

לויקמיה לימפוציטית כרונית - טיפול בחולים שלא טופלו בעבר (First-Line Therapy)

ד"ר ריבה פיינמן, מנהלת השירות להמטולוגיה אמבולטורית, המרכז הרפואי רמב"ם



לויקמיה לימפוציטית כרונית (CLL) היא הליקמיה השכיחה ביותר במבוגרים בעולם המערבי - 4.7 מקרים חדשים לכל 100,000 אוכלוסיה בעולם המערבי. ההיארעות בארץ דומה. חולים בה אנשים מבוגרים, גיל חציון באבחנה 70-72⁽¹⁾ ויותר גברים מנשים (בערך 2:1). מדובר במחלה כרונית שלא ניתנת לריפוי ומאפיינת בריבוי B לימפוציטים שנראים תקינים מורפולוגית ומאופיינים בביטוי מרקרים של תאי B: CD19, CD20 יחד עם CD5, CD23 שלא מבוטאים על פני תאי B לא ממאירים, ובהצטברותם בדם, ברקמות הלימפיות ובמוח העצם. לימפומה של תאים קטנים (SLL) היא ביטוי פחות שכיח של אותה המחלה, בה הלימפוציטים הלא תקינים מצטברים בעיקר בבלוטות לימפה ובטחול ופחות בדם ובמוח העצם. התייצגות ומהלך מחלת CLL משתנה מאוד בין החולים. האבחנה מתבססת על הימצאות ריבוי לימפוציטים בדם - מעל 5,000, בבדיקת אפיון תאים נמצא ביטוי מרקרים אופייני CD19, CD20, CD23, CD5. לעתים קרובות האבחנה נעשית לאחר גילוי מקרי של ריבוי לימפוציטים בדם בבדיקת דם רוטינית. חלק מהחולים לא יסבלו מהתקדמות מחלתם ולא יודקו לטיפול במחלה לכל אורך חייהם, אך מחלתם של רוב החולים ב-CLL תתקדם והם יודקו לטיפולים בשל מחלה פעילה במהלך חייהם. ביטוי מחלה פעילה יכולים להיות כלליים: חולשה, חום, הזעות לילה וירידה במשקל, כאשר סימני התקדמות המחלה יכולים להיות: עלייה בלימפוציטוזיס, אנמיה, טרומבוציטופניה, הגדלה של בלוטות לימפה וטחול, זיהומים חוזרים. עם הופעת סימני מחלה פעילה ומתקדמת מומלץ להתחיל טיפול ספציפי ל-CLL. תאי CLL מתרבים ומשגשגים בעיקר בבלוטות הלימפה, הטחול ומוח העצם, שם הם מקבלים הונה ותמיכה מהסביבה. שפעול הרצפטור של תאי B (B CELL RECEPTOR - BCR) חשוב מאוד

להישרדות תאי CLL.

ידועים כיום מספר גורמים פרוגנוסטיים שיכולים לעזור לנבא את מהלך הצפוי של המחלה, תגובה לטיפולים צפויים כשיינתנו ותוחלת חיים צפויה. הגורמים הקליניים הם: גיל, שלב המחלה בעת האבחנה, נוכחות סימפטומים סיסטמיים, $\beta 2$ microglobulin מעל לנורמה. גורמי הסיכון המעבדתיים: שינויים כרומוזומליים שיכולים להכביל בין חולים עם מחלה איטית ולא מקצרת חיים לבין אלה עם מחלה אגרסיבית שלא מגיבה לטיפולים כימותרפיים. מצב המוטציות באזור הווריאבילי של הגנים של השרשראות הכבדות של אימונוגלובולינים (יש שני סוגי חולים - אלה שתאי מחלתם הם תאים בשלים יותר שעברו את תהליך המוטציות של הגנים של אימונוגלובולינים - MUTATED CLL וכאלה שמחלתם נגרמת על ידי תאי CLL פחות בשלים, שעדיין לא עברו את תהליך המוטציות - UNMUTATED CLL)⁽²⁾. חולים עם MUTATED CLL הם חולים שמחלתם מתאפיינת במהלך פחות אגרסיבי, זמן ארוך יותר עד לצורך בטיפול ותגובה טובה יותר לטיפול כימואימונתרפי, זאת לעומת חולים עם UNMUTATED CLL: מחלתם פרוליפטיבית יותר, מהלכה מהיר יותר, התגובות לטיפול כימואימונתרפי פחות טובות ותוחלת חייהם קצרה יותר. לאחרונה פותחה שיטת ניקוד בינלאומית לפרוגנוסטיקה של CLL (INTERNATIONAL PROGNOSTIC INDEX - IPI CLL -) ; טבלה 1+2. לחולים עם גורמי סיכון גבוה - ציטוגנטיים או מולקולריים, הזמן עד לצורך בטיפול לרוב קצר, תגובה פחות טובה לטיפולים מבוססי כימוותרפיה ותוחלת חיים קצרה יותר, לעומת חולים ללא גורמים אלה. בחמש השנים האחרונות נוספו לאפשרויות הטיפוליות במחלת CLL תרופות ביולוגיות

המתאפיינות ביעילות מרשימה גם בחולים עם מחלה בסיכון גבוה או גבוה מאוד. לפני הופעת התרופות החדשות התבסס הטיפול כאמור על משלב כימותרפי עם נוגדן מונוקלונלי אנטי-CD20. חולים צעירים ללא מחלות רקע ותפקוד קלייני תקין קיבלו משלב של פלודרבין, ציקלופוסמיד עם ריטוקסימאב (FCR) או בנדרמוסטין עם ריטוקסימאב (BR) שניתנו כל חודש במשך חצי שנה - שישה מחזורים. היות שרוב חולי CLL הם מעל גיל 70 ולרוב עם מחלות רקע, הם לא מועמדים לטיפולים אגרסיביים אלה ולא ייהנו מיתרונותיהם - השגת הפוגות משמעותיות וממושכות אצל חלק ניכר מהחולים. עבור חולים מבוגרים פותח משלב של כלורמבוציל עם נוגדן אנטי CD20 חדש - אובינוטוזומאב, הניתן לשישה מחזורי טיפול עם אחוזי תגובה טובים מאוד. בקרב החולים הצעירים שקיבלו כימו-אימונתרפיה אינטנסיבית - FCR, יש אוכלוסיה שמחלתם נשנתה בתוך זמן קצר יחסית - שנים ספורות, ויש אוכלוסיה הממשיכה במקעב בהפוגה מלאה מעל עשר שנים (לפי מחקר CLL-8 של הקבוצה הגרמנית) - ייתכן שחלקם למעשה נרפאו ממחלתם. כשבחנו מי הם החולים הנשארים בהפוגות ממושכות לאחר כימואימונתרפיה נתגלה שאלה הם החולים בעלי מאפיינים מולקולריים טובים - MUTATED CLL, זאת לעומת החולים עם מחלה UNMUTATED שסבלו מהישנויות מוקדמות יותר ונזקקו לטיפולים נוספים. ההבדל הביולוגי בין שני סוגי CLL - ה-UNMUTATED לבין ה-MUTATED הוא שתאי המחלה של הקבוצה הראשונה הרבה פחות פרוליפטיביים לעומת הקבוצה השנייה. זה מסביר את קצב ההתקדמות המהיר יותר של הקבוצה השנייה. מנגנון פעולת התרופות הביולוגיות כנגד מחלת CLL מבוסס על הבנה טובה ומעמיקה של מנגנוני פרוליפריציה והישרדות של תאי B תקינים וממאירים. גירוי B CELL RECEPTOR הוא כאמור גורם חיוני ביותר לשגשוג והישרדות תאי CLL. גירוי זה

טבלה 1.

מאפיין	גורם סיכון	ניקוד	HR	95%CI	p
מצב TP53	חסר או מוטנטי	4	4.2	3.2–5.5	0.001>
מצב מוטציות	Unmutated	2	2.6	2.1–3.2	0.001>
B2mcg	3.5<	2	2.0	1.6–2.4	0.001>
גיל	65<	1	1.7	1.4–2.1	0.001>
שלב קליני	RAI IV OR BINET B–C	1	1.6	1.3–1.9	0.001>

טבלה 2. נתוני שרידות לפי קבוצות סיכון CLL-IPI:

קבוצת סיכון	% שרידות 5 שנים	ניקוד	השוואה	HR	95%CI	P
נמוך	93.2	0-1	---	---	---	---
בינוני	79.3	2-3	0-1-7	3.5	2.5-4.8	0.001>
גבוה	63.3	4-6	2-3-7	1.9	1.5-2.3	0.001>
גבוה מאד	23.3	7-10	4-6-7	3.6	3.6-4.8	0.001>

PFS by IGHV mutational status

יעניק לחולי CLL סיכויי ריפוי ממחלתם עם איכות חיים הרבה יותר טובה ואף טיפול קצוב בזמן תוך מעקב אחרי מחלה מינימלית (MRD).

ספרות

- Kanti R. Rai and Preetesh Jain. Hronic Lymphocytic Leukemia – Then and Now. Am. J. Hematol, 2016
- J. Brown, M. Halleck and J. Pagel; Chemoimmunotherapy Vs Targeted Treatment in CLL: When, How long, How Much and in Which Combination? ASCO Educational Book, 2016
- J. Burger and S. O'Brien; Evolution of CLL Treatment – from Chemoimmunotherapy regimens to Targeted and Individualized Therapy. Nature Reviews/Clinical Oncology, 2018
- P. Barr et al; Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-line ibrutinib treatment in older patients with CLL: extended phase 3 results from RESONATE-2. Hematology, 2018
- Ibrutinib for a first line treatment of older patients with CLL/SLL: a 4 years' experience from the RESONATE-2 study, Burger JA et al. EHA 2018
- A. Guo et al, Heightened BTK-Dependent cell proliferation in unmutated CLL confers increased sensitivity to ibrutinib. Oncotarget, 2015
- T. Robac et al; Single-agent ibrutinib vs chemoimmunotherapy regimens for treatment-naïve patients with CLL: a cross-trial comparison of phase 3 studies. Am. J Hematol, 2018, Aug 20
- S. Van Sanden et al; Comparative Efficacy of Ibrutinib vs Obinutuzumab+ Chlorambucil in First-Line Treatment of CLL: A Matching-Adjusted Indirect Comparison. Adv. Ther, 2017

חמש שנים 79% מהחולים נשארים עם התרופה, תופעות הלוואי העיקריות לטווח קצר הן נייטרופניה, תרומבוציטופניה, לרוב דרגה לא גבוהה, שלשולים שלרוב לא מחייבים הפסקת טיפול, נטייה לדמם בשל השפעה על תפקוד ססיות, רצוי לא לשלב עם נוגדי קרישה, אך שיעורי דימומים מסכני חיים הם נמוכים. לטווח ארוך התופעות שנצפו הן בעיקר יתר לחץ דם, הפרעות קצב על חדריות. רוב התופעות ניתנות לטיפול ללא צורך בהפסקת התרופה.

לסיכום, הגישה הטיפולית למחלת CLL הולכת ומשתנה בתקופה אחרונה, כמו גם משמעות הגורמים הפרוגנוסטיים המוכרים. אנו מתקרמים אל רפואה מותאמת אישית – לפי תכונות החולים – גיל, מחלות רקע ותכונות ביולוגיות של מחלתם.

חולים צעירים ללא מחלות רקע עם MUTATED CLL ייהנו מהפוגות ממושכות ואולי אף ריפוי עם טיפול המשלב כימותרפיה עם נוגדן אנטי CD20, חולים קשישים או אלה עם גורמים פרוגנוסטיים גרועים, שבעבר היו מקבלים כימואימונותרפיה, למרות שיעילותה בחולים אלה פחותה ותופעות הלוואי שלה, יקבלו טיפול ממוקד, כגון איברוטיניב או תרופות חדשות אחרות.

ייתכן שבעתיד שילוב בין כל אמצעי הטיפול

מוביל לשרשרת תגובות באמצעות אנזימים שונים הגורמות לביטוי גנים מעודדים שגשוג ומעכבים מוות תאי מתוכנן (האפופטוזיס) של התאים הללו. אחד האנזימים החשובים בשרשרת התגובות הזאת נקרא מולד של אנזים מתפקד זה גורם למחלה מולדת של חוסר של לימפוציטים B, חוסר אימונוגלובולינים, ללא התערבות ילדים חולים מתים מוקדם מאוד מזהומים קשים.

בהתבסס על היריע הזה התגלה שעיקוב של אנזים ה-BTK פוגע ביכולת שגשוג של תאי B בחולי CLL, ניתוקם ממקום מושבם בבלוטות לימפה, טחול ומוח עצם, יציאתם לרם הפריפרי ובסופו של דבר למותם⁽³⁾.

המעכב הראשון בקבוצה הינו ה-ibrutinib, מעכב בלתי הפיך של BTK הנמצא זה מספר שנים בשימוש קליני בחולי CLL ו-MANTLE CELL LYMPHOMA. במעקב אחרי חולי CLL מטופלים עם ibrutinib נמצא כי שיעורי התגובה לטיפול זה, עומק התגובה, שיעורי הישרדות ללא הישנות ואף הישרדות כללית הם גבוהים ביותר גם בחולים עם סימנים פרוגנוסטיים – גנטיים ומולקולריים גרועים – מוטציות בגן TP53, חוסר בזרוע קצרה של כרומוזום 17 (17P-), חוסר בזרוע ארוכה של כרומוזום 11 (11q-) UNMUTATED CLL⁽⁴⁾.

יתרה מזאת, תגובת החולים עם UNMUTATED CLL ל-ibrutinib הינה כשיעור גבוה יותר מהחולים עם MUTATED CLL. גם בעבודות מעבדתיות חשיפת תאי UNMUTATED CLL לאיברוטיניב גורמת לעיכוב פרוליפריציה משמעותית טוב יותר לעומת תאי MUTATED CLL. ההשפעה כאן היא בעיקר על עיכוב השגשוג ופחות על יכולת האפופטוזיס של התאים הממאירים⁽⁶⁾.

מחקרים סטטיסטיים שהשוו בין מחקרים של טיפולי קו ראשון ב-CLL – כימואימונותרפיה לעומת איברוטיניב כתרופה יחידה מראים שהסבירות שאיברוטיניב יתן תוצאות יותר טובות לעומת כימואימונותרפיה מבחינת הישרדות ללא התקרמות (PFS) גבוהה, ההבדלים הבולטים ביותר הם בקרב חולים עם גורמי סיכון – מבוגרים עם מחלות רקע, ציטוגנטיקה גרועה, UNMUTATED CLL⁽⁷⁾. בהשוואה בין איברוטיניב ל-CHLORAMBUCIL, OBINUTUZUMAB, האיברוטיניב מוריד סיכון להתקרמות מחלה או מוות ב-98% ו-92% בהתאמה⁽⁸⁾. איברוטיניב היא תרופה הנספגת במערכת עיכול וניתנת דרך הפה, פרופיל תופעות הלוואי שלה עדיף על טיפול כימוותרפי, שיעור החולים המפסיקים את הטיפול בשל תופעות לוואי אינו גבוה – לאורך