימצאות לוקמיה לאחר הפסקת הטיפול ב-CML. מטופלים שהשיגו ושמרו על תגובה מולקולרית עמוקה באופן עקבי (בדרך כלל לתקופה של שנתיים לפחות), כלומר רמות BCR-ABL1 נמוכות מאוד עד שאינן ניתנות למדידה, עשויים להשתתף במחקרים קליניים שבודקים את האפשרות להפסיק את הטיפול תוך השגחה רפואית ומעקב אינטנסיבי. בכחמצית מהמטופלים הללו, מחלת ה-CML לא חזרה גם לאחר מספר שנים. הפסקת הטיפול תתבצע רק באישור ההמטולוג המטפל ובליווי מעקב רפואי צמוד, כיוון שבתקופה זו נדרש מעקב תכוף יותר. במהלך ששת החודשים הראשונים לאחר הפסקת הטיפול, יש לבצע בדיקת **PCR** אחת ל-4-6 שבועות; במהלך חצי השנה השנייה - אחת ל-6-8 שבועות; ומהשנה השנייה ואילך - אחת לשלושה חודשים.

הכולל משוין לקבוצת סיכון: נמוך, בינוני או גבוה. מומחי European LeukemiaNet (ELN) ממליצים על השימוש במערכת ELTS במקום במערכת הדירוג הישנות, מכיוון שהיא מתמקדת בסיכון לתמותה מ-CML בלבד, ולא במקרי מוות שאינם קשורים למחלה. בהתחשב בכך שלרוב המטופלים כיום יש תוחלת חיים כמעט תקינה, מערכת זו מתאימה יותר להערכת הסיכון הקשור ישירות ל-CML. בחירת התרופה הראשונה לטיפול יכולה להיות מושפעת ממערכת הדירוג: במקרים של מחלה ברמת סיכון גבוהה, הנטייה היא להתחיל בטיפול בתרופות יעילות יותר. בקבוצת סיכון גבוהה, הסיכוי להשיג תגובה רצויה בטיפול בגליבקי (Gleevec) נמוך יותר, ולכן מומלץ לשקול להתחיל בטיפול בתרופות דור שני, כמו טסיגנה (Tasigna) או ספריסל (Sprycel). עם זאת, הפרוגנוזה נקבעת בעיקר לפי תגובת המחלה לטיפול, הנמדדת באמצעות בדיקת **PCR** כמותית לרמות BCR-ABL בדם. מדדים להערכת תגובה אידיאלית כוללים ערך BCR-ABL הנמוך מ-10% לאחר שלושה חודשי טיפול, פחות מ-1% לאחר שישה חודשים, ופחות מ-0.1% לאחר 12 חודשים. חשוב שכל המטופלים יגיעו לערך BCR-ABL הנמוך מ-10% לאחר שישה חודשי טיפול, ונמוך מ-1% לאחר 12 חודשים, שכן ערכים אלו קשורים בסיכון נמוך להתקדמות המחלה. אם הטיפול הראשוני אינו משיג את היעדים הללו, יש לשקול שינויים בטיפול כדי להבטיח שהמטופל מקבל את הטיפול המתאים ביותר למצבו הייחודי



“להעצים חולים זה המפתח להצלחה. ידע זה כוח שעוזר להתמודד עם המחלה ותופעות הלוואי של הטיפולים”



“אנחנו כל כך שונים
אחד מהשני. הרופא
שלי היה צריך לשקול
הרבה אספקטים
הקשורים בי ובמצבי
הבריאותי, לפני
שהחלטנו יחד על סוג
התרופה שמתאימה
לי”

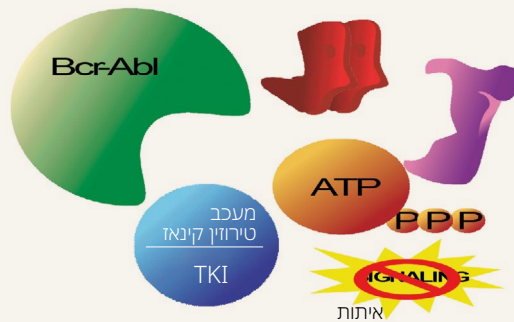
מוטציות באתר הקינאז

לעיתים, תיתכן עלייה בערכי ה-PCR הכמותי אצל מטופל שהגיב היטב לטיפול התרופתי בעבר. במצב זה עולה חשד להתפתחות עמידות לטיפול. אחת הסיבות השכיחות לעמידות היא התפתחות של מוטציות - שינויים נקודתיים באתר הקישור של התרופה ל-BCR-ABL. מוטציות אלו מאובחנות באמצעות בדיקה מולקולרית ייעודית הנקראת "בדיקת מוטציות", אשר עשויה להצביע על מוטציות הגורמות לעמידות לתרופה מסוימת, אך לא לאחרת. לכן, לעיתים קרובות יש צורך בהחלפת הטיפול על סמך תוצאות בדיקה זו. סיבה אפשרית נוספת לעלייה ברמות BCR-ABL היא אי נטילת התרופה בצורה סדירה בהתאם למינון שנקבע. למעשה, אי-היענות לטיפול התרופתי היא הגורם העיקרי לאיבוד שליטה במחלה, ומגבירה את הסיכון להתפתחות מוטציות, הניתנות לזיהוי בשיטת ריצוף SANGER, או בשיטת ריצוף מתקדמת בשם Next Generation Sequencing, שעדיין אינה בשימוש שוטף ב-CML.

טיפול ב-CML

- הבחירה בטיפול ראשוני למטופל עם CML תלויה ב:
1. מאפייני מחלת ה-CML (כגון שלב המחלה ורמת הסיכון).
 2. מאפייני המטופל (כגון גיל ומחלות נלוות).
 3. מטרת הטיפול והעדפות המטופל (כמו טיפול מתמשך עם מינימום תופעות לוואי, רצון להפסקת טיפול בעתיד, שאיפה להרות ולהביא ילדים, ועוד).
- כמעט כל המטופלים עם CML מטופלים בתרופות מסוג מעכבי טירוזין קינאז (Tyrosine Kinase Inhibitors או TKI). חלבון ה-BCR-ABL, שהוא טירוזין קינאז אונקוגני, פועל באופן מתמיד וגורם לשגשוג בלתי מבוקר של תאי המחלה (CML). תרופות מסוג TKI מעכבות את פעילות החלבון הזה על ידי חסימתו, ובכך מונעות את השגשוג של תאי הלוקמיה (ראה איור 2).

מנגנון הפעולה של מעכבי טירוזין קינאז BCR-ABL



- ◀ מעכבי טירוזין קינאז נכנס לכיס ה-ATP של חלבון BCR-ABL
- ◀ פעולה זו מונעת את הזרחון והאות לתאים להתרבות
- ◀ חוסר האות מונע התרבות וגורם למות התאים עם החלבון.

איור 2

מנגנון הפעולה של תרופות מסוג מעכבי טירוזין קינאז כנגד חלבון ה-BCR-ABL

שישה מעכבי קינאז המאושרים בסל הבריאות:

- ◀ דור ראשון: אימטיניב
- ◀ דור שני: דסטיניב, נילוטיניב, **בוסוטיניב**
- ◀ דור שלישי: פונטיניב
- ◀ התרופה החדשה ביותר: **אסימיניב**
- חמשת התרופות הראשונות (אימטיניב, דסטיניב, נילוטיניב, **בוסוטיניב** ופונטיניב) מעכבות את החלבון BCR-ABL1 על ידי קישור לאתר ה-ATP של החלבון. **אסימיניב**, לעומת זאת, פועלת במנגנון שונה ומעכבת את החלבון באמצעות קישור לאתר המכונה "myristoyl pocket" (ראה איור 2).
- ◀ אימטיניב, דסטיניב ונילוטיניב: ניתנות כטיפול קו ראשון ב-CML או כאשר יש צורך בהחלפת טיפול.
- ◀ **בוסוטיניב**: ניתנת במקרים שבהם יש צורך בהחלפת טיפול.
- ◀ פונטיניב: מיועדת למטופלים שפיתחו מוטציה מסוג T315I או למי שפיתחו עמידות או אי-סבילות לתרופות TKI אחרות.
- ◀ **אסימיניב**: ניתנת כקו טיפול שלישי, לאחר עמידות או אי-סבילות לשתי תרופות TKI קודמות לפחות, או בעקבות התפתחות המוטציה T315I.

תרופות אלו מעכבות את תאי הלוקמיה המכילים את **כרומוזום פילדלפיה**, עם השפעה מועטה על תאי הדם הנורמליים.

בזמן האבחנה, ההמטולוג המטפל יחד עם המטופל, יבחרו את התרופה המתאימה מבין שלוש התרופות המאושרות לטיפול קו ראשון (אימטיניב, דסטיניב או נילוטיניב) בהתאם לסל הבריאות. תרופות אלו יעילות ביותר בהשגת שליטה במחלה ובמניעת התקדמותה, אך רוב המטופלים נדרשים ליטול אותן לכל החיים כדי לשמור על המחלה בשליטה.

למטופלים שהשיגו שליטה טובה ב-CML צפויה תוחלת חיים נורמלית. במקרים נדירים מאוד, ניתן לשקול השתלת תאי אב (השתלת **מח עצם**) מתורם מתאים. טיפול זה נשקל רק עבור מטופלים שאינם מגיבים לטיפול ב-TKI וסובלים מ-CML מתקדם. אף שהשתלה מציעה אפשרות לריפוי, היא כרוכה בסיכונים משמעותיים ודורשת מציאת תורם מתאים, ולכן היא אינה מהווה אפשרות טיפולית ראשונה, ולרוב גם לא שנייה או שלישית, אלא נשקלת רק כאשר אין ברירה אחרת.

הפיתוח של טיפולים חדשים וניסויניים לטיפול ב-CML נמשך כל העת, וחלקם זמינים במסגרת **ניסויים קליניים** ברחבי העולם. מומלץ לדון עם הרופא המטפל על כל אפשרויות הטיפול המתאימות.

טיפול סטנדרטי

טיפול סטנדרטי מתייחס לסוג הטיפול הנבחר במצבים ובשילבים מסוימים של מחלה. מדובר בטיפול שנוסה ונבדק במסגרת **ניסויים קליניים** והוכח כטוח ויעיל במצבים הרלוונטיים.

ניסויים קליניים

ניסויים קליניים, הידועים גם כעבודות מחקר, בודקים טיפולים חדשים או תרופות קיימות הניתנות בדרכים חדשות כדי להעריך את יעילותם ואת בטיחותם. חשיבותם טמונה בכך שהם יכולים לשפר את הטיפול על ידי השגת תוצאות עם פחות תופעות לוואי. בנוסף, **ניסויים קליניים** עשויים להעניק גישה לטיפולים חדשים שאינם כלולים בסל הבריאות. אם אתם שוקלים להשתתף בניסוי קליני, חשוב לוודא שאתם מבינים את מטרת הניסוי, מה כרוך בהשתתפות מבחינתכם, ואת היתרונות והסיכונים הכרוכים בכך. התייעצו עם הרופא שלכם כדי לקבל מידע מקיף ולהנחות אתכם בקבלת ההחלטה הנכונה ביותר עבורכם.

הסכמה מדעת

מתן הסכמה מדעת משמעותו שאתם מבינים ומקבלים עליכם את הסיכונים והיתרונות של נוהל או טיפול מוצע. כלומר, אתם מסכימים שיש בידכם את המידע הנדרש לקבלת החלטה מושכלת. הסכמה מדעת נדרשת גם אם אתם מסכימים להשתתף בניסוי קליני או כאשר נאסף מידע עליכם או על היבט מסוים בחייכם (איסוף מידע). אם יש לכם ספקות או שאלות לגבי נוהל או טיפול מוצע, התייעצו עם הרופא המטפל או עם רופא בכיר נוסף בתחום לקבלת חוות דעת נוספת.

טיפול ב-CML בשלב הכרוני

בשלב הכרוני, הטיפול מכוון לשליטה בתסמיני המחלה ולמניעת התקדמותה **לשלב מואץ** או בלסטי. המטרה היא להוריד את עומס המחלה לרמה נמוכה מאוד ולמנוע את התקדמותה **לשלב מואץ** או בלסטי.

טיפול ראשוני בעת אבחון

קבלת אישור לתחילת טיפול ב-TKI עשויה לקחת זמן. לכן, לעיתים, במיוחד לחולים עם ספירת תאי דם לבנים גבוהה מאוד בעת האבחון, ניתן להעניק טיפול כימותרפי קצר באמצעות טבליות הידרוקסיאוריאן להפחתת מספר תאי הדם הלבנים. הידרוקסיאוריאן נחשבת לנסבלת היטב על ידי רוב המטופלים ואינה גורמת בדרך כלל לבחילה או לאיבוד שיער.

מעכבי טירוזין קינאז (TKI) אימטיניב (Glivec®)

אימטיניב (Imatinib), הידוע בשמות המסחריים גליבק (Glivec®) ו-מסילט, הוא ה-TKI הראשון שנעשה בו שימוש קליני. תרופה זו הביאה לשיפור משמעותי בטיפול ב-CML והחליפה את השימוש בהשתלת תאי מח עצם ואינטרפרון, עם או בלי כימותרפיה, כגישת הטיפול המובילה. המינון המומלץ של אימטיניב הוא 400 מ"ג ליום. אם יש צורך, ניתן להתאים את המינון ולהעלות אותו או להפחיתו ל-200/300 מ"ג ליום בהתאם להנחיות הרופא המטפל ולתגובות המטופל לסבילות הטיפול. אימטיניב מספק תגובה המטולוגית מהירה ומלאה (החזרת ספירת הכדוריות האדומות והלבנות לרמה תקינה) ברוב החולים בשלב הכרוני של CML. הוא גם מוביל לשיעור גבוה של תגובה מולקולרית משמעותית (MMR), כלומר הפחתה משמעותית ברמות ה-BCR-ABL, ומפחית את הסיכון להתקדמות לשלב המואץ והבלאסטי. כ-20% מהמטופלים עשויים לא להגיב לאימטיניב בתחילה (ב-3-6 החודשים הראשונים) או להראות ירידה בתגובה עם הזמן. במקרים כאלה, ייתכן שיהיה צורך בטיפול נוסף או חלופי. סיבה נוספת להחלפת אימטיניב בתרופה אחרת היא תופעות לוואי או אי-סבילות לטיפול. מטופלים עם סבילות טובה לאימטיניב, המשיגים תגובה מולקולרית משמעותית, צפויים לתוחלת חיים נורמלית. ישנם חולים רבים שכבר קיבלו אימטיניב במשך יותר מ-20 שנה, ולא קיימות כרגע ראיות המעידות על כך שחולים אלו לא ימשיכו להגיב לטיפול מעבר לזמן זה. רוב המומחים סבורים שתגובה טובה לתרופה תימשך כל עוד החולה נוטל אותה. כיוון שאימטיניב הייתה תרופת ה-TKI הראשונה שנעשה בה שימוש קליני, יש לנו מידע נרחב על השימוש בה בטווח הארוך ועל תופעות הלוואי שלה, יותר מאשר על תרופות TKI אחרות. לפני מספר שנים נכנס לשימוש בישראל אימטיניב גנרי של חברות טבע, תרימה וטרו. הנתונים מראים כי התרופה הגנרית זהה במבנה שלה לגליבק המקורי ויש הרבה ניסיון בשימוש בה בארץ.

תופעות לוואי אפשריות

תופעות לוואי עשויות להתרחש אצל חלק מהמטופלים בגליבק, אלו משתנות מאדם לאדם ותלויות במינון הניתן ובאופן התגובה האישית. רבות מהתופעות הן זמניות ומשתפרות עם הזמן. חשוב לדווח על כל תופעת לוואי, שכן רבות מהן ניתנות לטיפול שיכול להפחית אי-נוחות.

תופעות לוואי אפשריות של טיפול באימטיניב כוללות:

1. בחילה והקאות: ניתן להפחית את הסיכון לבחילה על ידי נטילת אימטיניב עם הארוחה הגדולה ביום ושתיית כוס מים גדולה. יש להימנע מנטילת התרופה על בטן ריקה.

2. עייפות: תופעה זו שכיחה אך בדרך כלל אינה חמורה, כך שהמטופלים יכולים להמשיך בפעילותם היומיומית. במקרים של עייפות משמעותית, ייתכן שיהיה צורך לעבור ל-TKI אחר. פעילות גופנית קלה עשויה לשפר את המצב.

3. אצירת נוזלים ונפיחות: נפיחות באזור העיניים נפוצה עם אימטיניב. ישנם מטופלים שעשויים לעלות במשקל עקב אצירת נוזלים, אך תופעה זו נוטה להתייבב לאחר מספר חודשים ואינה דורשת בדרך כלל טיפול.

4. התכווצויות שרירים: התכווצויות אלו עלולות לגרום לאי נוחות משמעותית ולדרוש טיפול תרופתי. טבליות מגנזיום, מי טוניק או מסאז' רפואי עשויים לעזור בהפחתת התופעה.

5. פריחה מגרדת בעור: פריחה זו מתרחשת לעיתים ובדרך כלל מגיבה לטיפול מקומי עם משחה או טיפול בכדורים. פריחה מתמשכת נדירה ומומלץ להימנע מהפסקת התרופה או מעבר לתרופה אחרת רק במקרה הצורך.

6. שלשול: שלשול עשוי להיות טורדני אך בדרך כלל אינו מפריע להתנהלות היומיומית. ניתן לטפל בו בתרופות נוגדות שלשול בתיאום עם הרופא המטפל.

7. ירידה זמנית במספר התאים הלבנים, הטסיות או התאים האדומים: תופעות לוואי אלו נדירות בדרך כלל, ואם הן חמורות ייתכן ויידרש עירוי דם או זריקות להעלאת הכדוריות הלבנות למשך מספר שבועות.

תגובות בין תרופתיות

אימטיניב מתפנה דרך מערכת הכבד, ולכן עשויות להתרחש תגובות בין תרופתיות עם תרופות נוספות המפונות באותה מערכת. תגובות אלו עשויות לפגוע ביעילות האימטיניב או להעלות את שכיחות תופעות הלוואי. תרופות מרשם, תרופות ללא מרשם (כולל תרופות צמחיות כמו היפריקום) ומיץ אשכוליות עשויות לגרום לתגובות אלו, ויש להימנע מצריכתם.

◀ במארד האימטיניב יש עלון תרופה, ויש לקרוא אותו לשם קבלת מידע נוסף על בטיחות המוצר. חשוב להתייעץ עם הרופא לפני השימוש בתרופות נוספות או תוספי תזונה.

הנחיות נוספות

לנשים הנוטלות אימטיניב מומלץ להשתמש באמצעי מניעה יעיל, שכן נטילת אימטיניב בהריון עשויה לגרום למומים בעובר. אימטיניב אינו פוגע בפוריות, אך לא מומלץ להניק בזמן נטילת התרופה. אין עדויות לעלייה בסיכון למומים בתינוקות שאבותיהם מטופלים באימטיניב, ולכן, לפי המידע הנוכחי, גברים המטופלים באימטיניב יכולים להיכנס להריון. עם זאת, במקרים נדירים תוארה

השפעה של אימטיניב על ספירת הזרע, ולכן ניתן לשקול שימור זרע לגברים צעירים לפני התחלת הטיפול. בקרב חולי הסכרת המפסיקים טיפול בגליבק (אימטיניב) נצפו מקרים שבהם איוון הסכרת הופר, והמטופלים נדרשו להעלות את מינוני התרופות לסכרת כדי להשיג איוון מחדש.

נילוטיניב (Tasigna®)

אופן הפעולה של נילוטיניב דומה לזה של אימטיניב, והוא נחשב לתרופה מהדור השני של מעכבי טירוזין קינאז. נילוטיניב פוטנטי יותר מהאימטיניב ויעיל בחלק מהמטופלים שפיתחו עמידות לאימטיניב, כמו גם במטופלים שאובחנו לראשונה. מטופלים החווים תופעות לוואי מאימטיניב עשויים או לא עשויים לחוות תופעות לוואי עם נילוטיניב, ולכן ניתן לשקול טיפול בנילוטיניב גם במקרה של תופעות לוואי מהאימטיניב.

מינון

- ◀ מטופל חדש: פעמיים 300 מ"ג ליום.
- ◀ מטופל שהועבר לטיפול בנילוטיניב עקב עמידות לטיפול אחר: ** פעמיים 400 מ"ג ליום.
- נילוטיניב נלקחת כטבליט בבוקר ובערב. חשוב לנטול את נילוטיניב על בטן ריקה; יש להימנע מאכילה ושתייה (למעט מים) שעתיים לפני ושעה אחת אחרי כל מנת נילוטיניב.

תופעות לוואי

מרבית המטופלים סובלים מתופעות לוואי קלות בלבד, אך ישנם מטופלים שמדווחים על תופעות לוואי מטרידות יותר. תופעות הלוואי השכיחות כוללות:

- ◀ עייפות
- ◀ פריחה
- ◀ גירוד
- ◀ בחילה
- ◀ עצירות

תופעות לוואי נדירות כוללות:

- ◀ השפעה על ספירת הדם: **אנמיה**, ספירת טסיות נמוכה, או ספירה נמוכה של תאי דם לבנים.
- ◀ הארכת QT: שינוי בבדיקת אק"ג, בעיקר כאשר יש חוסר איוון אלקטרוליטי בדם (רמות נמוכות של אשלגן ומגנזיום) או בעת נטילת תרופות נוספות להארכת QT. מומלץ לבצע בדיקות אק"ג למעקב בתחילת הטיפול.
- ◀ דלקת הלב: מתאפיינת בכאבי בטן קשים ובבדיקות דם לא תקינות, ומאובחנת בבדיקת CT של הבטן. דלקת הלב מחייבת הפסקת הטיפול במקרה של תסמינים חמורים, או החלטת רופא במקרה של דלקת תת-קלינית.

סיכון נוסף

למטופלים הנוטלים נילוטיניב יש סיכון גבוה יותר לחסימות בעורקים (שעלולות להוביל להתקף לב או שבץ), במיוחד במינונים גבוהים ובמטופלים עם גורמי סיכון קרדיו-וסקולריים (מחלות לב וכלי דם). מחקר אחרון הראה שחסימות עורקים התרחשו ב-7.5% מהמטופלים שנוטלים נילוטיניב 300 מ"ג פעמיים ביום ו-13.4% מהמטופלים שנוטלים 400 מ"ג פעמיים ביום. המנגנון הגורם לתופעה זו אינו ברור לחלוטין. ייתכן שנילוטיניב אינה התרופה העדיפה במטופלים עם גורמי סיכון נוספים למחלות לב ושבץ כגון סוכרת, יתר לחץ דם וכולסטרול גבוה. נילוטיניב עלולה להעלות את רמות הסוכר בדם, הן במטופלים עם סוכרת והן במטופלים שאינם סובלים מסוכרת, כמו גם את רמות הכולסטרול. יש לעקוב אחר רמות אלו בתשומת לב במהלך הטיפול.

הנחיות נוספות

מומלץ למטופלים או לבני זוגם להשתמש באמצעי מניעה יעיל, שכן נטילת נילוטיניב בהריון עשויה לגרום למומים בעובר. התרופה ככל הנראה אינה פוגעת בפוריות, אך לא מומלץ להניק בזמן נטילת נילוטיניב.

דסאטיניב (Sprycel®)

דסאטיניב היא תרופה מעכבת טירוזין קינאז מהדור השני, עם פוטנציה גבוהה יותר מאימטיניב. התרופה מיועדת לטיפול במטופלים שאובחנו לראשונה כמו גם במטופלים שפיתחו עמידות לאימטיניב. היא נלקחת כטבליט פעם ביום, עם הארוחה או בלעדיה. דסאטיניב משוקת בטבליט של 100 מ"ג, 70 מ"ג, 50 מ"ג ו-20 מ"ג. המינון ההתחלתי הסטנדרטי הוא 100 מ"ג ליום.

תופעות לוואי

תופעות הלוואי השכיחות בדסאטיניב כוללות:

- ◀ כאבי שרירים ועצמות: תופעה זו נפוצה בעיקר בחודשי הטיפול הראשונים.
- ◀ שלשול
- ◀ דימום
- ◀ עייפות

◀ תופעת לוואי שכיחה ומוכרת היא התפתחות נוזלים בחלל הסובב את הריאות, מצב הנקרא תפליט פלוראלי (pleural effusion). מצב זה עלול להוביל לשיעול טורדני יבש וקוצר נשימה. תפליט פלוראלי שנמצא בשלב מוקדם ניתן לטיפול בעזרת משתנים ולעיתים גם בשילוב תרופה סטרואידית (כגון פרדניזון). לעיתים יידרש הפסקה זמנית או ירידה במינון הדסאטיניב (בדרך כלל עם חידוש הטיפול במינון נמוך יותר), או ביצוע הליך לניקוז הנוזלים מהחזה. מעקב אחר תופעת לוואי זו מתבצע באמצעות האזנה לריאות או צילום חזה.

◀ תופעת לוואי נדירה מאוד היא יתר לחץ דם ריאתי (pulmonary hypertension), שיכולה לגרום ללחץ נוסף על הלב ולתסמינים כמו קוצר נשימה. מצב זה ניתן לעיתים לאבחון באמצעות אולטרה סאונד של הלב (אקו לב). אם תופעה זו מזוהה, יש להפסיק לחלוטין את השימוש בדסאטיניב.

הנחיות נוספות

מומלץ למטופלים או לבני זוגם להשתמש באמצעי מניעה יעיל, שכן נטילת דסאטיניב בהריון עשויה לגרום למומים בעובר. התרופה ככל הנראה אינה פוגעת בפוריות, אך לא מומלץ להניק בזמן נטילת דסאטיניב.

תופעות הלוואי שתוארו עבור שלוש התרופות הקיימות לטיפול בקו ראשון נוטות להופיע יותר בתחילת הטיפול, וחומרתן נוטה לרדת עם הזמן. עם זאת, בכל אחת מהתרופות תוארו תופעות לוואי שעשויות להופיע בשלב מאוחר יותר של הטיפול. לכן, הרופא המטפל יבצע מעקב מכון לשלילת התופעות הרלוונטיות לכל תרופה.

בוסוטיניב (Bosulif®)

בוסוטיניב היא תרופה מעכבת טירוזין קינאז מדור שני, עם פוטנציה גבוהה יותר מאימטיניב. התרופה נבדקה בקו טיפול ראשון ובקו טיפול מתקדם. היא נלקחת כטבלית פעם ביום, עם הארוחה. **בוסוטיניב** משווקת בטבליות של 100 מ"ג ו-500 מ"ג. המינון הסטנדרטי הוא 400 מ"ג ליום בקו טיפול ראשון ו-500 מ"ג ליום בקו טיפול שני.

תופעות לוואי

תופעות הלוואי השכיחות עם **בוסוטיניב** כוללות:

- ◀ בחילה
- ◀ כאבי בטן
- ◀ שלשול: מופיע אצל כשליש מהמטופלים, בדרך כלל באופן זמני ובמיוחד בשבועות הראשונים של הטיפול.
- ◀ הפרעה באנזימי כבד (טרנסאמיניזיס)
- ◀ דלקת הלב: עשויה להתבטא בבחילות, כאבי בטן, בדיקות דם לא תקינות, ואובחנה בבדיקת CT של הבטן. בהתאם למידת החומרה, הרופא המטפל יחליט לגבי הצורך בהפסקת הטיפול ומעבר לטיפול אחר.

פונטיניב (Iclusig®)

פונטיניב היא תרופה ממשפחת מעכבי טירוזין קינאז, שנועדה במיוחד לטיפול במטופלים עם המוטציה T315I. היא מאושרת למי שפיתחו עמידות או אי סבילות למעכבי טירוזין קינאז אחרים, ונלקחת כטבלייה פעם ביום, ובמינון של 45 מ"ג. אולם, ניתן להשתמש במינונים נמוכים יותר של 30 מ"ג או אף 15 מ"ג לפי הצורך.

פונטיניב אושרה על ידי מנהל התרופות והמזון של ארה"ב (FDA) בשנת 2012. למרות זאת, שיווקה נעצר לתקופה עקב מספר קטן של אירועים מסכני חיים בכלי הדם. כיום היא מאושרת שוב ומצויה בשימוש עבור חולים עם המוטציה T315I, ובמקרים של כשלון טיפולי עם מעכבי טירוזין קינאז אחרים, גם ללא זיהוי המוטציה. תרופה זו נחשבת לתרופה הפוטנטי ביותר מבין תרופות ה-TKI, אך בשל פרופיל תופעות הלוואי שלה, היא אינה מתאימה לכל מטופל.

◀ יש לנקוט בהירות מרבית במטופלים עם גורמי סיכון נוספים כגון סוכרת, לחץ דם גבוה או בעיות לב, ולבצע מעקב קרדיולוגי צמוד במהלך הטיפול.

היענות לטיפול התרופתי

היענות לטיפול והקפדה על נטילת התרופה הן חשובות ביותר להשגת פעולה יעילה של התרופות. אם אין בגוף כמות מספקת של תרופה, ייתכן שתאי ה-CML יהפכו עמידים לה, בדרך כלל באמצעות התפתחות מוטציה באתר הקינאז. ישנן מוטציות שאינן מגיבות לתרופות TKI, דבר שמקשה מאוד על הטיפול. לכן, חשוב מאוד ליטול את התרופה מידי יום. מאחר שתופעות הלוואי שכיחות יותר בתחילת הטיפול ב-TKI, על המטופלים לדווח לרופא המטפל על תופעות הלוואי כדי שיוכל לסייע בהקלתן, דבר שיסייע להמשיך בעמידה בטיפול התרופתי.

עמותת חולי ה-CML השיקה אפליקציה חדשה בשם KNOW YOUR CML, הניתנת להורדה לטלפון חכם, הן עם מערכת iOS והן עם מערכת אנדרואיד, מחנויות האפליקציות. באמצעות אפליקציה זו ניתן לנהל מעקב אחרי נטילת התרופות מדי יום ולפקח על תוצאות הבדיקות הנערכות למטופלים

המלצות איגוד ההמטולוגים האירופאי (ELN) לתגובה לטיפול ב-CML

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 **דסאטיניב** ליום או 300 מ"ג **נילוטיניב** פעמיים ביום כקו הטיפול הראשון שלך בטירוזין קינאז, קרא/י את הטבלה הבאה כדי לראות את ההגדרות של מטרות טיפול.

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 בטבלה שבעמוד הבא. הטיפול הנוכחי שלך חייב 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.

תופעות לוואי

תופעות הלוואי השכיחות עם פונטיניב כוללות:

- ◀ ירידה בספירות הדם
- ◀ עלייה ברמות אנזימי כבד
- ◀ דלקת לבלב
- ◀ חסימות כלי דם עורקיים או ורידיים: תופעה זו עלולה להתרחש בעיקר אצל אנשים מבוגרים ובקרב מטופלים עם גורמי סיכון נוספים כמו לחץ דם גבוה, סוכרת, היסטוריה של אירוע לבבי או יתר שומנים בדם.
- בדרך כלל, מתחילים טיפול בפונטיניב במינון נמוך של 30 מ"ג ליום, ואם יש תגובה טובה, ניתן להוריד את המינון ל-15 מ"ג ליום. במינונים הנמוכים יותר נצפתה ירידה בתדירות תופעות הלוואי, במיוחד חסימות כלי דם.

אסימיניב

אסימיניב הוא טיפול חדש ל-CML הנמצא כיום בשלב **ניסויים קליניים**, הן בקו טיפול שלישי והן בקו טיפול ראשון. מדובר ב**מעכב טירוזין קינאז** מסוג STAMP, הנקשר בנקודה שונה מהנקודות שבהן מתחברות חמש תרופות ה-TKI הקיימות כיום.

התרופה זמינה בטבליות של 40 מ"ג ו-20 מ"ג. המינון הסטנדרטי הוא 80 מ"ג ליום עבור מטופלים בשלב כרוני של המחלה ו-200 מ"ג ליום עבור מטופלים עם מוטציה ב-T315I. **ניסויים קליניים** הראו שה**אסימיניב** יעיל הן כטיפול בודד והן בשילוב עם TKI אחר.

פרופיל הבטיחות של **אסימיניב** נחשב סביר על פי דיווחים מהניסויים הקליניים. נכון להיום, כ-10% מהמטופלים בארץ (יותר מ-100 מטופלים) מקבלים **אסימיניב** כקו טיפול שלישי. דיווחים ממפגשי העמותה ומהקבוצות בפייסבוק ובווטסאפ מצביעים על סבילות טובה לטיפול, עם כמעט אפס מקרים של הפסקת טיפול עקב אי סבילות.

טיפול בתופעות לוואי

זכרו כי אין שני בני אדם זהים. בבואו להחליט על הטיפול המתאים בתופעות הלוואי של החולה, הרופא ישקול את הפרטים הייחודיים במצבו של כל חולה וחולה.

תופעות לוואי אפשריות	תרופות אפשריות
<p>עייניים:</p> <ul style="list-style-type: none"> יש להימנע ממוזנות עם רמות נתרן (מלח) גבוהות טיפות עיניים סטרואידיות על פי מרשם רופא משתן קל לא קיים טיפול עבור דימום בלובן העין - הימנע מהרמת חפצים כבדים/ מאמץ. הוא עובר לבד תוך מספר ימים יש לאכול הרבה פירות וירקות 	<p>חשוב: יש לבדוק תמיד עם ההמטולוג טרם ביצוע התערבויות כלשהן להקלת תופעות לוואי</p>
<p>אצירת נוזלים</p> <ul style="list-style-type: none"> יש להימנע ממוזנות עם רמות נתרן (מלח) גבוהות ניתן לרשום משתן וסטרואידים פעילות גופנית סדירה עבור תפליט פלוראלי(נוזלים סביב הריאות), ניתן לרשום משתן, סטרואידים, הפחתת מינון ו/או הפסקה זמנית של הטיפול התרופתי 	<p>שכיח בידים, בכפות הרגליים, ברגליים ולעתים סביב הלב והריאות</p>
<p>בחילה והקאות</p> <ul style="list-style-type: none"> יש לקחת אימטיניב עם 240 מ"ל מים לפחות ותוספת מזון בטעמים עדינים ייתכן כי יידרשו תרופות נגד בחילה על חולה לערוך רישום של המזון שאכל/ה בכל פעם שחש/ה ברע. חלק מן המאכלים עלולים לגרום לחולה קלקול קיבה בעת לקיחת TKI יש לקחת אימטיניב אחרי או במהלך ארוחה מזינה, נלוטיניב על בטן ריקה, ודסאטיניב עם או בלי אוכל 	

בטבלה מוצגות 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 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 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.

צרב	<ul style="list-style-type: none"> ◀ יש להימנע מאכילה מופרזת של מזונות מתובלים ◀ יש להפחית צריכת קפאין ואלכוהול ◀ יש להישאר במצב של עמידה או ישיבה משך 1-2 שעות לאחר לקיחת TKI ◀ נוגדי חומצה יש לקחת שעתיים לפני/אחרי נטילת אימטיניב, דסאטיניב או נילוטיניב
שלשול	<ul style="list-style-type: none"> ◀ יש להימנע מצריכת סורביטול, מאניטול, מאלטיטול (מרכיבים שכיחים במזונות 'נטולי סוכר') ◀ זרעי לחך (Psyllium seed) - מגבירים את כמות הסיבים ◀ תרופות נוגדות שלשול
עצירות	<ul style="list-style-type: none"> ◀ יש לצרוך יותר פירות וירקות ◀ יש להרבות בשתיית נוזלים ◀ ייתכן שיהיה צורך בתרופות לריכוך צואה או גורמי שלשול ◀ יש להגביר את צריכת הסיבים הבלתי מסיסים ◀ 20-30 דקות של פעילות גופנית מתונה מידי יום
התכווציות שרירים	<ul style="list-style-type: none"> ◀ מסתייעות לעתים על ידי תחליפי אלקטרוליטים כגון: סידן, אשלגן (בייחוד כאשר לוקחים חומרים משתנים), מגנזיום. פנו להמטולוג לפני שאתם מתחילים להשתמש בתחליפי אלקטרוליטים אלו ◀ מי טוניק (כינון במינון נמוך) עשויים להועיל ◀ מסאג רפואי מקצועי ושקיות חום עשויים לעזור להקלה למספר שבועות ◀ פעילות גופנית קלה ללא משקולות עשויה לעזור ◀ שתייה מספקת
כאבי שרירים/ מפרקים/ עצמות	<ul style="list-style-type: none"> ◀ בדרך כלל נעלמים תוך מספר ימים או שבועות ◀ כדאי להתייעץ עם ההמטולוג לגבי שימוש במשככי כאבים ◀ יש לשקול פעילות גומלין של ה-TKI עם תרופות להפחתת כולסטרול (סטטינים)

בעיות עור	<ul style="list-style-type: none"> ◀ עור יבש/מגורה - יש למרוח תחליב לחות לאחר המקלחת; אין להשתמש בחומרים מבוססי סבון, אפשר להוסיף סודה לשתייה למי האמבטיה, ייתכן שיהיה צורך בקרם סטראואידי ◀ פריחה - ייתכן כי יהיה צורך בקרם סטראואידי חזק יותר ופרדניזון בבליעה כאשר המצב חמור; אנטי-היסטמינים יכולים להתאים אף הם; קרם לחות היפו-אלרגני. ◀ פצעים/ חבלות בעור - יש להגן על העור בעזרת הלבוש (שרוולים ארוכים) ◀ רגישות לשמש - קרם הגנה. ◀ כוויות-שמש בעת לקיחת TKI עלולות להיות חמורות.
עייפות	<ul style="list-style-type: none"> ◀ יש לבדוק אפשרות לאנמיה ובעיות תפקוד בבלוטת התריס ◀ פעילות גופנית מתונה באופן סדיר ◀ יש לנוח לפני הגעה לאפיסת כוחות ◀ ניתן לעשות הפסקה לנמנום יומי אם יש צורך בכך ◀ מדיטציה ויוגה עשויות להועיל ◀ הפחתת רמת המתח הנפשי
מומים מולדים	<ul style="list-style-type: none"> ◀ הימנעו מכניסה להיריון במהלך לקיחת TKI ◀ אם אתם שוקלים הבאת ילד לעולם, התייעצו ברופא המטפל לגבי האפשרויות העומדות בפניכם. אינטרפרון עשוי להיות התרופה המועדפת בזמן הריון
שינויים במצב הסוכרת והכולסטרול	<ul style="list-style-type: none"> ◀ יש להקפיד על תזונה בריאה ◀ יש להגביר את כמות הפעילות הגופנית ולנסות לרדת במשקל לאנשים הסובלים מעודף משקל ◀ יש לבדוק כולסטרול וסוכר דמי באופן קבוע, בייחוד באנשים עם סיכון למחלת לב ושבץ ◀ חלק מן התרופות לטיפול בכולסטרול אינן מתאימות לטיפול משולב עם TKI. יש להתייעץ בעניין זה עם הרופא המטפל והרוקח

<p>◀ יש לידע את רופא המטפל או רופא השיניים במצב אם הנכם זקוקים לניתוחים או הליכים כירורגיים כלשהם</p>	<p>דימום</p>
<p>◀ כאבים בחזה ותסמינים דמויי שבץ הם מצבי חירום רפואי. יש ליצור קשר מיידית עם הרופא המטפל. אם יש עיכוב כלשהו בקשר עם הרופא, הזמינו אמבולנס</p> <p>◀ הליכה כושלת (כאבים בשוקיים המתפתחים לאחר הליכה ארוכה) עשויה להצביע על חסימות בעורקי הרגליים, ויש לדווח עליה לרופא</p> <p>◀ למניעת חסימות עורקים הגורמות להתקפי לב, שבץ והליכה כושלת, חשוב לשמור על תזונה בריאה, משקל גוף בריא, רמות נורמליות של סוכר דמי וכולסטרול, פעילות גופנית מוגברת, וחשוב מכך – למעשנים - הפסקת עישון</p>	<p>כאבים בחזה, תסמינים דמויי שבץ (איבוד ראייה, אי יכולת להניע גפיים, איבוד יכולת הדיבור, אי יכולת ללכת כראוי) והליכה כושלת (כאבים ברגליים בעת ההליכה)</p>
<p>◀ עלול להוות סימן לתפליט פלוראלי- תופעת לוואי אפשרית מסוכנת שעליה יש לדווח מיידית לרופא המטפל</p> <p>◀ ניתן להשתמש בתרופה משתנת</p> <p>◀ במקרים חמורים יותר ניתן לנקז את הנוזלים ולהשתמש בסטרואידים</p>	<p>קוצר נשימה (בדסאטיניב)</p>

אינטרפרון אלפא

אינטרפרון אלפא היה הטיפול הסטנדרטי ב-CML לפני פיתוח אימטיניב. כיום, תרופה זו כמעט שאינה בשימוש, אך היא עשויה להיות בעלת תפקיד במקרים מסוימים, כגון במהלך הריון. חוקרים בוחנים אם **אינטרפרון אלפא** יכולה להציע יתרונות נוספים כטיפול משולב עם תרופות TKI.

אינטרפרון אלפא ניתנת כזריקה תת-עורית. תופעות הלוואי האפשריות כוללות תסמינים דמויי שפעת כמו צמרמורת, חום, כאבים וחולשה. כמו כן, התרופה עלולה לגרום לתסמינים לא נעימים נוספים כגון בחילה, איבוד תיאבון ודיכאון, אשר בדרך כלל הם זמניים. הרופא המטפל או האחות יסבירו על תופעות הלוואי האפשריות וכיצד ניתן לנהל אותן. כיום קיימת גרסה חדשה של **אינטרפרון** בשם פגאינטרפרון, אשר כוללת תוספת של פוליאיתילן גליקול (PEG) שמאריכה את משך פעילות התרופה לפני פירוקה בגוף. לכן, פגאינטרפרון ניתנת בתדירות נמוכה יותר בהשוואה ל**אינטרפרון**. השילוב של **אינטרפרון** או פגאינטרפרון עם מעכבי טירוזין קינאז מדור ראשון או שני נבדק במספר מחקרים. ייתכן ששילוב זה עשוי להעלות את הסיכויים להשיג תגובה מולקולרית עמוקה, להפסיק את הטיפול ולהשיג **הפוגה** ללא מחלה.

כימותרפיה

כימותרפיה מתייחסת לתרופות המיועדות להריגת תאים בצורה לא ספציפית, ופוגעות בעיקר בתאים המתרבים במהירות, כגון תאים סרטניים. טיפול ב-CML בשלב הכרוני אינו כולל **כימותרפיה**, למעט במקרים נדירים בלבד ובשלב הראשוניים של הטיפול, למשך מספר ימים עד שבועות בודדים. התרופה הנפוצה במקרים אלו היא הידרוקסיאוראה, הנלקחת בצורת טבליות או כמסות בבית, ומצאה את עצמה כיעילה בריסון מספר התאים הלבנים. מטופלים עם CML בשלב המואץ או בשלב הבלאסטי עשויים להפיק תועלת רבה יותר מטיפול כימותרפי אינטנסיבי יותר.

אם אתם מקבלים טיפול כימותרפי, הרופא המטפל והאחות יעדכנו אתכם על תופעות הלוואי האפשריות ויעצו כיצד להתמודד עימן בצורה הטובה ביותר.

השלב המואץ והשלב הבלאסטי

אצל חלק קטן מאוד מהחולים המחלה מתגלה בשלב מתקדם כבר בעת האבחון, בעוד אחרים עלולים לחוות התקדמות למחלה לשלב המואץ או לשלב הבלאסטי. מצבים אלו אינם שכיחים.

בשלב המתקדמים, הטיפול מתמקד בהחזרת ה-CML לשלב הכרוני ובהפחתת תסמינים בעייתיים. קיימות מספר אפשרויות טיפול הנבחרות בהתאם לנסיבות האינדיבידואליות של החולה.

במקרים של מחלה בשלב המואץ, בדרך כלל תינתן עדיפות לשימוש ב-TKI פוטנטיים יותר, כגון נילוטניב, דסאטיניב או פונטיניב.



“תופעת הלוואי הקשה ביותר עבורי היא העייפות. הרופא שלי והאנשים סביבי מתקשים להבין למה אני זקוק למנוחה כל הזמן והולך לישון מוקדם. אני נראה טוב, אבל מאד עייף”

מחלה בשלב הבלאסטי

בשלב הבלאסטי, בדרך כלל יש צורך בשילוב של תרופות TKI עם טיפול כימותרפי. טיפול זה כולל לרוב מתן תרופות כימותרפיות בהזרקה לתוך הוריד. התרופות שנבחרות מותאמות אישית בהתאם לסוג השינוי הצורתי בלוקמיה שהתרחש (לוקמיה מיאלואידית חריפה [AML] או לוקמיה לימפוציטית חריפה [ALL]). טיפול זה מתבצע בבית החולים, ותופעות הלוואי עלולות להיות חמורות יותר. טיפול כימותרפי בשלב זה אינו מתאים לכל חולה, במיוחד עבור קשישים או חולים עם מצב בריאותי ירוד שאינם מסוגלים לסבול את תופעות הלוואי הצפויות. בחולים צעירים יותר ובמצב בריאותי טוב יותר, עשויה להיות אפשרות לשקול השתלת תאי אב. בנוסף, טיפולים להפחתת תסמיני CML עשויים לכלול עירוי דם, **אנטיביוטיקה** ותרופות נוספות שנועדו לסייע לחולה לשמור על מצב בריאותי טוב ולספק נוחות רבה ככל הניתן במהלך תקופה זו.

השתלת תאי אב (השתלת מח עצם)

השתלת תאי אב אלוגנאית (מתורם) יכולה להציע סיכוי לריפוי ב-CML, אך היא כרוכה בתופעות לוואי משמעותיות עבור רבים מהחולים ועשויה גם לגרום לתמותה. טיפול זה נעשה בדרך כלל במקרים בהם מחלת ה-CML לא הגיבה היטב לטיפול בכמה תרופות ממשפחת ה-TKI, או במקרים נדירים כאשר המחלה התקדמה לשלב המואץ או לשלב הבלאסטי. ההשתלה כוללת מתן מינונים גבוהים מאוד של **כימותרפיה**, לעיתים בשילוב עם רדיותרפיה (טיפול בקרינה), במטרה להרוס את תאי האב הלקויים במח העצם של החולה. תאים אלו מוחלפים בתאי גזע בריאים שנתרמו, בדרך כלל על ידי קרוב משפחה (אח או אחות) עם רקמות תואמות. במקרים שבהם התורם אינו בן משפחה אך הרקמות שלו מתאימות, ההשתלה נקראת השתלה מתורם שאינו בן משפחה (MUD). כאשר לא נמצא תורם בן משפחה או MUD וניתן לבצע את ההשתלה, קיימת אפשרות להיעזר בחבלי טבור כפולים (double cord), טכנולוגיה המתפתחת בשנים האחרונות.

כיצד ניתן לדעת אם הטיפול עובד?

בדיקות דם שגרתיות מספקות אינדיקציה על יעילות הטיפול ב-CML. בתחילה, יש לבצע בדיקות דם לפחות פעם בשבוע או בשבועיים. בדיקות אלו נועדו לוודא שמספר תאי הדם הלבנים שנמדדו באבחון חוזר לרמה תקינה, ורמות הטסיות וההמוגלובין של החולה נאותות. הן גם מאפשרות לעקוב אחר תופעות הלוואי של הטיפול. לאחר מכן, תידרשו לבצע בדיקות דם בתדירות נמוכה יותר, בדרך כלל פעם ב-4 עד 6 שבועות למשך מספר חודשים, ולאחר מכן פעם בשלושה חודשים. אם הטיפול פועל כמתוכנן, ספירת תאי הדם הלבנים צריכה לחזור לרמה תקינה תוך מספר שבועות, ורמות ה-bcr-abl צריכות להיות נמוכות מ-10% תוך שלושה חודשים. נקודת הזמן המכריעה הבאה היא לאחר שישה חודשים, כאשר ערך ה-bcr-abl צריך להיות נמוך מ-1%. לאחר 12 חודשים, הערך צריך להיות נמוך מ-0.1% (כלומר, תגובה מולקולרית משמעותית או MMR). גם אם התגובה איטית יותר, היא עשויה להיחשב סבירה והדבר נתון לשיקול דעתו של הרופא המטפל. ככלל, ערכי ה-bcr-abl נבדקים מדי 3 עד 4 חודשים עד לסיום הטיפול. המצב האידיאלי הוא שמירה על ערך ה-bcr-abl יציב ונמוך מ-0.1%, המצביע על סיכון נמוך לאיבוד שליטה ב-CML. אם רמת ה-bcr-abl מתחילה לעלות באופן ניכר, הרופא המטפל יבדוק אם החולה לוקח את התרופה באופן סדיר ואם לא נלקחה תרופה אחרת העלולה להפריע ל-TKI. אם הבעיה אינה נובעת מהתרופות, תתבצע בדיקת דם נוספת הנקראת בדיקת מוטציות. תאי הלוקמיה עשויים לעבור שינויים קלים הנקראים מוטציות, אשר עלולים להשפיע על יעילות הטיפול. תוצאות בדיקת המוטציות עשויות לסייע לרופא להחליט אם טיפול ב-TKI שונה עשוי להיות מתאים יותר לחולה.

התמודדות עם התקדמות המחלה

על אף מתן טיפול מיטבי ומאמצים משותפים של החולה והרופא, במעט מהמקרים המחלה עשויה להתקדם. התקדמות זו יכולה להיות איטית או מהירה יחסית. שינוי מהיר מהשלב הכרוני לשלב המואץ או לשלב הבלאסטי של המחלה עלול להתרחש באופן בלתי צפוי, בעיקר אצל אנשים שתגובתם לטיפול ב-TKI לא הייתה אידיאלית. מצב זה בדרך כלל מעיד על התפתחות מוטציה עמידה במיוחד, אך יש להדגיש כי תופעה זו נדירה ביותר.

גילוי שמחלת ה-CML עברה שינוי או פיתחה מוטציה עמידה במיוחד עלול להוות מהלומה כבדה. עם זאת, קיימות עדיין מספר אפשרויות טיפול שיכולות להחזיר את המחלה לשליטה. אפשרויות אלו עשויות לכלול השתלת תאי גזע, שימוש בתרופות ניסיוניות, או TKI חדשים יותר, כגון פונטיניב (Ponatinib). פונטיניב יעיל נגד מוטציות רבות וזו התרופה היחידה המאשרת כיום שהראתה יעילות נגד מוטציה עמידה T315I.



“הייתי מאד מודאג שהעייפות שלי היא סימן שהתרופות TKI שאני נוטל אינן עובדות אצלי. עכשיו הבנתי שיכולות להיות לי תופעות לוואי במקביל לעובדה שהמחלה מגיבה היטב לטיפול ונמצאת בשליטה”

התמודדות עם התקדמות איטית

חלק מהחולים עשויים לחוות איבוד של תגובה קודמת שהושגה בטיפול, כלומר ערכי ה-BCR-ABL עולים במקום לרדת, או שאינם משיגים תגובה משביעת רצון כאשר ערכי ה-BCR-ABL אינם פוחתים כצפוי ונשארים בשלב הכרוני של ה-CML. תרחיש זה נפוץ יותר מהתקדמות מהירה. במקרים כאלה, מעבר ל-TKI חלופי עשוי להוביל לשיפור.

חדשנות והזדמנויות

גישות חדשות וניסיוניות לטיפול ב-CML מפותחות כל הזמן. חלק מהטיפולים הללו נמצאים בשלב **ניסויים קליניים** ברחבי העולם. הרופא המטפל יוכל ליעץ לכם על אפשרויות הטיפול המתאימות ביותר עבורכם.

ילדים ונוער עם CML

אחוז קטן מהחולים המאובחנים עם CML הם ילדים ובני נוער. CML מהווה כ-3% ממקרי הלוקמיה החדשים בילדות. מסלול המחלה של CML בילדים דומה למסלול המחלה במבוגרים. הנחיות ספציפיות לטיפול ב-CML בילדים עדיין לא נקבעו, אך אימטיניב (Gleevec®) הוא הטיפול העיקרי הניתן לחולים צעירים. למעלה מ-80% מהילדים הסובלים ממחלה בשלב כרוני ומטופלים בגליבק נכנסים **להפוגה** ציטוגנטית מלאה. למרות שאין מספיק מחקרים המתמקדים בטיפול בילדים עם CML, ישנן ראיות שתרופות TKI, כמו גליבק, עשויות להאט את הצמיחה של ילדים, במיוחד אם הם מטופלים טרם הגיעם לבגרות מינית. מומלץ לבצע ניטור צמוד של גובה הילד וגדילתו במהלך הטיפול ולאחריו.

עבור ילדים שה-CML שלהם אינו מגיב היטב לגליבק, קיימות אפשרויות טיפול נוספות, כגון תרופות TKI אחרות כמו דסאטיניב (Sprycel®) או נילוטיניב (Tasigna®), ואולי אף השתלת תאי אב. במקרה של טיפול בתרופות בבליעה, חשוב לעקוב אחר הנחיות הרופא ולהמשיך ליטול את התרופה לפי ההוראות. זכירת נטילת התרופה עשויה להיות אתגר עבור ההורים והילדים.

שוחחו עם הרופא של ילדכם לגבי הטיפול המתאים ביותר עבורו. חשוב שהילד ייבדק על ידי רופא המתמחה בלוקמיה בילדים (**המטולוג/אונקולוג ילדים**).

הריון, פוריות ותרופות TKI

בעקבות העלייה במספר הנשים החולות ב-CML המעוניינות להיכנס להריון, נמשך המחקר על השפעת ההריון והטיפולים על האישה והעובר. הטיפול באישה בהריון מותאם אישית, ולכן חשוב להתייעץ עם הרופא המטפל על הנושאים הבאים:

- ◀ **הפסקת טיפול:** מדוע יש צורך להפסיק את הטיפול לפני ההריון ובמהלכו.
- ◀ **עיתוי הפסקת הטיפול:** מהו הזמן המתאים להפסקת טיפול במעכבי טירוזין קינאז (TKI).
- ◀ **הפסקת הריון:** האם יש לשקול הפסקת הריון, במיוחד אצל נשים עם CML בשלבים מתקדמים.
- ◀ **סיכון להישנות המחלה:** מהו הסיכון להישנות המחלה כאשר הטיפול מופסק.
- ◀ **השפעה על העובר:** הסיכון להשפעת תרופות כמו 'גליבק' ו-TKI אחרות על העובר (הסיכון גבוה במיוחד בטרימסטר הראשון).
- ◀ **הנקה:** נשים המטופלות ב-TKI צריכות להימנע מהנקה.
- ◀ **אפשרויות טיפול:** אי-הוודאות לגבי אפשרויות טיפול והיכולת לשמור על תגובה יציבה במהלך ההריון ולאחריו. טיפולים בטוחים בהריון כוללים **אינטרפרון ולוקופריזיס**. יש לדון גם על טיפולים נוספים (כגון מדללי דם כמו אספירין או LMWH).

נשים המעוניינות להיכנס להריון יוכלו לנסות להרות לאחר הפסקת הטיפול, בכפוף למעקב **PCR** רגיל.

גברים: לגבי גברים המולידים ילדים תוך כדי טיפול בגליבק' ותרופות מדור שני (כגון **בוסוטיניב**, דסאטיניב ונילוטיניב), לא נמצאה עליה בשכיחות המומים המולידים ואין צורך להפסיק את הטיפול לפני ההריון. מידע לגבי טיפולים אחרים כמו פונטיניב או **אסימיניב** הוא מוגבל.

הפסקת טיפול לחולי CML האם זה אפשרי? למי ומתי?

הפסקת טיפול במחלת CML נבחנת וממשיכה להיבחן במחקרים רבים. הקריטריונים להפסקת טיפול משתנים מעט בין המחקרים, אך לרוב הם כוללים את התנאים הבאים:

◀ **משך טיפול:** לפחות 4-5 שנים בטיפול במעכבי טירוזין קינאז (TKI).

◀ **משך תגובה עמוקה:** לפחות שנתיים-שלוש של הפוגה מולקולרית עמוקה (MR4).

כמחצית מהחולים שהפסיקו טיפול שמרו על הפוגה ללא טיפול נוסף. מרבית ההישגיות (כ-80%) התרחשו 6-8 חודשים לאחר הפסקת הטיפול. מעט מאוד חולים יאבדו תגובה לאחר שנה מהפסקת הטיפול. לכן, חשוב לבצע מעקב צמוד ולבצע בדיקות PCR בתדירות גבוהה במהלך השנה הראשונה לאחר הפסקת הטיפול. לאחר מכן, המעקב יתבצע בתדירות נמוכה יותר (כל 3 חודשים). אם החולה יאבד תגובה מולקולרית, יש לחדש את הטיפול במעכב טירוזין קינאז, לרוב באותה תרופה או אחרת לפי שיקול הרופא המטפל.

על פי המלצות ה-ELN 2020, יש לשקול הפסקת טיפול בהתאם לנקודות הבאות:

◀ **הפוגה מולקולרית עמוקה:** המטופל חייב להיות בהפוגה מולקולרית עמוקה של לפחות MR4, כלומר PCR נמוך מ-0.01%.

◀ **סיכון להפסד תגובה:** אחוז המטופלים המאבדים את התגובה המולקולרית לאחר הפסקת טיפול נע בין 60%-40. רובם מאבדים את התגובה ב-9 החודשים הראשונים לאחר הפסקת הטיפול, ומעט מאוד חולים מאבדים תגובה לאחר יותר משנה. עם זאת, במחקר היוור סקי נרשמו מקרים של אובדן תגובה גם לאחר 3 שנים ויותר.

◀ **גורמים לשמירה על התגובה:** מטופלים שטופלו בתרופות TKI במשך שנים רבות יותר נוטים לשמור על התגובה טוב יותר. במחקר היוור סקי, חולים שטופלו במשך קרוב לשש שנים לפני הפסקת טיפול שמרו על התגובה הרבה יותר מאלו שטופלו פחות מ-6 שנים. מחקר נוסף מציע שמשך טיפול אופטימלי לפני הפסקה הוא כ-8 שנים.

◀ **משך הפוגה מולקולרית עמוקה:** ככל שמשך הפוגה המולקולרית העמוקה ארוך יותר, כך סיכויי ההצלחה גבוהים יותר.

◀ **תגובה ליחידוש טיפול:** כמעט 100% מן המטופלים שהחזירו טיפול מגיבים היטב ומשיגים הפוגה מולקולרית עמוקה תוך מספר חודשים מחידוש הטיפול. עד היום נרשמו רק מקרי מוות בודדים

של חולי CML לאחר הפסקת טיפול, והסיבות אינן ברורות. לא נרשמו מקרים של התקדמות המחלה לשלבים מתקדמים אצל חולים שהפסיקו או חזרו לטיפול, מה שמעיד על סיכון נמוך יחסית.

◀ **מעקב צמוד:** אסור להפסיק טיפול אם המטופל אינו יכול לבצע מעקב צמוד. המעקב צריך לכלול לפחות בדיקת PCR אחת לחודש בחצי השנה הראשונה, אחת לחודשיים בחצי השנה השנייה ואחת ל-3 חודשים לאחר מכן. חשוב שבדיקות ה-PCR יהיו בסטנדרט הבינלאומי (IS). בישראל, רוב בדיקות ה-PCR עומדות בסטנדרט הבינלאומי, ויש הסכמות עם חלק מהקופות (כגון מכבי וכללית) שבמקרה של הפסקת טיפול, יתקבלו בדיקות PCR חודשיות במהלך השנה הראשונה.

◀ **תופעות לוואי:** כשליש מן המטופלים חווים תופעות לוואי לא קלות, כגון כאבי שרירים ועצמות, בעקבות הפסקת הטיפול. תופעות אלו, המכונות כאבי גמילה, יכולות להימשך מספר ימים עד מספר חודשים. מחקר אחד מצא שאין הבדל משמעותי באיכות החיים בין מטופלים שהפסיקו טיפול לבין כאלו שממשיכים בטיפול.

◀ **תרופות מהדור השני:** נושא שנוי במחלוקת הוא האם יש יתרון בהפסקת טיפול עם תרופות מהדור השני (כגון טסינגה וספריסל) לעומת תרופות מהדור הראשון (כגון גליבק). תרופות מהדור השני גורמות לתגובות עמוקות ומהירות יותר, אך תופעות הלוואי שלהן עלולות להיות מסכנות חיים. מחקרים רבים לא הוכיחו יתרון ברור של תרופות מהדור השני מבחינת אחוזי הצלחה בהפסקת טיפול, אך הן בהחלט מסייעות להשגת הפוגה מולקולרית עמוקה, שהיא תנאי חשוב להפסקת טיפול עתידית.

המלצות ELN: לפני הפסקת טיפול, יש לוודא את הקריטריונים הבאים:

◀ המטופל נמצא בשלב הכרוני של CML, ללא עדות להתקדמות המחלה גם בעבר.

◀ המטופל מגלה מוטיבציה גבוהה להפסקת הטיפול ותקשורת טובה עם הצוות הרפואי.

◀ למטופל גישה למעבדה עם בדיקות PCR איכותיות, והתוצאות זמינות במהירות.

◀ המטופל מסכים לניטור תכוף יותר לאחר הפסקת הטיפול.

קריטריונים מינימליים נוספים:

◀ המטופל נוטל כעת TKI בקו הראשון או בקו השני (במקרה של אי-סבילות בלבד).

◀ למטופל יש תעתיקים טיפוסיים של BCR-ABL1.

◀ המטופל קיבל טיפול במעכבי טירוזין קינאז במשך למעלה מ-5 שנים (או מעל 4 שנים במקרה של טיפול בקו שני).



“אני מאד רוצה להפסיק את הטיפול בתרופות ל-CML כי תופעות הלוואי מאד מטרידות אותי ופוגעות באיכות החיים שלי. אני רוצה לחזור לחיים שהיו לי לפני האבחון במחלה. מצד שני אני מאד חושש להישאר ללא הטיפול ששומר עלי מפני התקדמות המחלה. זו החלטה מאד לא פשוטה”

- ◀ המטופל נמצא בתגובה מולקולרית עמוקה (MR4) או טובה יותר במשך למעלה משנתיים.
- ◀ המטופל לא חווה כישלון טיפולי קודם.

קריטריונים מיטביים:

- ◀ המטופל קיבל טיפול במעכי טירוזין קינאז במשך למעלה מ-5 שנים.
- ◀ המטופל נמצא בתגובה מולקולרית עמוקה (DMR) במשך למעלה מ-3 שנים במקרה של MR4.
- ◀ המטופל נמצא בתגובה מולקולרית עמוקה (DMR) במשך למעלה מ-2 שנים במקרה של MR4.5 (TKI מדור שני).

ההחלטה אם להפסיק טיפול צריכה להיות משותפת לחולה ולרופא המטפל. יש לזכור, למרות מספר החולים שהפסיקו טיפול, עדיין אין הנחיות ברורות לכל נושא הפסקת הטיפול וישנם נעלמים רבים שאינם ידועים עדיין. הפסקת טיפול אינה מתאימה לכל אחד, וישנם מטופלים שמרגישים פחות בטוחים ללא טיפול. במחקרים בקנדה ואנגליה נמצא ש-40% מן המטופלים שיכלו להפסיק טיפול, סירבו לעשות זאת. עם זאת, האפשרות להפסיק טיפול בהצלחה היא אטרקטיבית להרבה מטופלים ומהווה יעד חשוב להשגת ריפוי מלא למחלה. נכון להיום, האופציה להפסיק טיפול בהצלחה רלוונטית לכ-15-20% מכלל המטופלים.

טיפולים תומכים לחולי CML

לטיפולים תומכים תפקיד חשוב בטיפול ברבים מהחולים במחלת CML. טיפולים אלו מתמקדים בשיפור איכות החיים של החולה, על ידי הקלה על תסמינים, מניעת סיבוכים וטיפול בסיבוכים הנובעים מהמחלה או מהטיפול בה.

בין הטיפולים התומכים נכללים:

- ◀ עירוי דם: לשיפור רמות הדם של החולה לפי הצורך.
 - ◀ **אנטיביוטיקה:** למניעת זיהומים או טיפול בזיהומים קיימים.
 - ◀ ניטור תופעות לוואי: טיפול בתופעות לוואי הנגרמות מהטיפול במחלה.
 - ◀ תמיכה פסיכולוגית: סיוע למטופל בהתמודדות עם ההשפעות הנפשיות של המחלה והטיפולים.
 - ◀ טיפולים משלימים: גישות נוספות לתמיכה ולטיפול.
- מרבית בתי החולים בארץ מציעים כיום שירותים של טיפולים אלטרנטיביים לחולי סרטן, כולל חולי CML. כמו כן, עמותת חולי ה-CML מספקת תמיכה ומידע נוסף למטופלים ולקרוביהם בנוגע לטיפולים תומכים ואפשרויות לשיפור איכות החיים.

אנטיביוטיקה וטיפול בזיהומים אצל מטופלים עם CML

- זיהומים חמורים הם נדירים ביותר בחולי CML. אם אתם חווים אחד מהסימנים הבאים, פנו מיד לרופא או לבית החולים לקבלת טיפול מתאים עם **אנטיביוטיקה** ותרופות נוספות:
- ◀ חום של 38°C ו/או רעד בלתי נשלט
 - ◀ שיעול או קוצר נשימה המלווה בחום
 - ◀ כאב גרון ו/או נזלת
 - ◀ השתנה מרובה או כאב צורב בעת מתן שתן
 - ◀ הרגשה כללית רעה
- תרופות אנטיביוטיות עלולות לגרום לתגובות בין-תרופתיות עם תרופות ל-CML. לכן, חשוב ליידע את הרופא הכללי על התרופות שאתם נוטלים לטיפול ב-CML כדי לשלול תגובות בין-תרופתיות אפשריות לפני קבלת מרשם ל**אנטיביוטיקה**.



“למדו להכיר את מחלתכם והפכו לשותפים פעילים בצוות הרפואי שלכם, במקום לחולים”

- ◀ פונטיניב: ניתן ליטול עם או בלי אוכל.
- ◀ בוסולפי: יש ליטול עם אוכל.
- ◀ **אסימיניב**: יש ליטול על בטן ריקה לאחר שעתיים צום, ולשמור על צום שעה נוספת. אם נוטלים את **אסימיניב** במינון של פעם ביום, מומלץ ליטול אותו בבוקר לפני הארוחה ולצום שעה נוספת.

מידע ותמיכה

אנשים מתמודדים עם אבחון CML בדרכים שונות, ואין תגובה אחת נכונה או לא נכונה. האבחון יכול לעורר מגוון תגובות רגשיות, החל מהכחשה ועד למשבר נפשי. תחושות של כעס, חוסר אונים ובלבול הן שכיחות, והפחד לחיים עצמם או לחיי יקיריהם אינו נדיר.

ההמתנה לתוצאות הבדיקות ולקבלת החלטות לגבי הטיפול יכולה לגרום ללחץ נוסף. יש אנשים שמרגישים שהמידע שברשותם אינו מספק, בעוד אחרים מוצפים במידע ומרגישים דוחקים לקבל החלטות במהירות.

חשוב שיהיה בידיכם מידע מקיף על המחלה ודרכי הטיפול, כדי שתוכלו לקבל החלטות עצמאיות לגבי סוג הטיפול המתאים לכם. שוחחו ישירות עם הרופא לגבי כל שאלה בנוגע למחלה או לטיפול בה. ייתכן שגם יעזור לכם לדבר עם אנשי מקצוע נוספים בתחום הרפואה, כמו עובדים סוציאליים או אחים/אחיות המתמחים במחלות המטולוגיות. בנוסף, רבים מוצאים תמיכה בשיחה עם חולים אחרים ובני משפחה שמבינים את הרגשות והסוגיות המתעוררות במצב כזה.

בנוסף לפגישות השגרתיות עם הרופא, פנו אליו במקרים הבאים:

- ◀ במקרה של דימום: דם בשתן, בצואה, ברוק, חניכיים מדממים או דימום ממושך מהאף, או נטייה להיחבל בקלות.
- ◀ אם מתוכנן ניתוח: ייתכן שיש צורך להתייעץ עם המטולוג כדי להבטיח שהניתוח יתנהל בצורה תקינה וללא בעיות הנובעות מהמחלה או מהטיפול בה.

טיפולים משלימים

טיפולים משלימים הם טיפולים שאינם נחשבים לסטנדרטיים מבחינה רפואית, אך אנשים רבים מוצאים בהם סיוע בהתמודדות עם המחלה ובשיקום ממנה. טיפולים אלו כוללים יוגה, פעילות גופנית, מדיטציה, תפילה, דיקור סיני, הומיאופתיה, מסאז' ומנוחה.

טיפולים משלימים צריכים לשמש כהשלמה לטיפול הרפואי המומלץ ולא כתוארים לו. אף טיפול משלים או אלטרנטיבי לא הוכח כיעיל כנגד CML באופן עצמאי. חשוב ליידע את הרופא המטפל על כל **טיפול תרופתי** משלים או אלטרנטיבי שבו אתם משתמשים, כדי למנוע בעיות אפשריות הקשורות למחלה או לטיפול בה.

תזונה

תזונה בריאה ומאוזנת חשובה כדי לסייע לגוף להתמודד עם המחלה והטיפול בה. אם יש לכם שאלות לגבי תזונתכם או אם אתם שוקלים לבצע שינויים משמעותיים בהרגלי האכילה שלכם, התייעצו עם הרופא או האחות. פגישה עם תזונאית או דיאטנית עשויה לספק ייעוץ נוסף על תכנון תזונה מאוזנת ומזינה.

אם אתם שוקלים להשתמש בצמחי מרפא או ויטמינים, חשוב להתייעץ עם הרופא המטפל קודם. חלק מהחומרים הללו עלולים להשפיע על יעילות הטיפולים שאתם מקבלים.

חולים הסובלים מ-CML צריכים להימנע מצריכת אשכוליות, כיוון שזו עלולה לגרום לתגובה עם תרופות TKI.

הנחיות לנטילת תרופות TKI:

- ◀ אימטיניב: יש ליטול לאחר הארוחה הגדולה של היום עם כוס מים גדולה.
- ◀ נילוטיניב: יש ליטול על בטן ריקה לאחר שעתיים צום, ולשמור על צום שעה נוספת לאחר הנטילה.
- ◀ דסאטיניב: ניתן ליטול עם או בלי אוכל.



“יש מגוון רחב של רגשות, כעס ותסכול שאדם שמאובחן עם סרטן חש. הכי חשוב להבין שכל תחושה או תגובה הם נורמליים לחלוטין”

אם קשה לזכור את כל מה שהרופא אומר, כדאי להביא בן משפחה או חבר לרשום את התשובות לשאלותיכם, לעודד אתכם לשאול שאלות נוספות ולספק תמיכה כללית. כדאי גם להכין רשימת שאלות לפני הפגישה עם הרופא.

הרופא המטולוג יקדיש זמן לשוחח אתכם ועם בני משפחתכם על הטיפול שהוא רואה כמתאים ביותר עבורכם. אל תהססו לשאול שאלות בכל שלב, וודאו שיש בידיכם את המידע הדרוש לקבלת החלטות מושכלות. זכרו, תמיד ניתן לבקש חוות דעת נוספת אם יש בכך צורך, והמידע עשוי לעזור להפיג חששות מהבלתי נודע.

אם אתם זקוקים לתמיכה פסיכולוגית נוספת מעבר למה שאתם מקבלים מהרופא שלכם ומשפחתכם, יידעו את הרופא כדי שיוכל להפנות אתכם למומחה בתחום. ניתן גם לפנות לעמותת חולי CML, המציעה סיוע בתחום זה.

אבחון CML עשוי להשפיע על המשפחה מבחינה חברתית וכלכלית. שגרות היום-יום של המשפחה עלולות להשתבש, ובני משפחה עשויים למצוא את עצמם מבצעים משימות חדשות כמו בישול, ניקיון הבית או טיפול בילדים. עם זאת, רוב החולים ב-CML חוזרים לתפקוד רגיל לאחר תקופת הסתגלות. רבים יכולים להמשיך לעבוד במשרה מלאה או לטפל במשפחתם, ואלה שיצאו לגמלאות ממשיכים להנות מהפעילויות הקודמות שלהם.

עמותת חולי CML בישראל, שהוקמה בשנת 2001, מקיימת מגוון רחב של פעילויות עבור חולי CML בארץ. מומלץ ליצור קשר עם קבוצת התמיכה של העמותה, שכן התמיכה בקשרים עם חולים אחרים מסייעת בהתמודדות עם האבחון, המחלה, הטיפולים ותופעות הלוואי.

העמותה מארגנת מפגשים חודשיים עם מומחים בתחום ועם מטפלים אלטרנטיביים המסייעים בהתמודדות עם תופעות הלוואי של הטיפולים. כמו כן, היא מקיימת כנס שנתי של שלושה ימים, אירועים ערביים עם מרצים ואומנים, ופעילויות חברתיות רבות. בעמותה חברים מעל ל-600 חברים מכל רחבי הארץ ובכל גיל, מילדים ועד גמלאים. העמותה הפכה למשפחה שנייה חמה ותומכת, ומקבלת את המאובחנים החדשים בחום בכל שנה.

נציגי העמותה משתתפים בכנסים רפואיים חשובים בעולם ומביאים לחברים את המידע המעודכן ביותר על הטיפולים החדשניים. העמותה גם פועלת לסנגור לטובת החולים בארץ, ומסייעת להבטיח שכל חולה יקבל את הטיפול והבדיקות הדרושים לו.

חברות בעמותה היא חלק מהטיפול

למידע נוסף, ניתן לבקר באתר העמותה בכתובת: www.cml.org.il
ליצירת קשר עם גיורא, מנהל העמותה, אפשר להתקשר ל-050-7516690
או לשלוח מייל לכתובת: gioras@partner.net.il

מילון מונחים

אונקולוג

רופא המטפל בחולי סרטן עם גידולים מוצקים.

אימונוגלובולינים

אותם דברים כמו נוגדנים. חלבונים בגוף הנלחמים בזיהום.

אימונותרפיה

טיפולים הממריצים את המערכת החיסונית של הגוף.

אינטרפרון

משפחה של פרוטאין טבעי שמיוצר על ידי מערכת החיסון של הגוף ובעל תפקיד חשוב במלחמה בזיהומים ומחלות. אינטרפרון יכול גם להיות מיוצר במעבדה ונמצא יעיל בטיפול במספר מחלות סרטן של הדם ומיח העצם. ישנם מספר סוגי אינטרפרון, והסוג הקל יותר מבחינת שימוש ותופעות לוואי נקרא אינטרפרון פג. אינטרפרון אינו מאושר לשימוש בארץ ב-CML.

אנטיביוטיקה

תרופות המשמשות לטיפול בזיהומים הנגרמים מחיידקים או פטריות. פנצילין הוא אחד מסוגי האנטיביוטיקה.

אנמיה

מצב שבו לאדם יש פחות תאי דם אדומים, פחות המוגלובין, או נפח כדוריות דם נמוך יותר מן הנורמה.

אסימיניב

טיפול חדש ל-CML שמואשר בעולם ובארץ כקו שלישי בחולי CML שטופלו בשתי תרופות TKI אחרות ופיתחו עמידות או אי סבילות. התרופה נמצאת בניסויים קליניים לחולי CML בקו ראשון. התרופה היא מעכב טירוזין קינאז מסוג STAMP ומתחברת בנקודה שונה מזו שבה מתחברות כל 5 תרופות ה-TKI הקיימות. התרופה מראה בניסויים הקליניים יעילות הן כטיפול בודד והן בשילוב עם TKI אחר. פרופיל הבטיחות של התרופה סביר ממה שמדווח בניסויים הקליניים.

אקו לב

סריקת אולטראסאונד מיוחדת של הלב.

בדיקה ציטוגנטית

השיטה לבדיקת המבנה הגנטי של התאים או במילים אחרות, הצורה ומספר הכרומוזומים בתא. בדיקה ציטוגנטית מתבצעת על תאים שנלקחו ממיח העצם במטרה לגלות שינויים כרומוזומליים הקשורים למחלה, כמו למשל כרומוזום פילדלפיה.

בוסוטיניב

תרופה מסוג מעכב טירוזין קינאז. תרופה זו מאושרת לשימוש על ידי מנהל המזון והתרופות האמריקאי (FDA) לטיפול במבוגרים החולים ב-CML בשלב הכרוני, המואץ או בשלב הבלאסטי, אשר פיתחו התנגדות או אי-סבילות לטיפול קודם. תרופה זו הוכללה בסל הבריאות עבור חולים שפיתחו עמידות או אי סבילות לטיפול קודמים.

ביופסיית מח עצם

הליך שנועד להוציא ולבדוק תאי מח עצם על מנת לבחון אם הם נורמליים. כמות מזערית של עצם עם תאי מח עצם נלקחת מן הגוף והתאים נבחנים תחת מיקרוסקופ.

בלוטות הלימפה

נמצאות בכל הגוף, לדוגמה בצוואר או מתחת לשחי. מכילות תאי דם לבנים שונים, בעיקר לימפוציטים. הבלוטות נפוחות בדרך כלל כתגובה לזיהום, ובאופן נדיר עשויות להיות נפוחות בחולי CML.

גורמי צמיחה וציטוקינים

חלבונים המופרשים מתאים שונים ונועדו להשפיע על פעולות רבות ומגוונות בתאים אחרים. גורמי הגדילה נועדו לעודד שגשוג והבשלה של תאים ספציפיים.

גנים

מולקולות של חומצת גרעין שנושאות את כל המידע הגנטי והתורשתי הדרוש לבניית החלבונים בתא. כל מולקולת DNA מורכבת מארבע תת-יחידות של בסיסים חנקניים, מעין ארבע אבני בניין יסודיות, החוזרות על עצמן לאורך בצירופים שונים הנקראים גנים וקובעים את התכונות התורשתיות של כל אדם.

דסאטיניב- ספריסל

תרופה מדור שני מסוג מעכב טירוזין קינאז שמאפשרת לטיפול בחולי CML שאובחנו לראשונה בכל השלבים (כרוני ובלאסטי) וגם בחולים בקו שני ושלישי שפיתחו עמידות או אי סבילות לטיפול קודם. התרופה פוטנטית יותר מאימטיניב. לאחרונה נכנסה לשימוש בישראל דסטיניב גנרי של חברות טבע ותרו.

המוגלובין

החלק בתאי הדם האדומים הנושא חמצן לכל רקמות הגוף.

המטולוג

רופא המתמחה באבחון וטיפול במחלות של תאי דם.

המטוקריט

אחוז תאי הדם האדומים מנפח הדם הכללי.

המערכת החיסונית

המערכת המגנה על הגוף מפני חומרים ותאים זרים ורקמות זרות בכך שהיא מגנה עליו מפני זיהומים.

הפוגה

מצב שבו אין סימן למחלה ו/או פרק זמן שבו המחלה אינה גורמת לבעיות בריאותיות. גם כשהחולה מגיע להפוגה מולקולרית מלאה אי אפשר עדיין להגדירו כמי שנרפא, כי עדיין ישנם בגוף תאים לוקמיים שאינם מתגלים בגלל סף הרגישות של המכשיר הבודק.

השתלת מח עצם אלוגנאית

השתלת תאי אב לחולה מאדם אחר שנקרא התורם. התורם יכול להיות אח או אחות של המושתל אבל גם אדם זר שהסכים לתרום תאי אב.

השתלת מח עצם עצמית

סוג של השתלת תאי אב שנאספו ממיח העצם של החולה עצמו בדרך כלל בשלב מוקדם של גילוי המחלה. תאים אלו מוקפאים למקרה ויהיה בהם צורך עתידי להציל את תפקוד מיח העצם של החולה.

טחול

איבר בגוף בצד השמאלי של הבטן העליונה שמשמש כמאגר של תאי דם. בדרך כלל הטחול לא יהיה נימוש באבחון CML במצב רגיל, אבל בחולי CML הוא יכול להיות מוגדל עקב תחולה מוגברת של תאי דם ואז אפשר למשש אותו גם בבדיקה ידנית.

טסיות דם (טרומבוציטים)

סוג של תאי דם המסייע למנוע דימום. הטסיות גורמות לקרישה ועצירת הדימומים בכלי הדם באתר הפצע. טסיות דם (טרומבוציטים) תאים שנמצאים בדם ותפקידם לעזור בקרישת הדם.

כימותרפיה במינון גבוה

שימוש במינון גבוה של תרופה כימית במטרה להרוג תאי סרטן עמידים שלא הושמדו בטיפול במינון סטנדרטי.

כימותרפיה או טיפול תרופתי

שימוש בחומרים כימיים לטיפול בסוגי סרטן אחרים וב-CML.

כימותרפיה משולבת או טיפול רפואי משולב

שימוש בשתי תרופות או יותר באותו פרק זמן לטיפול בחולה CML ובמחלות אחרות.

כרומוזמים

כל אחד מ-23 זוגות של המבנים הבסיסיים הנמצאים בתאים האנושיים. כרומוזמים מורכבים מגנים. גנים נותנים הוראות האומרות לתא מה עליו לעשות. מספר הכרומוזמים או צורתם עלולים להשתנות בתאי דם סרטניים.

כרומוזום פילדלפיה

הכרומוזום הפגום שנמצא כמעט אצל כל חולי ה-CML וגורם למחלה, ונגרם מתאונה גנטית כשחלק מכרומוזום 9 נחתך ומתחבר לחלק מכרומוזום 22 בהליך שנקרא שחלוף או טרנסלוקציה.

לאבחן

לזהות מחלה מן הסימנים והתסמינים שאדם מציג ומתוצאות הבדיקות שלו. הרופא מאבחן מחלה בחולה.

לוקופרזיס

תהליך שבו תאי דם לבנים עודפים מוצאים ממחזור הדם באמצעות מכשיר. אצל חלק מחולי CML, ספירות תאי הדם הלבנים גבוהות מאוד בעת האבחון. מצב זה יכול לגרום לצמצום זרם הדם המגיע למוח, לריאות וללב. טיפול בלוקופרזיס מסייע להוריד את רמת התאים הלבנים ומפחית את הסיכון לבעיות אלו.

לוקמיה כרונית

סרטן של מח העצם שמתפתח בצורה איטית והדרגתית, בייחוד בשלבים הראשונים של המחלה. הלוקמיה נקראת כרונית גם בגלל שתאי הדם הסרטניים הם בוגרים יותר מתאי לוקמיות חריפות. ברוב המקרים לוקמיה כרונית מאובחנת באקראי בבדיקת דם שגרתית.

לוקמיה חריפה-אקוטית (Acute Leukemia)

לוקמיה חריפה של סרטן מח העצם, עם גדילה בלתי מבוקרת של תאי דם צעירים (בלאסטיים) במח העצם, שעוברים משם לדם ההיקפי. לעיתים נדירות עובר לשלב הבלאסטי (CML Chronic Myeloid Leukemia).

לוקמיה מילואידית חריפה (AML - Acute Myeloid Leukemia)

התפתחות של לוקמיה חריפה בשורת התאים המילואידיים במח העצם, בדרך כלל תאי דם לבנים. לוקמיה זו נפוצה יותר אצל מבוגרים מאשר אצל ילדים.

לימפוציט

סוג של תא דם לבן המהווה חלק ממערכת החיסון ונלחם בזיהומים. ישנם שני סוגים של לימפוציטים: תאי T ותאי B.

מח עצם

החומר הספוגי הנמצא במרכז העצם, שבו מיוצרים תאי הדם.

מעכב טירוזין קינאז (TKI - Tyrosine Kinase Inhibitor)

תרופה החוסמת צמיחת תאים הנגרמת על ידי חלבון מסוג טירוזין קינאז שאינו תקין. דוגמאות: טסיגנה, אימטיניב, דסטיניב, פונטיניב, בוסטיניב ואסימיניב.

משבר בלאסטי (Blastic Phase)

שלב מתקדם של המחלה שבו יש מעל ל-20% תאים בלאסטיים במח העצם ובדם. הטיפולים הרגילים למחלה פחות יעילים בשלב זה, ובין הטיפולים שישקלו יהיו טיפולים כימותרפיים במטרה להחזיר את החולה לשלב הכרוני ולשקול אפשרות של השתלת מח עצם אם היא רלבנטית למטופל. מעבר לשלב הבלאסטי נדיר מאד בחולים מטופלים היטב.

נוגדנים

חלבונים המיוצרים על ידי תאי פלסמה בדם. נוגדנים מסייעים להילחם בזיהומים בגוף.

נויטרופניה

ירידה במספר התאים הנויטרופילים, שהם סוג חשוב של תאים לבנים. נויטרופניה משמעותית כרוכה בסיכון מוגבר לחלות בזיהומים.

נילוטיניב - טסיגנה

תרופה מסוג מעכב טירוזין קינאז (TKI) שאושרה על ידי ה-FDA לשימוש במבוגרים שאובחנו לראשונה בשלב הכרוני או המואץ עם CML, ובמבוגרים בשלב הכרוני ובשלב המואץ שאובחנו עם CML ופיתחו עמידות או אי-סבילות לטיפול קודם ב'גליבק'.

ניסויים קליניים

מחקרים זהירים הנערכים על ידי רופאים על מנת לבדוק תרופות או טיפולים חדשים. מטרת ניסויים קליניים במחלות גידוליות של תאי הדם היא לשפר את הטיפול ואת איכות החיים של החולים ולמצוא רפואה למחלות עמידות.

פונטיניב - איקלוסיג

תרופה מסוג מעכב טירוזין קינאז (TKI) שאושרה על ידי ה-FDA לשימוש במבוגרים החולים ב-CML עם מוטציה מסוג T3151, השלב הכרוני, השלב המואץ או השלב הבלאסטי, ובמבוגרים שנכשלו בשניים או יותר סוגים של TKI.

פתולוג

רופא המזהה מחלות על ידי בדיקת רקמות תחת מיקרוסקופ.

קריוטיפ

"מפה" של הכרומוזומים בתא. בבני אדם ישנם 46 כרומוזומים, 22 זוגות וזוג אחד של כרומוזומי מין (XX לנקבות ו-XY לזכרים).

שאיבת מח עצם

תהליך שנועד להוציא ולבדוק תאי מח עצם על מנת לבחון אם הם נורמליים. דגימה נוזלית המכילה תאים נלקחת מלשד העצמות ונבחנת תחת מיקרוסקופ.

שלב מואץ

שלב של לוקמיה מילואידית כרונית שבו המחלה מתקדמת. בשלב המואץ, הטחול עלול להיות מוגדל, מספר טסיות הדם עלול להיות גבוה או נמוך מהנורמה, ומספר תאי הדם הצעירים הנקראים תאים בלאסטיים במח העצם ובדם עשוי להיות גבוה. הודות לטיפולים היעילים שיש היום ל-CML, מעבר מהשלב הכרוני לשלב המואץ קורה רק במקרים מועטים מאד.

תא גזע

סוג תא הנמצא במח העצם ומייצר תאי דם אדומים, תאי דם לבנים וטסיות.

תאי בלאסט

תאי מח עצם צעירים מהם מתפתחים כל תאי הדם הבשלים. בין 1 ל-5% מתאי מח העצם הנורמליים הם תאים בלאסטיים.

תאי דם אדומים

תא הדם הנושא את החמצן לכל חלקי הגוף. בבני אדם בריאים, תאי דם אדומים מהווים כמעט מחצית מן הדם.

תגובה חיסונית

תגובת הגוף לחומר זר כגון מיקרואורגניזמים גרמי זיהום, חיסון או תאים המשמשים בהשתלת תאים.

תא לבן

סוג של תא דם המסייע לגוף להילחם בזיהומים.

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

דף הפייסבוק של הקבוצה הסגורה של עמותת חולי CML
www.facebook.com/groups/168455433196614

עמותת חלי"ל האור
www.halil.org.il

האגודה לזכויות החולה
www.patients-rights.org

כל זכות
www.kolzchut.org.il

עמותת הגג לכל עמותות ה-CML בעולם
www.cmladvocates.net

Leukemia And Lymphoma Society USA
www.lls.org

Leukemia Foundation Australia
www.leukaemia.org.au

Leukemia Care UK
www.leukaemiacare.org.uk

CML נשנית

מחלת CML שהגיבה לטיפול בתחילה, אך לאחר מכן חזרה.

CML עמידה (Refractory CML)

מחלת CML שלא הגיבה לטיפול הראשוני. מחלה עמידה יכולה להיות מחלה ההולכת ומחריפה או מחלה הנשארת ללא שינוי (מחלה יציבה).

FDA

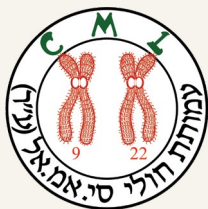
ראשי התיבות של Food and Drug Administration (מנהל המזון והתרופות האמריקני). חלק מתפקיד ה-FDA הוא להבטיח ביטחון ובטיחות של תרופות, מכשירים רפואיים ומוצרי מזון בארה"ב.

FISH

ראשי התיבות של Fluorescence In Situ Hybridization (היברידיזציה פלואורסצנטית באחוז המקומי). בדיקה שנועדה למדוד את נוכחותם של כרומוזומים או גנים ספציפיים בתאים. תוצאות הבדיקה יכולות לשמש לתכנון הטיפול ולמדידת תוצאות הטיפול.

PCR

ראשי התיבות של Polymerase Chain Reaction (תגובת שרשרת פולימארז). בדיקת מעבדה גישה המסוגלת למדוד נוכחות של אותות המעידים על תאים סרטניים בדם או במח העצם. בדיקת PCR משמשת לזיהוי תאים סרטניים שנותרו שאי אפשר לזהותם באמצעות בדיקות אחרות.



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

