



# מחלת ה-CLL, אפשר לחיות איתה

הגיל ממוצע של החולים בה הוא 72, היא שכיחה יותר בזכרים, באוכלוסייה לבנה, וביהודים אשכנזים. מחלת ה-CLL יציבה תקופה ארוכה עם השפעה מעטה על אורח חיי החולים בה | פרופ' יאיר הרישנו, מנהל היחידה ל-CLL ומנהל המרפאה ההמטולוגית, המרכז הרפואי איכילוב, תל-אביב

טיפול נדרש במצבים הבאים: כשהמטופל תסמיני, כשקצב ההכפלה של מספר התאים הלבנים מהיר, בעת הגדלה ניכרת או מהירה של בלוטות לימפה ו/או טחול, ובזמן התפתחות של אנמיה או טרומבוציטופניה. לפני החלטה על סוג הטיפול, משלימים אפיון ציטוגנטי ומול-קולרי של תאי המחלה, כולל בדיקות שנועדו לשלול שינוי בגן ה-P53 (בדיקת FISH לאיתור del17p וריצוף לאיתור מוטציות בגן ל-P53). כיום, הטיפולים מבוססים על כימותרפיה בשי-לוב נוגדן כנגד המחלה (כימואימונתרפיה), או טיפולים מכווני מטרה ("ביולוגיים"), המעכ-בים מולקולות ספציפיות בתאי המחלה. לרוב, הטיפולים משיגים הפוגה שנמשכת מספר שנים. כיום הטיפול אינו מרפא, וגם לאחר טי-פול מוצלח - המחלה צפויה לחזור בעתיד. סוג הטיפול נקבע על פי גיל החולה, מצב תפקודי, ומחלות רקע. חולים שבתאי ה-CLL שלהם קיימים שינויים גנטיים של del17p או מוטציה בגן ל-P53, בדרך כלל לא מגיבים לטיפול כי-מותרפי ולכן יטופלו עם תרופות "ביולוגיות", כגון איברוטיניב. בחולים צעירים (לרוב מתחת לגיל 65 או 70), ללא הפרעות בגן ל-P53, הטי-פול עדיין מבוסס על מישלבים כימותרפיים עם נוגדן הקרוי מבטרה (המישלבים השכיחים מכונים FCR או BR). בחולים מבוגרים (מעל 70) הטיפול השכיח הוא מישלב כימותרפי של כדורי לויקרן עם נוגדן המכונה גזיבה. במקרים שהמחלה חוזרת ונדרש טיפול נוסף, מטפלים עם תרופות "ביולוגיות" כגון איברוטיניב או ונטוקלקס. לאחרונה פורסמו עבודות שהראו שטיפול בקו ראשון עם איברוטיניב יעיל יותר ממישלבים כימואימונתרפיים, כולל FCR, BR ולויקרן+גזיבה. אולם, איברוטיניב עדיין אינו כלול בסל התרופות בארץ כקו ראשון בחולים ללא שינויים בגן P53. ניתן לשער שבעתיד הת-רופה תיכלל בסל התרופות גם בהתוויה זו.

## קליניקה ומחקר

היחידה ל-CLL במרכז הרפואי איכילוב ת"א היא יחידה גדולה ופעילה מאוד, אשר צברה ני-סיון רב בטיפול בחולי CLL. היחידה משלבת אב-חון, מעקב, טיפול, ומחקר איכותי. לרשותנו מע-בדות שגרה מיומנות, המובילות בארץ בביצוע של בדיקות גנטיות ומולקולריות, המאפשרות אפיון תאי המחלה והתאמת הטיפול התרופתי לחולה הספציפי. בסיום הטיפולים אנחנו עוקבים אחר הימצאות שארית מחלה באמצעות שיטה מתקדמת ורגישה המסוגלת לאתר תא CLL אחד מתוך מיליון תאים. שיטה זו, מאפשרת הערכה טובה יותר של "עומק" התגובה, מנבאת את משך ההפוגה, ומאפשרת החלטה על הצורך בהמשך טיפולים מסוימים. אנחנו משתתפים במחקרים בינלאומיים רבים, המאפשרים הנגשה של טי-פולים חדשים לחולים שלנו. לאחרונה פתחנו שירות חדש לגילוי מוקדם ומניעה של ממאירות משניות בחולי CLL. במקביל לעבודה הקלינית, אנחנו מקיימים מחקר מעבדתי פורה שנועד להבין טוב יותר את הביולוגיה של מחלת ה-CLL ובעזרתו לאתר מטרות חדשות לטיפול במחלה. בשנים האחרונות עסקנו רבות בקשרי הגומלין של תאי ה-CLL עם המיקרו-סביבה של הגידול בבלוטות הלימפה ומח העצם, וכן בחקר חשיבות הקולטן של תאי ה-B, ומנגנונים בהם תאי ה-CLL משתמשים על מנת לחמוק ממערכת החיסון.



פרופ' יאיר הרישנו

חיים בהשוואה להתחלת טיפול בשלב מתק-דם יותר, וטיפול מוקדם עלול לגרום לתופעות לוואי מיותרות, שלא לצורך. חולים שאינם נז-קקים לטיפול ממשכים במעקב תקופתי מדי מספר חודשים, שכולל בדיקות דם, בדיקת רופא, ולעתים אולטראסאונד בטן או CT. לכ-לל החולים מומלץ להתחסן בפני שפעת עו-נתית מדי שנה בחודשי הסתיו ודלקת ריאות חיידקית.

בבדיקה גופנית ניתן לאבחן הגדלה של בלו-טות לימפה, כבד או טחול. בבדיקות במעבדה - ספירת הדם הלבנה גבוהה, לעתים קיימת אנמיה (רמת המוגלובין נמוכה) ו/או טרומבוציטופניה (רמת טסיות נמוכה).

בשלב מתקדמים של המחלה, מערכת החי-סון עלולה להיחלש עם נטייה מוגברת לזיהומים כגון דלקות ריאה. בכ-5% המחלה עלולה לעבור התמרה ללימפומה בעלת ממאירות גבוהה יותר, שמסתמנת לרוב עם חום, ירידה במשקל, הזעות ליליות והגדלה מהירה של בלוטות לימפה ו/או טחול. האבחנה של CLL מבוססת על תוצאות ספירת דם, משטח דם ואפיון תאי המחלה בשי-טת FACS. להערכה של היקף המחלה משלימים בדיקת הדמייה כגון אולטראסאונד של הבטן או CT. מהלך המחלה שונה מאוד בין החולים, לרוב הוא אטי ולא נדרש טיפול למשך שנים רבות. אצל חלק מהחולים המחלה מתקדם מהר יותר ויידרש טיפול מוקדם.

## טיפול

למרות שיש טיפולים יעילים למחלה, אין יתרון בהתחלת טיפול בשלב מוקדם. הוכח שטיפול בשלב מוקדם של המחלה אינו מאריך

ליקמיה לימפוציטים כרונית (CLL), זו הליקמיה השכיחה ביותר בעולם המ-ערכי עם הארעות של כ-4 מקרים ל-100,000 לשנה. המחלה מתאפיינת בהצטב-רות אטית של תאים לבנים, שהינם לימפוציטים מסוג B בדם, במח העצם, בבלוטות הלימפה וב-טחול. הגיל ממוצע באבחנה הינו 72 שנה, והמ-חלה שכיחה יותר בזכרים, באוכלוסייה לבנה, וביהודים אשכנזים.

## איך יודעים?

במרבית החולים, המחלה יציבה תקופה ארו-כה עם השפעה מעטה על אורח החיים. תוחלת החיים לרוב ארוכה ושליש מהחולים לעולם לא יזדקקו לטיפול. הגורם למחלה ברובו אינו ידוע, במיעוט מהמקרים קיים קשר לחשיפה לקוטלי חרקים או עשבים. לקרובי משפחה של חולי CLL סיכון מעט מוגבר לחלות במחלה, אולם הפגם הגנטי "התורשתי" אינו לגמרי ידוע, ולא מומלצת בדיקה לגילוי מוקדם. מרבית החו-לים מאובחנים באקראי, בעקבות בדיקת דם שגרתית. לעתים יש תלונות של חולשה ועייפות, ובאופן נדיר המחלה מלווה בירידה ניכרת במש-קל, חום ממושך והזעות ליליות.