

ליקמיה לימפובלסטית חדה בילדות: מאין ולאן?

תקציר

שרה אליצור^{1,2}שי יזרעאלי^{1,2}

¹המערך להמטו-אונקולוגיה על שם פרופ' רנה זייצוב, מרכז שניידר לרפואת ילדים בישראל, פתח תקווה

²הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל אביב, תל אביב

ליקמיה לימפובלסטית חדה היא השכיחה מבין המחלות הממאירות בילדים ושיעורה כ-25% מכלל מחלות הסרטן בילדות. בעשורים האחרונים הושגה התקדמות ניכרת בשיעורי הריפוי ממחלה זו, משיעור של כ-10% בשנות ה-60 של המאה הקודמת ועד מעל 90% כיום. התקדמות אדירה זו הושגה בזכות מחקרים קליניים פרוספקטיביים גדולים, אשר הביאו לפיתוח הדרגתי של משלבים כימותרפיים יעילים ומותאמים לדרגת הסיכון של המחלה, לאסטרטגיות טיפול מונע למערכת העצבים המרכזית ולשיפור בטיפול התומך. בשנים האחרונות הושגה הבנה מעמיקה של הבסיס הגנטי של ליקמיה לימפובלסטית חדה, ובתחום שיטות להערכה מדויקת של התגובה לטיפול על ידי מעקב סדרתי אחר שארית המחלה המינימלית. בתתי-סוג מסוימים של ל"ח נמצאו מטרות גנטיות שניתן לתקוף באופן ממוקד מטרות, כגון ליקמיה לימפובלסטית חדה מסוג פילדלפיה, ששיעורי הריפוי שלה השתפרו באופן דרמטי עקב שילוב של מעכבי טירוזין קינאזא עם כימותרפיה, וכן סוגים ספציפיים של ליקמיה לימפובלסטית חדה "דמוית-פילדלפיה". אולם למרות ההתקדמות הגדולה שחלה בריפוי ליקמיה לימפובלסטית חדה בילדות, עדיין נותרו אתגרים משמעותיים. השפעות לוואי של כימותרפיה עלולות להיות מסכנות חיים לטווח הקרוב, ועלויות לפגוע באיכות החיים לטווח הארוך. שיעורי הריפוי של ילדים עם מחלה עמידה או מחלה שנשנתה עדיין נמוכים. הגורמים הללו הובילו להכנסתם של מספר תכשירים אימונותרפיים לטיפול בליקמיה לימפובלסטית חדה מסוג B-ALL נשנית או עמידה לטיפול: בלינאטומומב Blinatumomab, נוגדן ביספציפי ל-CD19 המבוטא על פני תאי B ול-CD3 המצוי על תאי T, אינוטוזומב Inotuzumab ogazomicin, נוגדן כנגד CD22 המצומד לתרופה ציטוטוקסית ו-Chimeric antigen receptor (CAR) T cells. בזכות תכשירים חדישים אלו, הושגו בליקמיה לימפובלסטית חדה מסוג B-ALL נשנית או עמידה שיעורי השגת הפוגה גבוהים יותר, עם פחות השפעות לוואי רעילות לעומת הכימותרפיה המקובלת. בעתיד הקרוב יוגדר מקומה המדויק של האימונותרפיה בטיפול בליקמיה לימפובלסטית חדה בילדות, הן בקו הראשון של הטיפול והן בליקמיה לימפובלסטית חדה נשנית או עמידה לטיפול.

מילות מפתח: המטולוגיה ואונקולוגיה; ילדים; ליקמיה לימפובלסטית חדה; אימונותרפיה.

Keywords: Hematology and oncology; Children; Acute lymphoblastic leukemia ALL; Immunotherapy.

הקדמה

(intrathecal). בשנות ה-70 של המאה ה-20 פותח פרוטוקול טיפולי אינטנסיבי המכונה Berlin Frankfurt Munster (BFM), המכיל רצף של משלבים כימותרפיים שונים ומהווה בסיס לטיפולים הניתנים כיום. מאז הכנסת הפרוטוקול, חברו יחד מרכזים רבים לקבוצות ארציות ובינלאומיות אשר טיפלו בילדים עם ל"ח, כחלק מסדרת מחקרים פרוספקטיביים אקראיים מבוקרים, ובעקבות זאת הושגו כיום שיעורי הישרדות של 90% ומעלה בטיפול בל"ח בגיל הילדות. ניתן לייחס את ההתקדמות הדרמטית בשיעורי ההשרדות מהמחלה לשיפור הדרגתי בעילולותם של משלבים כימותרפיים, למתן טיפול יעיל למע"מ, לשיפור בטיפול התומך ולסטרטיפיקציה של

ליקמיה לימפובלסטית חדה (Acute lymphoblastic leukemia) (להלן ל"ח¹) היא השכיחה מבין המחלות הממאירות בילדים ומהווה כ-25% מכלל מחלות הסרטן בילדות. בעשורים האחרונים הושגה התקדמות ניכרת בשיעורי הריפוי ממחלה זו.

בשנת 1948 תוארה לראשונה השגת הפוגה (רמיסיה) מל"ח, אך המחלה נשנתה לאחר מכן במרבית הילדים, לרוב במערכת העצבים המרכזית (מע"מ²), ושיעורי ההישרדות היו 10%-20%. התקדמות גדולה הושגה עקב הוספת קרינה לגולגולת ובמתן כימותרפיה תוך-שדרתית

1 ל"ח - ליקמיה לימפובלסטית חדה.
2 מע"מ - מערכת העצבים המרכזית.

אשר נלמד מתאומים זהים, נמצא תקף גם לגבי התפתחות לל"ח בילדים שאינם תאומים. ניתן לאתר באופן מולקולרי שינויים טרום-ליקמיים בכרטיסי גאטרי (המשמשים לבדיקות סקר בילודים) ובדגימות דם טבורי של ילודים. אולם רק כ-1% מהילודים הנולדים עם שבט טרום-ליקמי שזכה יפתחו לליקמיה.

האם יש לל"ח אטיולוגיה תורשתית?

במרבית המקרים, השינויים הגנטיים המובילים לליקמיה הם נרכשים ולא תורשתיים. בכ-5% מהמקרים נמצאה נטייה מוקדמת (פרה-דיספוזיציה) גנטית, דוגמת תסמונות גנטיות מולדות. לדוגמה, בילדים עם תסמונת דאון, הסיכון ללקות בלל"ח גבוה פי 10-20 בהשוואה לאוכלוסייה הכללית. יש תסמונות גנטיות נדירות הכרוכות בסיכון מוגבר ללל"ח, כגון אטקסיה טלנגיקטזיה או תסמונת לי-פראומני. יש גם מצבים נדירים של נטייה מוקדמת גנטית ספציפית לליקמיה, על רקע מוטציות בעלות חדירות גבוהה בגנים הקשורים בהתפתחות המטופואטית בכלל, ובהתפתחות לימפואידית בפרט, כגון *ETV6*, *IKZF1*, *PAX5* ו-*RUNX1* (תרשים 2) [9,8]. בנוסף, נמצא כי מגוון וריאנטים פולימורפיים גנטיים נפוצים באוכלוסייה (לדוגמה *GATA3*, *CEBPE*, *ARID5B*, *CDKN2A*, *CDKN2B*) עלולים להגביר במעט את הסיכוי ללקות בלל"ח.

שינויים גנטיים בתאי הליקמיה

לל"ח מקוטלגת לשני סוגים עיקריים בהתאם לאפיון (immunophenotype) של תאי המחלה, כלומר לסמנים המבוטאים בציטופלסמת התאים ועל פי הממברנה שלהם: לל"ח מסוג B (B-ALL) בכ-85% מהמקרים, ולל"ח מסוג T (T-ALL) ב-15%. חלה עלייה בשכיחות T-ALL בקרב מתבגרים ומבוגרים צעירים.

בתאי ליקמיה מתרחשים לרוב מספר שינויים גנטיים ניתן להבחין במספר תתי-סוג של לל"ח לפי השינויים הגנטיים הסומטיים שנמצאו בתאי המחלה, ופרופיל הביטוי הגנטי. לל"ח מונעת על ידי כמה סוגים של שינויים גנטיים ראשוניים: אנאפלואידיה (מספר לא תקין של כרומוזומים), שינויים הגורמים להדגרגולציה של אונקוגנים או לקידוד של פקטורי שעתוק כימריים, ומוטציות נקודתיות. לכל סוג חוברים בדרך כלל שינויים גנטיים שותפים הפוגעים בהתפתחות לימפואידית, ויסות מחזור התא, איתות קינאזות או רגולציה של כרומוטין. רבים מהשינויים התאיים בליקמיה מתרחשים בגנים בעלי תפקיד בתהליך ההתפתחות הלימפואידי או ההמטופואטי (תרשים 2). יש מתאם בין שינויים גנטיים מסוימים בתאי הליקמיה לבין הפרוגנוזה של המחלה [10]. דוגמאות לשינויים אנאפלואידיים הן היפרדיפלואידיות (לרוב 50-60 כרומוזומים) - השינוי הנפוץ ביותר בלל"ח בילדים, ומנגד היפודיפלואידית (פחות מ-45 כרומוזומים) - שינוי נדיר ובעל פרוגנוזה גרועה (תרשים 3). כבר מזה מספר עשורים ידוע כי היפרדיפלואידיות וכן השינוי

עוצמת הטיפול, לפי המאפיינים הביולוגיים של תאי הליקמיה ולפי הערכה מדויקת של התגובה המוקדמת לטיפול [1].

בישראל התארגנו המרכזים הרפואיים החל משנת 1984 לקבוצה ארצית משותפת. תחילה טופלו ילדים על פי פרוטוקולים ארציים [2,3], ולאחר מכן הם טופלו כחלק מפרוטוקולים בינלאומיים. תוצאות הטיפול בישראל עומדות בקנה אחד עם תוצאות הקבוצות המובילות

■ **ליקמיה לימפובלסטית חדה בילדות היא דוגמה לסיפור הצלחה של טיפול במחלה אונקולוגית, עם השגת התקדמות עצומה בשיעורי הריפוי - מ-10% עד 90% ומעלה תוך מספר עשורים.**

■ **מחקרים מעמיקים אשר נערכו בשנים האחרונות, באמצעות טכנולוגיות ריצוף שונות, הביאו לגילויין של אברציות גנטיות חדשות ושל מסלולים פתוגנטיים ספציפיים המעורבים במחלה. מחקרים אלה הובילו להגדרה מחדש של תתי-הסוג השונים של המחלה, ולפיתוח טיפול מונחה מטרה בתתי-סוג ספציפיים בעלי מטרות מולקולריות.**

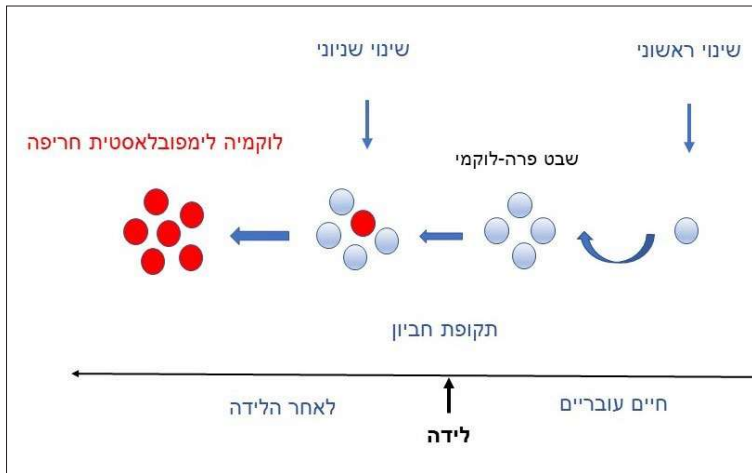
■ **בשנים האחרונות חולל הטיפול תכשירים אימונותרפיים מהפכה בטיפול בליקמיה לימפובלסטית חדה נשנית או עמידה לכימוותרפיה. בעתיד הקרוב יוגדר תפקידים המדויק של התכשירים הללו בקו הראשון של הטיפול בליקמיה לימפובלסטית חדה בילדים, וכן בליקמיה נשנית או עמידה לטיפול.**

בעולם. הקבוצה הישראלית הייתה בין הראשונות בעולם לסגת ממתן קרינה לגולגולת, בשל השפעות הלוואי המשמעותיות ארוכות הטווח שלה [4,5].

מה מקור המחלה?

ממחקרים שנערכו בקרב זוגות של תאומים זהים נמצאנו למדים על האטיולוגיה של לל"ח בילדות [6]. למרות שלל"ח איננה מחלה תורשתית, יש סיכון מוגבר ללקות במחלה בקרב תאומים זהים. אם תאום אחד חלה, לשני יש סיכוי של 10%-20% לחלות בה. כאשר בדקו את השינויים הגנומיים בתאי הליקמיה, ראו שהשינויים הגנומיים הראשוניים זהים בין שני התאומים, אך שינויים גנומיים משניים אינם זהים. לפיכך הסיקו כי תהליך הליקמוגנזה של לל"ח בילדות הוא רב שלבי. השינוי הגנטי הראשון מתרחש במהלך הלימפופואיזיס העוברי, וגורם לשגשוג שבטי של שבט טרום-ליקמי. מעבר תוך-רחמי של שבט טרום-ליקמי כזה מתאום אחד למשנהו עלול להתרחש דרך מערכת הדם של השליה המשותפת שלהם, והוא הסיבה לסיכון המוגבר להתפתחות ליקמיה בתאום השני. שינויים גנטיים נוספים הנדרשים להתפתחות ליקמיה מתרחשים לאחר הלידה (תרשים 1) [7]. מודל זה,

תרשים 1: מודל להתפתחות ליקמיה לימפובלסטית חדה (לל"ח) בילדות. השינוי הגנומי הראשוני נרכש במהלך ההמטופויזה העוברית וגורם להיווצרות שבט פרה-לוקמיה. ארוע כזה הינו שכיח יחסית. שינויים גנטיים נוספים נדרשים להיווצרות לל"ח. שינויים אלה נדירים יותר ומתרחשים לאחר הלידה



טיפול דומה לילדים עם לל"ח פילדלפיה, כלומר שילוב כימותרפיה ומעכבי טירוזין קינאזה, עם רושם לשיפור ניכר בתגובה לטיפול. נערכים כעת מחקרים קליניים ברחבי העולם לגבי שילוב כימותרפיה עם תכשירים ביולוגיים אחרים בלל"ח דמויית-פילדלפיה.

גורמים פרוגנוסטיים

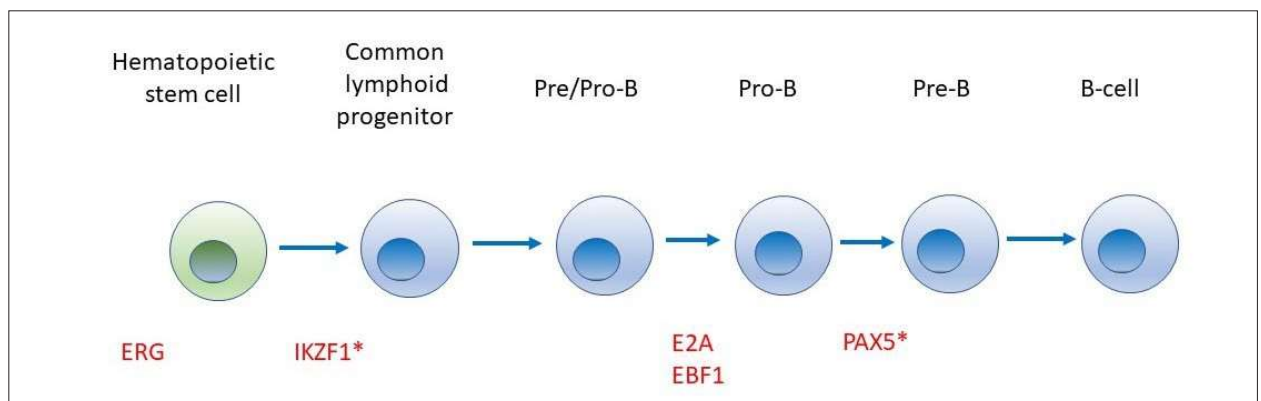
הטיפול המודרני בלל"ח מבוסס על התאמת עצמת הטיפול ע"פ הערכת הסיכון להישנות המחלה. מספר מדדים קליניים תוארו כבעלי משמעות פרוגנוסטית, כגון ספירת הדם הלבנה בעת אבחנת המחלה, וגיל המטופל. בילדים ספירה לבנה נמוכה מ-50,000 תאים למיקרוליטר וגיל בין 1-9 שנים בעת האבחנה מהווים גורמים פרוגנוסטיים טובים. גם לשינויים הגנטיים המצויים בתאי המחלה נודעת חשיבות פרוגנוסטית, כמתואר לעיל. אולם הגורם הפרוגנוסטי המשמעותי ביותר הוא

ETV6-RUNX1 - השינויים הנפוצים ביותר בלל"ח בילדות - כרוכים בפרוגנוזה טובה, ואילו BCR-ABL1, intrachromosomal amplification of TCF3-HLF chromosome 21 קשורים בפרוגנוזה גרועה. שינויים ב-KMT2A (MLL) - מאפיינים ליקמיה בתינוקות מתחת לגיל שנה, וכרוכים אף הם בפרוגנוזה גרועה. בשנים האחרונות נערכו מחקרים מעמיקים תוך שימוש בטכנולוגיות ריצוף שונות, שהביא לגילויין של אברציות גנטיות חדשות ושל מסלולים פתוגנטיים ספציפיים שמעורבים במחלה. מחקרים אלה הובילו להגדרה מחדש של תתי הסוג השונים של המחלה.

נזכיר שני סוגי לל"ח המונעים על ידי קינאזות אשר נודעת להם משמעות תרפואית:

1. **לל"ח עם כרומוזום פילדלפיה BCR-ABL1** - תת-סוג זה מופיע ב-3%-5% מהילדים, ובכ-25% מלל"ח במבוגרים. בעבר הפרוגנוזה של תת-סוג זה היתה גרועה מאוד, אך בשנים האחרונות חל שיפור דרמטי עקב הוספת טיפול במעכבי טירוזין קינאזה לכימותרפיה. הגישה לטיפול בלל"ח מסוג פילדלפיה מהווה פרדיגמה לטיפול מולקולרי מונחה-מטרה בלל"ח בילדות [11].
2. **לל"ח דמוית-פילדלפיה BCR-ABL1-like** - תת-סוג של לל"ח שנתגלה בשנים האחרונות: ליקמיות שבהן פרופיל הביטוי הגנטי דומה לזה המתבטא בלל"ח עם כרומוזום פילדלפיה, אך בהיעדר גן הכלאיים BCR - ABL1 עצמו. לל"ח דמוית-פילדלפיה מופיע בכ-15% ממקרי לל"ח בילדים, עם עלייה בשכיחות עם הגיל. שיא השכיחות במבוגרים צעירים בגילאי 21-39 שנים. לליקמיות אלו יש שיעור גבוה יותר של כשל טיפולי והישנות של המחלה. בעזרת טכניקות מתקדמות של next generation sequencing נחשפו מגוון השינויים הגנטיים התאיים המרכיבים את תת-הסוג הזה: שינויים בגנים השייכים למסלול JAK-STAT, שינויים בגנים השייכים למסלול RAS/MAPK, שינויים מקבוצת ABL-class, ושינויים נדירים אחרים [12-14]. לאחרונה מקבלים ילדים עם לל"ח עם שינויים מסוג ABL-class

תרשים 2: פקטורי השעתוק הפועלים בשלבים שונים של הדיפרנציאציה של תאי B. לצורך דיפרנציאציה של תאי גזע המטופויאטים לתאי B נדרשת פעילותם של מספר פקטורי שעתוק, בשלבים שונים של התהליך. רבים מהשינויים הגנומיים המצויים בתאי ליקמיה מסוג B-ALL מתרחשים בגנים בעלי תפקיד בתהליך ההתפתחות הלימפואידי בפרט, או ההמטופויאטי בכלל. בשנים האחרונות נתגלה כי ישנם מצבי פרה-דיספוזיציה תורשתיים על רקע שינויים בחלק מהגנים הללו (מסומנים בכוכבית)



כדי לאתר מחלה שאריתית מינימלית ברגישות גבוהה אף יותר. העצמת הטיפול למטופלים עם רמות גבוהות יותר של מחלה שאריתית מינימלית משפרת את סיכויי ההבראה מן המחלה.

עקרונות הטיפול בלל"ח

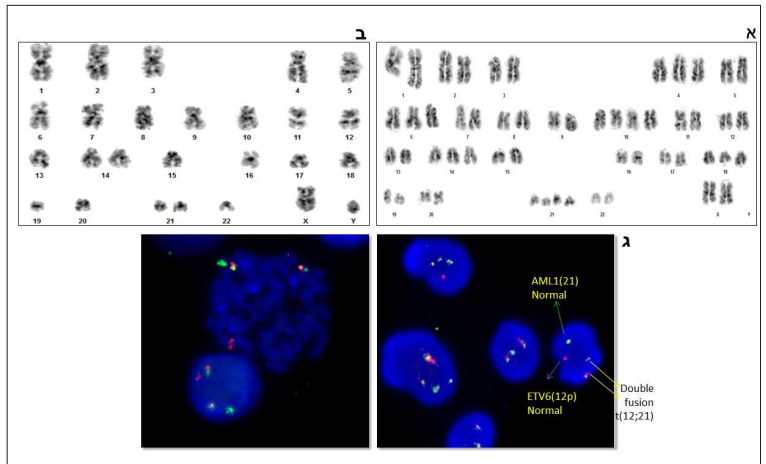
הטיפול בלל"ח כולל כמה שלבים. בכל שלב ניתן משלב של תרופות כימותרפיות. השלב הראשון נקרא אינדוקציה, כלומר השראת הפוגה. אולם הפוגה איננה ריפוי, ובהיעדר המשך טיפול המחלה תישנה. לפיכך, לאחר השגת ההפוגה הטיפול יכלול מספר חודשי קונסולידציה, בהם ניתנת כימותרפיה אינטנסיבית נוספת, אשר נועדה למנוע הישנויות סיסטמיות או הישנויות במע"מ. לאחר מכן מגיע שלב ההשראה מחדש, או רה-אנדוקציה, שבו ניתנים תכשירים דומים לאלה שניתנו בשלב האינדוקציה. לבסוף, ניתן טיפול אחזקה בעל עצמה נמוכה, למשך תקופה ממושכת. מחקרים קליניים הראו כי יש לטפל בלל"ח לפחות למשך פרק זמן של שנתיים.

טיפול מכוון למע"מ הוא מרכיב מהותי של הטיפול בלל"ח. כאמור, מתן קרינה לגלגלת שיפר באופן דרמטי את שיעורי הריפוי של לל"ח, אולם הוא כרוך בהשפעות לוואי משמעותיות לטווח הארוך, כולל פגיעה נוירוקוגניטיבית, פגיעה בתפקודים אנדוקריניים ועלייה בשכיחות שאתות משניות. לפיכך, בעשורים האחרונים הופיעה מגמה של ירידה במתן קרינה לגלגלת בלל"ח, וכעת היא ניתנת לקבוצה מוגבלת מאוד של חולים הנמצאים בסיכון הגבוה ביותר להישנות לל"ח במע"מ. ישנם אף פרוטוקולים בהם לא נותנים עוד קרינה מניעתית לגלגלת בילדים עם לל"ח. השתלת לשד עצם (מח עצם) אלוגנאית מתבצעת על פי רוב בחולים שבהם הליקמיה נשתנה, בחולים עם מחלה עמידה (עמידה), או במטופלים עם ליקמיה שמגיבה לאט מאוד לטיפול וסיכויי הישנותה גבוהים.

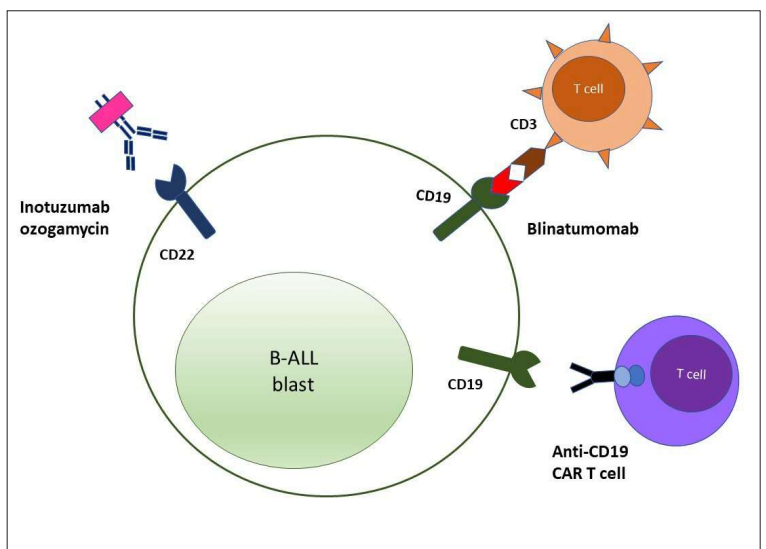
השפעות הלוואי של הטיפול

לטיפול עצמו השפעות לוואי קצרות וארוכות טווח. תמותה עקב טיפול מתרחשת בקרב 2%-4% מהמטופלים, בעיקר מסיבוכים זיהומיים [17-19]. לאור ההתקדמות שהושגה בשיעור הריפוי של לל"ח, תמותה עקב טיפול מהווה כעת שיעור גבוה יותר מכלל מקרי התמותה מהמחלה. יש קבוצות חולים המצויים בסיכון גבוה יותר לתמותה הקשורה בכימותרפיה, כגון תינוקות, מתבגרים ומבוגרים צעירים, מטופלים המקבלים טיפול אינטנסיבי יותר וכן חולים עם תסמונות גנטיות מסוימות שגורמות לנטייה מוקדמת למחלה (פרה-דיספוזיציה), כגון תסמונת דאון. יש לטפל בילדים עם לל"ח במרכזים המתמחים בכך, כחלק ממחקרים קליניים פרוספקטיביים. טיפול תומך מיומן ומיטבי נדרש על מנת לטפל במצבי חירום מסכני חיים אשר עלולים להתעורר עקב המחלה והטיפול בה. השפעות לוואי מאוחרות עשויות לכלול אוסטאונקרוזיס [22], השמנה ותסמונת מטבולית, פגיעות נוירוקוגניטיביות ולעתים נדירות פגיעה בלב או ממאירות

תרשים 3: שינויים כרומוזומליים בלל"ח. א. קרייטיפ היפרדיפלואידי ב. קרייטיפ היפודיפלואידי ג. בדיקת Fluorescent in-situ hybridization (FISH) המדגימה את גן הכלאיים TEL-AML1 הנוצר כתוצאה מהטרנסלוקציה t(12;21). [באדיבות ד"ר נינו אוניאשוילי, ד"ר מרתה חיסון ומר ז'אק מרדוך-מעבדה ציטוגנטית, מערך המטואונקולוגי, מרכז שניידר לרפואת ילדים בישראל.]



תרשים 4: אימונותרפיה ב-B-ALL. תכשירים אימונותרפיים המצויים בשימוש בטיפול בלל"ח בילדים: בלינטומוב Blinatumomab, נוגדן ביספציפי ל-CD19 המבוטא ע"פ תאי B ול-CD3 המצוי על תאי T, אינוטוזומב Inotuzumab, אוזגמיצין ozogamicin, נוגדן כנגד CD22 המצומד לתרופה ציטוטוקסית Chimeric antigen receptor (CAR) T cells



התגובה הראשונית לטיפול. היעלמות מהירה של תאי ליקמיה מהדם וממח העצם מהווה מדד פרוגנוסטי טוב. האסטרטגיה המדויקת ביותר לניבוי סיכויי ההישנות כיום היא אמידת המחלה שאריתית המינימלית (Minimal residual disease, MRD) [15,16]. ניתן לאמוד רמות תת-מיקרוסקופיות של מחלה שאריתית מינימלית בעזרת אמפליפיקציית polymerase chain reaction של השחלופים בגנים של IGH או TCR, שהם ייחודיים לתאי הליקמיה של כל מטופל. אפשרות אחרת היא לאתר שילובים של אנטיגנים אברנטים המופיעים על פני שטח התאים הממאירים באמצעות flow cytometry. בשנים האחרונות נעזרים גם ב next generation sequencing

ספציפי ע"פ התא הסרטני, גורמים לשפעול תאי T כנגדו וכך מביאים למותו. רוב סוגי CAR-T אשר יוצרו למטרות קליניות תוקפים את האנטיגן CD19 המבוטא על פני תאי B, ומשמישים לטיפול בממאירויות תאי B, כגון לוקמיות ולימפומות במבוגרים ובילדים. תגובות דרמטיות ושיעורי רמיסיה גבוהים נצפו כתוצאה משימוש ב-CAR-T כטיפול ב-B-ALL [28]. פרופיל רעילות ייחודי כרוך בשימוש ב-CAR-T ובבלינטומוב, בעיקר הסכנה להתרחשות "סערת ציטוקינים" מסכנת חיים לאחר אקטיבציה של תאי T, וכן רעילות נוירולוגית בדרגות חומרה שונות. בשנים האחרונות התגלו מנגנוני עמידות ייחודיים של התאים הסרטניים כנגד התכשירים האימונוטרפיים [30]. סיבות עיקריות לכשל טיפולי הן אובדן התמדה של ה-CAR-T אצל החולה לאחר הטיפול וכן הפסקת ביטוי אנטיגן-המטרה על פני התא הסרטני.

מבט לעתיד

שיעורי היריפוי הגבוהים של לל"ח בילדים מעידים על ההתקדמות האדירה שחלה בטיפול במחלה זו. עלייה נוספת בשיעורי היריפוי תצריך מאמצים לשפר את יעילות הטיפול בד בבד עם הפחתת רעילותו. טכנולוגיות גנומיות מתקדמות נושאות בחובן את ההבטחה לפענח את הספקטרום המלא של המסלולים הלוקמוגניים ולזהות מטרות חדשות לטיפול. אחת ההתפתחויות המסעירות של השנים האחרונות הינה שימוש בשיטות אימונוטרפיות לטיפול בלל"ח. בשנים הבאות יוגדר תפקידן המדויק של השיטות הללו בטיפול בלל"ח בילדות ויפותחו אסטרטגיות להתגבר על הכשלים בטיפול.

שלמי תודה: אנו מודים לצוותים המטפלים בילדים עם ליקמיה בכל המחלקות ההמטו-אונקולוגיות לילדים בישראל, תוך שיתוף פעולה פורה ארוך-שנים. תודתנו שלוחה לכל אנשי המעבדות על מסירותם ותרומתם הנכבדה לטיפול בילדים. תודה לפרופ' בתיה שטארק, שהובילה את הקבוצה הישראלית שנים רבות. תודתנו נתונה לגב' דינה קוגל ולד"ר נעמי ליטיצבר, מתאמות הפרוטוקול לטיפול בליקמיה לימפובלסטית חדה בילדות בישראל. תודה לפרופ' רונית ניראל על תרומתה לקידום המחקר. תודה לאגודה למלחמה בסרטן ולעמותת חיים על תמיכתם במהלך השנים.

מחברת מכתבת: שרה אליצור

המערך להמטו-אונקולוגיה ילדים
מרכז שניידר לרפואת ילדים בישראל
רחוב קפלן 14, פתח תקווה 4920235
דוא"ל: sarhae@clalit.org.il

משנית. רבים מהמבריאים מלל"ח בילדות אינם מפתחים השפעות לוואי ארוכות טווח כלל [23-25].

אימונוטרפיה

שיעורי ההשרדות מלל"ח בילדות כיום הם 90% ומעלה. למרות ההתקדמות האדירה בטיפול ובתוצאותיו, לל"ח נותרה אחד הגורמים העיקריים למוות מסרטן בילדות, עקב הישנות המחלה וכן כתוצאה מסיבוכי הטיפול. לטיפול הכימותראפי תופעות לוואי קצרות-טווח מסכנות חיים, ותופעות לוואי ארוכות-טווח שעשויות לפגוע באיכות החיים של המחלימים. תוצאות הטיפול עדיין אינן משביעות רצון בתתי-קבוצות מסוימות של חולים, כגון תינוקות, מתבגרים ומבוגרים צעירים וחולים עם אברציות גנומיות בעלות פרוגנוזה גרועה. בנוסף, שיעור ההישרדות בקרב חולים עם מחלה שנסנתה או מחלה עמידה הוא נמוך. הגורמים הנ"ל הובילו להכנסתם של מספר תכשירים אימונוטרפיים, לטיפול בלל"ח. תכשירים אלה זכו לאישור ה-FDA לאחר שהודגם כי השימוש בהם מוביל לשיעורי הפוגה או הישרדות גבוהים יותר בהשוואה לכימותרפיה במטופלים עם מחלה נשנית/עמידה (תרשים 4).

אינוטוזומאב אוזוגמיצין Inotuzumab ozogamicin – אינוטוזומאב הוא נוגדן חד-שבטי כנגד החלבון CD22 המבוטא על פני רוב תאי לל"ח מסוג B, המצומד לרעלן בשם קליכאמיצין. לאחר שהקומפלס נקשר ל-CD22, הוא עובר אינטרנליזציה לתוך התא הסרטני. הרעלן קליכאמיצין משתחרר בסביבה החומצית של הליזוזום, גורם נזק לדנ"א של התא ובכך מביא למותו. דווחו שיעורים גבוהים יותר של השפעות לוואי בכבד לאחר טיפול באינוטוזומאב, בעיקר עקב התפתחות sinusoidal obstruction syndrome במטופלים שעברו השתלת לשד עצם לאחר הטיפול בתרופה [26].

בלינטומוב Blinatumomab – בלינטומוב הוא נוגדן בי-ספציפי המכוון את תאי ה-T של החולה לפעול כנגד תאי ליקמיה מסוג B-ALL. לבלינטומוב שני אתרי קישור: אחד ל-CD3, המהווה חלק מהקולטן של תאי T, והשני לאנטיגן CD19, המבוטא ע"פ תאי B. התכשיר מקשר בין שני התאים וגורם לשפעול תא ה-T ולהרס התא הלוקמי. עקב ההצלחה בשימוש בבלינטומוב בילדים עם ליקמיה נשנית/עמידה, במחקרים קליניים פרוספקטיביים עכשוויים (כגון AIEOP BFM ALL 2017) הפועל כיום בישראל) הוכנס בלינטומוב לקו הראשון של הטיפול, כחלופה למערכי טיפול של כימותרפיה אינטנסיבית מאוד, בנסיון להפחית את רעילות הטיפול, וכן כניסיון להפחית את שיעור ההישנות [27,28].

Chimeric Antigen Receptor T-Cells (CAR-T cells) – טכנולוגיית CAR-T מבוססת על ביצוע שינויים בתאי-T על מנת שיהיו חלבונים מסוימים המבוטאים על פני תאים סרטניים. ברוב סוגי CAR-T עושים שימוש בתאי T אוטולוגיים (של המטופל) הנאספים מן הדם על ידי לאויקופרזיס, ואז עוברים הנדסה גנטית על מנת שיבטאו קולטן מיוחד. CAR-T עוברים ריבוי, ומוזרקם חזרה לחולה. בעזרת הקולטן המיוחד הם נקשרים לאנטיגן

ביליוגרפיה

1. *Pui CH, Yang JJ, Hunger SP, et al.* Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration. *J Clin Oncol* 2015;33:2938-48.
2. *Stark B, Nirel R, Avrahami G, et al.* Long-term results of the Israeli national studies in childhood acute lymphoblastic leukemia: Ins 84, 89 and 98. *Leukemia*. 2010 24, 419-424.
3. *Elhasid R, Nirel R, Avigad S, et al.* Poorer outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia in the Bedouin population: A report from the Berlin-Frankfurt-Muenster-based Israeli national protocols. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(1):e28024.
4. *Stark B, Sharon R, Rechavi G, et al.* Effective preventive central nervous system therapy with extended triple intrathecal therapy and the modified ALL-BFM 86 chemotherapy program in an enlarged non-high risk group of children and adolescents with non-B-cell acute lymphoblastic leukemia: the Israel National Study report. *Cancer*. 2000;88(1):205-16.
5. *Stark B, Avrahami G, Nirel R, et al.* Extended triple intrathecal therapy in children with T-cell acute lymphoblastic leukaemia: a report from the Israeli National ALL-Studies. *Br J Haematol*. 2009;147(1):113-24.
6. *Greaves M.* Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2006;6:193-203.
7. *Martin-Lorenzo A, Hauer J, Vicente-Duenas C, et al.* Infection Exposure is a Causal Factor in B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia as a Result of Pax5-Inherited Susceptibility. *Cancer Discov* 2015;5:1328-43.
8. *Kuehn HS, Boisson B, Cunningham-Rundles C, et al.* Loss of B Cells in Patients with Heterozygous Mutations in IKAROS. *N Engl J Med* 2016;374:1032-43.
9. *Gocho Y, Yang JJ.* Genetic Defects in Hematopoietic Transcription Factors and Predisposition to Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 2019;134:793-797.
10. *O'Connor D, Enshaei A, Bartram J, et al.* Genotype-Specific Minimal Residual Disease Interpretation Improves Stratification in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2017;36:34-43.
11. *Biondi A, Gandemer V, De Lorenzo P, et al.* Imatinib treatment of paediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL2010): a prospective, intergroup, open-label, single-arm clinical trial. *Lancet Haematol*. 2018;5(12):e641-e652.
12. *Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, et al.* Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:1005-15.
13. *Den Boer ML, Cario G, Moorman AV, et al;* Ponte di Legno Childhood ALL Working Group. Outcomes of paediatric patients with B-cell acute lymphocytic leukaemia with ABL-class fusion in the pre-tyrosine-kinase inhibitor era: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Haematol*. 2021;8(1):e55-e66.
14. *Izraeli S.* Beyond Philadelphia: 'Ph-like' B cell precursor acute lymphoblastic leukemias - diagnostic challenges and therapeutic promises. *Current opinion in hematology* 2014;21:289-96.
15. *Szczepanski T, Orfao A, van der Velden VH, San Miguel JF, van Dongen JJ.* Minimal residual disease in leukaemia patients. *The Lancet Oncology* 2001;2:409-17
16. *Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, et al.* Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood* 2010;115:3206-14.
17. *O'Connor D, Bate J, Wade R, et al.* Infection-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: an analysis of infectious deaths on UKALL2003. *Blood*. 2014;124:1056-61.
18. *Elitzur S, Arad-Cohen N, Barg A, et al.* Mucormycosis in children with haematological malignancies is a salvageable disease: a report from the Israeli Study Group of Childhood Leukemia. *Br J Haematol*. 2020;189(2):339-350.
19. *Elitzur S, Fischer S, Arad-Cohen N, et al.* Disseminated Mucormycosis in Immunocompromised Children: Are New Antifungal Agents Making a Difference? A Multicenter Retrospective Study. *J Fungi (Basel)* 2021; 25;7:165.
20. *Barzilai-Birenboim S, Arad-Cohen N, Nirel R, et al.* Thrombophilia screening and thromboprophylaxis may benefit specific ethnic subgroups with paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2019;184(6):994-998.
21. *Barzilai-Birenboim S, Nirel R, Arad-Cohen N, et al.* Venous Thromboembolism and Its Risk Factors in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia in Israel: A Population-Based Study. *Cancers (Basel)*. 2020;12(10):2759.
22. *Barzilai-Birenboim S, Yacobovich J, Zaltsberg Y, et al.* Bone pain at leukemia diagnosis and other risk factors for symptomatic osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;e29033. doi: 10.1002/pbc.29033
23. *Elitzur S, Houry-Shtrecher R, et al.* Growth and pubertal patterns in young survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;30(8):869-877.

24. *Elitzur S, Frank S, Goshen-Lago T, et al.* Long-term Ovarian Reserve and Fertility Outcomes in Female Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2021; Mar 22;1-10. doi: 10.1080/10428194.2021.1901093.
25. *Dixon SB, Chen Y, Yasui Y, et al.* Reduced Morbidity and Mortality in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2020;38:3418-29.
26. *Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al.* Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2016;375:740-53.
27. *Kantarjian H, Stein A, Gokbuget N, et al.* Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2017;376:836-47.
28. *Elitzur S, Arad-Cohen N, Barzilai-Birenboim S, et al.* Blinatumomab as a bridge to further therapy in cases of overwhelming toxicity in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: Report from the Israeli Study Group of Childhood Leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(10):e27898.
29. *Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al.* Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2018;378:439-48.
30. *Jacoby E, Nguyen SM, Fountaine TJ, et al.* CD19 CAR immune pressure induces B-precursor acute lymphoblastic leukaemia lineage switch exposing inherent leukaemic plasticity. *Nat Commun*. 2016;7:12320.

כרוניקה

נוגדנים לנגיף הקורונה בחלב אם של נשים מחוסנות



גבוה מזה שלפני החיסון. החוקרים מוסיפים כי מצאו פעילות נטרול נגיפים סגולית בחלב האם ובפלסמה לאחר החיסון. החוקרים מסכמים, כי יש כאן הוכחה נוספת לכך שנוגדנים של אם מחוסנת מועברים לילוד בעקבות הנקה וכנראה מקנים מיגון מסוים לתינוקות בפני הדבקה (2023). <https://doi.org/10.1038/s41372-022-01581-5>.

איתן ישראלי

סטאפורד וחב' בדקו האם בחלב אם של אימהות מחוסנות נגד קורונה וכן בצואת תינוקות יונקים, יימצאו נוגדנים ומנטרלים לנגיף זה. החוקרים בדקו 37 אימהות ו-25 תינוקות החל מסוף דצמבר 2020 עד נובמבר 2021. כל האימהות חוסנו בתקופת ההנקה פרט לשלוש שחוסנו בזמן ההיריון. נמצא כי רמת הנוגדנים מסוג IGA ו-IGG היו גבוהות בצואת התינוקות היונקים לעומת קבוצת בקרה. כייל הנוגדנים בנסיוב האימהות היה גבוה לאחר החיסון וירד במשך שישה חודשים, אך נשאר

כרוניקה

אספירין לעומת קלופידוגרל כטיפול לאחר התקנת תומכנים



בקלופידוגרל היה יעיל יותר במניעת מוות מכל סיבה, אוטם שריר לב לא קטלני, אירוע מוח, אשפוז חוזר עקב תסמיני לב או דימומים. התוצאים הראשיים נצפו ב-152 נכלים בקבוצת הקלופידוגרל (5.5%) לעומת 207 (7.7%) בקבוצת האספירין – ערכים המתאימים ליחס סיכון של 0.73 לטובת קלופידוגרל. המחברים מסכמים, כי טיפול זה עדיף על פני טיפול באספירין לאורך זמן במושגלי תומכנים (Lancet 2021;397:2487).

איתן ישראלי

לאחר התקנה מילעורית של תומכן, מקובל לטפל בשילוב של שני נוגדי קרישה למשך 6-12 חודשים. חלק מהמטופלים אינם מסוגלים לקבל אספירין, ולכן קו וחב' מקוריא הדרומית השוו בין טיפול יחיד באספירין, העלול לדרום דימומים, לבין טיפול בקלופידוגרל, שהוא חוסם של הקולטן לאדנוזין דיפוספט. קבוצה אחת של מטופלים, 710,2 איש, קיבלה 75 מ"ג קלופידוגרל, והשנייה 728,2 איש, קיבלה 100 מ"ג אספירין אחת ליום במשך 24 חודשים. הממצאים הצביעו כי הטיפול