

# CML - ממחלה חשוכת מרפא למחלה ברת ריפוי



ד"ר נעם בנימיני

מחלת ה-CML (לאוקמיה מייילואידית כרונית) היא מחלה שהוגדרה היטב על ידי הרופאים ונחקרה על ידי המדענים, שהובילו ליצירת תרופות אפשריות, עד לתוצאות תקדימיות בעולם הרפואה: עם גלולה שניתנת פעם או פעמיים ביום, החולה יוכל להמשיך את חייו ולהאריך ימים | ד"ר נעם בנימיני, מנהל אשפוז יום המטולוגי, המרכז הרפואי איכילוב, תל-אביב

## סטטיסטיקה

מחלת ה-CML מהווה כ-15% מהלוקמיות במבוגר. הופעת מחלה זו בציבור היא מקרה אחד או שניים לכל 100,000 אנשים בשנה. המחלה הינה למעשה מצב המקדים את הלוקמיה החריפה (פרה-לוקמיה). לוקמיה חריפה אגרסיבית מתפתחת במרבית מהחולים הלא מטופלים, ואלה, קרוב לוודאי, ימותו ממחלתם. לא ידוע על גורמי סיכון למחלה, אך יש שכיחות גבוהה יותר במטופלים שנחשפו לקרינה גבוהה במיוחד, כמו למשל באסון צ'רנוביל. הגיל החציוני שבו מופיעה המחלה הוא בגילים 50-60, אך יש מקרים לא מעטים בגילים גבוהים יותר וכן בצעירים. גם בילדים תיתכן הופעת המחלה, אך מקרים אלה נדירים ביותר.

## טיפולים

עד תחילת המאה הנוכחית לא היה טיפול ספציפי למחלה. תרופות שהיו נהוגות עד אז נדרשו להורדת הספירות הגבוהות ולהקלה בסימפטומים. תרופות אלה לא תרמו לשיפור במהלך המחלה, ומרבית המטופלים מתו ממחלתם בזמן חציוני של 3-4 שנים.

תרופה בשם אינטרפרון, הניתנת בזריקות וגרמת לתופעות לוואי לא קלות, גרמה אצל אחוז קטן מהחולים לשינוי גנטי עם היעלמות הכרומוזום "פילדלפיה" - תגובה הנקראת "תגובה ציטוגנטית מלאה". אצל החולים שהיתה תגובה ציטוגנטית מלאה היה שיפור באריכות החיים.

טיפול נוסף, שנחשב עד היום כטיפול מרפא, הינו השתלת מח עצם מתורם (השתלה אלוג'נאית). אך טיפול יעיל זה עלול לגרום לתמותה ולתחלואה לא זניחים. בנוסף, השתלה תיתכן רק באחוז קטן מהחולים הצעירים ובעלי תורם מתאים. עד היום יש שימוש בטיפול זה במטופלים עם מחלה אגרסיבית במיוחד, או כאלה שלא מגיבים לטיפולים התרופתיים.

יש לציין שמחלת ה-CML מהווה מודל בסיסי לאפשרות של השתלה אלוגנאית כזו לרפא מחלות ולהפעיל את המערכת החיסון של השתל כנגד המחלה.

כנאמר, בשנות ה-80 וה-90 של המאה הקודמת, הצטבר ידע רב על הגנטיקה של המחלה והיתה הבנה שהאנזים BCR/ABL הוא אחד המרכיבים העיקריים בתהליך הגורם למחלה. ידע רב

ודות למדענים ולרופאים-חוקרים רבים, אני יושב מול המטופל שאובחן לאחרונה כסובל מלאוקמיה מייילואידית כרונית - Chronic Myeloid Leukemia (CML) וביכולתי לומר לו שיהיה בסדר. יהיה ממש בסדר. עם גלולה שניתנת פעם או פעמיים ביום, החולה יוכל להמשיך את חייו הרגילים ויחיה באריכות ימים, בדומה לאוכלוסייה הבריאה.

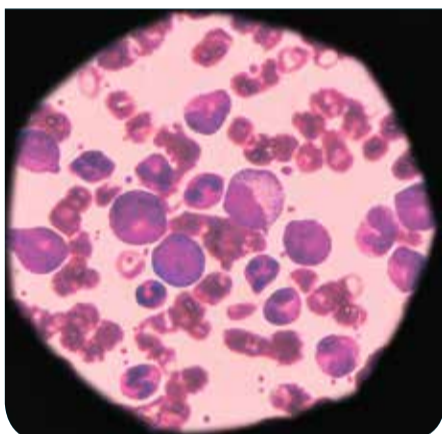
מחלת ה-CML מהווה מודל ייחודי ברפואה המחלה תוארה ונחקרה הן במעבדה והן בקליניקה. המחקר הבשיל עד ליצירת תרופה ייחודית, שמצילה את רוב המטופלים, מונעת מעבר לסרטן דם אגרסיבי ומוות ודאי. כיום חלק מהמטופלים הגיעו למצב של הבראה מלאה, וייתכן שניתן להפסיק את הטיפול התרופתי.

## יש היסטוריה

הסיפור המלא של פענוח מחלת ה-CML מורכב מסיפורים רבים וגיבורים מדהימים, כשהמחלה מהווה דוגמה להתמודדות עם חולי ברפואה בכלל, ולמודל בהמטולוגיה בפרט.

התיאור הראשון של המחלה פורסם על ידי שני פתולוגים, בנט ווריקאו בשנת 1845. ההגדרה של המחלה בוצעה בניתוח שלאחר המוות, באמצעים הדלים של אותם ימים. ב-1960 מתואר לראשונה הפגם הגנטי בתאים החולים. החוקרים נואל והנגפורט תיארו את הממצא במאמר קצר של 3 פסקאות בעיתון החשוב ביותר במדע SCIENCE, וניבאו שכנראה הכרומוזום הקצר, הנועד בשם "כרומוזום פילדלפיה", הוא שמסביר את הפתולוגיה במחלה. להפתעת הכל הם דייקו מאוד בניבוי שהופיע בדיון שבמאמר.

בשלושת העשורים האחרונים מצליחים ד"ר ראולי ומדענים נוספים להגדיר את הפגם הגנטי המדויק. כרומוזום פילדלפיה נגרם על ידי טרנס-לוקציה, שיחלוף, של חלקי הכרומוזומים 9 ו-22 (9:22). השיחלוף הזה יוצר גן מוטנטי BCR/ABL, שמקדם לאנזים ממשפחת טירוזין קינז (Tyrosin kinases). אנזים פתולוגי זה פועל בצורה בלתי מבוקרת וגורם להתרבות של תאי דם, בעיקר תאי דם לבנים, לאריכות חיי הכדוריות ולפגיעות נוספות. הספירות הגבוהות של התאים הלבנים גורמות לירידה ברמת ההמוגלובין ושורות דם אחרות, לנזקים ולתסמינים נוספים.



זה אפשר לייצור של מולקולות המעכבות טירוזין קינזות בכלל, ואת ה-BCR/ABL כפרט. שוב, גם במקרה זה, מחלת ה-CML מהווה מודל לשיטות פעולה מפרה בין מוסדות אקדמיים לחברות התרופות.

## מחקר פורץ דרך לתרופות

דרוקר, חוקר צעיר מאורגון, ארה"ב, בשיתוף פעולה עם חברת התרופות נובורטיס, שילב מולקולה של ימימים תיקרא אימטיניב (Imatinib), במחקר "תרגומי", כלומר, במחקר זה ניטלה אותה מולקולה מהמעבדה ונבדקה על קבוצת אנשים חולים.

מחקר זה היה פורץ דרך בזמנו, והיה שנוי במחלוקת. האונקולוגים טענו שמעכב אנזים אינו יכול להבריא מחלה ממארת. הביוכימאים הוסיפו שמעכב טירוזין קינז עלול לעכב בצורה בלתי ספציפית אנזימים אחרים בתא, ויגרום טרנס-קסיות רבה. הוצגו סיבות נוספות שהביעו עמדות נגד למחקר, ולמרות כל ההתנגדויות שנשמעו, יצא המחקר לדרך. דרוקר החל במחקרים בפאזה ראשונה ומהר מאוד עבר לפאזה שלישית של טיפול באימטיניב מול הטיפול שהיה נהוג עד אז - כימותרפיה ואינטרפרון.

ההצלחה המדעית והרפואית היתה מדהימה. היתה זו מהפכה אמיתית בטיפול ובהישרדות החולים. המחקר הקליני באימטיניב החל ב-1999, וכבר שנתיים וחצי מאוחר יותר, במחצית שנת 2001, אושר הטיפול על ידי סוכנות התרופות האמריקאית (FDA) כטיפול בחולי CML. התמותה מהמחלה ירדה באופן דרמטי. כיום, ההישרדות ל-10 שנים לחולים ב-CML עולה על 90%, בניגוד לפחות מ-20% לפני עידן מעכבי הטירוזין קינז. היה זה הישג אמיתי.

מאז האימטיניב פותחו תרופות נוספות ממשפחת מעכבי הטירוזין קינז, כדי לשפר את הטיפול, ליעיל אותו ולהתגבר על עמידויות ועל קשיים בטיפול במקרים מסוימים. עדיין יש אתגרים ומקום לשיפור איכות החיים והבריאות של המטופלים.

כיום מאושרות חמש תרופות והן בסל הבטיחות. האימטיניב, נילוטניב (Nilotinib) ודאסטיניב (Dasatinib) לקו ראשון; וכן בוזוטיניב (Bosutinib) ופונטיניב (Ponatinib) למקרי כשל בקו הראשון.

בשנים האחרונות חלה הבנה, שחלק מהמטופלים שהגיבו טוב מאוד לטיפול וטפלו בתרופה מספר שנים, יכולים להפסיק את הטיפול ללא הישנות מולקולרית (הופעה חדשה או עלייה ברמת הגן המוטנטי BCR/ABL). המחקרים הקליניים כעת מתרכזים בניסיון להבין מי מהמטופלים יוכל להפסיק את הטיפול ללא הישנות המחלה.

לסיכום: הטיפול במחלת ה-CML מהווה דוגמה ומודל ייחודי בהמטולוגיה בפרט וברפואה בכלל, למחלה שהוגדרה היטב על ידי רופאים, נחקרה במקצועיות על ידי מדענים עם הבנה של הפתוגנזה, שימוש בידע המדעי ליצירת תרופות אפשריות, שיתוף פעולה עם חברות פארמה, ומחקר קליני מקצועי שהביא לתוצאות תקדימיות בעולם הרפואה.