

המטולוגיה

MEDICINE

כתב עת רפואי בנושא המטולוגיה | ספטמבר-נובמבר 2008 | גיליון מס' 3

A Publication of The **MEDICAL** Group



**מתי ולמי לתת טיפול
אריתרופוייטי**



**משפחת הכמוקנים ותפקידם
במניעת מחלות המטולוגיות**



**מבט חדש על מחלות
מיאלופרוליפרטיביות**

וגם: טיפול עתידי ב-CLL | קושרי ברזל ותלסמיה | טיפול קרינתי
בממאירויות המטולוגיות | שימור פוריות בחולות אונקולוגיות |
אנמיה ע"ש פנקוני | מחקרים | חדשות | תיאור מקרה



דבר העורך

מו"ל: פורום מדיה בע"מ

מנכ"ל: שלמה בואנו

עורכת: רינת אלוני, אסתר קטן

עורך מדעי: פרופ' ארנון נגלר

עיצוב גרפי: מאיה בן דוד

קוראים יקרים,

אנמיה היא אחת הבעיות העיקריות המלוות חולי סרטן בכלל וחולים המטואונקולוגים בפרט. דרך אחת לטיפול באנמיה היא באמצעות מתן עירויי דם. פרופ' נסים חיים כותב בגיליון זה על מתן אריתרופויטין, אשר מאפשר תיקון אנמיה ללא שימוש במוצרי דם ומתייחס גם למחלוקת סביב טיפול זה.

גיליון זה של מדיסין המטולוגיה מרחיב את היריעה גם בנושאים הבאים: פרופ' תמרי מתארת את מעורבות הגנים השונים והקשר ביניהם לחומרת מחלת אנמיה ע"ש פנקוני. ד"ר נמץ ופרופ' לוגסי מציעים מבט חדש על מחלות מיאלופרוליפרטיביות (Myeloproliferative disorders) MPD. ד"ר קנלר סוקר כמה מהחידושים החשובים והמעניינים שנתחדשו במחלת CLL בשנים האחרונות, ועל משפחת הכמוקנים (Chemokine) ותפקידם במניעת מחלות המטולוגיות כותבים ד"ר פלד וחב'. ד"ר רענני וד"ר מאירוב מציגים את השיטות השונות הזמינות כיום לשימור פוריות בחולות אונקולוגיות ופרופ' פניג מסכם את חשיבותו של הטיפול הקרינתי במערך הטיפולי של הממאירויות ההמטולוגיות.

הנושאים שהוזכרו לעיל זוכים למלוא תשומת הלב בהמטולוגיה המודרנית. ההתקדמות בשטח מרשימה. הודות לשינוי שאפשר לכנותו מהפכני בהבנתנו את הפתופיזיולוגיה של מחלות המטולוגיות רבות, כולל CML, MPD ואחרות, אנו מטפלים כיום בחולים בתרופות חדישות המבוססות על הבנה מעמיקה של הרקע המולקולרי של המחלות השונות. במחלות אחרות דוגמת CLL אנו מנתחים גורמים פרוגנוסטיים אשר, כך אנו מקווים, יעזרו בהגדרת פלח האוכלוסיה הזקוק לטיפול ופיתוח תרופות חדישות. השימוש בכמוקנים אנטגוניסטים ואגוניסטים לנייד תאי גזע ממח עצם לדם פריפרי הוא דוגמה נוספת, כפי שמסביר ד"ר פלד. הגענו בתחום ההמטולוגיה למצב שבו ניתן לשאוף לכך שטיפול ישיג יותר מריפוי והמטופל ייהנה גם מאיכות חיים, כפי שמובע במאמריהם של ד"ר מאירוב, ד"ר רענני ופרופ' פניג.

כדאי לקרוא בעיון גם את מאמרם של שרה בן עמי וחב' על תוצאות ומסקנות מחקר רב מרכזי שנערך לאחרונה בישראל ובחן את הקשר בין אשכולות הסימפטומים לבין תפקוד ואיכות חיים בקרב חולי סרטן. גיליון זה התחדש גם במספר מדורים, ביניהם "המדור המשפטי" שעוסק הפעם בתפקידו המכריע של המומחה בערכאות, ומדור "תיאור מקרה" שבו תוכלו לקרוא על מהלך נדיר של פוליציטימיה ורה ומיאלופיברוזיס. כולי תקווה כי תמצאו במידע רב מערכתי חשוב זה כלי עזר שימושי בעבודתכם.

תגובות יתקבלו בברכה לכתובת המערכת:

esther@themedical.co.il

פרופ' ארנון נגלר,

מנהל המערכת ההמטולוגי,

המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר

משתתפים: גיא כהן, ד"ר אוהד בנימיני, עו"ד אבי רובינשטיין, עו"ד אביחי דר, ד"ר דורית פוד, שרה בן עמי, פרופ' ברוס קופר, פרופ' ברדלי אאוורט, דורית כהן, רות רדיאנו, פנינה נווה, רבקה ניקחו-אבלס, ורד חג'בי, אורלי קחטא, עליזה יפה, פרופ' קריסטין מיאסקובסקי, ד"ר אברהם קנלר, ד"ר דניאלה נשרי, פרופ' חנה תמרי, ד"ר אריאל קורן, פרופ' נסים חיים, מיכל אברהם, חנה ולד, קטיה בידר, ד"ר אמנון פלד, ד"ר א. נמץ, פרופ' ג. לוגסי, פרופ' אייל פניג, ד"ר הילה רענני, ד"ר דרור מאירוב

סמנכ"ל: רינת בואנו

מנהלת הפקה: מגי ליצי

מנהלת שיווק ומכירות: דנית אור

מחלקת כנסים: יעל קורח, תמר בקר

פורום מדיה בע"מ

רחוב הברזל 34 תל אביב

טל. 03-7650500 פקס. 03-6493667

כתובת למשלוח דואר:

ת.ד. 53378 תל אביב 61534

אין המערכת מתחייבת להחזיר כתבי יד

כל החזיות שמורות לפורום מדיה בע"מ

אין להעתיק, לשכפל, לצלם, לתרגם ולאחסן במאגר מידע או להפיץ מגוון זה או קטעים ממנו בשום צורה ובשום אמצעי, אלקטרוני, אופטי או מכני ללא אישור בכתב מהמוציא לאור. כל המידע, הנתונים והדעות הכלולים במגוון הנם לאינפורמציה בלבד ואין לראות בהם המלצה או יעץ לקורא, בין באופן כללי ובין באופן אישי לצורך מתן טיפול רפואי. הכתבות המוגשות מטעם הרופאים מייצגות את דעתם בלבד והנם באחריותם המלאה. בכל מקרה יש להוועץ לפני מתן הטיפול. הפרסום במגוון זה באחריות המפרסמים בלבד ואין המערכת אחראית על תוכן המדעות ועיצובן.

אם ברצונך להסיר את שמך ממאגר ההפצה אנא שלח את פרטך, כולל

כתובת, לפקס: 03-6493667

ט.ל.ח.



מדורים

6	חדשות ראשונות / גיא כהן
8	מדור משפטי / עו"ד אבי רובינשטיין, עו"ד אביחי דר
10	תיאור מקרה / ד"ר אוהד בנימיני
12	ניהול סימפטומים - אתגר עתידי חדש תוצאות ומסקנות מחקר רב מרכזי שבחן את הקשר בין אשכולות הסימפטומים בחולי סרטן לבין תפקוד ואיכות חיים שרה בן עמי וחבי' (ר' רשימת משתתפים)
18	לויקמיה לימפוציטית כרונית - מה חדש? על החידושים החשובים והמעניינים שנתחדשו ב-CLL בשנים האחרונות ד"ר אברהם קנלר
24	אנמיה ע"ש פנקוני הביוכימיה של המחלה, הטיפול והמניעה ד"ר דניאלה נשרי, פרופ' חנה תמרי
28	לאזן את משק הברזל הקפדה על טיפול בקושרי ברזל, בנוסף לעירוי דם, כמפתח לטיפול מוצלח בחולי תלסמיה ד"ר אריאל קורן
32	טיפול אריתרופויטי - למי ומתי? עקרונות הטיפול האריתרופויטי באנמיה כתוצאה מכימותרפיה בחולים עם גידולים ממאירים מוצקים פרופ' נסים חיים
38	הכמוקניים ונדידת התאים ההמטופויטים תפקידם של הכמוקניים בתהליכי הגירה של תאים המטופויטים ואופן פעולתם במניעת מחלות המטולוגיות מיכל אברהם, חנה ולד, קטיה בידר, ד"ר אמנון פלד
42	מבט חדש על מחלות מיאלופרוליפרטיביות על הצורך בקלסיפיקציה חדשה ב-MPD (Myeloproliferative disorders) ד"ר א. נמץ, פרופ' ג. לוגסי
46	טיפול קרינתי בממאירות המטולוגיות הטיפול הקרינתי כנדבך חשוב במערך הטיפולי של הממאירויות ההמטולוגיות פרופ' אייל פניג
48	שימור פוריות סקירת השיטות לשימור פוריות בחולות אונקולוגיות ד"ר הילה רענני, ד"ר דרור מאירוב



מינהל המזון והתרופות האמריקאי הורה ל-AMGN להחליף אזהרה על תרופה ולהחמיר את האזהרה למשתמשים חולי סרטן

מינהל המזון והתרופות האמריקאי, ה-FDA, הורה לשנות את התווית של תרופה נגד אנמיה המיוצרת בידי החברות אמגן וג'ונסון אנד ג'ונסון ולהוסיף הוראה לחולי סרטן. המהלך הזה הוא המשך לוועדה שבמהלך חודש מרץ השנה הטילה הגבלות על השימוש של חולי סרטן בתרופה הנמכרת, הידועה כ-erythropoiesis (ARANESP) Darbepoetin Alfa או ESA ומיוצרת על ידי החברות הללו. זו הפעם הראשונה שבה המינהל משתמש בסמכות שניתנה לו השנה לאלץ יצרני תרופות לשנות את התווית ולאחר שהמינהל ו"אמגן" לא הצליחו להגיע להסכמה, הודיע המינהל כי אם החברה לא תשנה את התווית עד לאמצע חודש אוגוסט, היא תסתכן בקנסות ובביטול האישור לתרופה. המינהל קבע שהתווית החדשה צריכה לציין כי התרופה אסורה לשימוש בחולי סרטן המקבלים טיפול כימותרפי וצפויים להחלים. הוא הורה להוסיף של הצהרה על כי התרופה אסורה בשימוש כאשר רמות ההמוגלובין מגיעות ל-10 גרם לדציטטר או יותר ויש להפסיק את השימוש בתרופה אם רמות ההמוגלובין חורגות מהרמה הנחוצה לעירוי דם.

המינהל הודיע כי החברה ביקשה לכלול הצהרה שלא נתמכה במידע החדש על התרופה. "התווית החדשה עולה בקנה אחד עם הציפיות שלנו", אמר דובר "אמגן", "בקרב נוציא את התרופה עם התווית החדשה לרופאים ומטופלים". דוברת החברה בת של "ג'ונסון אנד ג'ונסון", המוכרת את התרופה, הודיעה כי החברה תשתף פעולה עם המינהל ותוציא את התווית החדשה. היא הוסיפה שהחברה פועלת יחד עם המינהל לתכנית ניהול סיכונים כדי "להבטיח שהיתרונות מהתרופה יגברו על הסיכון לחולים".

השינוי בתווית לא כולל את כל ההמלצות של הוועדה מחודש מרץ, שקבעה כי הסובלים מסרטן הראש והצוואר וחולות בסרטן השד במצב מתקדם לא צריכים להשתמש בתרופה וכי על הרופאים להזהיר חולי סרטן מהסכנות האפשריות משימוש בתרופה. הוועדה התכנסה לאחר שמחקרים קשרו את המוצרים לתוחלת הישרדות קצרה יותר והאצת הגידול, כמו גם לסיכון לקרישי דם בנסיבות מסוימות. יש לציין כי התרופות כבר כוללות תווית עם התראות חמורות.

"אמגן" מוכרת את התרופה תחת שם המותג Epogen-i ARANESP, אבל Epogen משווקת רק לסובלים מכשל בתפקוד הכליה המקבלים טיפולי דיאליזה, כי "אמגן" מכרה את זכויות השימושים האחרים בתרופה ל"ג'ונסון אנד ג'ונסון", המוכרת אותה תחת שם המותג Procrit. התרופות מטפלות באנמיה באמצעות הגדלת מספר תאי הדם האדומים והן מאושרות לשימוש בחולי כליות וסרטן המקבלים כימותרפי.

מכירת הזיכיונות המהירה של "אמגן" צנחה ב-11 אחוז בשנת 2007 לאחר שמחקרים הראו כי התרופות נמצאות בשימוש נרחב מדי ועלולות להגביר את הסיכונים למחלות לב וכלי דם ולעורר התפתחות של גידולים סרטניים. שווי החברה נחתך בחצי כמעט בשנה וחצי האחרונות. החברה הודיעה כי השפעת החלטת המינהל שוקללה לתחזית השנתית שלהם.

הנחיות חדשות בנושא Thromboembolic עשויות לעורר מחלוקת

רוב ההמלצות במהדורה השמינית של ההנחיות נגד Thromboembolic מהקולג' האמריקאי של רופאי חזה לא השתנו בהרבה, אבל כמה מהן עשויות לעורר מחלוקת, לדברי המהברים.

ההנחיות לשנת 2008 מכילות 179 המלצות חדשות ופרקים חדשים, העוסקים בתחומי טיפול שהתפתחו בצורה משמעותית מאז פורסמו ההנחיות האחרונות בשנת 2004, כך לדברי ד"ר ג'ק אנסל, ראש הצוות הרפואי בבית החולים לנוקס היל בניו יורק וחבר בצוות שפיתח את ספר ההנחיות, המכיל 22 פרקים וניתן למצוא אותו באינטרנט.

ד"ר אנסל סימן כמה תחומים שעשויים לעורר מחלוקת. "למשל", הוא אומר, "היו הרבה דיבורים בדבר השימוש בפארמקולוג'נטיקס לקביעת המינון לתרופה. Warfarin, הידועה כמותג Coumadin, היא אחת המועמדות העיקריות". ואכן, מינהל המזון והתרופות ביקש מיצרנית התרופה לשנות את התווית באריזה כך שתשקף את הצורך של הרופאים לקבוע את המינון בהסתמך על נתונים פארמקולוג'ניים.

ההנחיות החדשות פונות לכיוון השני וממליצות על כך שבדיקות כאלו לא ייעשו עד שיהיו "יותר מחקרים אקראיים ואיתנים שיציגו על כך שיש לשימוש הזה תוצאה ממשית", אמר ד"ר אנסל, "ויש המלצות נוספות ביחס ל-warfarin".

ההנחיות קובעות כי יש די עדויות לכך שבדיקות ביתיות של זמן פרוטורומבין (PT), בשימוש במכשיר קטן הדומה לגלוקומטר, מביאות לתוצאות דומות או טובות יותר מבדיקת דם הנערכת במעבדה. "לחולים מתאימים", אומר ד"ר אנסל, "זו דרך ראוייה להתמודד עם הטיפול ב-warfarin".

warfarin היא גם הנושא של פרק חדש הן באופני הניהול של מטופלים הנוטלים תרופות וזקוקים לטיפולים פולשניים. "זה תחום קשה ומורכב", אמר ד"ר אנסל.

רבות מההמלצות החדשות דנות בנושא של תרומבוזיס (פקקת) ורידים, כולל המלצה שמציעה לכל בתי החולים לפתח מדיניות כללית למניעת התופעה. "הציבור הכללי מכיר את התופעה כתנועת בועות אוויר", אמר ד"ר אנסל. "זו תופעה חריגה, אבל היו הצעות לכך שאספירין או תרופות נוגדות קרישה צריכות להיות בשימוש כדי למנוע את התופעה". רוב ההנחיות החדשות שוללות את ההצעות הללו. ההמלצות העיקריות הן להמשיך בתנועה ובפעילות ולהימנע משיבה ממושכת לפרקי זמן ארוכים. "לחולים בעלי סיכון גבוה במיוחד, ההמלצות מיעצות להשתמש בגריז תמיכה ובמקרים נדירים, אפשר להשתמש במנה של heparin לפני טיסה", אמר ד"ר אנסל. מצד שני, ההנחיות החדשות שוללות את השימוש הנרחב באספירין. "זה פשוט לא מצליח", אמר ד"ר אנסל.

גם הנושא של פקקת ורידים בזמן הריון מטופל בהנחיות "עם סדרה של הנחיות לטיפול בחולות בסיכון". התרופה קשורה לחשש לעיוותים אם היא נלקחת במהלך השלישון הראשון ולכן, ההנחיות ממליצות על שימוש בתחליפים ל-heparin. מצד שני, ההנחיות קובעות כי השימוש ב-heparin או

במינון תרופתי גבוה אצל הסובלים מ-AML והוא תומך בשימוש במוטציה כמד לטיפול", אמרה ד"ר בלומפילד.

איסוף נתונים: גיא כהן



ב-low-molecular-weight heparin במהלך תקופת ההנקה לא מהווה סיכון לתינוק. "אין המלצה להפסיק בטיפול, התרופה לא עוברת לחלב האם", אמר ד"ר אנסל.

"ההנחיות החדשות מתייחסות לנושאים מטרידים רבים בטיפול בנוגדי קרישי דם ומספקות לרופאים מגוון אפשרויות לטיפול בקבוצות חולים שונות", אמר ד"ר ג'ק הירש, ממרכז המחקר הנדרסון בהמילטון, קנדה, ששימש כיו"ר הצוות לקביעת ההנחיות.

ההנחיות הראשונות, שפורסמו בשנת 1986, כללו 73 הנחיות ומתוכן 16 סוגי כ-A1, יחס חיובי של הטבות לעומת סיכונים וראיות חזקות. ההנחיות החדשות כוללות 741 הנחיות, לעומת 562 הנחיות בשנת 2004 ומתוכן 182 סוגי כ-A1. ההנחיות החדשות מקיפות יותר ומשקפות מחקרים חדשים.

מוטציה גנטית משפרת יעילות תרופות נגד לויקמיה

מוטציה גנטית שהופכת תאים לסרטניים יכולה, לפעמים, להפוך אותם לרגישים יותר לכימותרפיה, כך קובע מחקר חדש שנערך באוניברסיטת אוהיו. המחקר מראה כי המוטציה העשויה להתחולל במקרים של לויקמיה חמורה הופכת את המחלה לרגישה יותר למינון גבוה של תרופות מסוימות נגד סרטן. הממצאים מהמחקר בקבוצת חולים, שבוצע בראשות ד"ר קלרה בלומפילד מהמרכז לחקר הסרטן באוניברסיטת קולומביה, עשויים לשנות את הגישה הטיפולית כלפי חולים כאלה.

החוקרים ניתחו את התוצאות מ-185 מקרים של לויקמיה מסוג AML במטופלים שגילם לא עלה על 60 והגיעו להחלמה מלאה לאחר טיפול. ל-34 חולים היתה מוטציה בגן RAS ומתוכם 22 קיבלו מנות גדולות של cytarabine ו-12 קיבלו את התרופה במינון נמוך. המחקר הראה שחולים שסבלו מ-AML והתאים הלויקמיים שלהם עברו מוטציה בגן RAS, הם בעלי סבירות גדולה יותר לריפוי אם הם מטופלים במינון גבוה של התרופה. המחקר גם מצביע על כך שבדיקה לזיהוי המוטציה עשויה לסייע לרופאים לקבוע אילו מטופלים צריכים לקבל מינון גבוה של תרופה כטיפול לאחר ההחלמה.

"נראה שזו הדוגמה הראשונה למוטציה אצל חולי AML, שמשנה את תגובת החולה למינון בטיפול כימותרפי שגרתי", אמרה ד"ר בלומפילד. "היא מאשרת כי מי שסיבול מ-AML יעבור סריקה לזיהוי מוטציית RAS ואלה שתתגלה אצלם מוטציה כזו יקבלו מינון תרופתי גבוה ולא השתלת תאי גזע".

מינון תרופתי גבוה הוא טיפול טוב יותר לכמה מהחולים וממצאי המחקר יאפשרו לרופאים לזהות אותם. המטופלים שקיבלו מינון גבוה והיתה להם מוטציה היו בעלי השיעור הנמוך ביותר להופעה חוזרת של המחלה, 45 אחוז אחרי עשר שנים בממוצע, בהשוואה ל-68 אחוז אצל אלה עם RAS רגיל. "המשמעות היא ש-55 אחוז מהמטופלים עם מוטציה ב-RAS נרפאו, בהשוואה ל-32 אחוז מהמטופלים שקיבלו מינון תרופתי גבוה ולא היתה להם מוטציה בגן", אמרה ד"ר בלומפילד.

מבין המטופלים שקיבלו מינון תרופתי נמוך, המחלה הופיע שוב אצל כל מי שהיתה לו מוטציה ואצל 80 אחוז מאלה שלא היתה להם מוטציה בגן. "המידע הזה מצביע על כך שהמוטציה ב-RAS משפיעה על התגובה לטיפול

המומחה הרפואי בבית המשפט

למומחה הרפואי תפקיד מרכזי ומכריע בתביעות הנוגעות לעניינים שברפואה בבית המשפט. על המומחה הרפואי להתייחס לתפקיד זה בכובד הראש המתאים ועל בעל הדין במשפט לזכור כי עליו לבחור מומחה מן התחום הרלבנטי ביותר לשאלה שבמחלוקת

עו"ד ד"ר אבי רובינשטיין, עו"ד אביחי דר

בבואו להעיד אם יעבור בסמוך למתן עדותו על התייעוד הרפואי שעמד בפניו ויביא אותו עימו, ומובן כי יקרא ויתכונן על חוות דעתו שניתנה בכתב – לעתים מספר שנים לפני החקירה – ועל ספרות רפואית שצוטטה, וכן יעבור על טענות הצד השני ועל חוות הדעת מטעמו. כך יתקצר זמן חקירתו ועדותו תהיה מועילה יותר.

בזמן העדות עצמה בבית המשפט, בין אם היא נעשית בדרך של "חקירה ראשית" על ידי בעל הדין שלטובתו הוגשה חוות הדעת ובין אם היא נעשית בדרך של "חקירה נגדית" של הצד שכנגד, חשוב כמובן להפגין ביטחון עצמי וקור רוח, להיות לבבי, להשתמש בשפה פשוטה ולא טכנית ולא "להתנשא" מעל לשופט. אין לדון בצורה מפורטת בכל פעולה מדעית, אחרת בית המשפט "יאבד עניין" בנאמר. כדאי לאמץ "מנטרה", המורכבת ממספר משפטים שמהווים את "ליבת התיק" ולחזור ולשנן אותה בעת מתן העדות.

אל לו למומחה הנחקר חקירה נגדית להרגיש "נעלב" נוכח שאלות כאלו או אחרות אשר אינן נשמעות למומחה כרלבנטיות ושאינן לרוחו. תפקידו של עורך הדין החוקר הוא לקעקע את חוות הדעת ואת המקצועיות או האמינות של המומחה. לעתים במהלך החקירה עשויים להציג

המומחה צריך לדעת כי הוא אינו אחראי ל"עובדות" הרפואיות שאותן הוא מציין, שכן לא היה עד להן, אך הוא חייב כמובן מאליו לציין ולפרט את המסכת העובדתית שעמדה לנגד עיניו ושעל פיה הסיק את מסקנותיו. כמו כן, עליו לקבוע בחוות הדעת מהיכן למד ידיעה כזו או אחרת, למשל מתיק רפואי או ממכתב כלשהו. במידה שהמומחה סומך קביעותיו על ספרות מקצועית, ראוי כי מעבר לציין האסמכתא עם מראה המקום שלה, גם יצרף צילום מהספר או מהמאמר לחוות הדעת, עם הדגשת הקטעים הרלבנטיים, כך שהשופט ועורך הדין יוכלו לעיין בנספחים אלה.

בסמכותו של השופט לצוות על חקירתו בבית המשפט של הרופא שכתב את חוות הדעת, והוא יורה כן אם ביקש זאת הצד השני למשפט. במידה שהמומחה שכתב חוות דעת מטעם צד יוזמן למתן עדות, רצוי מאוד שייפגש קודם לעדות עם עורך הדין שהזמין אותו, על מנת שיכין אותו לעדות, יסביר לו מה קורה בבית המשפט מבחינת הפרוצדורה ויעבור איתו על התייעוד הרפואי ועל חוות הדעת שלו ושל הצד שכנגד. מיותר לציין כי כך גם ירגיש המומחה יותר בנוח בבית המשפט – סביבה, נהלים ואנשים שזרים לו. טוב יעשה המומחה

תקנה 127 לתקנות סדר הדין האזרחי קובעת את חובתו של בעל דין במשפט (ויהא זה תובע או נתבע), המעוניין לטעון טענה שברפואה, לצרף לכתב טענותיו חוות דעת של מומחה רפואי. לפי התקנות, "מומחה רפואי" הוא רופא בעל תואר מומחה שהוענק לו לפי תקנות הרופאים (אישור תואר מומחה ובחינות). מעבר לדרישה פורמלית זו, תכונות הנדרשות ממומחה רפואי "טוב", שיתנו משקל גדול יותר לחוות דעתו ולעדויות בבית המשפט, הן ניסיון, רקע אקדמי ותפקיד בכיר בפרקטיקה. רצוי שהמומחה הרפואי לא יהיה רופא שכל עיסוקו הוא כתיבת חוות דעת – רופא כזה נראה בבית המשפט באור לא טוב של "שכיר חרב" למרכה במחיר. על חוות הדעת להיות פשוטה ולא ארוכה מדי, חשוב לזכור שמי שקורא אותה הוא שופט ולא רופא, ולכן רצוי שתהיה כתובה "בלשון בני אדם". מילון מושגים ואיורים רלבנטיים יהפכו אותה לאפקטיבית ובהירה יותר. עליה להביא באופן סדור את עובדות המקרה ולאחר מכן דיון וחיווי הדעה המקצועית, כאשר יש מקום בהחלט לפרט את ההתלבטויות ולהתעמת עם קשיים או עם תפישות נוגדות בספרות הרפואית, ככל שישנן.

בפני המומחה הנחה מסוימת שאם היא נכונה, היא עשויה לשמוט את הטיעון שבו השתמש המומחה. טכניקה שכזו מותרת בחקירה של עד מומחה והוא נדרש, תוך הדגשת העובדה כי ההנחה לדעתו אינה נכונה במקרה הזה, להשיב על השאלה.

בדרך כלל בית המשפט יעדיף את הניסיון והפרקטיקה על פני האקדמיה. אכן, משקלה של חוות דעתו של מומחה שהתנסה בניתוח זה או אחר במו ידיו ולגביו הוא מעיד אינה כמשקלה של חוות דעתו של מומחה שלא התנסה בכך. בדומה לכך, אם חוות הדעת מתייחסת לרשלנות של רופא במחלקת יולדות בבית חולים למשל, עדיף יהיה שאת חוות הדעת יכתוב גינקולוג העובד במחלקה שכזו בבית חולים אחר (ורצוי אף בית חולים באותו סדר גודל מבחינת המעמד, הנגישות לידע וכיו"ב) מאשר גינקולוג העובד במרפאה ראשונית למשל.

כאשר מונחות לפני בית המשפט שתי חוות דעת מטעם שני הצדדים, נוטה הוא להעניק משקל יתר לחוות הדעת של המומחה שמצוי ב"תת ההתמחות" הספציפית יותר לעניין הנדון. אחד המקורות לכך הוא פסק דין שניתן לעניין חוות דעת מומחה שהוגשה דווקא בתחום הבנייה, כאשר בית המשפט פסק ש"כל המשמעות של קיומן של אותן תת התמחויות היא שכאשר בפני בית המשפט שתי חוות דעת ... עשוי בית המשפט ליתן משקל יתר לחוות הדעת בתחומה של תת המומחיות".

באחד המקרים נדונה שאלת התרשלותו של צוות רפואי ביילוד תינוק שנותר לאחר יילודו עם נכות מוחית קשה של 100 אחוז. ההורים התובעים צירפו לכתב תביעתם חוות דעת של גינקולוג ואילו הנתבעים הגישו שתי חוות דעת: האחת של גינקולוג והשנייה של ניירולוג ילדים. הניירולוג התייחס בחוות דעתו לקשר שבין אירועי הלידה לבין הפגיעה הניירולוגית שעזמה נותר התינוק. הניירולוג הסביר מדוע אין קשר בין פעולות הצוות הרפואי לפגיעה המוחית, כך למשל ביילוד לא נתקיימו סימני תשניק, שכן לא התקיימה חמצת מטאבולית ולא היו סימנים ניירולוגיים חריגים כפרוסים, שיניים במצב ההכרה או בטונוס השרירים, לפיכך אין כל הוכחה לקיומה של זיקה בין אירועי הלידה לבין הנזק המוחי.

בית המשפט דחה את התביעה תוך שהוא מייחס, בין היתר, חשיבות מכרעת לעובדה שהתובעים לא העמידו חוות דעת נגדית של ניירולוג ילדים אל מול חוות דעת זו והסתפקו בחוות דעת גינקולוגית.

בפסק דין אחר שעסק בפג שאת ידו נאלצו לקטוע לאחר סיבוך כתוצאה מהחדרת צנתר לעורק, העדיף בית המשפט את חוות דעתו של

ניאונטולוג המתמחה בטיפול בפגים על פני חוות דעתו של רופא ילדים רגיל ודחה את התביעה בגין רשלנות רפואית.

לאחרונה, דן בית המשפט המחוזי בחיפה בתביעה של אדם שנותר בעמור השדרה. התובע היה נוטל באופן קבוע קומדין. הוא אושפז במחלקה אורטופדית ובמסגרת ההכנה לניתוח הוחלף הטיפול בקומדין להפרין. מיד לאחר הניתוח התפתח אצל התובע באזור הניתוח שטף דם והוא דימם ממושכות אל הפצע הניתוחי, לרקמות המעורבות ולשרשי העצבים. עקב כך, נותר התובע עם הגבלות מוטוריות בהפעלת שרירי הגפיים התחתונות ועם אובדן שליטה על הסוגרים.

התובע צירף לכתב תביעתו חוות דעת של אורטופד, שטען בה, בין היתר, שבמקרה זה היתה חובה להכין לפני הניתוח את מנגנון הקרישה בצורה איטית ומבוקרת עד שזמן הפרוטרומבין היה מגיע לרמה של סבירות מקובלת. אולם בפועל, נותח התובע ללא שליטה ובקרה כמצופה על מנגנון קרישת הדם: "זמן הפרוטרומבין בשניות, אשר באופן נורמלי צריך להיות קרוב ל-100 אחוז מן הנורמה של אדם בריא הנקבעת ביום הבדיקה, הגיע אצלו יום לפני הניתוח ל-63.8 אחוז ול-64.1 אחוז בשתי בדיקות עוקבות ולמחרת הניתוח זה היה 53.7 אחוז ויומיים מאוחר יותר זה היה כבר 37.5 אחוז". המומחה טען, שלאור העובדה שהתובע נותח ללא הכנה מתאימה ומספקת של מנגנון קרישת הדם, דימם הוא באיטיות ובהתמדה לתעלת השדרה, דבר שגרם לנזק.

בחקירתו הנגדית, אמר האורטופד כי "הצורה האיטית והמבוקרת" שאליה התכוון בחוות דעתו היא תקופה בין שבוע לשבועיים, שבה היו צריכים להחזיק את התובע בבית החולים לפני הניתוח, עם זמן קרישה מבוקר. עורך הדין שייצג את בית החולים טען בתגובה כי במקרה כזה נחשף היה החולה לסיכון ממשי של היווצרות קריש, והאורטופד השיב שזאת הסיבה שהקומדין הוחלף להפרין "כי על ההפרין שולטים" ו"עם הפרין אתה יכול לנתח". האורטופד הודה בחקירתו הנגדית כי התחום של תרופות נוגדות קרישה אינו תחום התמחותו וכי אם היה כאורטופד מחליט לבצע ניתוח בחולה שנוטל נוגדי קרישה, היה מתייעץ בהמטולוג בבית החולים והיה פועל על פי הנחיותיו. השופטת פסקה שבנסיבות האלו, לא ניתן לומר שהרופא שכתב את חוות הדעת הוא מומחה בתחום הרלבנטי לגביו חיזוה דעתו, ולפיכך גם לא ניתן לומר שהתובע תמך טענותיו בחוות דעת מומחה והוכיח אחריות הנתבעים. התביעה נדחתה.

פסק דין זה מזכיר פסק דין דומה שניתן לפני מספר שנים בבית המשפט המחוזי בתל אביב ואושר מאוחר יותר בבית המשפט העליון.

המקרה שדון שם עסק בחולה שנותר לכריתת כיס המרה. אותו חולה היה נוטל באופן קבוע קומדין לאחר התקנת מסתם אאורטלי מלאכותי בליבו. לפני הניתוח הופסק הטיפול בקומדין על ידי הכירורג המנתח והוא חודש יום לאחריו במיטת גבוה. יומיים לאחר הניתוח חלה הידרדרות חריפה במצבו של החולה, הופיע דימום שלווה בידידת לחץ דם, באי ספיקת כליות חריפה, בהלם ובהמשך פגיעה רב מערכתית ומוות.

בהתייחסו לפעולותיו של הרופא המנתח, כתב השופט בפסק הדין ש"אין מצפים מרופא יחיד, יהיה מוכשר ומנוסה ככל שיהיה, שיקיף בידיעותיו תחומים רפואיים שאינם בגדר מומחיותו. הבעיה שבפניה ניצב (הרופא) נחלקת לשני תחומים: קרישת הדם – בעיה השייכת לתחום ההמטולוגיה; תפקוד המסתם המלאכותי וחשיפתו לסכנת קרישה – בעיה השייכת לתחום הקרדיולוגיה. (הרופא) הוא כיורג והכשרתו כמנתח מקיפה תחומים רפואיים רבים. עם זאת, הוא אינו מומחה בתחומים שצוינו לעיל. ממילא, לא ניתן לצפות ממנו שהוא יהיה מעורב בכל החידושים וההתפתחויות בשני התחומים האמורים. (הרופא) העדיף לנהוג לפי המקובל במחלקתו, מבלי להיוועץ תחילה עם מומחים בשני התחומים הנדונים. מומחים שהעירו במשפט זה היו מאוחרים בדעתם, שבמצבו של המנתח היה מקום להתייעצות מוקדמת, לפני חידוש הטיפול האנטיקוגולנטי... החלטה כזו של רופא, בתחום שאינו תחום מומחיותו הישיר ושהוא לא התעדכן בו מבחינה מקצועית, שנתקבלה בהיעדר נתונים רלוונטיים ובדיקות מתאימות, חורגת מטעות שבשיקול דעת ומהווה הפרה של חובת הזהירות כלפי החולה". התביעה באותו עניין התקבלה וכאמור, אף אושרה בערעור שנידון בבית המשפט העליון.

לסיכום, למומחה הרפואי תפקיד מרכזי ומכריע בתביעות הנוגעות לעניינים שברפואה בבית המשפט. על המומחה הרפואי להתייחס לתפקיד זה בכובד הראש המתאים ועל בעל הדין במשפט לזכור כי עליו לבחור מומחה מן התחום הרלבנטי ביותר לשאלה שבמחלוקת.

עו"ד ר"ד אבי רובינשטיין, עו"ד אביחי דר, משרד עו"ד רובינשטיין-יקירביץ

.....רשימת מקורות.....

- ת.א. (מחוזי ת"א) 89/1171 זלוצין ב' דיוור לעולה בע"מ.
- ת.א. (מחוזי י-ם) 97/1014 סאיר ב' קופ"ח של ההסתדרות הכללית.
- ת.א. (מחוזי ת"א) 93/393 בדרך ב' מרכז רפואי ספיר.
- ת.א. (מחוזי חיפה) 05/500 קריגר ב' עמותת בית החולים שערי צדק.
- ת.א. (מחוזי ת"א) 89/398 עובדן יערי ז"ל ב' דינבר.
- ע"א 93/1884 דינבר ב' עובדן יערי ז"ל.

חולה עם מילופיסברוזיס, שהתפתח לאחר פוליציטמיה ורה

מהלך נדיר של פוליציטמיה ורה ומיאלופיסברוזיס, השתלת מח עצם והישנות כפוליציטמיה, עם טיפול מוצלח על ידי עירוי לימפוציטים מהתורם, מוכוון על ידי אנליזה כמותית של המוטציה JAK2-V617F

ד"ר אוהד בנימיני

השתלת מח עצם אלוגנאית, עם התניה בעוצמה מופחתת (RIC, Reduced Intensity Conditioning), נמצאה יעילה בהשגת הישרדות ממושכת ללא מחלה, (long term disease free survival), עם רעילות נסבלת בחולים מבוגרים (מעל גיל 45 שנה) עם מיאלופיסברוזיס, לעיתים עם היעלמות פיברוזיס מח העצם והציטופנייה^{1,2}. בהישנות המחלה, חלק מהחולים ידווחו ממתן לימפוציטים מהתורם (DLI) ואף ישיג רמיסיה³. מקובל כי המנגנון המעורב מנצל את פעולת השתל כנגד הגידול, (graft-versus-leukemia effect), GvL, אולם במחיר תמותה ותחלואה שאינן מבוטלות עקב מחלת השתל כנגד המאחסן, (graft-versus-host disease) GvHD. להלן תיאור מקרה של חולה עם מילופיסברוזיס שהתפתח לאחר פוליציטמיה ורה, PPM (postpolycytemic myeloid metaplasia). החולה עבר השתלת מח עצם ומחלתו נשנתה כפוליציטמיה ורה. יתר על כן, החולה הגיב היטב למתן לימפוציטים מהתורם (DLI) ללא מחלת שתל כנגד המאחסן. אנליזה של רמת המוטציה JAK2-V617F היתה בקורלציה ישירה למהלך המחלה והצביעה על "רמיסיה מולקולרית" לאחר מתן לימפוציטים מהתורם.

בן 32, אובחן באוקטובר 1984 עם פוליציטמיה ורה שהתבטאה בהמטוקריט מוגבר (58 אחוז), לויקוציטוזיס קל, טחול מוגדל (כ-17 ס"מ) על פי סונר) ונפח דם מוגבר על פי בדיקת איזוטופים. החולה טופל בהקזות דם חוזרות

והידרוקסיאוראה. ערכי ההמטוקריט נשמרו בטווח הנורמלי וממדי הטחול קטנו. במהלך שנת 2003 חלה ירידה פרוגרסיבית בהמטוקריט, במשטח הדם נראתה תמונה לאוקואריטובלסטית והטחול גדל לכדי 20 ס"מ. בביופסיה מח העצם בלטו היפרצלולריות, הפרפלסיה ודיספלסיה של מגקריציטים, עם עלייה בסיבי רטיקולין. בדיקת הקריטיפ היתה תקינה והחולה אובחן כ-spent phase של פוליציטמיה ורה או PPM (postpolycytemic myeloid metaplasia). הטיפול כלל הידרוקסיאוראה וקורס קצר של תלידומיד, אולם המחלה התקדמה ולוותה בסימפטומים סיסטמיים שכללו חום, הזעות וירידה במשקל. בחודש מאי 2005 החולה עבר כריתת טחול והופנה להשתלת מח עצם אלוגנאית פריפריית מאח תאום עם התאמת רקמות מלאה על פי HLA. דירוג הסיכון היה נמוך על פי Lille score ורמת המוטציה JAK2-V617F היתה 94 אחוז. לאחר התניה מופחתת שכללה פלורידין, בוסולפן ו-ATG (antithymocyte globulin), קיבל עירוי תאי אב מאחיו התאום.

חודש לאחר ההשתלה נמצא כימריזם מלא של התורם והעדר המוטציה JAK2-V617F. מחלת שתל כנגד המאחסן, עם מעורבות עורית חריפה בדרגה II, טופלה בסטרואידים. בהמשך סבל מ-GVHD מוגבל בעור ובכבד ולאחר מעט יותר משנה ממועד ההשתלה, לא נזקק יותר לטיפול אימונוסופרסיבי.

בביופסיה שנה לאחר ההשתלה חלה נסיגה משמעותית של פיברוזיס מח העצם. לאחר 19

חודשים מההשתלה החלה עלייה מתמדת בכל השורות, ההמטוקריט עלה עד 52.8 אחוז וספירת הלויקוציטים והטסיות היתה 20.8 $\times 10^6/L$, 750x106/L, בהתאמה. אנליזה למיקרוסטליטים הראתה כימריזם בדם הפריפרי ומח העצם עם 60 אחוז תאי תורם. רמת המוטציה JAK2-V617F היתה 30 אחוז וביופסיה לא הראתה עלייה ברמת הפיברוזיס במח עצם.

על פי התמונה הכוללת, הסתמנה הישנות של פוליציטמיה ורה. החולה נזקק להקזות דם חוזרות ולאחר מכן טופל בשלוש מנות לימפוציטים מהתורם במינון עולה, שניתנו במהלך שלושה חודשים. תגובה המטולוגית נצפתה שבועיים לאחר המנה השלישית. ספירות הדם ירדו לנורמה והחולה לא נזקק יותר להקזות דם. בדיקה למיקרוסטליטים הראתה ירידה בכימריזם וברמת המוטציה JAK2-V617F. ההנחה היא שהתגובה ללימפוציטים מהתורם מקורה באפקט השתל כנגד המחלה, אולם החולה לא פיתח GVHD. ארבעה חודשים לאחר הטיפול הראשון בעירוי לימפוציטים מהתורם החולה, נמצא עם כימריזם מלא של תאי תורם, אולם המוטציה JAK2-V617F עדיין היתה חיובית ברמה נמוכה חודשיים מאוחר יותר (איור 1).

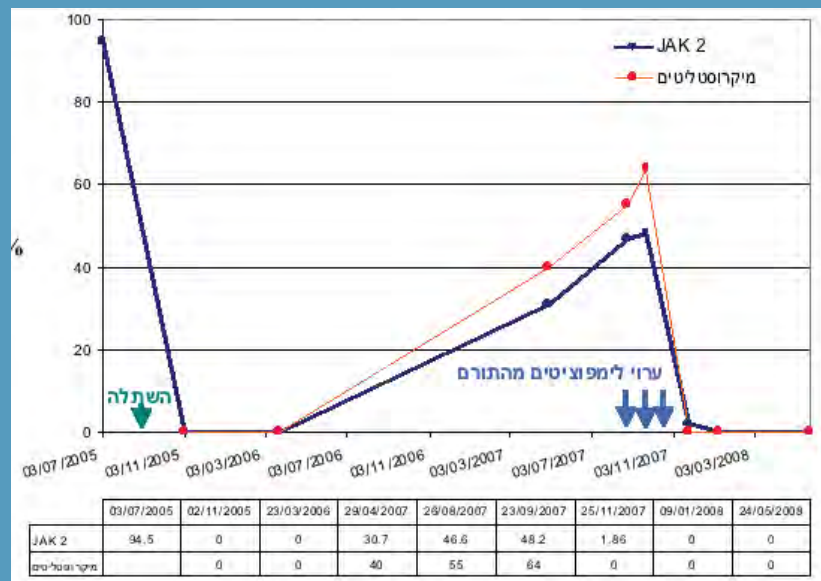
למקרה זה מספר היבטים ייחודיים. חולים הסובלים מפוליציטמיה ורה בדרך כלל נהנים מהישרדות ממושכת, ללא מחלה פעילה בהשוואה למחלות מיאלופרוליפרטיביות אחרות. לאחר מספר שנים שבחן המחלה נמצאת בשלב פוליציטמי, קצב שגשוג התאים נעצר והמחלה נכנסת

לשלב מיצוי הזהה למיאלופיברוזיס אידיאופטי (postpolycythemic myeloid methaplasia) PPM או spent-phase. הישרדות חולים אלה קצרה, הם סובלים מאסטינה, מספלנומגליה, מחוסר תיאבון ומירידה במשקל ואיכות חייהם נפגעת. כימותרפיה לעתים מביאה להפוגה ונסיגת המחלה לשלב פחות מתקדם. לויקמיה כרונית מיאלואידית בשלב הבלסטי לעתים נסוגה לשלב הכרוני ולויקמיה מיאלואידית חריפה משנית נסוגה לעתים למיאלודיספלסיה לאחר כימותרפיה או בהישנות לאחר השתלת מח עצם. במיאלופיברוזיס משני לפוליציטמיה, תוארו מקרים מעטים בלבד בהם כימותרפיה שינתה את כיוון מהלך המחלה והביאה לירידה בפברוזיס, לעלייה במסת כדוריות הדם ולחזרה למאפיינים של פוליציטמיה ורה⁴. המקרה הנכחי הוא תיאור ראשון של מיאלופיברוזיס משני שחזר בעקבות טיפול לפוליציטמיה ורה⁵. הטיפול היחיד בעל יכולת ריפוי - היעלמות הפברוזיס ושיקום המטופאטי במיאלופיברוזיס - הוא השתלת מח

עצם אלוגנאית. עקב התמזגות הגבוהה במהלך המיאלואבלטיבי, הטיפול רלוונטי לחולים צעירים בלבד במצב קליני טוב. פעולת השתל על המחלה גורמת להכחדתה לאחר השתלת מח עצם עם התניה מופחתת (RIC). טיפול זה אטרקטיבי במיוחד עבור חולים מבוגרים, הודות לרעילות הנמוכה. נוסף לכך, האפקט הוכח יעיל עד ארדיקציה מוצלחת של המחלה גם במתן לימפוציטים מתורם. המקרה מודגש את עוצמת האפקט של מתן לימפוציטים מתורם כנגד מיאלופיברוזיס ומאפשר להבדיל אפקט זה ממוחלת השתל כנגד המאחסן אף בחולה עם GVHD חריף או כרוני בעבר. במקרה זה, אפקט השתל על המחלה פעל כנגד קלון של פוליציטמיה ורה שנשנתה. תיאורים דומים נדירים מאחר שפוליציטמיה ורה אינה מהווה אינדיקציה להשתלת מח עצם לפני שהמחלה מתקדמת. אנליזה של כימרים חיונית עבור ניבוי קליטה ודחיית השתל, התקדמות המחלה לאחר השתלת מח עצם אלוגנאית או מתן לימפוציטים

מתורם⁶. עלייה בכימרים מעורב יכולה לשקף מחלה פרסיסטנטית, הישנות לויקמיה או תאי חולה נורמליים. מגוון שיטות פותחו על מנת לגלות כימרים מעורב או שרידי מחלה PCR MRD (minimal residual disease). עבור STR (short tandem repeats), או פולימורפיזם של מיקרוסטילטים, מאפשרים אבחנה בין תורם לחולה ביותר מ-99 אחוז מהמקרים, אולם חסרון השיטה הוא רגישות של 0.1%-0.5%. סמנים ייחודיים עבור ממאירות ספציפית יכולים לשמש שיטה יעילה יותר לגילוי שרידי מחלה (MRD), במיוחד לאחר התניה בעוצמה מופחתת ובשלב מוקדם לאחר השתלת מח עצם. דוגמה מוכרת היא ההערכה כמותית של bcr/abl באמצעות PCR בלויקמיה מיאלואידית כרונית (CML). בכמחצית החולים עם מיאלופיברוזיס וברוב החולים עם פוליציטמיה ורה קיימת המוטציה JAK2-V617F⁷. לאחרונה פורסמו עבודות שהציעו שיטות כמותיות רגישות למעקב רמת המוטציה JAK2-V617F לצורך הערכת התגובה לאחר השתלת מח עצם אלוגנאית בחולים עם מיאלופיברוזיס^{8,9}. תיאור מקרה החולה ממחיש את יתרון רגישות שיטה זו על פני שיטות ספציפיות פחות לניתוח כימרים. החולה המשיך לבטא נוכחות מחלה ברמה המולקולרית חודשים לאחר שנצפו תאי תורם בלבד בבדיקת מיקרוסטילטים, עד אשר הושגה רמיסה מולקולרית מלאה על ידי אפקט השתל כנגד המחלה. לסיכום, תיאור מקרה זה מדגים מספר היבטים ייחודיים להשתלת מח עצם ומיאלופיברוזיס. מהלך מיאלופיברוזיס משני יכול להתהפך והקלון הראשוני של פוליציטמיה ורה יכול להיות הדומיננטי בעת הישנות. מתן לימפוציטים מתורם יכול להיות אפקטיבי בהשגת הפוגה גם בהעדר GVHD ואף בחולה אשר בעבר סבל מ-GVHD. כימות ומעקב אחרי המוטציה JAK2-V617F הם כלי חשוב במעקב אחרי חולים אלה והוכחת הפוגה מולקולרית.

ד"ר אוהד בנימיני, מחלקה פנימית א', בית החולים מאיר, מרכז רפואי ספיר, מסונף לפקולטה לרפואה ע"ש סאקל, אוניברסיטת תל אביב



איור 1. כימרים באנליזת PCR למיקרוסטילטים JAK2-V617F במהלך המחלה לאחר השתלת מח עצם ומתן לימפוציטים מתורם

- רשימת מקורות**
- Papageorgiou S, Castleton A, Bloor A, Kottaridis P. Allogeneic stem cell transplantation as treatment for myelofibrosis. Bone Marrow Transplant 2006;38(11): 721-727.
 - Kroger N, Thiele J, Zander A et al. Rapid regression of bone marrow fibrosis after dose-reduced allogeneic stem cell transplantation in patients with primary myelofibrosis. Exp Hematol 2007;35(11): 1719-1722.
 - Cervantes F, Rovira M, Urbano-Ispizua A et al. Complete remission of idiopathic myelofibrosis following donor lymphocyte infusion after failure of allogeneic transplantation: demonstration of a graft-versus-myelofibrosis effect. Bone Marrow Transplant 2000;26(6): 697-699.
 - Talarico L, Wolf B, Kumar A, Weintraub L. Reversal of bone marrow fibrosis and subsequent development of polycythemia in patients with myeloproliferative disorders. Am J Hematol 1989;30(4): 248-253.
 - Benjamini O, Koren-Michowitz M, Amariglio N et al. Relapse of postpolycythemia myelofibrosis after allogeneic stem cell transplantation in a polycythemic phase: successful treatment with donor lymphocyte infusion directed by quantitative PCR test for V617F-JAK2 mutation. Leukemia 2008; doi:10.1038/leu.2008.215.
 - Shimoni A, Nagler A. Non-myeloablative stem cell transplantation (NST): chimerism testing as guidance for immune-therapeutic manipulations. Leukemia 2001;15(12): 1967-1975.
 - Jones AV, Kreil S, Zoi K et al. Widespread occurrence of the JAK2 V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders. Blood 2005;106(6): 2162-8.
 - Koren-Michowitz M, Shimoni A, Vivante A et al. A new MALDI-TOF-based assay for monitoring JAK2 V617F mutation level in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation (allo SCT) for classic myeloproliferative disorders (MPD). Leuk Res 2008;32(3): 421-427.
 - Kroger N, Badbaran A, Holler E et al. Monitoring of the JAK2-V617F mutation by highly sensitive quantitative real-time PCR after allogeneic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis. Blood 2007;109(3): 1316-1321.



ניהול סימפטומים - אתגר עתידי חדש

כאב, עייפות, הפרעות בשינה ודיכאון הם סימפטומים המשפיעים לרעה על תפקוד ואיכות חיים בעיקר בחולי סרטן. דיווחים קליניים מתארים כי סימפטומים אלה מתרחשים לעתים קרובות באשכולות. מחקר רב מרכזי שנערך לאחרונה בישראל בחן את הקשר בין אשכולות הסימפטומים לבין תפקוד ואיכות חיים בקרב חולי סרטן. התוצאות והמסקנות לפניכם

ד"ר דורית פוד, שרה בן עמי, פרופ' ברוס קופר, פרופ' ברדלי אאורט, דורית כהן, רות רדיאנו, פיניה נווה, רבקה ניקחו-אבלס, ווד חג'י, אורלי קחטא, עכ"זה יפה, פרופ' קריסטין מיאסקובסקי

אתגר עתידי חדש בחקר ניהול סימפטומים. עם זאת, הגישה לפיה אשכולות סימפטומים משפיעים על תפקוד ואיכות חיי חולה הסרטן נמצאת עדיין בתחילת הדרך ומחקרים נוספים נחוצים כדי לבסס ולגבש גישה זו, בד בבד עם מחקרים נוספים שימשיכו לחקור כל סימפטום בנפרד.

מיאסקובסקי (Miakowski) וחבריה (2006) במחקרם זיהו תת קבוצות של חולי סרטן שחוו באופן שונה סימפטומים של כאב, עייפות, הפרעות בשינה ודיכאון. קבוצת החולים שדיווחה על דירוג נמוך של כל ארבעת הסימפטומים נמצאה כבעלת סטטוס תפקודי ואיכות חיים הטובים ביותר, בהשוואה לקבוצת החולים שדיווחה על דירוג גבוה של כל ארבעת הסימפטומים. בעקבות ממצאים חדשניים אלה, החוקרים ציינו כי קיימת חשיבות רבה בעריכת מחקרים נוספים ודומים, טרם ניתן יהיה להכליל מסקנות אלו על כלל האוכלוסייה. לאור זאת, נערך המחקר הנוכחי שמהווה מחקר רפליקציה המבוסס על מדגם של חולי סרטן בישראל, תוך שימוש בשיטות, בכלי מחקר ובניתוח היררכי של אשכולות הסימפטומים, באופן זהה לזה שנעשה על ידי מיאסקובסקי וחבריה (2006).

מטרות המחקר

1. זיהוי תת קבוצות של חולי סרטן המקבלים טיפול פעיל למחלתם והמבוססות על התנסותם בסימפטומים של עייפות, הפרעות בשינה, דיכאון וכאב.

כאב, עייפות, הפרעות בשינה ודיכאון הם סימפטומים שכיחים ובעלי השפעה שלילית על תפקוד ואיכות חיים של אנשים במצבי מחלה שונים ובראשם מחלת הסרטן (Cleeland et al., 2000; Given et al., 2001; Miaskowski & Lee, 1999; Portenoy, 1994; Walsh et al., 2000). המנגנונים העומדים מאחורי תופעות אלו והקשרים ביניהם עדיין אינם ברורים דיים. דיווחים קליניים מתארים שסימפטומים מתרחשים לעתים קרובות באשכולות (clusters). אשכולות סימפטומים מבוססים על שני סימפטומים או יותר הקשורים האחד לשני ומתרחשים בו זמנית. הסימפטומים לא בהכרח נובעים מאותה סיבה. אשכולות הסימפטומים עלולים להרע את מצב המחלה בכך שיפריעו לטיפול המתוכנן. לאחרונה נחקרת סוגיית אשכולות הסימפטומים בספרות בנושא הסרטן, מאחר שחולי סרטן חווים סימפטומים רבים הקשורים למחלה ולטיפול בה בשכיחות גבוהה (Dodd et al., 2001; Gift et al., 2003; Given et al., 2001; Miaskowski et al 1999; Walsh et al., 2000). סימפטומים אלה הם בגדר בעיה עיקרית עבור המטופלים ונתפשים כמשפיעים על תפקוד איכות החיים של האחרונים. נכון להיום, קיימת התייחסות מועטה לגבי דרכי התערבות במצבים שבהם מתרחשים מספר סימפטומים בו זמנית. מכאן נובע הצורך להעריך את מידת ההשפעה של סימפטומים מרובים על תוצאי החולה (outcomes). נושא אשכולות סימפטומים בקרב חולי סרטן מהווה

צינון מסכמים את כל הדירוגים. טווח הציונים שניתן לקבל נע בין 0 (ללא הפרעות שינה כלל) ל-147 (הפרעות חמורות בשינה). שאלון זה נמצא תקף ומהימן, מוכר היטב בספרות הרלבנטית, נוח וקל לשימוש (Dorsey et al., 2004).

שאלון דיכאון CES-D (Center for Epidemiological Studies - Depression Scale): השאלון מבוסס על 20 היגדים נבחרים, המייצגים סימפטומים עיקריים של תסמונת הדיכאון. הנבדקים התבקשו לדרג כל היגד על סולם מ 0 (לעיתים נדירות או כלל לא) עד 3 (רוב או כל הזמן), לגבי מידת התכיפות הנחווית על ידם בשבוע האחרון עבור כל סימפטום. טווח ציוני השאלון נע בין 0 ל-60. השאלון מוכר, נמצא תקף ומהימן בשימוש בעבודות קודמות (Carpenter et al., 1998).

שאלון מאפייני הכאב - השאלון כולל שאלות ספציפיות בנושא הכאב לגבי הרגשת הכאב, מיקום הכאב, התחלת הכאב, תדירות ומשך הכאב, טיפול תרופתי נגד הכאב, אופי-איכות הכאב ועוצמת הכאב, בסולם מ-0 (ללא כאב כלל) עד 10 (כאב בעוצמה חזקה ביותר) (Cleeland et al., 1994).

שאלון קרנופסקי לסטטוס תפקודי KPS (Karnofsky Performance Status score-), (Karnofsky et al., 1948).

שאלון המודד איכות חיים אצל חולי סרטן, MQOLS-CA (Multidimensional Quality of Life Scale Cancer) שאלון המבוסס על 33 שאלות המודדות ארבעה ממדים של איכות חיים אצל חולי סרטן: רוחה פיזית, רוחה נפשית, רוחה חברתית וסימפטומים. כל פריט בשאלון ניתן לדרג על פי סולם מ-0 עד 10. ככל שהדירוג המתקבל הכולל יותר גבוה, כך איכות החיים נחשבת לגבוהה יותר (Ferrel et al., 1989).

כל השאלונים עברו תהליך של תרגום חוזר - cross translation (כלומר, מעברית לאנגלית ובחזרה) כמקובל בספרות. נערכו מבחני סטטיסטיקה תיאורית לאפיון דמוגרפי של המדגם. בנוסף, נערך ניתוח אשכולות היררכי (Cluster analysis) לזיהוי תת קבוצות של חולים. הציונים של שאלוני הסימפטומים עברו תהליך סטנדרטיזציה על מנת שניתן יהיה להשוות ביניהם.

תוצאות

טבלה מס' 1 מסכמת את המאפיינים הדמוגרפיים, מאפייני המחלה והטיפול של כל אוכלוסיית המחקר. ניתוח אשכולות סימפטומים - מניתוח

למנגנונים הפיזיולוגיים השונים, שייתכן שאחראי לו מערך גנים אופייני (Dodd et al., 2001).

שיטה וכלים

אוכלוסיית המחקר - המדגם כלל 228 חולים אונקולוגים שטופלו במכונים לאשפוז יום, המטופלים בשבעה מרכזים רפואיים ברחבי הארץ (multi center study). הקריטריונים להכללה היו מטופלים מגיל 18 ומעלה, מטופלים שאובחנו כסובלים ממחלת הסרטן ומקבלים טיפול במכוני אשפוז יום אונקולוגיים או המטולוגיים ואשר אינם מאושפזים, דוברי עברית ללא בעיות קוגניטיביות ידועות, שביכולתם להבין את המחקר ומטרותיו וחתמו על טופס הסכמה מרעת.

כלים - שאלון פרטים אישיים: בשאלון זה מולאו פרטי הדמוגרפים של הנבדק כמו גם פרטים רלבנטיים הקשורים לסוג מחלתו, משך המחלה, מהלך המחלה והטיפולים שמקבל.

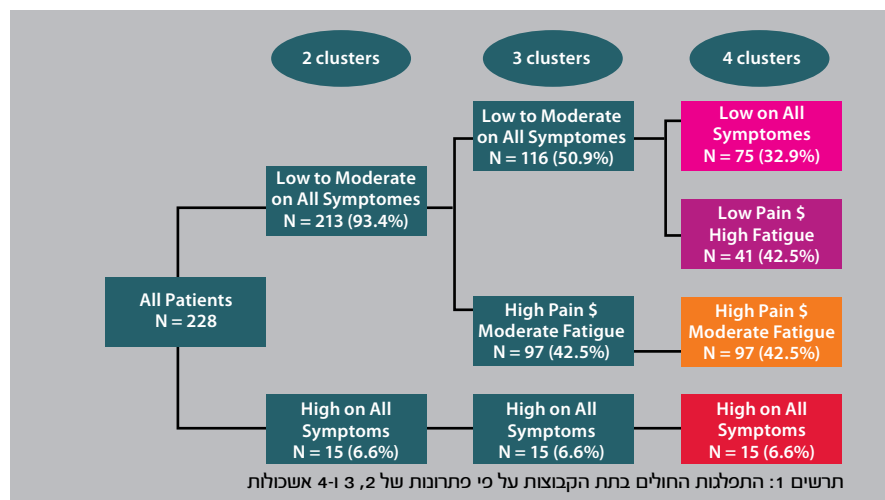
שאלון עייפות, LFS (Lee Fatigue Scale): שאלון המונה 18 היגדים האומדים עייפות. על החולה היה לדרג כל היגד על סולם מ-0 (בכלל לא) עד 10 (בצורה קיצונית). לאחר סיכום השאלון, דירוג גבוה העיד על רמת עייפות גבוהה. השאלון קל ונוח לשימוש, ידוע, מתוקף ומקובל, ונמצא בשימוש במחקרים רבים, הן בבריאים והן בחולי סרטן, או בחולים במחלות אחרות (Lee et al., 1991).

הפרעות בשינה, GSDS (General Sleep Disturbance Scale): השאלון מבוסס על 21 היגדים המעריכים היבטים שונים של הפרעות בשינה (כגון איכות וכמות השינה, בעיות בהרדמות, מספר יקיצות בלילה, שימוש בתרופות ועוד). כל היגד מדורג על סולם שבין 0 (אף פעם) ל-7 (בכל יום). לצורך

משתנים	מוחצט וסטית תקן
גיל (שנים)	12.7 ± 53.9
שכיחות (%)	
נשים	69.8%
השכלה	
יסודית	5.7%
תיכונית	24.1%
על תיכונית	23.2%
אקדמאית	46.1%
נישואין / בן זוג	84.9%
עובד בשכר	50.4%
מתגורר לבד	10.0%
אבחנה	
שד	37.6%
מעי גס	14.2%
שחלות	9.2%
ריאות	8.3%
לימפומה שאינה הודגיקים	6.9%
פרוסטטה	3.2%
הודגיקים לימפומה	2.3%
מלנומה	1.4%
ראש צוואר	0.5%
אחר	16.5%
מחלה גורתית	25.0%
כימותרפיה	86.2%
קרינה	9%
טיפול הורמונלי	2.2%
אחר	10.7%

טבלה 1. מאפיינים דמוגרפיים, מחלה ומרכיבי הטיפול (N=228)

- בדיקה באם קיים שוני בין תת הקבוצות בכל הקשור למאפיינים דמוגרפיים, למחלה עצמה ולמאפייני הטיפול.
- הגדרת המצב התפקודי ואיכות החיים של החולים בכל תת קבוצה.
- הנחת העבודה היתה כי במידה שיודגמו ממצאים דומים למחקר המקורי, ניתן יהיה לשער כי השונות בין תת הקבוצות בעלות הדירוג הגבוה/ הנמוך של כל אשכולות הסימפטומים עשויה לנבוע מגורם המשותף



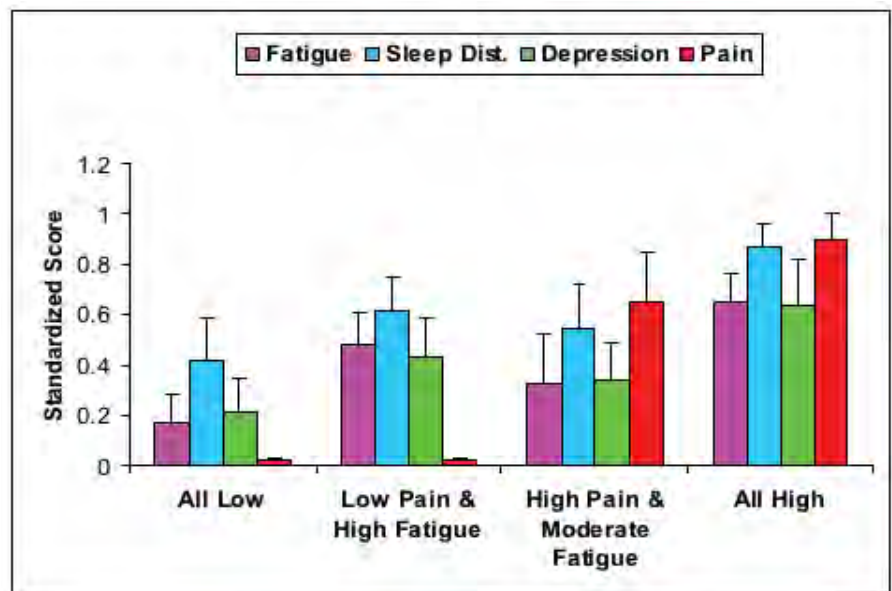
טבלה 2. הבדלי הציונים לשאלוני סימפטומים (תשישות, הפרעות שינה, דיכאון, וכאב) של ארבע תת הקבוצות

Symptom Inventory	TOTAL SAMPLE N=228 Mean (S.D.)	ALL LOW Subgroup 1 N=75, 32.9.0% Mean (S.D.)	LOW PAIN & HIGH FATIGUE Subgroup 2 N=41, 18.0% Mean (S.D.)	HIGH PAIN & MODERATE FATIGUE Subgroup 3 N=97, 42.5% Mean (S.D.)	ALL HIGH Subgroup 4 N=15, 6.6% Mean (S.D.)	Test, Statistical Significance, and Post hoc Contrasts*
Lee Fatigue Scale Score	3.2 (2.0)	1.6 (1.0)	4.7 (1.3)	3.2 (1.8)	6.4 (1.1)	F(3,224)=64.2; p<.0001 1<3<2<4 all p <.001
General Sleep Disturbance Total Score	51.2 (18.5)	39.7 (16.4)	58.4 (12.5)	52.3 (15.9)	82.1 (8.6)	F(3,224)=38.6; p<.0001 1<3,&4, all p <.0001 2 and 3<4, p <.0001 2 versus 3 is not significant
Center for Epidemiological Studies – Depression Scale Score	16.9 (9.6)	10.5 (7.0)	22.0 (8.1)	17.2 (7.6)	32.9 (9.1)	F(3,224)=45.7; p<.0001 1<3<2<4, all p <.005
Worst pain intensity score	3.4 (3.7)	0.04 (0.3)	0.02 (0.1)	6.5 (2.0)	9.1 (1.1)	F(3,224)=510.5; p<.0001 1<3 and 4, both p <.0001 2<3<4, both p <.0001 1 versus 2 is not significant

*The p-value presented for each pair wise post hoc contrast has been adjusted so that a value of less than . indicates significance 05.

high fatigue
 כך למעשה קיבלנו ארבע תת קבוצות של חולים על פי דירוג ארבעת הסימפטומים שנבדקו - ארבעה אשכולות סימפטומים, ואלה הם (ראה תרשים מס' 2):
 all low - רמה נמוכה של ארבעת הסימפטומים.
 low pain & high fatigue - רמה נמוכה של כאב ורמה גבוהה של עייפות.
 high pain & moderate fatigue - רמה גבוהה של כאב ורמה בינונית של עייפות.
 all high - רמה גבוהה של ארבעת הסימפטומים.
 עיבוד הנתונים על פי אשכולות הסימפטומים - בטבלה מס' 2 ניתן לראות את דירוג ממוצעי הסימפטומים השונים כפי שהם באים לידי ביטוי בכל אשכול ואשכול. בנוסף ניתן לראות בטבלה זו האם השוני בין ערכי עוצמת כל סימפטום וסימפטום מובהק סטטיסטית.

לצורך כך נערך מבחן ANOVA
 קבוצת all low - חולים בקבוצה זו דיווחו על עוצמה נמוכה באופן משמעותי בכל הסימפטומים שנבדקו: עייפות (all p<.001), הפרעות שינה (all p<.001) ודיכאון (p<.005), בהשוואה לשלוש תת הקבוצות. לא נמצא הבדל מובהק בעוצמת הכאב בין תת הקבוצות low pain & high fatigue וה-low pain & high fatigue - חולים קבוצת low pain & high fatigue - חולים בתת קבוצה זו דיווחו על עייפות בעוצמה גבוהה באופן משמעותי, בהשוואה לתת קבוצות all low & high pain & moderate fatigue, אך נמוכה באופן משמעותי בהשוואה



תרשים 2. דירוג עוצמות הסימפטומים (בסולם 1-0) בארבע תת קבוצות החולים

א. קבוצת חולים (42.5 אחוז) שדיווחו על רמת כאב גבוהה ועל רמה בינונית של עייפות.
 ב. קבוצת חולים (50.9 אחוז) שדיווחה על רמה נמוכה עד בינונית של כל ארבעת הסימפטומים (low to moderate on all symptoms).
 בהמשך, תת קבוצה ב' (all symptoms), נחלקה לשתי תת קבוצות נוספות:
 1. חולים שדיווחו על רמה נמוכה בכל ארבעת הסימפטומים (32.9 אחוז), all low.
 2. חולים שדיווחו על רמת כאב נמוכה ועל רמת עייפות גבוהה (18 אחוז), low pain &

אשכולות היררכי ניתן היה לזהות ארבע תת קבוצות של חולים, על פי דירוג ארבעת הסימפטומים ובכך ליצור ארבע תת קבוצות של חולים (ראה תרשים מס' 1).
 בשלב ראשון נמצא כי 93.4 אחוז מהחולים סווגו כקבוצה שחווה את כל ארבעת הסימפטומים יחדיו, ברמה נמוכה עד בינונית (low to moderate on all symptoms) בעוד ש-6.6 אחוזים חוו את כל ארבעת הסימפטומים יחדיו ברמה גבוהה (all high). בשלב הבא, הקבוצה שחווה את כל הסימפטומים ברמה נמוכה עד בינונית נחלקה לשתי תת קבוצות:

תת הקבוצות האחרות ($p < 0.003$) (ראה תרשים מס' 4).

דיון

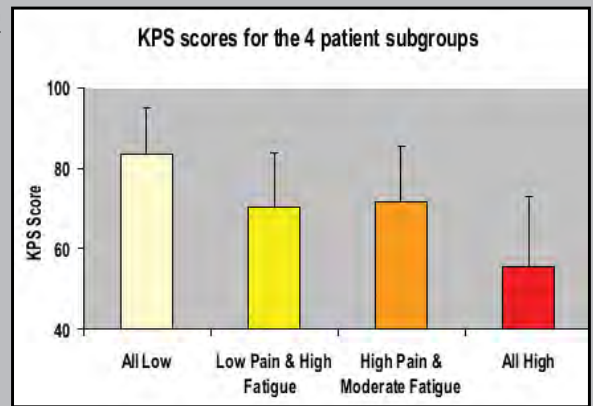
בעבודה זו ניתן היה לזהות ארבע תת קבוצות שונות של חולים, על פי דירוג ארבעת הסימפטומים שנבדקו: רמה נמוכה בכל ארבעת הסימפטומים (32.9 אחוז), רמה נמוכה של כאב וגבוהה של עייפות (18 אחוז), רמה גבוהה של כאב ובינונית של עייפות (42.5 אחוז), רמה גבוהה של כל ארבעת הסימפטומים (6.6 אחוזים). לא נמצאו הבדלים בנתונים דמוגרפיים ובמאפייני המחלה, כמו גם הטיפול בין ארבע תת הקבוצות. בנוסף, קבוצת החולים שדיווחה על רמות גבוהות של ארבעת הסימפטומים (= אשכול all high) נמצאה כבעלת איכות חיים נמוכה ביותר ולהפך.

תוצאות מחקר זה, שנערך בישראל, דומות ביותר ואף כמעט זהות לממצאי המחקר של Miakowski et al (2006). כלומר, המחקר הנוכחי, שבו נעשה שימוש בדיוק באותם כלים ושיטות כמו אלה בזה של Miakowski, אכן הצליח להדגים אותם ממצאים ובכך להוות רפליקציה לעבודה המקורית.

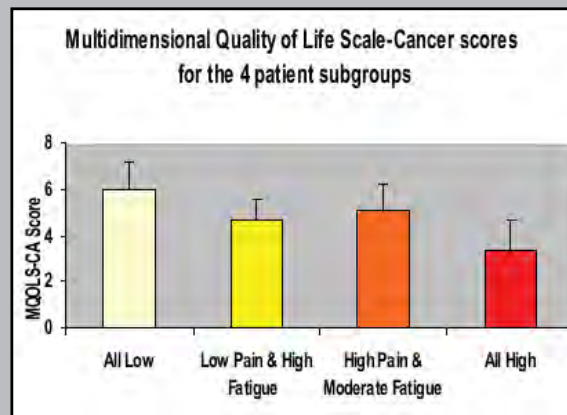
בשני המחקרים זהו שתי תת קבוצות קיצוניות של חולים שדיווחו על עוצמת סימפטומים נמוכה או גבוהה של ארבעת הסימפטומים. קבוצה דומה שלישית שנמצאה משותפת בשני המחקרים היא של חולים שדיווחו על רמות נמוכות של כאב ועל רמה גבוהה של עייפות. ההבדל הקל היחיד שנמצא בין שני המחקרים היה בזיהוי תת הקבוצה הרביעית. בעוד ש-Miakowski et al (2006) זיהתה קבוצה המכילה חולים שמדווחים על high pain & moderate fatigue, במחקר הנוכחי זיהינו קבוצה זו כמדווחים על high pain & low fatigue (ראה תרשים מס' 5). ייתכן שהבדל זה מקורו בהבדלי גיל, מגדר, אבחנה ספציפית של הסרטן וטיפול בין שתי הקבוצות בשני המחקרים. המשמעות הקלינית של ממצאים אלה היא חשובה ביותר.

ממצאי שני המחקרים מעלים את הצורך למחקרים נוספים שיבדקו את המנגנונים העשויים להיות התורמים להבדלים בחוויית הסימפטומים, כפי שנמצאו בארבע תת הקבוצות. שתי הקבוצות הקיצוניות (all low) (all high) עשויות להיות אוכלוסיה אופטימלית כדי לבדוק האם החולים הם בעלי גורמי סיכון שונים הקשורים לאופן שבו הפרט חווה סימפטומים (כמו למשל פרופיל גנטי שונה) (Kelley et al, 2003; Lee et al, 2004; Watkins 1999 & Maier). העובדה שהממצאים הראו דמיון כה רב, גם כשנבדקה קבוצת חולים

תרשים 3. רמת תפקוד על פי דירוג קרנופסקי בארבע תת קבוצות החולים



תרשים 4. דירוג איכות חיים בארבע תת הקבוצות



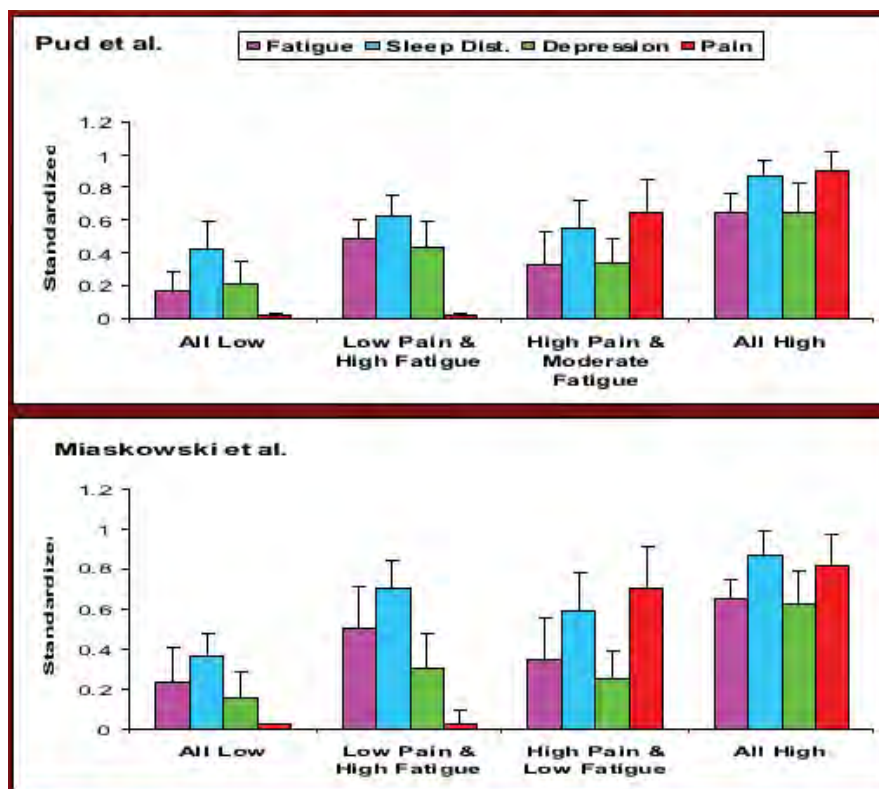
יותר של כאב בהשוואה לקבוצת ה-all low ו-low pain & high fatigue (both $p < 0.0001$). קבוצת all high - חולים בקבוצה זו דיווחו על עייפות, הפרעות שינה, דיכאון וכאב בעוצמה גבוהה באופן משמעותי, בהשוואה לכל תת הקבוצות האחרות ($p < 0.001$). **רמת תפקוד** - דירוג רמת התפקוד, כפי שבאה לידי ביטוי ממילי שאלון קרנופסקי, KPS, לכלל המדגם ובארבע תת הקבוצות, מודגם בתרשים מס' 3. במבחן ANOVA נמצאו הבדלים משמעותיים בדירוג רמת התפקוד בין ארבע תת הקבוצות ($F(3,218)=22.9, p < 0.0001$). חולים בתת קבוצה all low דירגו ב-KPS דירוג גבוה בהשוואה לשלוש תת הקבוצות האחרות ($p < 0.0001$). חולים בתת קבוצה all high נמצא דירוג KPS נמוך משמעותית, לעומת שלוש תת הקבוצות הנותרות ($p < 0.002$). **איכות חיים** - במבחן ANOVA נמצאו הבדלים משמעותיים בדירוג רמת איכות החיים QOL בארבע תת הקבוצות ($F(3,220)=28.5, p < 0.0001$). חולים בתת קבוצה all low דיווחו על רמה גבוהה של איכות חיים בהשוואה לשלוש תת הקבוצות הנותרות ($p < 0.0001$). חולים בתת קבוצה all high דיווחו על נמוך משמעותי באיכות החיים, לעומת שלוש

לתת הקבוצה all high ($p < 0.001$). תת קבוצה זו התאפיינה בהפרעות שינה בעוצמה גבוהה באופן משמעותי ($p < 0.001$), בהשוואה לתת קבוצה all low. תת קבוצה זו דיווחה על רמת דיכאון נמוך באופן משמעותי בהשוואה לתת הקבוצה all high. רמת הכאב שדווחה על ידי תת קבוצה זו היתה נמוכה באופן משמעותי לעומת תת קבוצת high pain & moderate fatigue, ובהשוואה לתת קבוצה all high (both $p < 0.0001$). **קבוצת high pain & moderate fatigue** - חולים בתת קבוצה זו דיווחו על עייפות ברמה נמוכה לעומת חולים בקבוצת low pain & high fatigue או בקבוצת all high, אך גבוהה יותר מאשר בקבוצת ה-all low ($p < 0.0001$). חולים בתת קבוצה זו דיווחו על פחות הפרעות בשינה בהשוואה לקבוצת all high ($p < 0.0001$) וגבוהה יותר בהשוואה לקבוצת ה-all low ($p < 0.0001$). חולים בתת קבוצה זו דיווחו על רמת דיכאון נמוכה באופן משמעותי (both $p < 0.005$) לעומת תת הקבוצה all high ו-low pain & high fatigue. חולים בתת קבוצה זו דיווחו על פחות כאב באופן משמעותי בהשוואה לקבוצת ה-all high ($p < 0.0001$), אך על רמה גבוהה

ד"ר דורית פוד, RN, PhD, החוג לסייעוד, אוניברסיטת חיפה. שרה בן עמי, RN, MA, מרכז הסרטן, המרכז הרפואי ע"ש שיבא. פרופ' ברוס קופר, PhD, החוג לסייעוד, אוניברסיטת קליפורניה, סן פרנסיסקו, ארה"ב. פרופ' ברדלי אאורט, PhD, החוג לסייעוד, אוניברסיטת קליפורניה, סן פרנסיסקו, ארה"ב. דורית כהן, BA, RN, מרכז דידוב, המרכז הרפואי רבין, פתח תקוה. רות רדיאנו, RN BSN, המחלקה להשתלות מוח עצם, המרכז הרפואי הדסה ירושלים. פנינה נוה, RN, MA, מכון אונקולוגי, המרכז הרפואי שערי צדק, ירושלים. רבקה ניקחו-אבלס, RN, BA, המרכז הרפואי שערי צדק, ירושלים. ורד חג'בי, RN, MA, מכון יום אונקולוגי, המרכז הרפואי סורסקי, תל אביב. אודלי קסטא, RN, MA, מחלקה גניקואונקולוגית, המרכז הרפואי העמק, עפולה. עליזה יפה, RN, MA, האגודה למלחמה בסרטן. פרופ' קריסטין מיאסקובסקי, RN, PhD, FAAN, החוג לסייעוד, אוניברסיטת קליפורניה, סן פרנסיסקו, ארה"ב

תודות: מחקר זה נערך במסגרת סדנת מחקר מטעם העמותה לקידום הסייעוד האונקולוגי, בהנחיית ד"ר דורית פוד. המחקר נתמך על ידי: חברת ROCHE בארץ. NIH (National Institutes of Health) תמך במענק מחקר לפרופ' מיאסקובסקי.

בעיתון ניתן לראות פרסום עבודה זו במקור הבא: Pud et al.(2008). The Symptom Experience of Oncology Outpatients Has a Different Impact on Quality-of-Life Outcomes, Journal of Pain and Symptom management, 35 (2), 162-170



תרשים 5: אשכולות הסימפטומים שזוהו במחקרה של Miaskowski et al (2006) ובמחקר הנוכחי

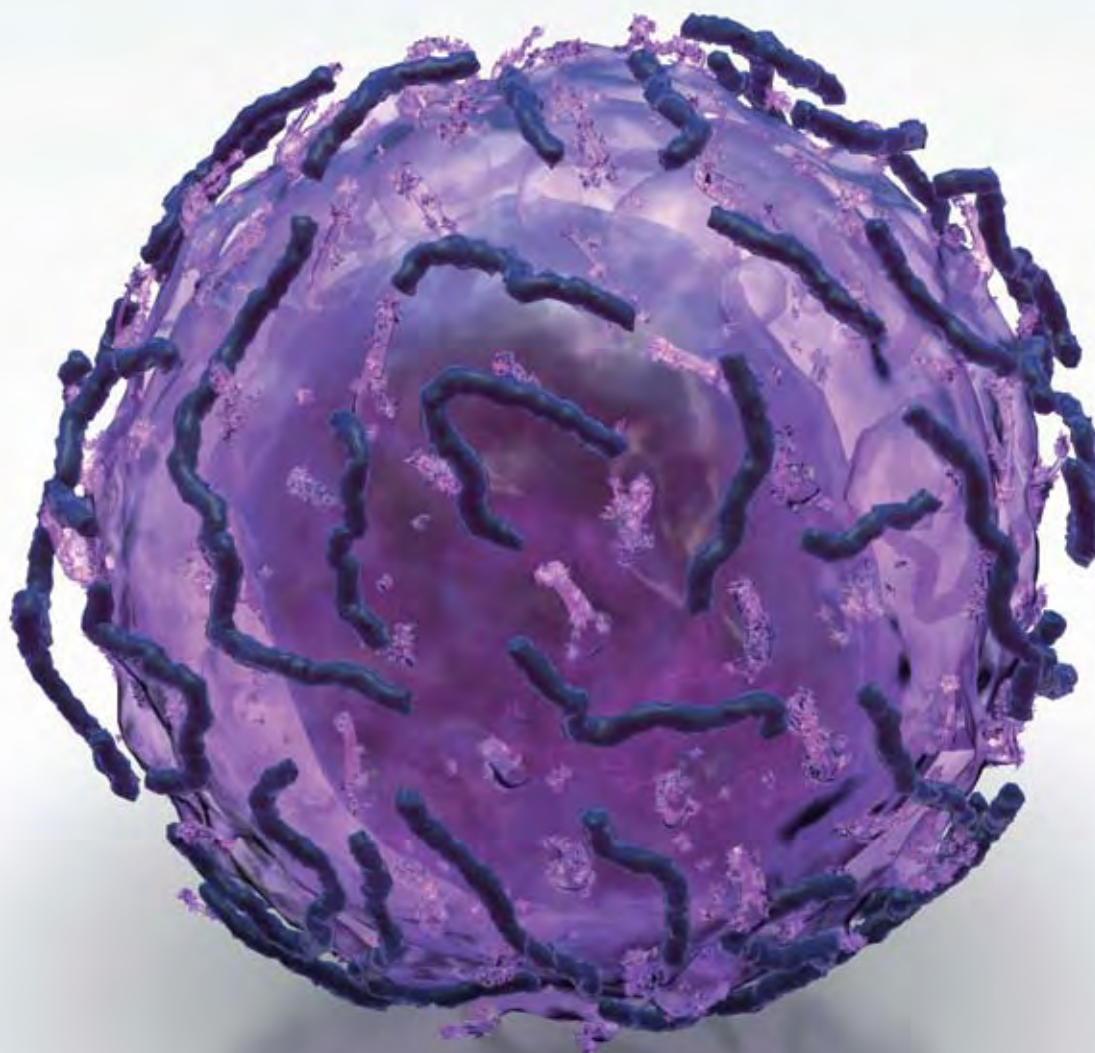
לסיכום, ממצאים אלה מצביעים על הצורך המשמעותי וההכרחי בהערכת סימפטומים מרובים בקרב חולי הסרטן. הערכה מורכבת זו עשויה לסייע בהתאמת תכנית התערבות אישית לחולים החווים סימפטומים באופן כה אינדיבידואלי וזאת על מנת לשפר את איכות הטיפול ובכך להעלות את איכות החיים.

שונה לגמרי מבחינת מקום גיאוגרפי וגישות טיפול, מחזקת השערה זו. נקודה חשובה נוספת שמעלים מחקרים אלה היא השימוש בשיטה הסטטיסטית הספציפית לניתוח הממצאים והיא שיטת ניתוח אשכולות היררכי. שיטה זו נמצאה כטובה ביותר בזיהוי ובסיווג תת הקבוצות.

- Carpenter JS, Andrykowski MA, Wilson J, et al (1998). Psychometrics for two short forms of the Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale. Issues Ment Health Nurs 19:481-94
- Cleeland, C. S., & Ryan, K. M. (1994). Pain assessment: Global use of the brief pain inventory. Ann Acad Med Singapore, 23(2), 129-138.
- Cleeland, C. S., Mendoza, T. R., Wang, X. S., & et al (2000). Assessing symptom distress in cancer patients: the M.D. Anderson Symptom Inventory. Cancer, 89, 1634-1646.
- Dodd, M. J., Miaskowski, C., & Paul, S. M. (2001). Symptom clusters and their effect on the functional status of patients with cancer. Oncology Nursing Forum, 28,465-70.
- Dorsey, C. M., Lee, K. A., & Scharf, M. B. (2004). Effect of zolpidem on sleep in women with perimenopausal and postmenopausal insomnia: A 4-week, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. Clin Ther, 26(10), 1578-1586.
- Ferrell, B.R., Wisdom, C. & Wenzl, C. (1989) Quality of life as an outcome variable in the management of cancer pain. Cancer, 63(11 Suppl), 2321-7.
- Given, B., Given, C., Azzouz F., & et al (2001). Physical functioning of elderly cancer patients prior to diagnosis and following initial treatment. Nursing Research, 50, 222-232.
- Gift, A. G., Stommel, M., Jablonski, A., & et al (2003). A cluster of symptoms over time in patients with lung cancer. Nursing Research, 52, 393-400.
- Gift, A. G., Jablonski, A., Stommel, M., & et al (2004). Symptom clusters in elderly patients with lung cancer. Oncology Nursing Forum, 31, 202-212.
- Karnofsky, D., Abelmann, W. H., Craver, L. V., & Burchenal, J. H. (1948). The use of nitrogen mustard in the palliative treatment of cancer. Cancer, 1, 634-656.

- Kelley, K. W., Bluth, R. M., Dantzer, R., & et al (2003). Cytokine-induced sickness behavior. Brain Behav Immun, 17 Suppl 1:S112-8.
- Kim, H. J., McGuire, D. B., Tulman, L., & et al. (2005). Symptom clusters: Concept analysis and clinical implications for cancer nursing. Cancer Nursing, 28, 270-282.
- Lee, K. A., Hicks, G., & Nino-Murcia, G. (1991). Validity and reliability of a scale to assess fatigue. Psychiatry Res, 36(3), 291-298.
- Lee, B. N., Dantzer, R., Langley, K. E., & et al (2004). A cytokine-based neuroimmunologic mechanism of cancer-related symptoms. Neuroimmunomodulation, 11,279-292.
- Miaskowski C, Cooper BA, Paul MS, et al. (2006) Subgroups of Patients With Cancer With Different Symptom Experiences and Quality-of-Life Outcomes: A Cluster Analysis. Oncology Nurs Forum; 33:79-89.
- Miaskowski, C., & Lee, K.A. (1999). Pain, fatigue, and sleep disturbances in oncology outpatients receiving radiation therapy for bone metastasis: a pilot study. Journal of Pain and Symptom Management, 17,320-332.
- Portenoy, R. K., Thaler, H. T., Kornblith, A. B., & et al (1994). Symptom prevalence, characteristics and distress in a cancer population. Quality of Life Research, 3,183-3189.
- Walsh, D., Donnelly, S., & Rybicki, L. (2000). The symptoms of advanced cancer: relationship to age, gender, and performance status in 1,000 patients. Support Care Cancer, 8,175-179.
- Watkins, L. R., & Maier, S. F. (1999). Implications of immune-to-brain communication for sickness and pain. Proc Natl Acad Sci U S A ,96, 7710-7703.

לויקמיה לימפוציטית כרונית - מה חדש?



מגוון הטיפולים הגדול והסטרטיפיקציה לפי גיל, מצב תפקודי וגורמים פרוגנוסטיים יאפשרו בעתיד טיפול פרטני "תפור" לכל חולה CLL. ד"ר אברהם קנלר סוקר כמה מהחידושים החשובים והמעניינים שנתחדשו במחלה זו בשנים האחרונות

ד"ר אברהם קנלר

ליקמיה לימפוציטית כרונית (CLL) מהווה 0.8 אחוזים מכלל הגידולים הממאירים ו-30 אחוז מכלל הלויקמיות. זו הלויקמיה השכיחה ביותר בעולם המערבי ושכיחותה בקרב האוכלוסיה הוא 2.7/100,000. השכיחות עולה בהדרגה עם הגיל (50/100,000 מעל גיל 70). הגיל החציוני של מחלה זו הוא 70-65, אך גילים של 20-30 אחוז מהחולים הוא פחות מ-55 שנה.

כבר ב-1967 תיאר Dameshek¹ את המחלה כהצטברות של לימפוציטים קטנים, הדומים מבחינה מורפולוגית ללימפוציטים בשלים (תמונה 1). ואכן, המחלה מוגדרת היום על ידי קיום לימפוציטוזיס חד-שבטית של 5,000/mm³ ומעלה. ברוב המקרים (> 95%), מדובר בלימפוציטים מסוג B, בעלי פנוטיפ מוגדר: sIg חיובי (ביטוי חלש), CD5 חיובי, CD19 חיובי, CD20 חיובי (ביטוי חלש), CD23 חיובי ושרשרת קלה κ או λ . פנוטיפ זה הכרחי לקביעת אבחנה מדויקת והוא מבדיל בין CLL למחלות לימפופרוליפרטיביות אחרות כגון mantle cell lymphoma (CD23 שלילי) ולימפומה פוליקולרית (CD5 שלילי)².

שיטת הדירוג (staging) הוותיקה ע"ש RAI עדיין מקובלת היום ומזהה שלוש דרגות במחלה: דרגה נמוכה עם לימפוציטוזיס חד-שבטית בלבד, דרגה בינונית עם הגדלת בלוטות כבר או טחול ודרגה גבוהה שבה מופיעים אנמיה או תרומבוציטופניה (טבלה 1).

שטת דירוג זו מאפשרת מעקב נוח אחרי החולים, שכן לעתים הם עוברים בהדרגה את כל השלבים. כמו כן, שיטת דירוג זו היא בעלת משמעות פרוגנוסטית (תמונה 2) ומהווה בסיס לגישה הטיפולית כפי שנראה בהמשך.

אפידמיולוגיה

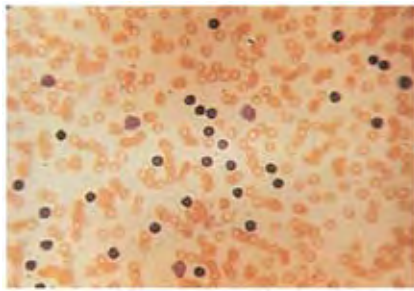
בשנים האחרונות פורסמו נתונים אפידמיולוגיים מעניינים אודות CLL:

שכיחות יתר משפחתית - CLL ניצבת בראש טבלת ה"משפחתיות" בין הממאירויות השונות. קבוצת חוקרים ב-NCI פרסמה מידע על 32 משפחות עם שני מקרים או יותר של CLL במשפחה. שש מתוך 32 המשפחות היו יהודיות. הסיכון היחסי לקרוב משפחה מדרגה 1 של חולה CLL לחלות גם הוא באותה מחלה הוא 7.5. לאותם קרובים של חולה CLL יש גם סיכון יחסי מוגבר לחלות במחלות לימפופרוליפרטיביות אחרות כמו לימפומות מכל הסוגים (סיכון יחסי 1.5 ל-Non-Hodgkin Lymphoma, ו-2.3 למחלת Hodgkin), אך לא סיכון יתר לחלות במילומה³.

לימפוציטוזיס חד-שבטית של תאי B (Monoclonal B-cell Lymphocytosis) MBL Rawstron וחבריו מצאו אוכלוסיה חד-שבטית של תאי B פחות מ-3/5,000/mm³ (כך שאינה עונה להגדרת CLL) ב-2.1 אחוזים של גילאי 40-59 ובחמישה אחוזים של גילאי 60-89. שכיחות זו עולה ל-13.5 אחוז כאשר לקרוב משפחה מדרגה 1 יש CLL. נתון מעניין ומדאיג פורסם במחקר נוסף של Rawstron וחבריו, שעקבו אחרי 111 מקרי MBL ומצאו שכ-6.4 אחוזים מביניהם יודקו לטיפול אחרי מעקב ממוצע של 4.9 שנים⁵.

גורמים פרוגנוסטיים

ברמה הקלינית היה ברור מאז ומתמיד שניתן לחלק את כלל חולי ה-CLL לשתי קבוצות, האחת עם מהלך קשה המצריך טיפול בתוך זמן קצר לאחר האבחון ותוחלת חיים קצרה יחסית; השנייה עם מהלך איטי, ללא צורך בטיפול במשך שנים רבות ותוחלת חיים ארוכה. בשנים האחרונות נוספו לרשימת הגורמים הפרוגנוסטיים המקובלת מספר סמנים מעברתיים חדשים אשר מאפשרים לנבא ביתר דיוק לאיזו משתי הקבוצות משתייך החולה. נציין את הבולטים מביניהם:



(Courtesy of Rabia Mir, MD, Dept of Pathology, Methodist Hospital, Brooklyn, NY.)
Copyright © 2005 Elsevier Inc. (USA) All rights reserved.

במרכזים רבים בעולם. למידע החדש על ההפרעות הציטוגנטיות יש חשיבות רבה בהבנת הבסיס הגנטי של CLL כמו גם השלכות טיפוליות:

13q- היא כאמור ההפרעה הכי שכיחה ובעלת פרוגנוזה טובה יחסית. לאחרונה הראו ששני microRNAs, miR15-1 ו-miR16-1 ממוקמים על המקטע החסר של 13q-. נמצא ש-microRNAs אלה מדכאים את ביטוי האונקוגן bcl-2; התוצאה של ה-deletion היא ביטוי יתר של bcl-2 ב-CLL המקנה עמידות לאפופטוזי¹¹.

11q- מבשר פרוגנוזה רעה. הגן המוטנטי באטקסיה-טלאנגיקטזה, ATM, נמצא על הזרוע החסרה ותפקידו כ- tumor suppressor gene ידוע. ייתכן שהשמטת גן זה קשורה למהלך היותר קשה של חולים אלה¹².

17p- נמצא רק בשבעה אחוזים של חולי CLL בעת האבחנה, אך שיעורו עולה בהדרגה ככל שהמחלה מתקדמת. p53 נמצא כידוע על המקטע החסר, עובדה שגם כאן מסבירה את הפרוגנוזה הגרועה של חולים אלה¹². הקושי הטיפולי מתבטא בעיקר בעמידות ל-alkylating agents ו-purine analogues, עמודי התווך של הטיפול ב-CLL. הצלחת טיפול משולב זה מותנית במנגנון אפופטוטי תלוי p53 - יעיל.

הגישה לטיפול בחולי CLL

ב-1996, קבוצת עבודה על CLL מטעם NCI-פרסמה קווי הדרכה לטיפול בחולי CLL¹³. העיתון BLOOD פרסם ביוני 2008 עדכון של קבוצת עבודה שכללה את טובי מומחי ה-CLL (International Workshop on CLL), ומעניין הדבר שהמסגרת הכללית של הגישה הטיפולית בחולים אלה לא השתנתה במהלך 12 השנים שחלפו¹⁴. על פי אותם קווי הדרכה, ההוריות לטיפול הן:

- ✧ החולה הסימפטומאטי.
- ✧ כשל של מח עצם (אנמיה, תרומבוציטופניה).
- ✧ תופעות אוטו-אימוניות שאינן מגיבות

Table 79-5 Rai Clinical Staging Systems

Level of Risk	Stage	Description
Low*	0	Lymphocytosis only (in blood and marrow)
Intermediate	I	Lymphocytosis plus enlarged nodes
	II	Lymphocytosis plus enlarged spleen or liver with or without enlargement of nodes
High*	III	Lymphocytosis plus anemia (hemoglobin <110 g/L) with or without enlarged nodes, spleen, liver
	IV	Lymphocytosis plus thrombocytopenia (platelets <100 × 10 ⁹ /L) with or without anemia or enlarged nodes, spleen, liver

*Modified Rai system.

Copyright © 2005 Elsevier Inc. (USA) All rights reserved.

בחיזוי פרוגנוזה גרועה. הבדיקה מתבצעת כחלק מבדיקת אפיון בסורק תאי (FACS)⁷.

CD38 - מדובר בחלבון ממברנלי המעורב ב-cell adhesion, signal transduction, lymphocyte homing. גם כאן, ביטוי מעל 30 אחוז מהוה גורם פרוגנוסטי שלילי. גם בדיקה זו מתבצעת במסגרת אפיון בסורק תאי. רמת CD38 אינה קבועה בציר הזמן ולכן בדיקה זו פחות מהימנה⁸.

הקריטיפ - ברוב חולי CLL אנו מוצאים הפרעות גנטיות. סוג ההפרעה הוא סמן מצוין של פרוגנוזה.

קריטיפ תקין (18 אחוז מהחולים), טריסומיה 12 (16 אחוז) ו-13q- (55 אחוז) הן הפרעות "טובות" עם תוחלת חיים ממוצעת של כעשר שנים. לעומת זאת, הפרעה בכרומוזומים 11, 11q- (18 אחוז) או 17p- (שבעה אחוזים), מנבאת תוחלת חיים ממוצעת של 79 ו-32 חודשים בהתאמה⁹.

סמנים פרוגנוסטיים אלה מתוספים לסמנים קליניים ותיקים יותר, כגון מהירות הכפלת תאי CLL (הכפלה בפחות משנה - פרוגנוזה גרועה) ומידת הפיזור במח העצם (מן הקל אל הכבד: נודולרי, אינטרסטיציאלי, דיפוזי) ועוד רבים אחרים (נסקר ב-10) (טבלה 2).

מספר הערות מתבקשות בהקשר הגורמים הפרוגנוסטיים החדשים:

מחקרים רבים הראו את יכולתם של אותם גורמים לחזות מראש את מהלך המחלה גם בשלבים הראשוניים שלה (RAI נמוך או BINET A). ייתכן לכן שבעתיד יוכח כי החולה יוכל ליהנות מטיפול בשלב מוקדם יותר של מחלתו, באשר טיפול כזה יוכל לשפר את תוחלת חייו. שאלה זו נבדקת בימים אלה במחקרים מבוקרים

VH mutation status - כידוע לימפוציט בשל מסוג B, מאופיין על ידי אימונוגלובלין ייחודי, שהוא חלק מקולטן התא המורחב (B-cell receptor complex). הייחודיות היא תוצאה של תהליך של recombination בגנים לאימונוגלובליניים במח העצם, שמביא ליצירת רצף ספציפי של חומצות אמינו בקצה הווריאבילי של השרשרות הקלות והכבדות של החלבון. רצף זה הוא תעודת הזהות של הלימפוציט ומועבר לכל צאצאיו (שבת). זהו גם הבסיס לבדיקת ה-PCR ל-gene rearrangement להוכחת שבטיות. לאחר מפגש עם אנטגן ספציפי, עובר הלימפוציט במרכז הנבט של בלוטת לימפה תהליך של צבירת מוטציות בגנים לאימונוגלובליניים, המחזק ומייחד את הקשר בין הלימפוציט לאנטגן הספציפי. התהליך הזה נקרא somatic hypermutation. בדיקת VH mutation בודקת אפוא את שיעור ההיפרמוטציה בגן המאורגן מחדש ביחס לרצף המקורי לפני שעבר שינויים. אם שיעור זה הוא פחות משני אחוזים, מדברים על VH unmutated והפרוגנוזה פחות טובה (תוחלת חיים ממוצעת של חמש שנים). לעומת זאת, אם השיעור עולה על שני אחוזים, אזי השבט מכיל VH mutated והפרוגנוזה טובה (תוחלת חיים ממוצעת של עשר שנים)⁶. בדיקה זו יקרה ואינה זמינה בהרבה מעבדות ולכן חיפשו ומצאו סמנים זמינים יותר (surrogate markers).

ZAP70 (zeta-associated protein - 70 kD) - מדובר ב-protein kinase ציטופלסמטי שבדרך כלל מבוטא בתאי T או NK ובא לידי ביטוי בלתי תקין (aberrant) בתאי CLL. קיימת קורלציה טובה בין רמה מעל 20 אחוז לבין unmutated

Table 79-6 Factors Associated with a Poor Prognosis**Molecular and Genetic Factors**

Genetic aberrations

Del 11q, del 17p, trisomy 12, complex cytogenetics

ZAP-70

 β_2 -Microglobulin

Serum thymidine kinase

Phenotype

CD38

Aberrant surface phenotypes

Clinical Factors

Lymphadenopathy

Splenomegaly

Hepatomegaly

Bulky disease

Poor performance status

Hematologic

Anemia

Thrombocytopenia

Large and atypical lymphocytes in blood

Diffuse bone marrow lymphocytic infiltration

Laboratory Abnormalities

Rapid doubling time

Increased serum lactate dehydrogenase level

Hypoalbuminemia

Increased serum calcium level

Cytogenetic Abnormalities

Complex and multiple cytogenetic abnormalities and 17p-, 11q-, 12+

Immunologic Factors

Hypogammaglobulinemia

Immunophenotype (different abnormalities related to poor prognosis, such as strong Smlg⁺, CD5⁺, CD23⁺)

Increased serum-soluble CD25 receptors

Increased serum-soluble CD23 receptors

Other Factors

Poor response to therapy

Adapted from Montserrat E, Rozman C: Chronic lymphocytic leukaemia: Prognostic factors and natural history. *Baillieres Clin Haematol* 6:349, 1993.

copyright © 2005 Elsevier Inc. (USA) All rights reserved.

ביתרון של יעילות בנוכחות סמן ציטוגנטי שלילי, המשרה בדרך כלל עמידות לטיפולים הסטנדרטיים. התרופה נחשבת ליעילה בעיקר לחיסול לימפוציטים בדם ובמח העצם, אך פחות על בלוטות גדולות מעל 3 ס"מ. מן הראוי להוכיח

הראשון מוצו עד תום, ניתן לנסות פרוטוקולים חלופיים המשלבים מספר תרופות ציטוטוקסיות, כגון CHOP ונגזרותיו. תרופה חדשה שהראתה תגובה טובה ב-CLL ומאושרת בטיפול קו שני היא הנוגדן alemtuzumab (anti-CD52) שניחן

לסטרואידים.

◀ גודל טחול מעל 6 ס"מ או בלוטות מעל 10 ס"מ.

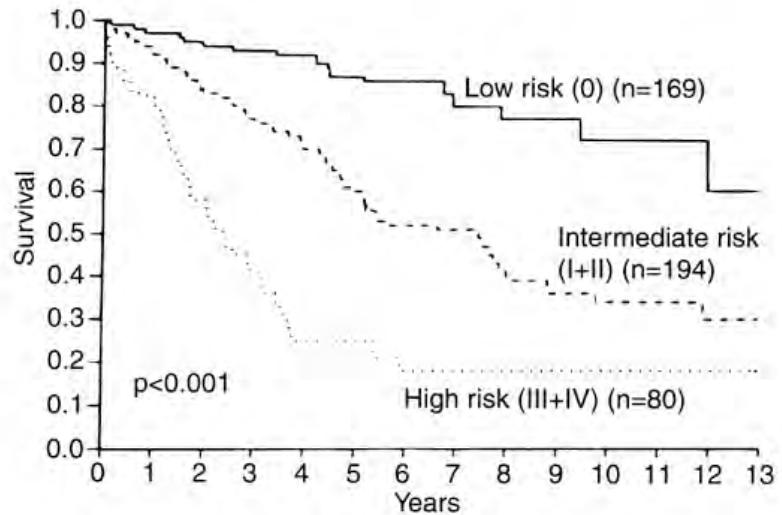
◀ פרוליפרציה מהירה של תאי CLL: מעל 50 אחוז בחודשיים או הכפלה בפחות מחצי שנה. שאלת יסוד היא מתי יש צורך להתחיל לטפל בחולי CLL? הרי ידוע שחלק לא מבוטל של החולים לעולם לא יזדקק לטיפול. אכן, עדיין מקובל היום לא לטפל בחולה שאינו מבטא סימפטומים. בעבודות מבוקרות הראו שאין יתרון בטיפול על ידי chlorambucil לעומת טיפול באינבו בחולים אלה¹⁵. ייתכן שלאור טיפולים חדשניים והמידע על הגורמים הפרוגנוסטיים החדשים, גישה זו תשתנה בעתיד והדבר נבדק, כאמור לעיל, במחקרים מבוקרים.

חולים תסמיניים או בשלב מתקדם לפי RAI זקוקים לטיפול. בחולים המבוגרים ובאלה אשר רמת התפקוד אינה מאפשרת טיפול אגרסיבי יותר, chlorambucil היא עדיין תרופת הבחירה. שיטת טיפול פשוטה היא מתן 5 מ"ג ליום למשך חודש עד מספר חודשים, עד השגת תגובה מרבית. ההפוגה יכולה להימשך חודשים עד שנים. קיימות גם צורות מתן אחרות.

בכלל החולים האחרים, פלודרבין (מקבוצת purine analogues) היא כנראה התרופה היעילה ביותר במתן יחיד (תגובה ב-71 אחוז מהחולים). הפרוטוקול המועדף כקו ראשון משלב פלודרבין עם ציטוקסן (שלושה ימים רצופים באשפוז יום, פעם בחודש, לארבעה עד שישה מחזורים). שיעור התגובה הוא 95 אחוז, תגובה מלאה - 24 אחוז וממוצע משך התגובה - כ-48 חודשים¹⁶. סיבוך מסכן חיים ושכיח של פלודרבין הוא דלקת ריאות על ידי P.Carinii, וכל החולים זקוקים לכן ל-trimethoprim-sulfamethoxazole מניעתי.

Keating וחבריו פרסמו תוצאות מחקר לא מבוקר המראה שיפור נוסף כאשר מוסיפים לשילוב של פלודרבין-ציטוקסן את הנוגדן המונוקלונלי rituximab (anti-CD20) - 70 אחוז תגובה מלאה. הנתון המדהים הוא שכאשר בודקים חולים אלה ל-MRD (minimal residual disease) בשיטת אפיון תאים עם שני הסמנים CD19/CD5, קרוב ל-50 אחוז מהחולים בטיפול ראשוני בפרוטוקול זה נמצאים בהפוגה מולקולרית מלאה¹⁷. פרוטוקול זה נבדק לאחרונה במחקרים מבוקרים. הנוגדן עדיין אינו מאושר בהוריה זו בסל התרופות הישראלי. כמו כן, עדיין לא ברור אם הנתונים האופטימיים יתורגמו גם לשיפור בתוחלת חיים (overall survival).

בטיפול קו שני ניתן לחזור על אותן תרופות במידה שהוכיחו את יעילותן ומספיק זמן חלף עד לצורך בחידוש טיפול. במידה שתרופות הקו



(From Montserrat E, Rozman C: Chronic lymphocytic leukaemia: Prognostic factors and natural history. Baillieres Clin Haematol 6:849, 1993.)

Copyright © 2005 Elsevier Inc. (USA) All rights reserved.

* התמונות והטבלאות נלקחו מ: HEMATOLOGY - Basic Principles and Practice, 4th edition 2005, ELSEVIER, Churchill livingstone

השתלה עם טיפול מכין קטן מינון עדיפה על פני השתלה קונבנציונלית עם טיפול מכין גבה מינון (הכרוך בשיעור תמותה גבוה) ועל פני השתלה עצמית (שיעור תמותה בינוני אך ללא סיכויי ריפוי). תוצאות כמה סדרות מעורבות ומדורגות על הישרדות מעל שנתיים ללא סימני מחלה פעילה של יותר מ-50 אחוז מכלל המושתלים²⁰. לסיכום, במהלך השנים האחרונות חלו תמורות גדולות בכל הקשור ב-CLL, וזאת בעיקר במספר מישורים בעלי משמעות מעשית:

1. הנתונים האפידמיולוגיים החדשים אשר חשפו את ה"משפחתיות" של CLL ואת קיום היחידה הקלינית החדשה המכונה MBL. נתונים אלה הם נקודת מוצא למחקרים רבים שמטרתם לגלות את הגן או הגנים הפועלים ב-CLL.

2. סיווגם של החולים לקבוצות פרוגנוסטיות. מחקרים מבוקרים בודקים את התועלת בטיפול בחולה האסימפטומטי בקבוצה עם הפרוגנוזה הגרועה.

3. מגוון פרוטוקולים טיפוליים חדשים שחלקם מבוסס גם על נוגדנים חד-שבטיים. טיפולים אלה מאפשרים היום להשיג הפוגה מולקולרית (MRD) עדיין לא ברור אם השגת יעד זה כשלעצמו יביא לשיפור בתוחלת החיים של החולים.

4. אפשרות של ריפוי מלא של חולי CLL הודות להשתלת תאי אב אלוגנאית עם פרוטוקולים קטני מינון, תוך נטילת סיכון שקול.

ד"ר אברהם קנל, רופא בכיר, מערך המטולוגי, בית החולים שיבא.

תודה לפרופ. א. נגלר ולפרופ. ג. רכבי על הערותיהם המועילות

הטוב להקלה זמנית, אך בפועל הפרוגנוזה גרועה מאוד והחולה ימשיך להידרדר¹⁹. מכאן לטיפול האולטימטיבי, שהופך ליותר ויותר שגרתי בשנים האחרונות והוא השתלת תאי אב אלוגנאית מתורם לאחר טיפול התניה לא מילואבלטיבי (קטן מינון). בשל תכונות CLL כמחלה עם התקדמות איטית, היא מתאימה לטיפול זה שהצלחתו מבוססת על היווצרות תגובת השתל נגד הלויקמיה (graft versus leukemia), תגובה שנבנית בצורה הדרגתית במשך חודשים רבים.

עבודות שהראו לאחרונה כי לנגודן זה, כתרופה יחידה או בשילוב עם פלודרבין, גם היכולת להביא להפוגה מולקולרית (נסקר ב-18). נוגדן זה גורם דיכוי משמעותי של מערכת החיסון וסיכון שכיח של alemtuzumab הוא זיהום או ריאקטיביזציה של ציטומגלויירוס (CMV).

למרות ההתקדמות הרבה בטיפול התרופתי, הניסיון והמחקרים מראים שכאשר החולה הופך להיות עמיד לפלודרבין (עמידות מוגדרת כחוסר תגובה או התקדמות של המחלה בתוך חצי שנה מגמר הטיפול), כל יתר הטיפולים יביאו במקרה

- Dameshek W: Chronic lymphocytic leukemia - an accumulative disease of immunologically incompetent lymphocytes. Blood 29(4): suppl:566-584, 1967.
- ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of chronic lymphocytic leukemia. Annals of Oncology 16 (suppl 1): i50-i51, 2005.
- Goldin LR et al.: Familial risk of lymphoproliferative tumors in families of patients with chronic lymphocytic leukemia: results of the Swedish Family-Cancer Database. Blood 104:1850-1854, 2004.
- Rawstron AC et al.: Inherited predisposition to CLL is detectable as subclinical monoclonal B-lymphocyte expansion. Blood 100(7):2289-2291, 2002.
- Rawstron AC et al.: The biological and clinical relationship between CD5+23+ monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. British Journal of Haematology 139:724-729, 2007.
- Tobin G et al.: Prognostic usage of V(H) gene mutation status and its surrogate markers and the role of antigen selection in chronic lymphocytic leukemia. Med. Oncol. 22(3):217-228, 2005.
- Crespo M et al.: ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 348(18):1764-1775, 2003.
- Damle RN et al.: Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicator in chronic lymphocytic leukemia. Blood 94(6):1840-1847, 1999.
- Dohner et al.: Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 343(26): 1910-1916, 2000.
- Moreno C, Montserrat E: New prognostic markers in chronic lymphocytic leukemia. Blood Reviews: article in press, 2008.
- Calin GA et al.: Frequent deletions and down-regulations of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. Proc Natl Acad Sci USA

- 99: 15524-15529, 2002.
- Zenz T et al.: Genetics and risk stratified approach to therapy in chronic lymphocytic leukemia. Best Practice and Research Clinical Haematology 20(3): 439-453, 2007.
- Cheson BD et al.: National Cancer Institute-Sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. Blood 87: 4990-4997, 1996.
- Hallek M et al.: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia: updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood 111(12): 5446-5456, 2008.
- Dighiero G et al.: Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 338:1506-1514, 1998.
- Eichorst et al.: Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 107:885-891, 2006.
- Keating MJ et al.: Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 23:4079-4088, 2005.
- Hillmen P.: Beyond detectable minimal residual disease in chronic lymphocytic leukemia. Semin Oncol 33(suppl 5):S23-S28, 2006.
- Montserrat E et al.: How I treat refractory CLL. Blood 107(4):1276-1283, 2006.
- Gine E et al.: The role of stem-cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia risk-adapted therapy. Best Practice and Research Clinical Hematology 20(3):529-543, 2007.

אנמיה ע"ש פנקוני - הביולוגיה של המחלה, הטיפול והמניעה

הופעת מומים מולדים, כשלון מתקדם של מח העצם ונטייה להופעה של גידולים ממאירים הם מאפייניה של אנמיה ע"ש פנקוני. בשנים האחרונות התברר שהמחלה הנדירה נגרמת על ידי מוטציה באחד מלפחות 30 גנים שונים וחלה התקדמות רבה בהבנת חשיבותם של חלבוני פנקוני בשמירת יציבות הגנום. סקירה

ד"ר דניאלה נשרי,
פרופ' חנה תמרי

אנמיה ע"ש פנקוני (א"פ), שתוארה על ידי Guido בשנת 1927, היא מחלה תורשתית נדירה אך השכיחה ביותר בקבוצת המחלות עם כשלון מח עצם תורשתי. שכיחות המחלה נעה בין מקרה אחד לחמישה מקרים למיליון. תורשת המחלה היא אוטוזומלית רצסיבית, למרות שיש מספר קטן של חולים שמחלתם אחוזה במין המחלה מתאפיינת בהופעת מומים מולדים, כשלון מתקדם של מח העצם וכן נטייה להופעה של גידולים ממאירים.

כ-20 שנים האחרונות חלה התקדמות בהבנת הביולוגיה של המחלה והתברר שא"פ היא מחלה הטרוגנית שנגרמת על ידי פגמים בלפחות 13 גנים (A, B, C, D1, D2, E, F, G, I, J, L, M, N). החלבונים המקודדים על ידי גנים אלה הם חלק מקבוצת חלבונים התא שתפקידם לתקן נזקים בדנ"א ולשמור על יציבות הגנום. חסרונם מביא לתמונה הקלינית הקשה של א"פ. בסקירה זו נתאר את ההתקדמות בהבנת המחלה ואת השיפור באבחון, בטיפול ובמניעה.

התפקיד התאי של חלבוני פנקוני בשמירת היציבות הגנומית

תאים מחולי א"פ מראים דרגה גבוהה של שבירות כרומוזומים עצמונית וזו עולה בצורה משמעותית עם החשיפה לחומרים שקושרים גדילי דנ"א כמו DEB (diepoxybutane). תכונה זו של חוסר יציבות גנטית הביאה כבר לפני יותר מ-20 שנה לפתח בדיקה אבחנתית למחלה (שבירות כרומוזומים תאי חולים לפני ואחרי הוספת חומרים קושרי

גדילי דנ"א כ-DEB או מיטומיצין C). ההתקדמות הראשונית בהבנת המחלה חלה כאשר הוכנס מקטע דנ"א הכולל את הגן החסר לתרכית תאי החולה ותוקנה הרגישות לחומרים יוצרים קשרים בין גדילי הדנ"א. כך הוגדרו 13 קבוצות השלמה (complementation groups) שכל אחת מייצגת גן אחד. בעזרת צמצום גודל מקטע הדנ"א המאפשר תיקון שבירות הכרומוזומים ועל ידי תאחיזה גנטית, זוהו 13 הגנים המעורבים במחלה. הגנים שזוהו עד כה הם, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1, FANCD2, FANCE, FANCG, FANCI, FNACJ, FANCL, FANCM, FANCN.

שמונה מתוך החלבונים הללו, המקודדים על ידי הגנים FANCA, FANCB, FANCC, FANCE, FANCF, FANCG, FANCL, FNACM קומפלקס גרעיני הקרוי FA core complex (תמונה 1). היווצרות קומפלקס זה נחוצה לשפעול של FANCD2 לצורתו ה-mono-ubiquitinated (FANCD2-Long = FANCD2-L). FANCD2-L מתקשר לחלבונים תאיים המשתתפים בתיקון נזקים בדנ"א, כולל BRCA2 ו-RAD51. לאחרונה התברר ש-FANCI כמו FANCD2 קושר יוביקוויטין. חולי א"פ מקבוצת FA-D1 נושאים שתי מוטציות ב-BRCA2. כל הממצאים הללו מצביעים על כך שחלבוני פנקוני קשורים למסלול תיקון נזקים בדנ"א הקרוי עתה מסלול FA/BRCA. הפרעה במסלול של FA/BRCA מופיעה בכל אחד מחולי א"פ עקב ירידה בפעילות של אחד מ-13 החלבונים הללו ועקב כך תגובה לא תקינה לנוק לדנ"א ונטייה לפתח גידולים ממאירים. למרות שרבים מהשלבנים של המסלול FA/BRCA

ידועים, התפקיד המדויק של חלבוני א"פ בתיקון נזקים בדנ"א עדיין לא ברור. יש לציין גם שלתאים מחולי א"פ יש הפרעות נוספות כרגישות לחמצן וקינטיקה לא תקינה של מחזור התא. הסיבה לפגמים אלה עדיין לא הובררה.

התמונה קלינית

א"פ מאופיינת בשכיחות גבוהה של מומים מולדים, בהופעה בעשור הראשון לחיים של כשלון מח עצם שהולך ומתקדם וכן בהתפתחות ממאירויות המטופואטיות בעשור השני וגידולים מוצקים בעשור השלישי לחיים. מומים מולדים - לרוב החולים עיכוב בגדילה. העיכוב בגדילה מתחיל כבר בחיים התוך רחמיים ורבים מהם נולדים במשקל קטן לגיל ההריון.

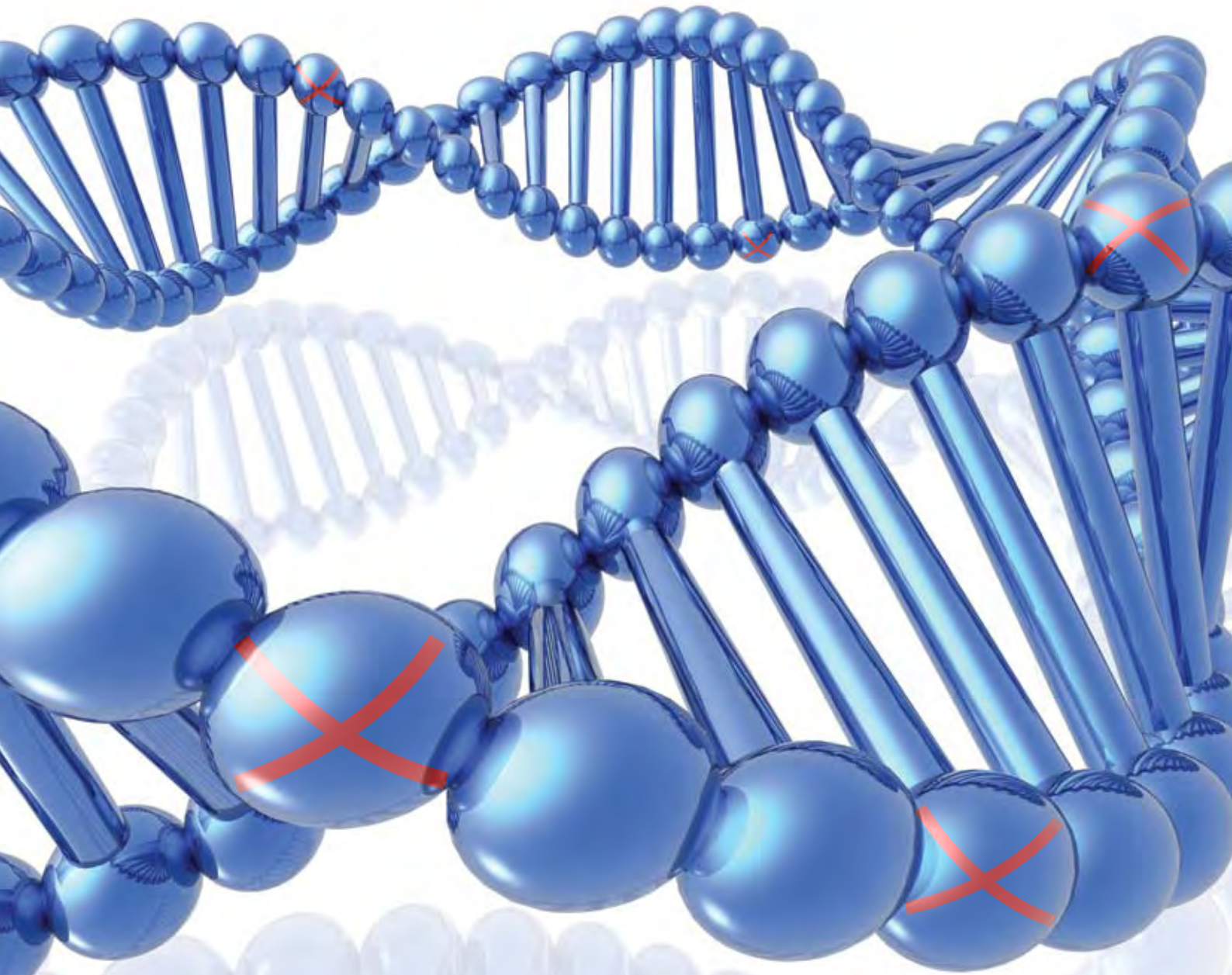
ממצאים שכיחים נוספים כוללים עיניים קטנות והיקף ראש קטן. לרבים מהחולים אזורי היפו-היפרפגמנטציה על פני העור. לחולים גם מומים בשלד, האופייניים ביותר הם חסר אגדל או חסר רדיוס ואגדל. תוארה גם שכיחות גבוהה של מומים כלייתיים ככליית פרסה וכליה אגנית וכן מומים בדרכי העיכול כדוגמת אטרזיה של התריסרון. יש לציין של-30 אחוז מהחולים אין מומים כלל.

כשלון מתקדם של מח העצם - תחילתו של כשלון מח העצם בעשור הראשון לחיים, בדרך כלל עם הופעת טרומבוציטופניה קלה שהולכת ומחמירה, מלווה בהמשך בליקופניה, נטרופניה ואנמיה. עוד לפני התפתחות טרומבוציטופניה משמעותית ניתן לראות ברבים מהחולים הגדלה לא מוסברת בנפח הכדורית האדומה (macrocytosis)

ו/או עלייה בהמוגלובין F. נמצא שעד גיל 40 שנה, הרוב המכריע של החולים (90 אחוז) עם א"פ יפתחו כשלון מח עצם. נמצא גם שמומים מולדים רבים מראים על דרגת מחלה קשה יותר, מלווה בהופעה מוקדמת יותר של כשלון מח עצם.

ממאירות המטולוגיות וגידולים מוצקים - בעשור השני לחיים נוטים החולים לפתח ממאירות של מוח העצם ובעיקר לוקמיה מילובלסטית חריפה. שיעור החולים שיפתח ממאירות המטופואטית אינו ידוע, אולם מוערך כי ההיארעות המצטברת של ממאירות המטולוגיות עד גיל 40 היא 33 אחוז. הטיפול בממאירות כאשר התגלתה הוא קשה ביותר בגלל חוסר הסבילות של החולים לכימותרפיה. כדי לגלות שינויים טרום ממאירים, על החולים לעבור בדיקת מח עצם ובריקת

כרומוזומים במח העצם פעם בשנה. הגידולים המוצקים השכיחים הם מסוג שאת של תאי קשקש. האתרים הנפוצים הם ראש-צוואר, דרכי העיכול ואיברי המין בנשים (כעריה (vulva) וצוואר הרחם). לפי ניתוח שעלה ממחקר עוקבה רטרוספקטיבי שבחן 144 חולים עם א"פ, קיים במחלה סיכון מוגבר פי 785 מהאוכלוסיה הכללית לפתח לוקמיה, פי 700 לפתח סרטן של אזור ראש-צוואר, פי 2,360 לפתח סרטן של הוושט ופי 4,300 סיכון לפתח סרטן של העריו. יצוין כי בכ-25 אחוז מהמקרים, אבחנה של א"פ נעשית רק לאחר שאובחנה ממאירות. בשל חוסר הסבילות לכימותרפיה, הטיפול בחולי א"פ שפיתחו גידולים הוא קשה והפרוגנוזה רעה. על מנת לגלות מוקדם ככל האפשר את הגידולים הממאירים, בכדי שניתן



סמ"כ	תימיני Exon31-36del	טוניסאי 890-893del	הודי C>G 2574	מרוקאי 4275delT	מרוקאי insG 2172-2173	מוצא אתני
26	1	3	4	6	12	מספר אלים

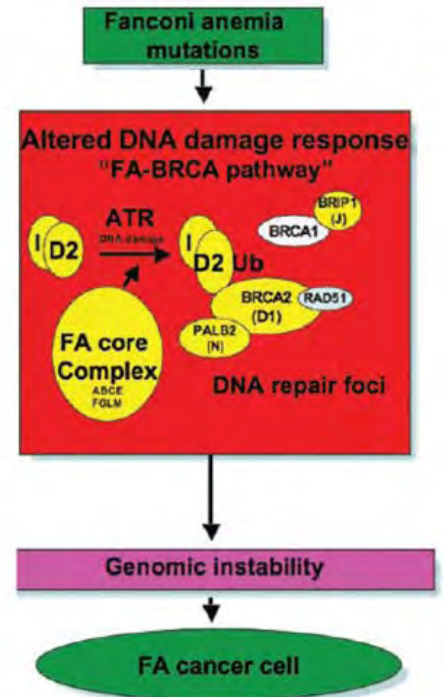
מניעת המחלה - אבחנה טרום לידתית

טיפוח

השתלת תאי אב המטופויטיים - תאי חולי א"פ
 רגישים לטיפול כימותרפי כמו ציטוקסן וקרינה.
 פרטוקולים ראשוניים של הכנה שכללו ציטוקסן

אבחנה

Immunoblotting לנכחות החלבון FANCD2-L – בדיקה שבה נקבעת נכחות החלבון. הבדיקה מאפשרת להבדיל האם הגן הפגוע הוא פרוקסמלי או דסטלי לקשירת היוביקויטין ל-FANCD2. ההעדר FANCD2-L מסווג למוטציה באחד מהגנים המקודדים לשמירת חלבוני הקומפלקס (A, B, C, E, F, G, L, M). הימצאות FANCD2-L על פגם בגן המקודד לחלבונים הדסטליים (BRCA2) D1 או J, N.



יהיה לטפל בכירורגיה בלבד, על החולים מגיל 15 והלאה לעבור בדיקות סריקה תקופתיות בחיפוש מתמיד אחרי גדולים אופייניים כולל לרינטגנופיה לא ישירה, אולטראסונפיה ובדיקה גניקולוגית בנשים, בתדירות של כפעם בחצי שנה.

כ-65-70 אחוז ממקרי א"פ נגרמים כתוצאה מפגם ב**FNCA** לעשרה אחוזים מהחולים יש מוטציה ב**FNCC** ולכשמונה אחוזים - ב**FNCG**. מעורבות שאר הגנים נדירה. קבוצת השלמה אחת (FA-B) מורשת בתאחיזה לכרומוזום-X. ב**FNCA** תוארו עד כה יותר מ-100 פגמים הגורמים למחלה, רבים מהם חסרים גדולים ב**FNCC** מוטציה אחת ב-FNCC (IVS4+4 A >C) (מפיעה

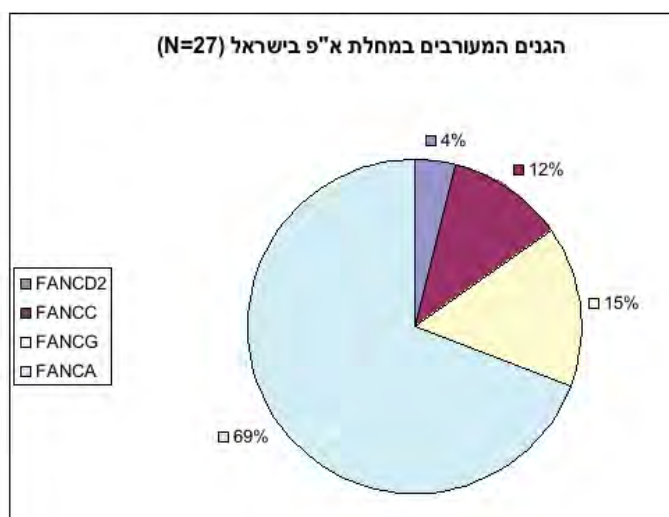
גדולים וארבע מוטציות נקודתיות) וארבעה פגמים ב-FANCG (כולם חסרים נקודתיים). כל הפגמים הללו, להוציא אחד, הם ייחודיים ולא תוארו בעבר בחולי א"פ.

בהתבסס על מידע זה, גישתנו לבירור מקרה חדש היא שבחולים ממוצא יהודי אתני מוגדר ניתן לקבוע ישירות את קיום המוטציה האפיינית (לאשכנזים, יהודים ממוצא מרוקאי וכו'). בחולים שאינם נמנים על אחת מהקבוצות האתניות ויש להם פגמים ייחודיים, יש לבצע קביעה לקיום של החלבון FANCD2-L. אם FANCD2-L חסר, מדובר באחד משמונת הגנים של הקומפלקס הפרוקסמלי (תמונה 1). היות שרוב המוטציות בעולם וגם בישראל הן בן A, בשלב זה אנו בודקים את הגן FANCA, זאת על ידי קביעת חסרים גדולים בשיטת MLPA, ואם אלה לא קיימים, קביעת רצף הבסיסים בגן על 43 האקסונים שלו. אם לא נמצאה מוטציה בגן FANCA, המועמד הבא הוא הגן FANCG. כאשר שבידור הכרומוזומים מוגברת ו-FANCD2-L קיים, הפגם קרוב לוודאי מצוי באחד הגנים הדיסטליים FANCD1 (FANCN) או BRCA2 FANCI.

לסיכום, בשנים האחרונות חלה התקדמות רבה בהבנה של א"פ ובחשיבותם של חלבונים פנוני בשמירת יציבות הגנום. התברר שא"פ נגרמת על ידי מוטציה באחד מלפחות 13 גנים שונים. המחלה מאופיינת בריבוי מומים מולדים ובנטייה להתפתחות כשלון מח עצם ולהופעת גידולים ממאירים הן במערכת ההמטופיטית והן גידולים מוצקים. כשלון מח העצם והנטייה לממאירות המטולוגית ניתנים לטיפול בחלק מהמקרים בעזרת השתלת תאי אב המטופיטיים. בחלק מהחולים, לאחר השתלות כאלו יש נטייה להופעת מוקדמות של גידולים ממאירים. על החולים בסיכון לעבור סריקות תכופות לגילוי הגידולים האפייניים. יש לעשות כל מאמץ לגלות את הגן ואת המוטציה הגורמת למחלה בכל חולה, על מנת לחזות את חומרת המחלה וגם למנוע היוולדות ילדים חולים נוספים במשפחה.

ד"ר דניאלה נשרי, מחלקת ילדים ג', פרופ'
חנה תמרי, היחידה להמטולוגיה, מרכז שניידר
לרפואת ילדים בישראל

תמונת 2. פיזור הגנים שבהם נמצאו מוטציות בחולי א"פ שנבדקו במעבדתנו
מתוך 27 חולים שנבדקו במעבדתנו ושאינם קרובי משפחה, ל-69 אחוז היתה מוטציה ב-FANCA, ל-15 אחוז ב-FANCG ו-12 אחוז ב-FANCD2.



במין החולה ובסוג המוטציה. לאור אפשרויות הטיפול באי ספיקת מח עצם ומניעת הממאירות ההמטולוגית בעזרת השתלת תאי אב המטופיטיים, הסיכון העיקרי כיום הוא הופעת גידולים ובעיקר גידולים מוצקים.

אנמיה על שם פנקוני בישראל

במהלך השנים נלמדו במעבדתנו הפגמים המולקולריים האחראים לא"פ בישראל. תיאורו ארבע מוטציות ב-FANCA, הקשורות במוצא האתני ונמצאו אצל יהודים ממוצא ספרדי (מרוקאים, תוניסאים ויהודים). סך הכל נבדקו במעבדתנו בעשר השנים האחרונות 40 חולים, ש-27 מהם אינם קרובי משפחה. פיזור הגנים המוטנטיים בקבוצת חולים זו מופיע בתמונה 2. במרבית החולים נמצאו מוטציות בגן A (69 אחוז), ב-15 אחוז מהמוטציות בגן G וב-12 אחוז בגן C. רק בחולה אחד נמצא פגם בגן FANCD2. מתוך 27 החולים, 17 היו יהודים ועשרה ערבים. מתוך 17 היהודים, ארבעה ממוצא אשכנזי, שלושה עם המוטציה האשכנזית ואחד עם שינוי ב-BRCA2. הפיזור של הפגמים ב-13 החולים היהודים הנותרים ממוצא ספרדי התאים לקבוצה האתנית שלהם, כמוצג בטבלה 1. אשר לעשרת החולים ממוצא ערבי, שישו נשאו מוטציות FANCA (שני חסרים

וקרינה לוו בטוקסיות רבה ובתוצאות גרועות. רק ירידה במינן ציטוסקסן לעשירית ממינן הניתן בילדים ללא א"פ (20 מ"ג לק"ג) הביאה לשיפור התוצאות בהשתלת תאי אב המטופיטיים. שיעור החיות לאחר חמש שנים בקרב חולי א"פ שהושתלו מתורם המתאים מבחינת סוג רקמות הוא 85 אחוז. התוצאות לגבי תורם מתאים שאינן בן משפחה טובות הרבה פחות ועומדות על 20 אחוז עד 40 אחוז לאחר שנתיים. כדי לשפר את התוצאות, נעשים שינויים בפרוטוקול ההכנה. פרוטוקולים המכילים פלודאריבין, ללא קרינה או עם כמות קטנה של קרינה, מראים תוצאות ראשוניות מעודדות.

יש לציין עם זאת שמעקב ארוך טווח אחרי חולים שעברו השתלת תאי אב המטופיטיים מראה שכוחות גבוהה של ממאירות במיוחד של ראש-צוואר, שמונה עד עשר שנים לאחר השתלה. גידולים אלה מופיעים מוקדם יותר בחולים שעברו השתלה יחסית לחולים שלא עברו השתלה. תופעה קשה זו קשורה ככל הנראה לנטייה של חולי א"פ לממאירות כחלק מאי יציבות הגנום, ומוחמרת על ידי השימוש ברדיותרפיה.

הישרדות - ההישרדות החציונית של חולים עם א"פ בסדרות שונות נעה בין 24 שנה ל-30 שנה. גיל הופעת הסיבוכים משתנה ותלוי, בין השאר,

1. Bagby GC, Alter BP: Fanconi Anemia. Semin Hematol. 2006; 43:147-156
2. Dokal I, Vulliamy T. Inherited aplastic anaemias/bone marrow failure syndromes. Blood Rev. 2008;22:141-53
3. Ameiziane N, Errami A, Léveillé F, Fontaine C, de Vries Y, van Spaendonck RM, de Winter JP, Pals G, Joenje H. Genetic subtyping of Fanconi anemia by comprehensive mutation screening. Hum Mutat. 2008 29:159-66
4. Gluckman E, Wagner JE Hematopoietic stem cell transplantation in childhood inherited bone marrow failure syndrome Bone Marrow Transplant. 2008 41:127-32.
5. Rosenberg PS, Socié G, Alter BP, Gluckman E. Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive

- transplants Blood. 2005 105:67-73.
6. Tamary H, Bar-Yam R, Shalmon L, Rachavi G, Krostichevsky M, Elhasid R, Barak Y, Kapelushnik J, Yaniv I, Auerbach AD, Zaizov R: Fanconi anaemia group A (FANCA) mutations in Israeli non-Ashkenazi Jewish patients. Br J Haematol. 2000;111:338-43.
7. Tamary H, Dgany O, Toledano H, Shalev Z, Krasnov T, Shalmon L, Schechter T, Bercovich D, Attias D, Laor R, Koren A, Yaniv I: Molecular characterization of three novel Fanconi anemia mutations in Israeli Arabs. Eur J Haematol. 2004;72(5):330-5.
8. Kuliev A, Rechitsky S, Tur-Kaspa I, Verlinsky Y Preimplantation genetics: Improving access to stem cell therapy Ann N Y Acad Sci. 2005;1054:223-7



תלסמיה - לאזן את משק הברזל

מחלת התלסמיה נחשבת לפגם הגנטי הנפוץ ביותר בעולם: יותר מ-100 מיליון נשאים וכ-120 אלף לידות של חולים חדשים נוספים מדי שנה. תוחלת החיים של חולי תלסמיה המטופלים באופן סדיר, עם היענות טובה לטיפול, עוברת היום את גיל 50 ויש לצפות שחולים הנמצאים היום בשנות ה-20 וה-30 לחייהם יאריכו ימים עוד יותר. מילת המפתח, ללא ספק, היא היענות טובה וקפדנית בטיפול בקושרי ברזל, בנוסף לעירוויי דם

ד"ר אריאל קורן



מחלת התלסמיה שייכת לקבוצת האנמיות ההמוליטיות התורשתיות, הקשורות לפגם במבנה הגלובין (המוגלובינופטיות), שהוא המרכיב החלבוני של ההמוגלובין. את ההמוגלובינופטיות ניתן לחלק לפגמים הקשורים למבנה הגלובין, לדוגמה אנמיה חרמשית, ולמחלות הקשורות לכמות הייצור של חלבון זה, אלו הן התלסמיות. מבנה הגלובין מורכב משני זוגות של שרשראות, כאשר בבוגר בריא רוב הגלובין מורכב מהמוגלובין מסוג A, הגלובין הבוגר שהרכבו הוא שתי שרשראות מסוג α ושתי שרשראות מסוג β , לכן ההרכב הוא $\alpha_2\beta_2$. חלק קטן מההמוגלובין הוא ההמוגלובין

העוברי (F Hgb) שהרכבו הוא $\alpha_2\gamma_2$. חלק נוסף המהווה פחות מ-3.5 אחוזים הוא ההמוגלובין ה-A2 שהרכבו הוא $\alpha_2\delta_2$. לכן, על פי סוג השרשראות החסרות, ניתן השם למחלת התלסמיה, α תלסמיה או β תלסמיה. התורשה מועברת בצורה אוטוזומלית רצזיבית. מחלת התלסמיה נחשבת לפגם הגנטי הנפוץ ביותר בעולם: יותר מ-100 מיליון נשאים וכ-120 אלף לידות של חולים חדשים נוספים מדי שנה. אזורים אנדמיים למלריה הם האזורים שבהם שכיחות ההמוגלובינופטיות גבוהה במיוחד, עקב עמידות הנשאים לזיהום על ידי טפיל זה. האזור המכונה חגורת התלסמיה הוא האזור המשתרע מספרד בקצה המערבי של אגן הים התיכון ועד לדרום מזרח אסיה. באגן הים התיכון נפוצה בעיקר ה- β תלסמיה ובדרום מזרח אסיה ההמוגלובינופטיות השכיחות הן α תלסמיה ו-Hgb E תלסמיה. בישראל, תלסמיה נפוצה באוכלוסיות שונות מבחינת המוצא האתני, כאשר באוכלוסיה היהודית כ-20 אחוז מיוצאי כורדיסטן נושאים גן זה ובאוכלוסיה הערבית השכיחות נעה בין חמישה אחוזים לעשרה אחוזים באזורים שונים. בישראל ידועים כ-600 חולים הלוקים בהמוגלובינופטיות שונות, רובם חולי β תלסמיה. לאחרונה דווח גם על הימצאות של α תלסמיה בישראל. גן זה קיים הן באוכלוסיה המזרח תיכונית, יהודית וערבית, ואף ביהודים ממוצא אשכנזי.

α תלסמיה

לגבי α תלסמיה, בכל כרומוזום בזוג הכרומוזומים מספר 16 קיימים שני גנים המקודדים את ייצור שרשראות ה- α גלובין. מצב של חסר או מוטציה באחד או שני גנים גורם למצב קליני של נשאות. חסר או מוטציה בשלושה גנים גורמים למחלה המוליטית קלה עד בינונית המכונה Hgb H disease. מצב של חסר או מוטציה בארבעת הגנים גורם למצב המכונה Hydrops fetalis - מצב שאינו מאפשר חיים.

β תלסמיה

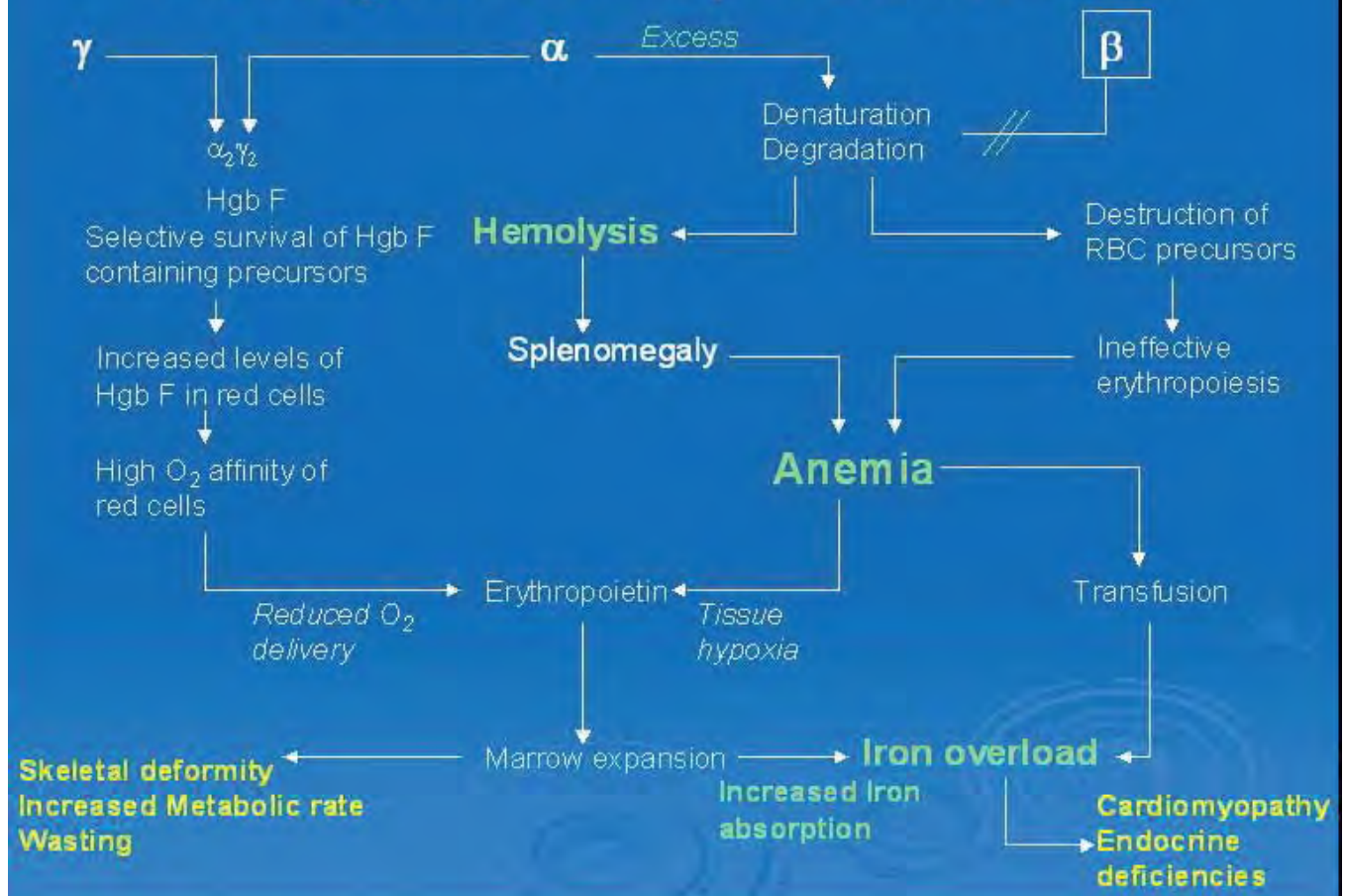
במקרה של β תלסמיה החסר של שרשראות ה- β גלובין יכול להיות חלקי ולכן מדובר ב- β^+ תלסמיה או חסר מלא ואז מדובר ב- β^0 תלסמיה. הגן המקודד את ייצור החלבון של ה- β גלובין נמצא בכרומוזום 11, בסמוך לגנים המקודדים את ייצור שרשראות ה- γ גלובין וה- δ גלובין. ב- β תלסמיה ניתן להגדיר

שלושה מצבים קליניים: נשאים אשר נושאים מוטציה באחד מתוך שני הגנים המכונים *Thalassemia Minor*, חולי *Thalassemia Major* או הומוזיגוטיים שהם החולים הקשים וחולים בדרגת חומרה משתנה, שהם חולי *Thalassemia Intermedia*, לרוב הומוזיגוטיים למוטציות אופייניות.

הפתופיזיולוגיה של β תלסמיה קשורה בעיקר לעודף היחסי של שרשראות α גלובין אשר לא מייצרות את ההמוגלובין הבוגר עקב מחסור בשרשראות ה- β גלובין. עקב זאת נוצר עודף יחסי של המוגלובין עוברי (F Hgb) ושארית שרשראות ה- α גלובין עוברות דנטורציה ושקיעה בתוך הכדוריות האדומות (תמונה מס' 1). השקיעה של שרשראות ה- α גלובין העודפות גורמות לשינויי צורה של הכדוריות האדומות עם הצורות האופייניות של תאי מטרה. לכדוריות אדומות אלו אורך חיים קצר משמעותית לעומת ה-120 יום של כדורית אדומה רגילה. כתוצאה מכך, יש הגברת התהליך ההמוליטי, הגדלת הטחול ואנמיה. מצד שני, ההרס המוגבר של הכדוריות האדומות, הבלתי תקינות, גורם לאריטרופויזיס בלתי יעיל בתוך לשד העצמות, דבר הגורם גם לאנמיה. להמוגלובין העוברי תכונה של יכולת קשירת חמצן מוגברת, אבל קושי במסירת חמצן ברקמות. עקב כך נוצרת היפוקסיה ברקמה. כל התהליכים הללו גורמים להגברת ייצור האריטרופויטין ולפעילות יתר של האריטרופויזיס גם בלשד העצמות וגם במקומות אשר בדרך כלל אינם משתתפים בתהליך זה - אריטרופויזיס אקסטרמדולרית. אריטרופויזיס אקסטרמדולרית גורם לעיוותים כגון: לסתות בולטות, מצח בולט, עצמות שבירות ועוד. התהליך של אריטרופויזיס מוגבר מעלה את ספיגת הברזל מהמעיים, תהליך אשר בסופו של דבר יגרום להמוסידרוזיס. תהליך זה מווסת על ידי חלבון ההפסידין, שמאפשר ספיגה מוגברת של ברזל למרות מצב עודף הברזל הקיים בחולי תלסמיה.

חולי β תלסמיה מפתחים אנמיה משמעותית בסביבות גיל חצי שנה והחל מגיל זה זקוקים לקבלת עירויי דם. מטרת מתן עירויי דם היא לא רק לאפשר רמת המוגלובין סבירה כדי לגדול ולהתפתח. מתן עירויי דם בתדירות קבועה, לרוב כל שבועיים עד ארבעה שבועות, מונע את העיוותים בשלד, מפחית את הגדלת הטחול ומדכא את האריטרופויזיס הבלתי יעיל. המטרה היא לשמור את החולים ברמת המוגלובין בסיסית בין 9 ל-10 גרם/

Pathogenesis of β Thalassemia



תמונה מס' 1. הפטוגנזיס של מחלת ה- β תלסמיה

כבד שהתקבלה מביופסיית מחט. המגבלה של בדיקה זו, בנוסף להיותה פעולה פולשנית, היא שפיזור שקיעת הברזל ברקמת הכבד איננו הומוגני ולכן הבדיקה יכולה לדגום אזורים עם כמויות משתנות של ברזל בין אזור לאזור. שיטות נוספות שהוכנסו לשימוש בשנים האחרונות היא הדמיה בעזרת MRI בשיטה המכונה T2, שיטה המסוגלת להעריך את כמות הברזל בכבד, ושיטת T2* שנועדה להעריך את כמות הברזל בשריר הלב. לאחרונה, עם הכנסת שתי שיטות אלו, הוכח שאין התאמה מלאה בין עומס הברזל בלב ועומס הברזל בכבד, וזוהי מגבלה נוספת של בדיקת כמות ברזל ברקמת כבד מביופסיה. בדיקת ה-NTBI יכולה להעריך את כמות הברזל החופשי, אבל זו איננה בדיקה שגרתית.

חולי תלסמיה בוגרים סובלים מאוסיטאופורוזיס עקב התהליך של אריטרופויזיס מוגבר וחלקם בשילוב עם היפוטרירידיזם.

בבנות וקשור למצב עודף הברזל הקיים עוד לפני גיל ההתבגרות. קצב הגדילה השנתי של חולי תלסמיה נמוך משמעותית לעומת נערים/ות בריאים/ות.

הערכת מידת ההמוסידרוזיס

המדד המקובל להערכת חומרת ההמוסידרוזיס הוא בדיקת רמת פריטין. הפריטין הוא חלבון המשקף את מאגרי הברזל. יחד עם זאת, רמת פריטין מושפעת מגורמים שונים כגון מחלות חריפות וכוונות ולכן, אין להסתמך על בדיקה בודדת אלא על מגמות השינויים בפרקי זמן ארוכים יחסית. הנזק של עודף ברזל קשור בעיקר בברזל אשר אינו קשור לטרנספריין (NTBI). ברזל חופשי זה הוא השוקע ברקמות השונות וגורם לנזקים שתוארו. קיימות אפשרויות נוספות להערכת מידת ההמוסידרוזיס. הדרך המקובלת כיום, אם כי מדובר בפעולה פולשנית, היא בדיקת כמות הברזל ברקמת

ד"ל, כאשר בגילאים הצעירים רצוי לשמור על רמת המוגלובין גבוהה יותר ולאחר גיל ההתבגרות ניתן להוריד את הסף הבסיסי של ההמוגלובין.

כל מנת דם מכילה בין 200 ל-250 מ"ג ברזל. כתוצאה ממתן עירווי דם והמטופויזיס המוגברת, נוצר מצב של עודף ברזל אשר גוף האדם איננו מסוגל להפריש. עודף הברזל שוקע במערכת הרטיקולואנדוטיליאלית ובכל רקמות הגוף, כולל בעור. דבר זה גורם לצבע דמוי נחושת האופייני לחולים אלה. הברזל שוקע גם בכבד, בלב ובכל המערכת האנדוקרינית. כתוצאה מכך, כבר בעשור השני לחייהם, חולי β תלסמיה מפתחים קרדיומיופטיה והפרעות קצב, תת פעילות של בלוטת הפראטייריד, של בלוטת התריס, איחור בגדילה ובהתבגרות. שקיעת ברזל בלבב גורמת לסוכרת תלויית אינסולין. האיחור בהתבגרות בולט יותר בבנים מאשר

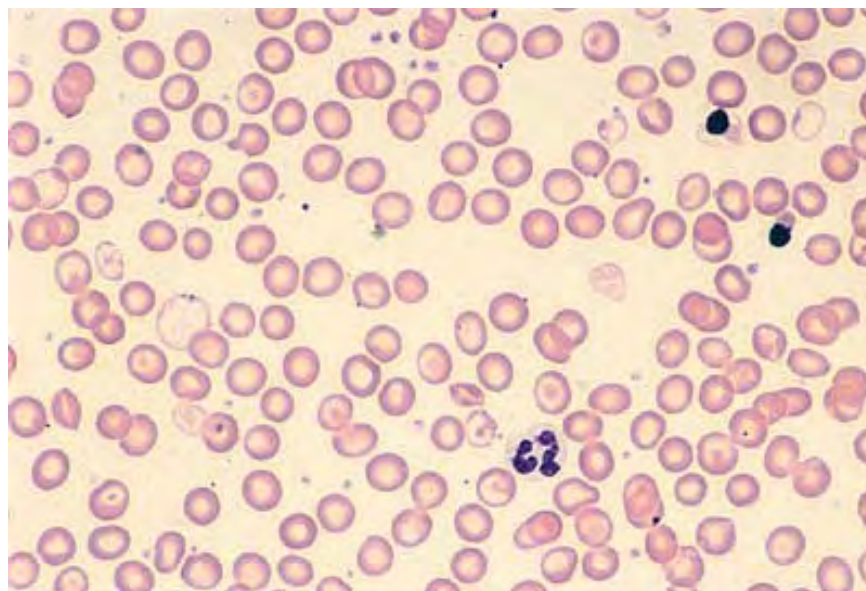
דומה ליעילות של דספריקסמין עם יתרון בדרך מתן התכשיר, דבר אשר מבטיח היענות טובה יותר לטיפול מצד החולים. שלושת התכשירים נמצאים בסל הבריאות בארץ לטיפול במצבי עורף ברזל כתוצאה מעירווי דם על רקע מחלות מולדות/ תורשתיות.

האפשרות היחידה להבריא חולי תלסמיה היא השתלת לשד עצם - פעולה אשר אפשרית רק בחלק מהחולים, זאת בשל הצורך במציאת תורם מתאים מבחינת התאמת רקמות. יש לציין כי חולים השייכים לקבוצת סיכון נמוכה ומאופיינים בהיעדר הגדלת הכבד, טיפול סדיר בדספריקסמין והיעדר פיברוזיס בכבד, הם בעלי סיכוי של כ-90 אחוז להבריא לאחר השתלת לשד עצם.

הטיפול הכוללני בחולי β תלסמיה מצריך שיתוף של צוותים גדולים הכוללים רופאים המטולוגים, אחיות, רופאים קרדיולוגים, אנדוקרינולוגים, אורתופדים, רופאי פה ולסת, עובדים סוציאליים, עובדי מעבדה ובנק הדם, יחידות אשפוז יום ועוד. מכאן, שעלות הטיפול בכל חולה בוגר מגיעה ל-25 אלף דולר בשנה. כלומר, במשך 40 שנות חיים מדובר בהוצאה של לפחות מיליון דולר לטיפול בחולה בודד. תוחלת החיים של חולי תלסמיה המטופלים באופן סדיר, עם היענות טובה לטיפול, עוברת היום את גיל 50 ויש לצפות שחולים הנמצאים היום בשנות ה-20 וה-30 לחייהם יאריכו ימים עוד יותר. מילת המפתח, ללא ספק, היא היענות טובה וקפדנית בטיפול בקושרי ברזל, בנוסף לעירווי דם.

לסיכום, הואיל ותלסמיה היא מחלה קשה לחולה ויקרה למערכת, יש מקום לפתח תכניות למניעתה. הפעלת מערכת הסברה אינה מספיקה על מנת להגיע לכלל הזוגות בסיכון ואת תוצאותיה ניתן לראות רק לאחר שנים רבות. הפעלת תכנית לאיתור זוגות בסיכון להוליד ילדים חולים מאפשרת אבחון טרום לידתי והפסקת הריון, במידת הצורך.

הצהרת גילוי נאות: ד"ר קורן הועסק בשנת 2006 כיועץ רפואי בנושא של הערכה וטיפול בעורף ברזל בחולי אנמיה חרמשית, ומשתתף במחקר בטיפול בחולי תלסמיה בתכשיר Exjade Deferasirox מטעם חברת Novartis.



תמונה מס' 2. משטח דם של חולה תלסמיה

הטיפול בחולי תלסמיה

את הנזקים של עורף ברזל בחולי תלסמיה ניתן למנוע על ידי טיפול בקושרי ברזל. הטיפול המקובל זה כשלושה עשורים הוא על ידי מתן דספריקסמין (Desferal - Novartis), תכשיר שניתן בהזלפה תת עורית בעזרת משאבה, שישה ימים בשבוע, במשך כעשר שעות ביממה. לתכשיר זה זמן מחצית חיים קצר של כמחצית השעה ולכן יש להזליפו בין שמונה לעשר שעות ביממה ובנוסף, לא ניתן לתת אותו פומית. ההזלפה במשך שמונה עד עשר שעות משאירה כמחצית היממה ללא טיפול, ובזמן זה הברזל החופשי בפלזמה עולה ושוקע ברקמות. טיפול זה של מתן הדספריקסמין, בהזלפה מתמשכת, גורם להיענות נמוכה של החולים לטיפול. יחד עם זאת חשוב לציין, שטיפול סדיר מונע את כל הסיכונים של ההמוסידרוזיס ומאפשר חיים רגילים ותוחלת חיים ההולכת וגדלה. גם במצב של תופעות קרדיאליות, לדספריקסמין יכולת להוציא ברזל משריר הלב וממערכת ההולכה ועל ידי כך לשפר את התפקוד הקרדיאלי. במצבים של המוסידרוזיס קשה ניתן להזליף מינונים גדולים יותר של דספריקסמין במשך רוב שעות היממה דרך צנתר מרכזי, או דרך הזלפה תת עורית. טיפול זה מסוגל להציל חיים של חולי תלסמיה עם קרדיומיופטיה קשה. יחד עם זאת, הנוקים האנדוקריניים הם, ככל הנראה, בלתי הפיכים. תופעות הלוואי העיקריות של הדספריקסמין הן תגובה מקומית במקום ההזרקה ונוק לשמיעה ולראייה, שכנראה קשור בטיפול במינון עורף.

תכשיר נוסף המסוגל לגרום להפרשת הברזל העודף הוא הדפריפרון (L1 - Ferriprox - Apotex). יתרונו הבולט של תכשיר זה טמון באפשרות לתת אותו דרך הפה, וזמן מחצית חיים של כשעתיים-שלוש, המחייב מתן התרופה שלוש פעמים ביום. תופעות הלוואי של תכשיר זה הן נזקים לסינוביה של הפרקים וירידה של הניטרופילים, אשר לעתים היא בלתי הפיכה. עקב זאת, התכשיר לא הצליח לתפוס את מקומו של הדספריקסמין כתכשיר קושר הברזל הנבחר בטיפול בחולי תלסמיה. אלטרנטיבה שנכנסה לשימוש נרחב יחסית היא מתן שילוב של דספריקסמין ודפריפרון. הפרוטוקולים הטיפוליים של השילובים הם שונים ונעים בין מתן שלושה-ארבעה ימים בשבוע דספריקסמין וביתר ימי השבוע דפריפרון, עד למתן שילוב יומי של שני התכשירים. יתרון יחסי לדפריפרון הוא יכולתו לסלק בצורה יעילה יותר את הברזל משריר הלב.

בשנת 2005 אישרו ה-FDA האמריקאי ומשרד הבריאות בארץ לשימוש תכשיר חדש, הדפרסירוקס (Exjade - Novartis). לתכשיר זה הניתן דרך הפה, זמן מחצית חיים של 12-16 שעות, דבר המאפשר לתת אותו פעם ביום. תופעות הלוואי קשורות בעיקר לדרכי העיכול, בחילות ושלשולים, ופריחות בעור, תופעות אשר לרוב חולפות תוך כדי המשך הטיפול בתכשיר ואינן גורמות להפסקת הטיפול. כמו כן נצפתה עלייה קלה של רמת קראטינין, אבל עלייה זו אינה חורגת מהרמה המקסימלית התקינה לגיל החולה. התוצאות שהתקבלו בניסוי במאות חולים מראות שיעילות התכשיר

ד"ר אריאל קורן, מנהל מחלקת ילדים ב' והיחידה להמטולוגיה פריאטרית, מרכז רפואי העמק, מרצה בכיר קליני, הפקולטה לרפואה ע"ש רות וברוך רפפורט, הטכניון

טיפול אריתרופוייטי באנמיה כתוצאה מכימותרפיה

על עקרונות הטיפול האריתרופוייטי באנמיה כתוצאה מכימותרפיה בחולים עם גידולים ממאירים מוצקים, תוך הסתמכות על קווים מנחים בינלאומיים

פרופ' נסים חיים

החיים⁸⁻¹⁰. נמצא כי שיפור מיטבי באיכות החיים של חולי הסרטן המטופלים עם אפוייטין מושג כאשר רמות ההמוגלובין הן בטווח 11-13 גר/דל"ל¹².

השפעה על מהלך המחלה הסרטנית

האם יש לטיפול באריתרופוייטין השפעה על מהלך המחלה הסרטנית? ידוע, כי לממצא של אנמיה יש השפעה פרוגנוסטית שלילית בחולי סרטן, וכי קיים קשר בין חומרת האנמיה לבין הפרוגנוזה של המחלה הממארת. אי לכך, הועלתה השערה כי תיקון האנמיה על ידי טיפול אריתרופוייטי עשוי גם לשפר את משך ההישרדות. למרות שמספר מחקרים פרוספקטיביים מבוקרים, שבידקו קשר אפשרי בין טיפול באפוייטין לבין הפרוגנוזה של המחלה הממארת, הצביעו על מגמת שיפור במשך ההישרדות כתוצאה מטיפול אריתרופוייטי, לא הוכחה השפעה פרוגנוסטית חיובית או שלילית של אפוייטין במטא-אנליזה¹¹. מקובל, כי אין לתת אפוייטין במטרה להאריך תוחלת חיים⁸⁻¹⁰. יתרה מזאת, במספר מחקרים פרוספקטיביים מבוקרים נמצאה אף השפעה שלילית על מהלך הממארות, כאשר הטיפול באפוייטין ניתן בשילוב עם הטיפול האונקולוגי, זאת בסרטן שד גרורות¹³, סרטן ריאה מסוג תאים לא קטנים¹⁴ וסרטן ראש צוואר¹⁵. בשני הראשונים^{13,14} ניתן טיפול כימותרפי, ובשלישי¹⁵ ניתן טיפול קרינתי ללא כימותרפיה. כיוון שקולטנים לאריתרופוייטין נמצאים גם על פני תאי הגידול, הועלה החשש, כי ההתקשרות של אריתרופוייטין לקולטנים אלה עלולה להחיש את קצב צמיחת הגידול¹⁶. יש להדגיש כי בכל שלושת המחקרים הנ"ל, שהצביעו

שמפתח אנמיה על רקע כימותרפיה, יש להביא בחשבון את התועלת במתן תרופה זאת, את תופעות הלוואי שלה וכמו כן את עלותה.

מטרת מאמר זה היא לסקור בקצרה את עקרונות הטיפול האריתרופוייטי באנמיה כתוצאה מכימותרפיה בחולים עם גידולים ממאירים מוצקים, תוך הסתמכות על קווים מנחים בינלאומיים שעודכנו לאחרונה: המלצות ה-ASCO/ASH, NCCN⁸ (האיגוד האמריקאי לאונקולוגיה קלינית והאיגוד האמריקאי להמטולוגיה⁹ EORTC-ו) (האיגוד האירופאי למחקר וטיפול בסרטן)¹⁰. קווים מנחים אלה עברו לאחרונה שינויים משמעותיים עקב החשש כי שימוש לא נכון באפוייטין עלול להחמיר את מהלך המחלה הסרטנית ולהיות סרוך בתופעות לוואי מסכנות חיים, ובאופן כללי, מגביל יותר את השימוש באפוייטין בחולי סרטן מאשר מה שהומלץ בעבר. נוח במיוחד להיעזר בהמלצות ה-NCCN, המתעדכנות באתר ה-NCCN באינטרנט⁸.

יתרונות הטיפול האריתרופוייטי

תיקון האנמיה על ידי עירוי דם סרוך בתופעות לוואי ובאי נוחות וכמו כן גורם לעלייה ברמת ההמוגלובין, שהיא זמנית וחולפת. הוכח בדרגת ודאות גבוהה, כי טיפול אריתרופוייטי מפחית את הצורך במתן עירוי דם חוזרים ומשורה עלייה ממושכת ברמת ההמוגלובין⁸⁻¹⁰. על פי מטא-אנליזה שבוצעה על ידי Bohlius וחב¹¹ נצפתה עלייה משמעותית ברמת ההמוגלובין בכמהצית מהחולים שטופלו עם אריתרופוייטין (48 אחוז) והצורך במתן עירוי דם פחת בכ-30 אחוז בהשוואה לחולים שלא קיבלו אפוייטין. כצפוי, תיקון האנמיה סרוך בהפחתת התסמינים הקשורים לאנמיה וגם בשיפור איכות

חיים⁸⁻¹⁰. נמצא כי שיפור מיטבי באיכות החיים של חולי הסרטן המטופלים עם אפוייטין מושג כאשר רמות ההמוגלובין הן בטווח 11-13 גר/דל"ל¹².

ציטוטקסיות (כימותרפיה). שיעור האנמיה בקרב חולים המקבלים כימותרפיה הוא גבוה, ובסקירה שכללה יותר מ-13 אלף חולים, נעה שכיחותה בקרב המטופלים בין 51 אחוז ל-80 אחוז בסדרות השונות שנסקרו¹. שיעור גבוה במיוחד של אנמיה נצפה בטיפול במשלים, הכוללים ציספלטין², הניתנים לע"ק בגידולי ריאה, שחלה וראש צוואר.

אנמיה גורמת לפגיעה רב מערכתית, מלווה בחולשה ובתשישות (fatigue) ופוגעת בכישרון התפקוד ובאיכות החיים³. לכן, חשוב למצוא דרכים להפחתת תופעת לוואי משמעותית זאת של הטיפול התרופתי בסרטן.

אריתרופוייטין הוא הורמון מסוג גליקופורטאין, המופרש על ידי תאים פריטובולריים בכליה ומגדיר יצירת תאי דם אדומים במח העצם. הפרשת אריתרופוייטין מוגברת כאשר יש ירידה ברמת המוגלובין, אך בחולים הסובלים מאנמיה על רקע המחלה הממארת או הכימותרפיה, קיימת הפרעה במנגנון ויסות זה המתבטאת הן בהפרשה מופחתת של אריתרופוייטין והן בתגובה מופחתת לאריתרופוייטין שמופרש וזאת עקב פעילות מוגברת של ציטוקינים דלקתיים⁴.

בידוד הגן, המקודד אריתרופוייטין, בשנת 1985⁵ אפשר ייצור אריתרופוייטין רקומביננטי, להלן אפוייטין (epoietin). בשנת 1986 החל במתן טיפול באפוייטין באנמיה כתוצאה מאי ספיקת כליות כרונית⁶ ובשנת 1990 - בטיפול בחולים עם אנמיה כתוצאה ממחלה ממארת⁷. בקבלת החלטה על מתן אפוייטין בחולה סרטן

על השפעה שלילית של טיפול באריתרופויטין על מהלך הממאירות¹³⁻¹⁵, טופלו החולים במטרה להשיג ערכי המוגלובין גבוהים באופן יחסי, מעל 12 גר/ד"ל. לעומת זאת, מחקרים, שקבעו כמטרת יעד לטיפול האריתרופויטין עליה מתונה יותר בערכי המוגלובין, עד לערכים מתחת ל-12 גר/ד"ל, לא הצביעו על השפעה פרוגנוסטית שלילית לטיפול האריתרופויטין⁸⁻¹⁰.

מחקרים נוספים שהצביעו על השפעה פרוגנוסטית שלילית של אפויטין עדיין לא פורסמו כמאמרים ומצוטטים בקווים המנחים המעודכנים⁸⁻¹⁰. ההתוויה היחידה לטיפול באפויטין בחולי סרטן, המאפשרת על ידי מינהל המזון והתרופות האמריקאי, היא טיפול באנמיה כתוצאה מכימותרפיה. כיוון שכך וכיוון שבמחקר שצוטט בחולים עם סרטן ראש צוואר¹⁵ הוראה השפעה פרוגנוסטית שלילית של אפויטין, ניתן הטיפול לחולים שקיבלו טיפול קרינטי ללא כימותרפיה, הועלה החשש כי טיפול באפויטין בחולים שאינם מקבלים כימותרפיה עלול להחמיר את מהלך הממאירות.

לסיכום פרק זה, אין מקום לתת טיפול באפויטין במטרה לשפר את הפרוגנוזה של הממאירות. מניחים כי לטיפול אריתרופויטין אין השפעה שלילית על מהלך המחלה הממארת, אם ניתן אך ורק בחולים שמפתחים אנמיה על רקע כימותרפיה ואם אינו מביא לעליית המוגלובין מעל 12 גר/ד"ל. מאידך, לא נשללה לחלוטין האפשרות כי טיפול אריתרופויטין עלול להחיש את קצב התקדמות המחלה הסרטנית, גם אם מביא לתיקון מתון יותר של האנמיה, כלומר עד לרמות שמתחת ל-12 גר/ד"ל⁸. יש להיזהר בחשבון אפשרות זאת בשיקולי תועלת מול נזק, במיוחד בחולים שקיים אצלם פוטנציאל לריפוי המחלה הממארת או הארכה משמעותית של משך ההישרדות⁸.

תופעות לוואי אחרות של הטיפול

מלבד הסכנה התיאורטית של השפעה שלילית על מהלך הממאירות, תופעת הלוואי המשמעותית ביותר היא הגברת הסיכון לאירועים תרומבו-אמבוליים וירידים. סיכון זה, שהוא ממילא גבוה בחולי סרטן עקב מצב של קרישיות יתר וגורמי סיכון אחרים הקשורים למחלה הסרטנית ולטיפול הניתן לה, מוגבר בערך פי 1.6 עקב הטיפול באפויטין¹⁰. על פי מטא-אנליזה שפורסמה לאחרונה נמצא כי מתן אפויטין כרוך, בנוסף לסיכון המוגבר לאירועים תרומבו-אמבוליים, בסיכון גבוה יותר לתמותה (hazard ratio 1.1)¹⁷. נמצא כי הסיכון לאירועים תרומבו-אמבוליים עקב טיפול אריתרופויטין מוגבר אם יש עליית המטוקריט $< 42\%$ ⁸. קיים גם סיכון מוגבר לעליית לחץ דם בעקבות הטיפול באפויטין, אשר נמצא גם הוא קשור למידת העלייה ברמת המוגלובין⁸.

בין השנים 1998 ל-2004 דווחו 197 מקרים של pure red cell aplasia בעקבות טיפול באריתרופויטין אלפא בחולים עם אי ספיקת כליות, אשר יחסו להתפתחות נוגדנים כנגד אריתרופויטין⁸. מניחים שכיום סיכון זה הוא זניח עם התכשירים הקיימים ואינו צריך להוות שיקול כנגד מתן אפויטין.

מתי ולמי לתת טיפול אריתרופויטין

כאמור, טיפול זה ניתן במטרה להפחית את הצורך בעירוי דם וכן כדי להפחית את חומרת התשישות (fatigue) ולשפר את איכות החיים. אוכלוסיית היעד לטיפול אריתרופויטין כוללת חולי סרטן המפתחים אנמיה כתוצאה מכימותרפיה ולאחר שנשללו אצלם סיבות אחרות לאנמיה, כגון דימום או המוליזה. אנמיה של מחלה כרונית, ללא טיפול כימותרפי, אינה מהווה התוויה מקובלת למתן אריתרופויטין^{8,9}. זאת הן בגלל העדר עדות מוצקת ליעילות הטיפול במצב זה והן בגלל החשש להשפעה שלילית על מהלך המחלה.

מקובלת הגישה כי יש לשקול טיפול אריתרופויטין בחולים שרמת המוגלובין אצלם היא מתחת ל-10 גר/ד"ל⁹ או 11 גר/ד"ל^{8,10}, אם כי על פי הקווים המנחים של ASCO/ASH ושל EORTC ניתן לשקול טיפול כזה גם במקרים חריגים עם רמת המוגלובין בין 9 ל-11 גר/ד"ל^{9,10}.

בתהליך קבלת ההחלטה על התחלת טיפול אריתרופויטין ניתן להסתמך על תרשים הורמה המפורט בהנחיות של ה-NCCN⁸:

« בחולים עם המוגלובין > 11 גר/ד"ל יש לוודא כי האנמיה נגרמה בעיקר כתוצאה מכימותרפיה ולא מסיבות אחרות.

« יש לקבוע האם נחוץ תיקון מיידי של האנמיה על ידי עירוי כדוריות אדומות. זאת, תוך הסתמכות על גורמי סיכון כגון חומרת האנמיה, קצב התפתחותה, התסמינים שמלווים אותה ומחלות הרקע של המטופל.

« בשלב הבא יש לשקול מתן אריתרופויטין לאחר דיון עם החולה על שיקולי תועלת מול נזק. מערכת השיקולים כוללת: חומרת האנמיה (> 10.0 גר/ד"ל), או > 11.0 גר/ד"ל), הימצאות תסמינים הקשורים לאנמיה, הפרוגנוזה של מחלתו הממארת (האם קיים סיכוי לריפוי או לא) וכן גורמי סיכון להתפתחות תופעות תרומבו-אמבוליות.

מדידת רמת אריתרופויטין אנדוגני

האם יש לבסס את ההחלטה על מתן אפויטין על מדידת רמת אריתרופויטין אנדוגני לפני תחילת הטיפול? באופן תיאורטי, סיכויי הצלחת הטיפול האריתרופויטין גבוהים יותר בחולים עם חסר באריתרופויטין אנדוגני. מדד, שעשוי לבא בצורה מדויקת יותר את הצלחת הטיפול, הוא

החסר היחסי באריתרופויטין, כלומר, היחס בין רמת האריתרופויטין הנמדדת בדם לבין רמת האריתרופויטין הצפויה על פי מידת החומרה של האנמיה, שהיא גבוהה מהרגיל. למרות שנמצא כי קיימת קורלציה מסוימת בין מידת החסר היחסי באריתרופויטין לבין סיכויי הצלחת הטיפול, בעיקר בממאירות המטולוגיות¹⁸, מידת הניכוי של הצלחת הטיפול על ידי מדד זה היא מוגבלת ולא מומלץ לבצע מדידת רמת אריתרופויטין אנדוגני כשגרה לפני תחילת טיפול באפויטין⁸⁻¹⁰.

תכשירים קיימים בישראל וצורת מתן

התרופות הקיימות שייכות לשתי קבוצות עיקריות: אריתרופויטין מסוג alpha ואריתרופויטין beta. כולן ניתנות בהורקה תת עורית, בצורה המיועדת להורקה עצמית. להלן התרופות המאפשרות לשימוש בארץ ודרך המתן שלהן:

Epoietin alpha (Eprex): SC 40,000 units x 1/week
Darbepoietin alpha (Aranesp):
mcg x1/week
150 mcg/2 weeks; 500 mcg/3 weeks 300
Epoietin beta (Recormon): SC 30,000 units x 1/week
מקובל להניח, שאין יתרון מוכח של אחת מתרופות אלו על פני האחרות. כמו כן, מומלץ לתת מינון קבוע, כמיוצג לעיל, ולא להתאימו לממדי הגוף של החולה, כפי שמקובל בתרופות ציטוטוקסיות⁸⁻¹⁰.

מעקב ומשך הטיפול

תגובה לטיפול נצפית לרוב בתוך ארבעה עד שישה שבועות מתחילת הטיפול ומוגדרת כעלייה ברמת המוגלובין של 1 גר/ד"ל או יותר בתוך ארבעה שבועות מתחילת טיפול באריתרופויטין אלפא או בתוך שישה שבועות מתחילת טיפול ב-darbepoietin alpha⁸, או כעלייה של 1-2 גר/ד"ל ברמת המוגלובין וללא צורך בעירוי דם חוזרים. הדעות חלוקות כיצד יש לנהוג אם לאחר שישה עד שמונה שבועות מתחילת הטיפול לא נצפית תגובה לטיפול. על פי הנחיות NCCN⁸ ו-ASCO/ASH⁹, יש לשקול במקרים אלה המשך טיפול באותו התכשיר של אפויטין אך במינון גבוה יותר, זאת על סמך דיווחים על תגובה מאוחרת לטיפול במינון מוגבר. אם גם לאחר שמונה עד תשעה שבועות מתחילת הטיפול לא נצפית עליית המוגלובין מתאימה, יש להפסיק את הטיפול. לעומת זאת, המלצת ה-EORTC היא להפסיק את הטיפול האריתרופויטין אם לא נצפית תגובה בתוך ארבעה עד שמונה שבועות מתחילתו, ולא להמשיך בו במינון מוגבר¹⁰. זאת, כיוון שהמחקרים שהראו תגובה מאוחרת לטיפול במינון מוגבר של אפויטין לא היו מבוקרים ולא כללו זרוע שבה היה המשך טיפול במינון רגיל של אפויטין. במהלך הטיפול יש לבדוק רמת המוגלובין בצורה

לסיכום, השימוש באפויטין הוכח בצורה ברורה כיעיל במניעת הצורך בעירוי דם חוזרים בחולי סרטן המפתחים אנמיה עקב כימותרפיה ובהקלת תסמינים הקשורים לאנמיה בחולים אלה. יחד עם זאת, יש תופעות לוואי לטיפול זה, בעיקר סיכון מוגבר לתופעות תרומבו-אמבוליות, וסכנה תיאורטית להשפעה פרוגנוסטית שלילית על מהלך הממאירות. מקובל להניח כי הטיפול באפויטין הוא בטוח באופן יחסי אם ניתן אך ורק לחולים שמפתחים אנמיה משנית לכימותרפיה ומביא לעלייה מתונה בלבד בערכי המוגלובין. יחד עם זאת, דרושים מחקרים נוספים ומעקב ממושך יותר להוכיח את בטוחות הטיפול גם בקבוצת חולים זאת. אי לכך, חלוקות הדעות ביחס למקומו של הטיפול באפויטין בחולים אונקולוגיים, במיוחד בחולים עם פוטנציאל להחלמה מהממאירות. יש לשקול מתן אפויטין באופן אינדיבידואלי בכל חולה תוך מתן הסבר על שיקולי תועלת מול נזק. לאחרונה חלו שינויים משמעותיים בהמלצות למתן אפויטין בחולי סרטן וייתכנו שינויים נוספים בעתיד.

פרופ' נסים חיים, מנהל תחום כימותרפיה ומחלקת כימותרפיה, מערך אונקולוגי, קריה רפואית רמב"ם, חיפה

הערה: ניתן למצוא המלצות מעודכנות למתן אפויטין בחולי סרטן באתר האיגוד הישראלי לאונקולוגיה קלינית ורדיותרפיה (www.iscort.org.il) (ראה: "חוגים באונקולוגיה", "החוג לכימותרפיה", "המלצות החוג לכימותרפיה").

למעשה, לא נמצאה עדות לכך שתוספת ברזל במתן פומי משפרת את תוצאות הטיפול באפויטין. ייתכן שחוסר יעילות ברזל במתן פומי נובעת מעלייה ברמות החלבון hepcidin, המאפיית אנמיה של מחלות כרוניות, אשר כידוע דומה לאנמיה של כימותרפיה²⁰. נמצא, כי התועלת במתן ברזל תוך וירי גבוהה במיוחד בחולים עם חסר ברזל פתקציונלי, המוגדר על פי המדדים המעבדתיים הבאים: חיון טראנספרינ - 20 אחוז או פחות ו/או רמת פריטין - 100 מקרוגרם לליטר או פחות¹⁹. אי לכך, המלצת ה-EORTC היא לתת ברזל תוך וירי ואך ורק לחולים עם עדות מעבדתית לחסר ברזל מוחלט או פתקציונלי¹⁰. מאידך, במחקרים שפורסמו לאחרונה והשוו תוספת של ברזל תוך וירי לאיבו (placebo) בחולי סרטן שטופלו עם אפויטין, נמצאה תועלת למתן הברזל גם בחולים ללא עדות מעבדתית לחסר ברזל פתקציונלי^{21,22}. לכן, סביר לאמץ גישה, לפיה ייתן טיפול בברזל תוך וירי בעיקר לחולים עם עדות מעבדתית לחסר ברזל פתקציונלי, זאת על פי ההגדרה שצוינה לעיל, אך עם אפשרות לשקול מתן ברזל תוך וירי במקרים חריגים גם ללא עדות לחסר ברזל פתקציונלי. בחולים, המקבלים אפויטין במקביל לכימותרפיה הכוללת אנתרה-ציקלינים, קיימת סכנה פוטנציאלית שמתן ברזל בו זמנית עם אנתרה-ציקלינים יחמיר את הנזק הלבבי, כיוון שמנגנון הרעילות הלבבית של אנתרה-ציקלינים קשור ליצירת רדיקלים חופשיים בתהליך תלוי-ברזל. לכן, למרות שאין התייחסות לנקודה זאת בקווים המנחים הבינלאומיים⁸⁻¹⁰ מוצע לתת את הטיפול בברזל תוך וירי לפחות שבוע לאחר מתן התרופה מקבוצת האנתרה-ציקלינים.

סדירה ולהתאים את מנת האפויטין כך שרמת ההמוגלובין לא תעלה מעבר ל-12 גר"ד/ל, זאת על ידי הפחתת מנת אפויטין או הגדלת המרווחים בין מנות הטיפול. יש להפסיק באופן זמני מתן אריתרופויטין אם רמת המוגלובין מגיעה ל-12.0 גר"ד/ל ומעלה. יתרה מזאת, יש להפחית את מנת אריתרופויטין (או להגדיל מרווח בין מנות הטיפול) אם קצב העלייה ברמת המוגלובין < 1 גר"ד/ל⁹ לשבוע⁸. ואף אם רמת ההמוגלובין מתקרבת ל-12.0 גר"ד/ל¹⁰. לאחר סיום הכימותרפיה יש להפסיק מתן אפויטין עד חלוף האנמיה ובתוך לא יותר משישה שבועות מסיום הכימותרפיה⁸. במהלך הטיפול באפויטין יש לבצע מעקב לחץ דם ולהיות ערים לאפשרות של אירועים תרומבו-אמבוליים.

מתן תכשירי ברזל במהלך טיפול אריתרופויטי

במהלך טיפול אריתרופויטי יש דרישה מוגברת לברזל עקב פעילות אריתרופויטית מוחשת, המגבירה את צריכת הברזל. גם אם מאגרי הברזל מלאים, ייתכן חסר יחסי בברזל, המכונה חסר ברזל פתקציונלי. חסר זה בא לביטוי גם בגלל עיכוב השחרור של הברזל בשל פעולת ציטוקינים דלקתיים, המפורשים בצורה מוגברת במחלות ממאירות. לכן, סביר להניח שמתן ברזל עשוי לשפר את התגובה לטיפול אריתרופויטי. במחקר פרוספקטיבי מבוקר, שבה הושווה מתן ברזל פומי למתן ברזל תוך וירי בחולי סרטן המטופלים עם אריתרופויטין, נמצא מתן תוך וירי יעיל יותר¹⁹.

רשימת מקורות

- Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 40: 2293-306, 2004
- Goodnough LT, Bach RG. Anemia, transfusion, and mortality. *N Engl J Med* 345: 1272-4, 2001
- Cella D, Kallich J, McDermott A, Xu X. The longitudinal relationship of hemoglobin, fatigue and quality of life in anemic cancer patients: results from five randomized clinical trials. *Ann Oncol* 15: 979-86, 2004
- Means RT Jr, Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of anemia of chronic disease. *Blood* 80: 1639-47, 1992
- Lin FK, Suggs S, Lin CH et al. Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 85: 7580-4, 1988
- Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ et al. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet* 22: 1175-8, 1986
- Ludwig H, Fritz E, Kotzmann H et al. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N Engl J Med* 322: 1693-9, 1990
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer and Treatment-Related Anemia v.1.2009. www.nccn.org
- Rizzo JD, Somerfield MR, Let K et al. American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guidelines update on the use of epoetin and darbepoetin. *J Clin Oncol* 26: 132-49, 2008
- Aapro MS, Link H. September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis stimulating agents. *The Oncologist* 13: 33-6, 2008
- Bohlus J, Langensiepen S, Schwarzer G et al. Recombinant erythropoietin and overall survival in cancer patients: results of a comprehensive meta-analysis. *J Nat Cancer Inst* 97: 489-498, 2005
- Crawford J, Cella D, Cleeland CS et al. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer* 95:888-895, 2002
- Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M et al. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy: a survival study. *J Clin Oncol* 23: 5960-72, 2005
- Wright JR, Ung YC, Julian JA et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia. *J Clin Oncol* 25: 1027-32, 2007
- Henke M, Laszig R, Rube C et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 362: 1255-60, 2003
- Henke M, Mattern D, Pepe M et al. Do erythropoietin receptors on cancer cells explain unexpected clinical findings? *J Clin Oncol* 24: 4708-13, 2006
- Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 299: 914-24, 2008
- Beguin Y. Prediction of response and other improvements on the limitations of recombinant human erythropoietin therapy in anemic cancer patients. *Haematologica* 87: 1209-21, 2002
- Henry DH, Dahl NV, Auerbach M et al. Intravenous ferric gluconate significantly improves response to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. *Oncologist* 12: 231-42, 2007
- Weiss G, and Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 352: 1011-1023, 2005
- Bastit L, Vandebroek A, Altintas S, et al. Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alpha administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 26: 1611-8, 2008
- Pedrazzoli P, Farris A, Del Prete S et al. Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-related anemia without iron deficiency treated with darbepoetin alpha. *J Clin Oncol* 26: 1619-25, 2008

הכמוקינים ונדידת התאים ההמטופויטים

(תהליך הקרוי "ביות"), מבוקרת על ידי מערכת איתותים מולקולרים המאפשרים תקשורת מהירה ויעילה בין תאי המערכת ההמטופויטית לבין תאי האנדותרל המצפים את כלי הדם.

ניתן לחלק את תהליך הביות של התאים ההמטופויטים לכמה שלבים: בשלב הראשון התאים ההמטופויטים נקשרים לאנדותרל ומתגלגלים על פניו בעזרת רצפטורים סוכריים לסלקטינים (רצפטורים קושרי סוכר) המבטאים על פני תאי אנדותרל (P או E סלקטינים) או סלקטינים המתבטאים על גבי התאים ההמטופויטים (L סלקטין), הקושרים רצפטורים מסוכרים על פני האנדותרל. בזמן הגלגול על תאי האנדותרל נקשרים "חומרי ריח" (כמוקינים), המצפים את תאי האנדותרל לרצפטורים לכמוקינים הנמצאים על גבי התאים ההמטופויטים ומאותתים להם להאט ולהיעצר. עצירת התאים מתבצעת על ידי הפעלת מערכת רצפטורים האחראים לקישור בין תאים ונקראים אינטגרינים. לאחר עצירת התא ההמטופויטי על פני האנדותרל, הוא ניכנס לרקמה. בתוך הרקמה צריך התא ההמטופויטי לנודד למיקרו-סביבה המתאימה לפעילותו. נדידה תוך-רקמתית זו נעשית בתגובה למפל ריכוזים של כמוקינים. הכמוקינים מופרשים מאתרהמטרה ועוברים השקעה על פני סיבי החומר החוץ תאי (Intra-tissue-localization). זמן הישארותו של תא המטופויטי תלוי באיתותים הנוצרים ברקמה והדואגים להישארותו שם (retention signals). ללא איתותים אלה, התא יצא מהרקמה לזרם הדם (mobilization)². תא האב הראשוני מבטא על פניו רצפטורים לסלקטינים E ו-P, המבטאים על פני תאי אנדותרל של מוח העצם. לפיכך, יתגלגלו תאים אלה על גבי האנדותרל במוח עצם. במהלך התגלגלותם הרצפטור לכמוקין CXCR4 שעל פניהם יבוא במגע עם הכמוקין האנדותרלי SDF-1 והתאים ייעצרו על ידי הפעלת הקשר

מקורם של כל תאי הדם הבוגרים (תאים המטופויטים) הוא בתא אב קרום אחד המאופיין ביכולתו להתחלק מחד ולהתמייין לתאים בוגרים יותר מאידך. מיקומם של תאי האב ההמטופויטים משתנה עם ההתפתחות העוברית. בשלבים המוקדמים של ההתפתחות העובר נודדים תאי האב ההמטופויטים המוקדמים מה-Yolk SAC וה-AGM (aorta-gonad-mesonephors) לעבר הכבד העוברי ולאחר מכן לקראת בגרותו של העובר, הם יוצאים ונודדים לעבר מוח העצם. במח העצם תאי האב המוקדמים יעברו תהליכי חלוקה ללא התמיינות ויישארו במח העצם כל חייהם על מנת לשמור על אוכלוסייה צעירה ומתחדשת לאורך כל חיי הבוגר. במקביל, חלק מתאי האב יתמיינו לתאי אב בוגרים יותר של תאי T, שיעזבו את מח העצם ויקלטו בתימוס ולאחר הבשלה נוספת יגיעו לבלוטות הלימפה. תאי אב בוגרים אחרים יתמיינו במח עצם לתאים בוגרים ויעזבו את מח העצם לקראת בגרותם. תאי B צעירים יעזבו את מח העצם וינודו לטחול ומשם, לאחר הבשלה נוספת, לבלוטות הלימפה. תאים מהסדרה של תאי הרג, מונוציטים, נוטרופילים יבשילו במח העצם ויצאו לזרם הדם בבגרותם¹. תאי מערכת החיסון הבשלים מפטרלים במערכת הדם ויוצאים לרקמות במספרים גדולים אך ורק כתגובה לנזק או פלישה של גורם זר כוירוס או חיידק. במצבי מחלה שונים, כגון הרבקה מתמשכת בוירוס (כגון HCV), או כתוצאה מגירויים מקומיים מתמשכים שמקורם ברקמה (גירוי אוטואימוני), ייכנסו תאי מערכת החיסון לרקמה ויגרמו לה נזק מתמשך (כגון דלקת פרקים, פסוריאזיס). מספר מנגנונים מולקולריים חברו יחדיו על מנת לבקר את תנועת התאים ומיקומם המדויק בזמן ההתפתחות העוברית, בחיי הבוגר הרגילים ובעתות מחלה². יכולתם של התאים לנוע במהירות דרך זרם הדם, להיעצר ולצאת במקום הנכון

על תפקידם של הכמוקינים בתהליכי הגירה של תאים המטופויטים וכיצד מיושם הידע שהצטבר בנוגע לאופן פעולתם בחניעת מחלות המטולוגיות

מיכל אברהם, חנה וכל, קטיה בידה ד"ר אמנון פלד

בין האינטגרין VLA-4 המבוטא על תאי האב, לבין מולקולת הקשר VCAM-1 המבוטאת על תאי האנדותרל. בתוך מח העצם ינדרו תאי האב לנישה המפרישה ריכוז גבוה של SDF-1, שהיני האיתות להישארותם (retention) של תאי אב, ומכאן שתאים אלה יישארו במח העצם לתקופות ארוכות⁵⁻³. במהלך התגלגלותם של התאים, הרצפטור לכמוקין CCR7 שעל פניהם יבא במגע עם הכמוקין האנדותרלי SLC והם ייעצרו על ידי הפעלת הקשר בין האינטגרין VLA-4 המבוטא על תאי האב לבין מולקולת הקשר VCAM-1 המבוטאת על תאי האנדותרל. לאחר כניסתם לבלוטת הלימפה ינדרו תאי T לנישה המפרישה ריכוז גבוה של SLC. האיתותים להישארותם (retention) של תאי T הם חלשים ולכן הם יישארו בבלוטת הלימפה לתקופה קצרה של עד 24 שעות ומשם ימשיכו לבלוטת הבאה^{6,7}. כניסתם, הישארותם ויציאתם של תאים המטופיטים מרקמה מסוימת תלויה במינן מולקולות הסלקטיבים, ברצפטורים לכמוקינים ובמולקולות ההידבקות המבוטאים על ידם.

משפחת הכמוקינים

משפחת הכמוקינים (Chemokine) כוללת כ-50 חלבונים המוגדרים כליגנדים ולהם כ-25 קולטנים (טבלה 1). לרוב הכמוקינים יש תכונות כמאטרקטנטיות ללויקוציטים ואופן פעולה הדומה לציטוקינים (4, 1, 74). הכמוקינים בנויים משרשרת פוליפטידית יחידה באורך של 70 עד 100 חומצות אמיניות. אלו מולקולות קטנות ומשקלן נע בין 8-14 kDa שרובן בסיסיות. כל הכמוקינים הם מולקולות מופרשות, תכונה המיוחסת למטען החיובי שלהם. לעתים הם ארוזים בגרורות, דבר המאפשר את הפרשתם במהירות בעת הצורך. לאחר הפרשתם הם נקשרים לפרוטאוגליקנים הנושאים קבוצות סולפט ומצויים על פני שטח התא או במטריקס החוץ תאי. לפיכך, יש להם נטייה להישאר מרוכזים מקומית וליצור גרדיאנט יציב. הכמוקינים מחולקים לארבע קבוצות על סמך מקורם ומספר הציטטאנים השמורים בקצה האמיני: CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL6, CCL7, CCL8, CCL9, CCL10, CCL11, CCL12, CCL13, CCL14, CCL15, CCL16, CCL17, CCL18, CCL19, CCL20, CCL21, CCL22, CCL23, CCL24, CCL25, CCL26, CCL27, CCL28, CCL29, CCL30, CCL31, CCL32, CCL33, CCL34, CCL35, CCL36, CCL37, CCL38, CCL39, CCL40, CCL41, CCL42, CCL43, CCL44, CCL45, CCL46, CCL47, CCL48, CCL49, CCL50, CCL51, CCL52, CCL53, CCL54, CCL55, CCL56, CCL57, CCL58, CCL59, CCL60, CCL61, CCL62, CCL63, CCL64, CCL65, CCL66, CCL67, CCL68, CCL69, CCL70, CCL71, CCL72, CCL73, CCL74, CCL75, CCL76, CCL77, CCL78, CCL79, CCL80, CCL81, CCL82, CCL83, CCL84, CCL85, CCL86, CCL87, CCL88, CCL89, CCL90, CCL91, CCL92, CCL93, CCL94, CCL95, CCL96, CCL97, CCL98, CCL99, CCL100, CCL101, CCL102, CCL103, CCL104, CCL105, CCL106, CCL107, CCL108, CCL109, CCL110, CCL111, CCL112, CCL113, CCL114, CCL115, CCL116, CCL117, CCL118, CCL119, CCL120, CCL121, CCL122, CCL123, CCL124, CCL125, CCL126, CCL127, CCL128, CCL129, CCL130, CCL131, CCL132, CCL133, CCL134, CCL135, CCL136, CCL137, CCL138, CCL139, CCL140, CCL141, CCL142, CCL143, CCL144, CCL145, CCL146, CCL147, CCL148, CCL149, CCL150, CCL151, CCL152, CCL153, CCL154, CCL155, CCL156, CCL157, CCL158, CCL159, CCL160, CCL161, CCL162, CCL163, CCL164, CCL165, CCL166, CCL167, CCL168, CCL169, CCL170, CCL171, CCL172, CCL173, CCL174, CCL175, CCL176, CCL177, CCL178, CCL179, CCL180, CCL181, CCL182, CCL183, CCL184, CCL185, CCL186, CCL187, CCL188, CCL189, CCL190, CCL191, CCL192, CCL193, CCL194, CCL195, CCL196, CCL197, CCL198, CCL199, CCL200, CCL201, CCL202, CCL203, CCL204, CCL205, CCL206, CCL207, CCL208, CCL209, CCL210, CCL211, CCL212, CCL213, CCL214, CCL215, CCL216, CCL217, CCL218, CCL219, CCL220, CCL221, CCL222, CCL223, CCL224, CCL225, CCL226, CCL227, CCL228, CCL229, CCL230, CCL231, CCL232, CCL233, CCL234, CCL235, CCL236, CCL237, CCL238, CCL239, CCL240, CCL241, CCL242, CCL243, CCL244, CCL245, CCL246, CCL247, CCL248, CCL249, CCL250, CCL251, CCL252, CCL253, CCL254, CCL255, CCL256, CCL257, CCL258, CCL259, CCL260, CCL261, CCL262, CCL263, CCL264, CCL265, CCL266, CCL267, CCL268, CCL269, CCL270, CCL271, CCL272, CCL273, CCL274, CCL275, CCL276, CCL277, CCL278, CCL279, CCL280, CCL281, CCL282, CCL283, CCL284, CCL285, CCL286, CCL287, CCL288, CCL289, CCL290, CCL291, CCL292, CCL293, CCL294, CCL295, CCL296, CCL297, CCL298, CCL299, CCL300, CCL301, CCL302, CCL303, CCL304, CCL305, CCL306, CCL307, CCL308, CCL309, CCL310, CCL311, CCL312, CCL313, CCL314, CCL315, CCL316, CCL317, CCL318, CCL319, CCL320, CCL321, CCL322, CCL323, CCL324, CCL325, CCL326, CCL327, CCL328, CCL329, CCL330, CCL331, CCL332, CCL333, CCL334, CCL335, CCL336, CCL337, CCL338, CCL339, CCL340, CCL341, CCL342, CCL343, CCL344, CCL345, CCL346, CCL347, CCL348, CCL349, CCL350, CCL351, CCL352, CCL353, CCL354, CCL355, CCL356, CCL357, CCL358, CCL359, CCL360, CCL361, CCL362, CCL363, CCL364, CCL365, CCL366, CCL367, CCL368, CCL369, CCL370, CCL371, CCL372, CCL373, CCL374, CCL375, CCL376, CCL377, CCL378, CCL379, CCL380, CCL381, CCL382, CCL383, CCL384, CCL385, CCL386, CCL387, CCL388, CCL389, CCL390, CCL391, CCL392, CCL393, CCL394, CCL395, CCL396, CCL397, CCL398, CCL399, CCL400, CCL401, CCL402, CCL403, CCL404, CCL405, CCL406, CCL407, CCL408, CCL409, CCL410, CCL411, CCL412, CCL413, CCL414, CCL415, CCL416, CCL417, CCL418, CCL419, CCL420, CCL421, CCL422, CCL423, CCL424, CCL425, CCL426, CCL427, CCL428, CCL429, CCL430, CCL431, CCL432, CCL433, CCL434, CCL435, CCL436, CCL437, CCL438, CCL439, CCL440, CCL441, CCL442, CCL443, CCL444, CCL445, CCL446, CCL447, CCL448, CCL449, CCL450, CCL451, CCL452, CCL453, CCL454, CCL455, CCL456, CCL457, CCL458, CCL459, CCL460, CCL461, CCL462, CCL463, CCL464, CCL465, CCL466, CCL467, CCL468, CCL469, CCL470, CCL471, CCL472, CCL473, CCL474, CCL475, CCL476, CCL477, CCL478, CCL479, CCL480, CCL481, CCL482, CCL483, CCL484, CCL485, CCL486, CCL487, CCL488, CCL489, CCL490, CCL491, CCL492, CCL493, CCL494, CCL495, CCL496, CCL497, CCL498, CCL499, CCL500, CCL501, CCL502, CCL503, CCL504, CCL505, CCL506, CCL507, CCL508, CCL509, CCL510, CCL511, CCL512, CCL513, CCL514, CCL515, CCL516, CCL517, CCL518, CCL519, CCL520, CCL521, CCL522, CCL523, CCL524, CCL525, CCL526, CCL527, CCL528, CCL529, CCL530, CCL531, CCL532, CCL533, CCL534, CCL535, CCL536, CCL537, CCL538, CCL539, CCL540, CCL541, CCL542, CCL543, CCL544, CCL545, CCL546, CCL547, CCL548, CCL549, CCL550, CCL551, CCL552, CCL553, CCL554, CCL555, CCL556, CCL557, CCL558, CCL559, CCL560, CCL561, CCL562, CCL563, CCL564, CCL565, CCL566, CCL567, CCL568, CCL569, CCL570, CCL571, CCL572, CCL573, CCL574, CCL575, CCL576, CCL577, CCL578, CCL579, CCL580, CCL581, CCL582, CCL583, CCL584, CCL585, CCL586, CCL587, CCL588, CCL589, CCL590, CCL591, CCL592, CCL593, CCL594, CCL595, CCL596, CCL597, CCL598, CCL599, CCL600, CCL601, CCL602, CCL603, CCL604, CCL605, CCL606, CCL607, CCL608, CCL609, CCL610, CCL611, CCL612, CCL613, CCL614, CCL615, CCL616, CCL617, CCL618, CCL619, CCL620, CCL621, CCL622, CCL623, CCL624, CCL625, CCL626, CCL627, CCL628, CCL629, CCL630, CCL631, CCL632, CCL633, CCL634, CCL635, CCL636, CCL637, CCL638, CCL639, CCL640, CCL641, CCL642, CCL643, CCL644, CCL645, CCL646, CCL647, CCL648, CCL649, CCL650, CCL651, CCL652, CCL653, CCL654, CCL655, CCL656, CCL657, CCL658, CCL659, CCL660, CCL661, CCL662, CCL663, CCL664, CCL665, CCL666, CCL667, CCL668, CCL669, CCL670, CCL671, CCL672, CCL673, CCL674, CCL675, CCL676, CCL677, CCL678, CCL679, CCL680, CCL681, CCL682, CCL683, CCL684, CCL685, CCL686, CCL687, CCL688, CCL689, CCL690, CCL691, CCL692, CCL693, CCL694, CCL695, CCL696, CCL697, CCL698, CCL699, CCL700, CCL701, CCL702, CCL703, CCL704, CCL705, CCL706, CCL707, CCL708, CCL709, CCL710, CCL711, CCL712, CCL713, CCL714, CCL715, CCL716, CCL717, CCL718, CCL719, CCL720, CCL721, CCL722, CCL723, CCL724, CCL725, CCL726, CCL727, CCL728, CCL729, CCL730, CCL731, CCL732, CCL733, CCL734, CCL735, CCL736, CCL737, CCL738, CCL739, CCL740, CCL741, CCL742, CCL743, CCL744, CCL745, CCL746, CCL747, CCL748, CCL749, CCL750, CCL751, CCL752, CCL753, CCL754, CCL755, CCL756, CCL757, CCL758, CCL759, CCL760, CCL761, CCL762, CCL763, CCL764, CCL765, CCL766, CCL767, CCL768, CCL769, CCL770, CCL771, CCL772, CCL773, CCL774, CCL775, CCL776, CCL777, CCL778, CCL779, CCL780, CCL781, CCL782, CCL783, CCL784, CCL785, CCL786, CCL787, CCL788, CCL789, CCL790, CCL791, CCL792, CCL793, CCL794, CCL795, CCL796, CCL797, CCL798, CCL799, CCL800, CCL801, CCL802, CCL803, CCL804, CCL805, CCL806, CCL807, CCL808, CCL809, CCL810, CCL811, CCL812, CCL813, CCL814, CCL815, CCL816, CCL817, CCL818, CCL819, CCL820, CCL821, CCL822, CCL823, CCL824, CCL825, CCL826, CCL827, CCL828, CCL829, CCL830, CCL831, CCL832, CCL833, CCL834, CCL835, CCL836, CCL837, CCL838, CCL839, CCL840, CCL841, CCL842, CCL843, CCL844, CCL845, CCL846, CCL847, CCL848, CCL849, CCL850, CCL851, CCL852, CCL853, CCL854, CCL855, CCL856, CCL857, CCL858, CCL859, CCL860, CCL861, CCL862, CCL863, CCL864, CCL865, CCL866, CCL867, CCL868, CCL869, CCL870, CCL871, CCL872, CCL873, CCL874, CCL875, CCL876, CCL877, CCL878, CCL879, CCL880, CCL881, CCL882, CCL883, CCL884, CCL885, CCL886, CCL887, CCL888, CCL889, CCL890, CCL891, CCL892, CCL893, CCL894, CCL895, CCL896, CCL897, CCL898, CCL899, CCL900, CCL901, CCL902, CCL903, CCL904, CCL905, CCL906, CCL907, CCL908, CCL909, CCL910, CCL911, CCL912, CCL913, CCL914, CCL915, CCL916, CCL917, CCL918, CCL919, CCL920, CCL921, CCL922, CCL923, CCL924, CCL925, CCL926, CCL927, CCL928, CCL929, CCL930, CCL931, CCL932, CCL933, CCL934, CCL935, CCL936, CCL937, CCL938, CCL939, CCL940, CCL941, CCL942, CCL943, CCL944, CCL945, CCL946, CCL947, CCL948, CCL949, CCL950, CCL951, CCL952, CCL953, CCL954, CCL955, CCL956, CCL957, CCL958, CCL959, CCL960, CCL961, CCL962, CCL963, CCL964, CCL965, CCL966, CCL967, CCL968, CCL969, CCL970, CCL971, CCL972, CCL973, CCL974, CCL975, CCL976, CCL977, CCL978, CCL979, CCL980, CCL981, CCL982, CCL983, CCL984, CCL985, CCL986, CCL987, CCL988, CCL989, CCL990, CCL991, CCL992, CCL993, CCL994, CCL995, CCL996, CCL997, CCL998, CCL999, CCL1000.

כיום מחלקים את המשפחה לשתי קבוצות על פי תפקודם ואופן ביטויים ברקמות השונות: האחת, קבוצת הכמוקינים הדלקתית שביצירתם מושרית על ידי גורמים פרו דלקתיים כמו ליפופוליסקרידים וציטוקינים כגון IL-1, TNF- α , שיחד מנצחים על התגובה האימונית המולדת (innate) והרכשת (adaptive). כמוקינים ממשפחה זו הם בעלי יכולת משיכה של תאים אימוניים כגון נוטרופילים, לימפוציטים אפקטוריים ולימפוציטים של זיכרון. כמוקינים אלא מיוצרים על ידי מספר תאים כמו תאי אנדותרל, אפיתל, תאי סטרומה ולויקוציטים, כאשר ייצורם נעשה כתגובה לשפעול דלקתי. דוגמאות לכמוקינים מתת משפחה זו הם: CCL2,

CCL3, CXCL9, CXCL8, CXCL10.

קבוצה שנייה היא הקבוצה ההומאוסטטית-קונסטטטטית המעורבת בתנועה של תאי אב, לויקוציטים ותאים דנדריטים ולמעשה חשיבותה בתהליכי התפתחות של מערכת תאי דם, תהליכי ריפוי נזק ושמירה על היכולת לפתח תגובה חיסונית נרכשת. כמוקינים בקבוצה זו הם הרצפטור CXCR4 והליגנד שלו SDF-1 (או בשמו האחר, CXCL12), המעורבים בתנועה ומיקום תאי אב המטופיטים ממח העצם, הרצפטור CCR7 והליגנד שלו SLC או CCL19 (ELC) ו-CCL21, בהתאמה, המעורבים בכניסה ובמיקום של תאי T נאיבים CD4 לתוך בלוטות הלימפה והרצפטור CXCR5 והליגנד שלו BLC (CXCL6), המעורבים בכניסה ובמיקום של תאי B לתוך בלוטות הלימפה^{10,11}.

כיום מוכרים יותר מ-25 רצפטורים לכמוקינים. ההתאמה בין הרצפטור לכמוקין היא על פי תת-החלוקה של קבוצות הכמוקינים. דוגמאות לרצפטורים דלקתיים: CXCR1, CXCR2, CXCR3, CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7.

הרצפטורים לכמוקינים הם טרנס-ממברנליים ממשפחת 7-transmembrane receptor והם מצומדים לחלבון Gi GPCR- G (protein coupled) receptor, שמעובד על ידי רעלן הפרטוסיס. לרצפטורים שרשרת פוליפטידית בודדת והרצף זהה ב-20 עד 80 אחוז מהם. לאחר הפעלתו של הרצפטור בעקבות קישור הליגנד, הרצפטור עובר דסנטיזציה חלקית או מלאה המאפשרת גירוי חוזר עם אותו ליגנד. יש כמוקינים שיכולים להקשר למספר רצפטורים, ורצפטורים הקושרים מספר ליגנדים. עובדה זו יכולה להסביר את יכולתם של הכמוקינים לווסת תגובות חיסוניות מורכבות המעורבות תת משפחות שונות של לויקוציטים בסביבות מסוכנות יחסית כמו בתגובות דלקתיות⁷. הכמוקינים נחשבים לבעלי תפקיד מפתח ייחודי בשינוע (trafficking) של תאי דם בתנאים רגילים ובמצבי דחק. בנוסף, הרצפטורים CXCR4 ו-CCR5 מהווים קו-רצפטור לחדירת הנגיף HIV-1 לתאים. עם חדירתו לגוף נקשר הנגיף לתאי CD4. קישור זה גורם לשינויים צורתיים בנגיף, החושפים אתרים הנקשרים לרצפטורים CXCR4 ו-CCR5. איחוי הנגיף עם ממברנת התא מתאפשר רק לאחר קישור זה. הוכח כי באנשים המכבאים רמות נמוכות של CCR5 (בתוצאה ממוטציה ברצפטור-CCR5 Δ 32), הסיכוי להידבק בנגיף קטן ביותר¹².

הכמוקינים זוכים להתעניינות הולכת וגוברת על ידי חברות התרופות עקב מעורבותם בתהליכים דלקתיים ומחלות אימוניות שונות, כגון: אסתמה, הסתייגות עורקים, דחית שתל, איידס, דלקת פרקים, מחלות קרדיווסקולריות, מחלות אלרגיות של דרכי הנשימה, פסוריאזיס, אלרגיה, מלריה ועוד. ואמנם, בשנים האחרונות פותחו מספר

מעכבים לרצפטורים לכמוקינים הנמצאים בניסויים קליניים מתקדמים במגוון רחב של מחלות. התרופה הראשונה שנכנסה לשימוש קליני היא חסם ל-CCR5 המאפשר לשימוש כטיפול משולב באיידס¹³.

תפקידם של הרצפטור CXCR4 והכמוקין SDF-1 (CXCL12) בפיוולוגיה ובפתולוגיה של תאים המטופיטים

הכמוקין SDF-1 (Stromal cell Derived Factor-1) ידוע כיום בכינוי הנומקולטורי CXCL12 ובעל כינוי נוסף - Pre B- cell growth) PBSF (Stimulating Factor precursor) (3). כמוקין זה שייך למשפחת הכמוקינים מסוג SDF-1. CXC מבטא באופן עקבי ברקמות לימפואידיות ראשוניות כמו מח העצם והתימוס על ידי תאי סטרומה (stromal cell) ברקמות לימפואידיות שניוניות, כמו בבלוטות לימפה, Peyer patches וטחול, כמו גם ברקמות לימפואידיות פריפריאליות כגון העור, ריריות ובשרירים^{1,3}. הרצפטור לכמוקין SDF-1 נקרא CXCR4 והוא מתבטא על פני מרבית התאים ההמטופיטים הכוללים: נוטרופילים, מונוציטים, תאי T לימפוציטים, תאי B, פרקורסורים של תאי B, תאי גזע CD34+ מהדם וממח העצם, תאים דנדריטים תאי לנגרנס (אוכלוסיית תאים דנדריטים בעור), תאי T בוגרים ותאי T צעירים בתימוס. כמו כן, ביטוי רב נראה גם על פני תאים שאינם שייכים למערכת ההמטופיטית כגון תאי אנדותרל של כלי דם, נירונים ממערכת העצבים המרכזית והפריפריאלית, תאי מיקרוגליה ואסטרוציטים.

הגן לכמוקין מופה על פני כרומוזום 10q. נמצא שקיימות אלטרנטיבות חיתוך של הגן ל-SDF-1- α הגורמות ליצירת שלושה וריאנטים: SDF-1 α , SDF-1 β ו-SDF-1 γ . ההבדל בין SDF-1 α ו-SDF-1 β הוא בתוספת של ארבע חומצות אמיני בקצה הקרבוקסילי של SDF-1 β . ההבדל בין SDF-1 α לבין SDF-1 γ הוא בתוספת של 30 חומצות אמיניות בקצה הקרבוקסילי. SDF-1 α (1.8Kb) מתבטא בכל הרקמות, בעוד שהוריאנט SDF-1 β (3.4Kb) שכיח בכבד ובכליה. SDF-1 γ (5.4Kb) שכיח בלב בהשוואה לריאות, מח ולשריר השלד. וריאנטים אלה בודדו במקור מתאי סטרומה במח העצם והם בעלי תפקיד זהה וירועים בתור הליגנדים האנדוגנים והאגוניסטים היחידים לרצפטור CXCR4. SDF-1 נקשר לרצפטור שלו CXCR4 מעביר את האות במנגנון של קישור הקומפלקס החלבוני Gabg. הפעלת הרצפטור דרך מסלול זה הכרחית לתנועה של התא בתגובה למפל ריכוזים של SDF-1 ואחראית לשפעולם של אינטגרנים והגברת הקישור של התאים לתאים אחרים ולחומר החוץ תאי. בתאים מסוימים הציד קולטן-כמוקין SDF-1- CXCR4 מתווך סיגנלים תוך תאיים

המבקרים חיות וחלוקה של תאים, ביניהם: שפעול וירחוק של ERK1/2, הפעלה של PI3K ושל AKT, וירחוק רכיבים של קומפלקס focal adhesion כגון PYK ו-Crk, הפעלה של מסלולי STAT/JAK ועלייה בפעילות הפקטור NFκB. בנוסף, במצבים מיוחדים הציר קולטן-כמוקין SDF-1-CXCR4 מתווך סיגלים תוך-תאיים הגורמים למוות תאי מתוכנן, אפופטוזיס^{14,15}.

השתמרותו של הכמוקין לאורך האבולוציה ופעילותו המגוונת מחזקות את התפישה כי לכמוקין SDF-1 תפקיד חשוב וייחודי השונה משאר הכמוקינים. לרצפטור וגם לכמוקין רצפים שמורים מאוד המגיעים להתאמה של 94 אחוז ו-98 אחוז בחומצות האמינו זהות בין אדם לעכבר. נמצא שהכמוקין SDF-1 של עכבר נבדל מזה של האדם בהתאמה אמינו אחת בלבד. הכמוקין SDF-1 זוהה לראשונה כגורם גידול של תאי B צעירים, ולאחר מכן כמשרה נדידה של תאי T ותאי אב (CD34+) המטופיטים. בעכברים חסרי SDF-1 (SDF-1/-) או חסרי CXCR4 (CXCR4/-) יש פגיעה קשה בהתפתחות העכברים ומוות טרם הלידה. הפגיעה מתבטאת בפגיעה בהתפתחות המערכת ההמטופיטית וביצירת תאי B, ביצירת שורת התאים המילואידית והלימפואידית ובהתפתחות המערכת העצבית (התפתחות המוח הקטן) והמערכת הקרדיוסקולרית (איץ יצירה של המחיצה בין החדרים). מוח העצם והכבד העוברי של עכברים אלה מרוקן מתאי מערכת החיסון. עובדות אלו מדגימות את החשיבות הביולוגית של הכמוקין SDF-1 והרצפטור CXCR4 לתהליכי התפתחות תקינה ולהתפתחות תאי אב המטופיטים ואחרים¹⁶. ואכן, לכמוקין SDF-1 תפקיד חשוב בתנועה של תאי אב עצביים, תאי אב שמייצרים את מערכת הרבייה ותאי אב מונכימלים ואנדותרליים.

הכמוקין SDF-1 מבוטא על ידי תאי האנדותרל ותאי הסטרומה של מוח העצם ויש לו תפקיד הסרחי בביות של תאי אב למוח העצם במהלך ההתפתחות ובהשתלת מוח עצם. עבודות שנעשו במעבדתו של פרופ' לפידות וקבוצתו ממכון ויצמן הדגימו את חיוניותו של הציר הזה לקליטת תאי גזע הומניים במוח העצם¹⁷. בנוסף לתפקידו בביות תאי אב למוח עצם, הכמוקין SDF-1 והרצפטור CXCR4 אחראים להחזקתם של תאי אב ותאים המטופיטים אחרים במוח עצם (Retention). הפרעה לקשר בין הרצפטור לליגנד בעזרת תרופות קטן מולקולריות, כגון AMD3100, תגרום ליציאת לדם של תאי אב, נוטרופילים, מונוציטים, תאי T ו-B⁸. הטיפול בציתוקין G-CSF בחולים הסובלים מחוסר תאי דם כתוצאה מתרפיה כימית כטיפול בסרטן או כשלב מקדים להשתלת מוח עצם, או כשלב מקדים לאיסוף תאי אב מהדם, גורם ליצירת תאים נוטרופילים במוח העצם וליציאת תאי אב לדם⁹. עבודות שנעשו במעבדתו של פרופ'

טבלה מס' 1. כמוקינים, הרצפטורים לכמוקינים ותאי המטרה

תא המטרה	רצפטור	השם הסיסטמי והמקורי
CXC chemokines		
Neutrophils	CXCR2, CXCR	CXCL1, GROa
Neutrophils	CXCR2	CXCL2, GROb
Neutrophils	CXCR2	CXCL3, GROg
	Unknown	CXCL4, PF4
Neutrophils	CXCR2	CXCL5, ENA-78
Neutrophils	CXCR1, CXCR2	CXCL6, GCP-2
Neutrophils	CXCR2	CXCL7, NAP-2
Neutrophils	CXCR1, CXCR2	CXCL8, IL-8
NK, T, B	CXCR3	CXCL9, Mig
NK, T, B	CXCR3	CXCL10, IP-10
NK, T, B	CXCR3, CXCR7	CXCL11, I-TAC
Stem, T, NK, B, Mo, Den	CXCR4, CXCR7	CXCL12, SDF-1a/b
B	CXCR5	CXCL13, BCA-1
-	Unknown	CXCL14, BRAK
-	Unknown	CXCL15, Unknown
-	CXCR6	CXCL16, -
C chemokines		
T, NK	XCR1	XCL1, Lymphotoxin/SCM-1a
T, NK	XCR1	XCL2, SCM-1b
		CX3C chemokines
Mo, Den	CX3CR1	CX3CL1, Fractalkine
CC chemokines		
	CCR8	CCL1, I-309
	CCR2	CCL2, MCP-1
Mo, Den, T, NK, Stem, Eos	CCR1, CCR5	CCL3, MIP-1a
Mo, Den, T, NK, Stem	CCR1, CCR5	CCL3L1, LD78b
Mo, Den, T, NK,	CCR5	CCL4, MIP-1b
Mo, Den, T, NK, Eos	CCR1, CCR3, CCR5	CCL5, RANTES
-	Unknown	CCL6,
Mo, Eos, T	CCR1, CCR2, CCR3	CCL7, MCP3
Mo, Eos, T	CCR3, CCR5	CCL8, MCP-2
Mo, Eos, T	CCR1	CCL9/CCL10,
T, Eos	CCR3	CCL11, Eotaxin
Mo, T	CCR2	CCL12, Unknown
Mo, T, Eos	CCR2, CCR3	CCL13, MCP-4
Mo, T, Eos	CCR1, CCR5	CCL14, HCC-1
Mo, T, Eos	CCR1, CCR2	CCL15, HCC-2/Lkn-1/MIP-1d
Mo, T, Eos	CCR1, CCR2	CCL16, HCC-4/LEC/LCC-1
T	CCR4	CCL17, TARC
	Unknown	CCL18, DC-CK1
T, Den	CCR7	CCL19, MIP-3b/ELC
B, Den, T	CCR6	CCL20, MIP-3a/LARC
T, Den	CCR7	CCL21, 6CKine/SLC
T	CCR4	CCL22, MDC
Mo, T, Eos	CCR1	CCL23, MIP-1/CKb8
T, Eos	CCR3	CCL24, Eotaxin-2
T	CCR9	CCL25, TECK
T, Eos	CCR3	CCL26, Eotaxin-3
T	CCR10	CCL27, CTACK
Mo, T, Eos	CCR3/CCR10	CCL28, MEC

Abbreviations: BCA-1, B-cell-attracting chemokine 1; CTACK, cutaneous T-cell-attracting chemokine; DC-CK1, dendritic-cell-derived CC chemokine 1; ELC, EBL-1-ligand chemokine; ENA-78, epithelial-cell-derived neutrophil attractant 78; GCP, granulocyte chemotactic protein; GRO, growth-related oncogene; HCC, haemofiltrate CC chemokine; IL, interleukin; IP-10, interferon-inducible protein 10; I-TAC, interferon-inducible T-cell alpha chemoattractant; LARC, liver- and activation-regulated chemokine; LEC, liver-expressed chemokine; LCC-1, liver-specific CC chemokine-1; Lkn-1, leukotactin; MCP, monocyte chemoattractant protein; MDC, macrophage-derived chemokine; MEC, mammary-enriched chemokine; Mig, monokine induced by interferon g; MIP, macrophage inflammatory protein; MIPF, myeloid progenitor inhibitory factor; NAP, neutrophil-activating peptide; PF4, platelet factor 4; RANTES, 'regulated on activation, normally T-cell-expressed and -secreted'; SCM-1a/b, single C motif-1 a/b; SDF, stromal-cell-derived factor; SLC, secondary lymphoid tissue chemokine; TARC, thymus- and activation-regulated chemokine; TECK, thymus-expressed chemokine. NK-NK cells, T-T cells, B-B cells, Mo-monocytes, Den-Dendritic Cells, Eos-Eosinophils.



תמונה מס' 2. הגעתם דרך זרם הדם של תאי אב לזרם עצם (ביות) נעשית במספר שלבים. תא האב הראשוני מבטא על פניו רצפטורים לסלקטינים P-1 E המבטאים על פני תאי אדמות של מוח העצם. לסיכוי יתגלו תאים אלה על גבי האדמות במוח עצם. במהלך התמלולתם הרצפטור לכמוקין CXCR4 שעל פניהם יבוא במגע עם הכמוקין האדמותי SDF-1 והתאים ייעצו על ידי הפעלת הקשר בין האינטגרין VLA-4 המבטא על תאי האב, ולכן מולקולת הקשר VCAM-1 המבטאת על תאי האדמות. לאחר כניסתם לזרם עצם יחדו תאי האב ילשה המפרישה ריכוז גבוה של SDF-1, המאותת להישארות (retention) של תאי אב. הוצאתם של תאי אב ממוח העצם תתאפשר על ידי שימוש בציטוקינים כגון G-CSF ומעכבי CXCR4 כ-AMD3100.^{8,9}

תמונה מס' 1. הגעתם דרך זרם הדם של תאים המטופויטים לקמת המטרה (כגון מוח עצם, טחול, תימוס, בלוטות לימפה, אזורי חדירה של פתוגן וגידולים סרטניים) נקראת ביות. משר הישארותם ברקמה זו זמן יציאתם בחזרה לזרם הפרימי יקבע את דרך פעולתם של תאים במערכת ההמטופויטית ויאפינו את תפקודם של תאים שונים במערכת זו.

CXCR4 תפקיד מרכזי בהתפתחות ובהתפשטות ממאירויות המטולוגיות ואחרות.²¹ בנוסף הודגם כי לכמוקין SDF-1 תפקיד חשוב בתהליכי ריפוי נזק הגורם ללב במהלך התקף לב ולעור במהלך ריפוי נזק מכוויות.^{22,23}

hypogammaglobulinemia, recurrent bacterial infections, and 'myelokathexis' שימוש במעכבי CXCR4 בשילוב עם G-CSF לצורך נידוי תאי אב נמצא בפיתוח קליני מואץ (Phase III) וצפוי להיכנס לשימוש קליני בשנים הקרובות. המעורבות של SDF-1 והקולטן שלו CXCR4 בתהליכי תנועה, התמקמות וחיות של תאי אב, הופכת צמד זה לרלוונטי במיוחד בחקר התפתחות ממאירויות ובחקר תהליכי ריפוי לאחר נזק. ואכן, בשנים האחרונות פורסמו מספר רב של מחקרים המעידים כי לצמד SDF-1/

לפידות הראו ש-G-CSF מפעיל נויטרופילים להפריש אנזימים המפרקים את הכמוקין SDF-1 וגורמים ליציאת תאים ממוח עצם.¹⁸ הוכחה נוספת לתפקידם החשוב של הכמוקין SDF-1 והרצפטור CXCR4 בהחזקת תאים המטופויטים במח העצם התקלה לאחר שהתברר שמוטציה הגורמת לעורף פעילות של הרצפטור CXCR4 אחראית לסנידרום WHIM. לחולים הסובלים מסנידרום זה יש נטרופניה חריפה, ירידה בייצור אימונוגלובולינים וזיהומים חידקים חוזרים.^{19,20} The association of warts, WHIM

- Papayannopoulou T, Scadden DT. Stem-cell ecology and stem cells in motion. Blood. 2008;111:3923-3930
- Luster AD, Alon R, von Andrian UH. Immune cell migration in inflammation: present and future therapeutic targets. Nat Immunol. 2005;6:1182-1190
- Grabovsky V, Feigelson S, Chen C, Bleijs DA, Peled A, Cinamon G, Baleux F, Arenzana-Seisdedos F, Lapidot T, van Kooyk Y, Lobb RR, Alon R. Subsecond induction of alpha4 integrin clustering by immobilized chemokines stimulates leukocyte tethering and rolling on endothelial vascular cell adhesion molecule 1 under flow conditions. J Exp Med. 2000;192:495-506
- Lapidot T, Dar A, Kollet O. How do stem cells find their way home? Blood. 2005;106:1901-1910
- Peled A, Kollet O, Ponomaryov T, Petit I, Franitz S, Grabovsky V, Slav MM, Nagler A, Lider O, Alon R, Zipori D, Lapidot T. The chemokine SDF-1 activates the integrins LFA-1, VLA-4, and VLA-5 on immature human CD34(+) cells: role in transendothelial/stromal migration and engraftment of NOD/SCID mice. Blood. 2000;95:3289-3296
- Johnson LA, Jackson DG. Cell traffic and the lymphatic endothelium. Ann N Y Acad Sci. 2008;1131:119-133
- Sallusto F, Mackay CR. Chemoattractants and their receptors in homeostasis and inflammation. Curr Opin Immunol. 2004;16:724-731
- Broxmeyer HE, Orschell CM, Clapp DW, Hangoc G, Cooper S, Plett PA, Liles WC, Li X, Graham-Evans B, Campbell TB, Calandra G, Bridger G, Dale DC, Srouf EF. Rapid mobilization of murine and human hematopoietic stem and progenitor cells with AMD3100, a CXCR4 antagonist. J Exp Med. 2005;201:1307-1318
- Bashey A, Corringham S, Gilpin E, Fields KK, Smilee RC, DeFrancisco C, Santos-Ada O, Holman P, Carrier E, Ho AD, Lane TA, Ball ED, Janssen WE, Law P. Simultaneous administration of G-CSF and GM-CSF for re-mobilization in patients with inadequate initial progenitor cell collections for autologous transplantation. Cytotherapy. 2000;2:195-200
- Zlotnik A, Yoshie O, Nomiya H. The chemokine and chemokine receptor superfamilies and their molecular evolution. Genome Biol. 2006;7:243
- Zlotnik A, Yoshie O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity. Immunity. 2000;12:121-127
- Kuhmann SE, Hartley O. Targeting chemokine receptors in HIV: a status report.

- Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2008;48:425-461
- Lorenzen T, Stoehr A, Walther I, Plettenberg A. CCR5 antagonists in the treatment of treatment-experienced patients infected with CCR5 tropic HIV-1. Eur J Med Res. 2007;12:419-425
- Tamamura H, Tsutsumi H, Fujii N. The chemokine receptor CXCR4 as a therapeutic target for several diseases. Mini Rev Med Chem. 2006;6:989-995
- Busillo JM, Benovic JL. Regulation of CXCR4 signaling. Biochim Biophys Acta. 2007;1768:952-963
- Nagasawa T, Tachibana K, Kishimoto T. A novel CXC chemokine PBSF/SDF-1 and its receptor CXCR4: their functions in development, hematopoiesis and HIV infection. Semin Immunol. 1998;10:179-185
- Peled A, Petit I, Kollet O, Magid M, Ponomaryov T, Byk T, Nagler A, Ben-Hur H, Many A, Shultz L, Lider O, Alon R, Zipori D, Lapidot T. Dependence of human stem cell engraftment and repopulation of NOD/SCID mice on CXCR4. Science. 1999;283:845-848
- Petit I, Szyper-Kravitz M, Nagler A, Lahav M, Peled A, Habler L, Ponomaryov T, Taichman RS, Arenzana-Seisdedos F, Fujii N, Sandbank J, Zipori D, Lapidot T. G-CSF induces stem cell mobilization by decreasing bone marrow SDF-1 and up-regulating CXCR4. Nat Immunol. 2002;3:687-694
- Hernandez PA, Gorlin RJ, Lukens JN, Taniuchi S, Bohinjec J, Francois F, Klotman ME, Diaz GA. Mutations in the chemokine receptor gene CXCR4 are associated with WHIM syndrome, a combined immunodeficiency disease. Nat Genet. 2003;34:70-74
- Gulino AV. WHIM syndrome: a genetic disorder of leukocyte trafficking. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2003;3:443-450
- Zlotnik A. New insights on the role of CXCR4 in cancer metastasis. J Pathol. 2008;215:211-213
- Saxena A, Fish JE, White MD, Yu S, Smyth JW, Shaw RM, DiMaio JM, Srivastava D. Stromal cell-derived factor-1alpha is cardioprotective after myocardial infarction. Circulation. 2008;117:2224-2231
- Avniel S, Arik Z, Maly A, Sagie HB, Yahana MD, Weiss ID, Pal B, Wald O, Ad-El D, Fujii N, Arenzana-Seisdedos F, Jung S, Galun E, Gur E, Peled A. Involvement of the CXCL12/CXCR4 pathway in the recovery of skin following burns. J Invest Dermatol. 2006;126:468-476



מבט חדש על מחלות מיאלופרוליפרטיביות

ד"ר א. נמץ, פרופ' ג. כוגסי

ידי החלפת רקמת מוח בסיבי קולגן, המטופואזיס מחוץ למח עצם, הגדלת טחול ותמונה אופיינית במשטח דם: אריטרוציטים בצורת דמעה, הופעת אריטובלסטים וסטייה שמאלה של השורה המיאליודית, טרומבוציטוזיס או טרומבוציטסניה. האבחנה נעשת על ידי ביופסיית מח עצם אולם טרם נמצא טיפול יעיל למחלה זו. השתלת מח עצם אלוגנאית יכולה אולי להאריך את החיים אצל מקצת מהחולים צעירים. טיפול ב-Thalidomide במינון נמוך יכול לשפר את האנמיה של חלק מחולי MF.

מערכת STAT-JAK ותפקידה בהמטופואזיס

התאים המטופואטיים עוברים תהליכים רבים במח עצם: התחלקות, התמיינות, הבשלה, ייצור וחילוף חומרים ומוות (אפופטוזיס). תהליכים אלה תלויים בהפעלה ובשיתוק גנים ספציפיים. פעילות הגנים מושפעת על ידי חומרים שונים כגון ציטוקינים, הורמונים, גורמי צמיחה, אינטרפרונים וכדומה. חומרים אלה נקשרים לקולטניהם על פני קרום התא. על מנת להעביר אות מקולטן לגרעין קיימת מערכת שלמה של חלבונים בציטופלזם, מערכת ה-Janus Kinase (STAT-JAK) ו-Signal Transducers and Activation of Transcription (מעביר אות והפעלת שעתוק). JAK נקראת על שמו של אל רומי שהיה

רמת האריטרופואטין (EPO) בדם היא נמוכה ברוב המקרים. הסיבוכים השכיחים ב-PV הם נטייה לדימומים ולטרומבוזות עורקיות ורידיות וקיים סיכון נדיר להתמרה ל-MF או ללוקמיה חריפה. הטיפול ב-PV כולל הקזות דם ו/או טיפול כימותרפי על ידי Hydroxyurea. מטרת הטיפול ב-PV היא להוריד את HCT מתחת ל-45 אחוז אצל גברים ולפחות מ-42 אחוז אצל נשים. טיפול בהקזות מומלץ בצעירים עקב חשש לסיכון לויקמוגני של הטיפול ב-Hydroxyurea. בשנים האחרונות הוכח שטיפול באספירין במינון נמוך מפחית את הסיכון לטרומבוזות ללא עלייה משמעותית בשיעור הדימומים.

טרומבוציטוזיס ראשונית - ET היא מחלה המאופיינת על ידי עלייה במספר הטסיות ללא שנמצאה סיבה אחרת לטרומבוציטוזיס. חולי ET עלולים לסבול הן מטרומבוזות והן מדימומים. אירועים טרומבטיים שכיחים יותר כאשר מספר הטסיות עולה על $1,000 \times 10^3 / dl$. דימומים לעומת זאת שכיחים יותר כאשר מספר הטסיות עולה מעל $1,000 \times 10^3 / dl$. ההתוויות לטיפול להורדת טסיות הן גיל מעל 60, מספר טסיות מעל $1,000 \times 10^3 / dl$ או עבר של אירועים טרומבטיים או דימומים. הטיפולים הכלליים הם: PO Hydroxyurea, PO Anagrelin או Interferon SC.

מיאלופיברוזיס - MF היא מחלה המאופיינת על

מחלות מיאלופרוליפרטיביות (Myeloproliferative disorders) הן קבוצת מחלות ממאירות לא אחידות, המאופיינת על ידי שגשוג תאים משורה אריטרודית, מגקריציטית או מיאליודית. קבוצה זו כוללת שלוש מחלות קלאסיות: פוליציטמיה ורה (Vera-PV Polycythemia), טרומבוציטוזיס ראשונית, ET (Essential Thrombocytosis) ומספר מיאלופיברוזיס, MF (Myelofibrosis) מחלות נדירות נוספות. לוקמיה מיאליודית כרונית (CML) שויכה בעבר ל-MPD אך כיום היא נחשבת למחלה נפרדת המאופיינת על ידי כרומוזום פילדלפיה (Ph) ו/או טרנסלוקציה BCR/ABL. מחלות מיאלופרוליפרטיביות שאינן CML נקראות MPD (-Ph). מחלות אלו הן מחלות המטואונקולוגיות חד שבטיות של תאי גזע המטופואטיים.

מחלות מיאלופרוליפרטיביות

פוליציטמיה ורה - חולי PV מתלוננים לעתים על כאבי ראש, סחרחורת וגרד (בעיקר לאחר מגע עם מים חמים) אך רוב החולים הם א-תסמיניים. בבדיקה גופנית ניתן למצוא סומק בפנים ולעתים טחול מוגדל. בבדיקות מעבדה נמצאים ערכים גבוהים של אריטרוציטים (RBC), המוגלובין (HB), המטוקריט (HCT), ליקוציטים (WBC), טסיות דם (PLT, LDH), חומצת שתן וויטמין B12.

בעל שני פרצופים. כך גם אצל החלבונים ממשפחת JAK, יש מבנה שכולל שני קטעים זהים וצמודים זה אל זה, כמו שני פרצופי האל. כיום ידוע על ארבעה מינים של משפחת JAK ביונקים: JAK1, JAK2, JAK3 ו-2TYK. הם אנזימים עם פעילות של זרחון חומצה אמינית טירוזין (Tyrosine Kinase). בין TK מבנה של JAK בלעדי - רק אחד מהקטעים ה"דו פרצופיים" מבטא פעולה קטליטית. לשני אין פעילות קטליטית אך הוא חיוני לוויסות פעולה קטליטית של הדומיין הראשון.

כיום ידוע על שבעה גנים שמקודדים STAT שונים. מדובר במשפחה של חלבונים ציטופלזמתיים ללא פעילות אנזימטית אשר חודרים אחרי הפעלתם לתוך גרעין. התהליך מתחיל כאשר ציטוקין נקשר לקולטנו וגורם לדימריזציה של הקולטן. JAK נקשר לחלק ציטופלזמטי של הקולטן, עובר זרחון עצמו והפעלת עצמו ומזרחן את ה-STAT ובכך גורם להפעלתו. שני ה-STAT המופעלים נקשרים זה לזה ואז הם מסוגלים לחדור לגרעין ולהפעיל או לדכא גנים שונים, כולל אלה שחשובים להמטופואזיס תקינה.

המידע לגבי תפקידם של ה-JAK השונים בהמטופואזיס תקינה התקבל מניסויים בעכברים עם שיתוק גנים מסוימים (mice knockout).

JAK1 דרוש לאיתות מקולטנים של אינטרפרון אלפא, בטא וגמא ואינטרליקנים שונים. עכברים knockout עם חוסר ב-JAK1 נולדים עם פגם במערכת לימפואידית ועצבית, והם קטנים ומתים בתוך ימים ספורים.

JAK2 נקשר לקולטני GM-CSF, אריטרופואטין (EPO), טרומבופואטין (TPO) ו-IL3,5. עכברי knockout ל-JAK2 מתים בתוך 12 ימים תוך רחמים עקב כישלון האריטרופואזיס.

JAK3 הוא חיוני להעברת אות מקולטני אינטרליקנים רבים. חיות knockout ל-JAK3 נולדות עם חוסר חיסוני עקב ירידה קשה במספר הלימפוציטים מסוג B ו-T-1 ומחוסר ב"רוצחים טבעיים" (NK).

אחד המצבים של חוסר אימוני מולד אצל בני אנוש, חוסר אימוני קשה משולב (SCID) אוטוואלי רצסיבי, נגרם על ידי מוטציה ב-JAK3.

מוטציה V617F-JAK-2 בפתוגנזה של מחלות מיאלופרוליפרטיביות

חוסר תורשתי של איתות STAT-JAK בחוסר חיסוני. מוטציות נרכשות שגורמות להפעלת יתר של מערכת ה-STAT-JAK משתתפות בהתפתחות ממאירויות המטולוגיות. בשלוש השנים האחרונות התגלתה מוטציה

חדשה: החלפת הגואנין לטימידין בנוקלאוטיד 1849 באקסון 14 של JAK2, גן הנמצא בזרוע הקצרה של כרומוזום⁹. מוטציה זו גורמת להחלפה של חומצה אמינית לפנילאלנין בעמדת 617 ומצוית כ-F617V2-JAK. נמצא שמוטציית F617V2-JAK קיימת בקרב כ-95 אחוז מקרב חולי PV ובכמה ציטת מחולי MF-1 ET. לעומת זאת, מוטציה זאת נדירה בקרב החולים הסובלים מ-MPD אחרות ומתסמונת מיאלודיספלסטית.

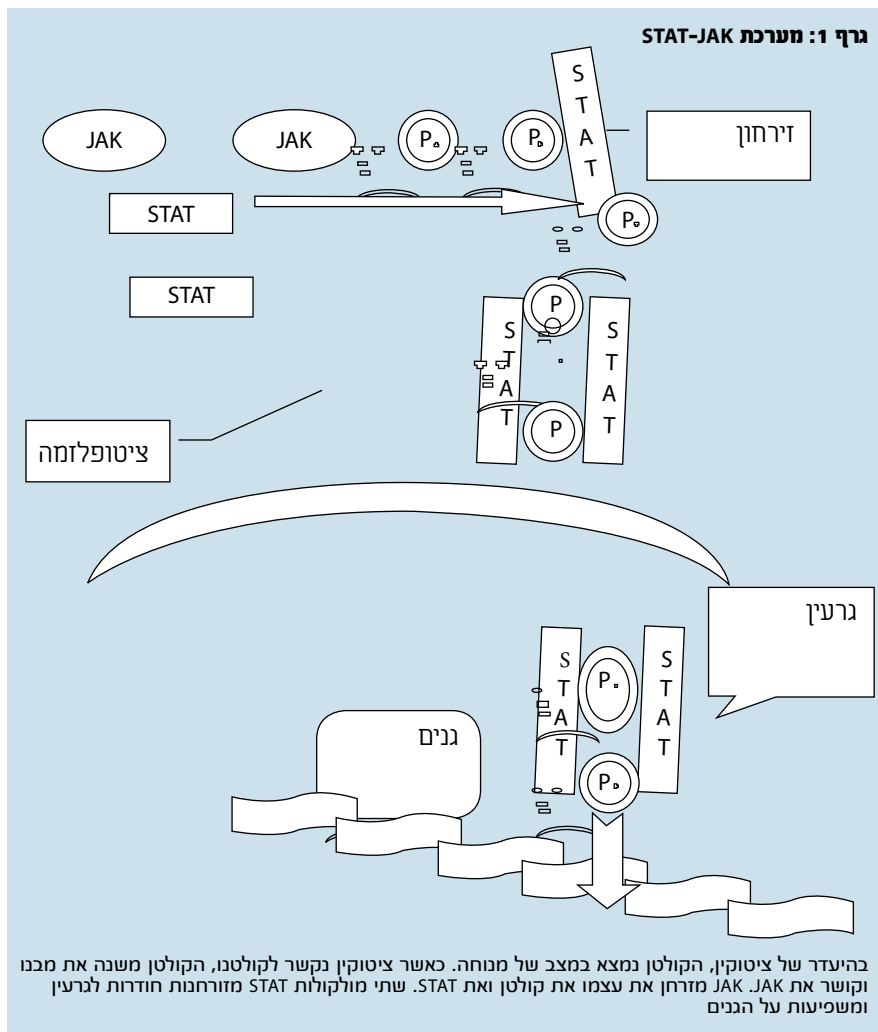
מוטציית F617V2-JAK ממקדת בקטע שאינו קטליטי ("דומיין קטליטי מדומה") של חלבון JAK2. "דומיין קטליטי מדומה" ידוע כגורם המעכב את פעולת הזרחון טירוזין של דומיין קטליטי. JAK2 ללא מוטציה מופעל רק כאשר ציטוקין (למשל EPO) נקשר עם קולטנו (EPOR). מוטציית F617V2-JAK גורמת לכך שאנזים הופך להיות פעיל באופן קבוע או מופעל בצורה מוגזמת כתגובה לגורמים רגילים. הופעת מוטציית F617V-JAK על פרקורסורים ארטרוידיים מאפשרת צמיחת תאים אלה בהיעדר EPO.

המנגנון של הפעלת יתר של JAK2 כולל גם תגובה מופחתת של F617V-JAK לדיכוי על ידי חלבוני Socs Suppressors of cytokine signaling (proteins). במצב תקין, Socs 3 מרכב את פעולת JAK2 וקולטנו של EPO. בנוכחות של F617V2-JAK, ה-Socs 3 מגביר את הפעלת JAK2 על ידי EPO.

התפקיד הגורלי בפתוגנזה של מחלות מיאלופרוליפרטיביות הודגם בשיטה של הנדסה גנטית: עכברים פיתחו מחלה דמוית PV אחרי קרינה במנה קטלנית והשתלת מח עצם עם תאים אשר קיבלו F617V2-JAK דרך גנף.

JAK-2 V617F במחלות מיאלופרוליפרטיביות - מבט קליני

בקר החולים הסובלים ממחלות מיאלופרוליפרטיביות, מוטציית F617V2-JAK נמצאת בתאים מיאלוידיים, בתאי אב ולפעמים גם בשורה לימפואידית. אין עדות על שוני בהתפלגות



יותר בקרב חולי MF עם F617V2-JAK על רקע שיעור גבוה יותר של התמרה ללוקמיה חריפה, אולם, התוצאות אינן חד משמעיות לגבי הנטייה לטרומבוזות. מספר מחקרים הדגימו עלייה בשיעור טרומבוזות עורקיות ולא ורידיות בקרב חולי ET ו-MF חיוביים ל-F617V2-JAK ומחקרים אחרים לא מצאו שום הבדל בין החולים החיוביים או השליליים למוטציה.

קלסיפיקציה חדשה של מחלות מיאלופרוליפרטיביות

את המחלות המיאלוידיות הממאירות ניתן לסווג לשתי קבוצות גדולות: לוקמיה מיאלוידית חריפה (AML) ומחלות מיאלוידיות כרוניות. ה-AML מאופיינת על ידי נוכחות של יותר מ-20 אחוז בלסטים מיאלוידיים בדם או במח. מחלות מיאלוידיות כרוניות ניתן לחלק למחלות מיאלופרוליפרטיביות (MPD) ולמחלות מיאלודיספלסיות (MDS).

לפני כ-55 שנה Dameshek חשב ש-PV, ET, MF ו-CML הן מחלות קרובות וקרא להן MPD. כאשר נמצא סמן מולקולרי ל-CML (טרנסלוקציה ABL-BCR), המחלה הוצאה מרשימת ה-MPD. כיום, לאור גילוי סמן מולקולרי נוסף, ה-F617V2-JAK ברוב חולי PV ולמחצית מחולי ET ו-MF, התעורר שוב הצורך במיון מחדש של המחלות. Tefferi הציעה קלסיפיקציה חדשה של MPD הכוללת MPD קלאסית ו-MPD אטיפיות לפי ההפרעות המולקולריות הידועות.

פיתוח טיפול מכוון ל-JAK2 V617F

Imatinib (Glivec) הוא מעכב ראשון של אנזים מקבוצה של TK. התרופה פותחה כמעכב של ABL-BCR וגרמה למהפך בטיפול ב-CML. Glivec משפיע גם על TK אחרים כמו PDGFR ודרך עיכובם נמצא יעיל גם בתסמונת היראווינופילי (HES) עם טרנסלוקציה PDGFRA-1 FIPIL ובחלק חולי עם לוקמיה מיאלומונוציטית כרונית (CMML) עם מוטציות PDGFRB. Glivec מהדור הבא כנגד CML אינם משפיעים על JAK2. לאור הממצא החשוב של המוטציה החדשה במערכת ה-JAK, אין לשלול התפתחות תרופות ספציפיות המכוונות למערכת ה-JAK כבר בעתיד הקרוב.

ד"ר א. נמץ, פרופ' ג. לוגסי, מחלקה המטולוגית ע"ש יוסף מיכאלי, מרכז רפואי ברזילי, אשקלון

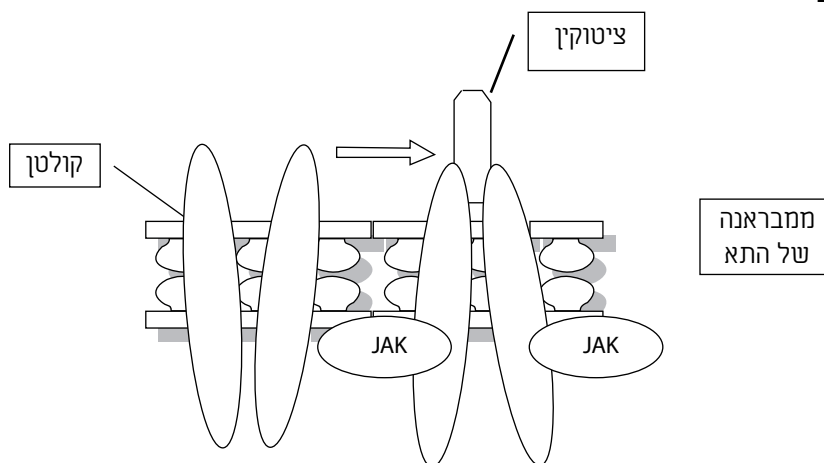
חולי ET הם הטרוזיגוטיים. האבחנה המבדלת בין מחלות מיאלופרוליפרטיביות שונות אינה פשוטה ולא תמיד קל להבדיל בין ET, PV ו-MF. בנוסף, לא תמיד קל להבדיל בין PV ואריטרוציטוזיס משנית, לבין ET לבין טרומבוציטוזיס תגובתי. כיוון שלא נמצא F617V2-JAK בקרב חולים עם אריטרוציטוזיס משנית או טרומבוציטוזיס תגובתי, נוכחות ה-F617V2-JAK תומכת מאוד באבחנה של מחלה מיאלופרוליפרטיבית. העדר מוטציה מסוג JAK אצל חולה אריטרוציטוזיס שוללת את האפשרות של PV באופן כמעט מוחלט, אך היעדר המוטציה אצל מטופלים עם חשד ל-ET או MF אינו שולל אפשרות של מחלות אלו. מספר מחקרים קליניים הראו הישרדות נמוכה

של F617V-JAK בשורות המטופיות שונות בקרב חולי ET, PV ו-MF. בשלב זה אין תשובה לשאלה מדוע מוטציה אחת אכן גורמת לשלוש מחלות שונות.

יש לציין שבקרב חולי ET עם F617V2-JAK נמצאו רמות המוגלובין והמטוקריט מעט גבוהות וטסיות מעט נמוכות בהשוואה עם ET ללא F617V2-JAK. עובדה זו מעוררת את השאלה האם ET בעלת המוטציה היא שלב מוקדם של פוליציטמיה ורה?

מטופלים רבים הם הטרוזיגוטיים ל-F617V2-JAK, כך שקיימת תת אוכלוסיה של תאים הומוזיגוטיים ל-F617V2-JAK מעורבת עם תת אוכלוסיה של תאים ללא מוטציה, או אוכלוסיה של תאים עם אלל חד עם F617V2-JAK ושני ללא מוטציה. רוב חולי PV הם הומוזיגוטיים ל-F617V2-JAK, כאשר רוב

גרף 2



טבלה 1. קלסיפיקציה חצי מולקולרית של MPD

תת קבוצה	קבוצה	קבוצה
Chronic myeloid leukemia (CML) Polycythemia vera (~100% JAK2V617F+) Essential thrombocythemia (~50% JAK2V617F+) Myelofibrosis (~50% JAK2V617F+)	1. BCR-ABL-positive 2. BCR-ABL-negative	MPD קלאסי
PDGFRA-rearranged (e.g., FIP1L1-PDGFRB) PDGFRB-rearranged (e.g., TEL/ETV6-PDGFRB) FGFR1-rearranged (e.g., ZNF198/FIM/RAMP-FGFR1) (a.k.a. 8p11 myeloproliferative syndrome) Molecularly undefined	1. Chronic myelomonocytic leukemia 2. Juvenile myelomonocytic leukemia (frequent PTP11, NF1, and RAS mutations) 3. Chronic neutrophilic leukemia (~20% JAK2V617F+) 4. Chronic eosinophilic leukemia/eosinophilic MPD 5. Hypereosinophilia syndrome 6. Chronic basophilic leukemia 7. Systemic mastocytosis 8. Unclassified MPD (~20% JAK2V617F+)	MPD אטיפי
PDGFRA-rearranged (e.g., FIP1L1-PDGFRB) KIT-mutated (e.g., KITD816V) Molecularly undefined Mixed/overlap myelodysplastic syndrome/MPD CML-like but BCR-ABL-negative		

טיפול קרינתי במסאירות המטולוגית



קרינה באופן מסורתי היוותה את אבן היסוד של הטיפול במחלת ההודג'קין. עקרונות וטכניקות הטיפול במחלה נקבעו על ידי ענקי הרדיותרפיה ורה פיטרס והנרי קפלן¹ בשנות ה-50 וה-60 של המאה הקודמת. הטיפול הקרינתי היה הטיפול העיקרי ולעתים קרובות הבלעדי במחלה עד לפני כשני עשורים, אך הצטמצם עם הכניסה של משלבים כימותרפיים חדשים.

בשלבי המחלה המוקדמים הטיפול של ה"אתמול" היה טיפול קרינתי בלבד במנות קרינה גבוהות של 44-36 Gy ובשדות נרחבים, ואילו כיום הפך להיות טיפול של קרינה בשדות קטנים ובמנות מופחתות בשלוב עם כימותרפיה².

בשנים האחרונות נעשים מחקרים לצמצם יותר את שדות הקרינה ולהקטין את מנות הקרינה לטווח של 20-30 Gy תוך שימוש במספר קטן יותר - שני מחזורי טיפול כימותרפי. לדוגמה, מחקר של הקבוצה הגרמנית GHSG³ הראה שניתן להשתמש בשדות קטנים במנות של 20Gy לעומת 30Gy ובשני מחזורי טיפול כימי (ABVD) לעומת ארבעה, כאשר תוחלת החיים ללא מחלה היתה זהה בכל הקבוצות (94 אחוז). במחלה בשלבים מוקדמים אך עם מסה גידולית גדולה (BULKY), מנת הקרינה המומלצת בסיום הכימותרפיה היא עדיין 36-30 Gy.

לאחרונה נשמעו מעל דפי העיתונות ההמטולוגית קולות הדורשים לוותר על קרינה

בשני העשורים האחרונים אנו עדים להתפתחות אדירה בתחום הכימותרפיה והטיפולים הביולוגיים אך טרם נס ליחו של הטיפול הקרינתי כנדבך חשוב במערך הטיפולי של המסאירות ההמטולוגיות. הקרינה ממלאת תפקיד במחלת ההודג'קין, בלימפומה שאינה הודג'קין, במיקוזיס פונגואידס, בלויקמיה בילדים ובמבוגרים ובמיאלומה נפוצה ופלסמוציטומה

פרופ' אייל פניג

בשלבם המוקדמים של מחלת ההודג'קין⁴. הרציונל הוא שניתן להגיע ליעילות דומה על ידי שימוש בכימותרפיה בלבד ובד בבד להפחית את הרעילות ללב ולהקטין את הסיכון להופעת גידולים משניים מושרי קרינה. מתוך חמישה מחקרים שבדקו סוגיה זו נמצא בארבעה מהם יתרון משמעותי לטיפול המשולב על הטיפול בכימותרפיה בלבד⁵⁻⁹. כמו כן, השימוש בשדות קטנים ובמנות קרינה מופחתות ובטכנולוגיות קרינה משוכללות מפחית בצורה משמעותית את הסיכוי לסיבוכי קרינה הנ"ל. מובן ששימוש בכימותרפיה בלבד יצריך טיפול כימותרפי ממושך יותר, הטומן בחובו פוטנציאל רעילות גבוה יותר כפי שעלה במחקרים^{10,11}, בהם נמצאה רעילות גבוהה מהמצופה בזרוע הכימותרפיה והמחקר הופסק טרם זמנו.

מחלת הודג'קין מסוג LPHL (Lymphocyte Predominant), בניגוד לתת הקבוצה הקלאסית, מאופיינת במהלך איטי עם חזרות מאוחרות¹². בשלבים המוקדמים למחלה זו טיפול קרינתי לאזור המעורב יעיל באותה מידה כמו טיפול משולב עם כימותרפיה או טיפול קרינתי בשדות גדולים^{13,14}.

לימפומה שאינה הודג'קין (NHL, מחלה בלוטית אינדולנטית)

לימפומה מסוג תאים קטנים (SLL) או לימפומה פוליקולרית (FL) - בדרגות התמינות טובות^{1,2}, מאופיינת במהלך איטי. במחלה ממוקמת, טיפול הבחירה בעל פוטנציאל קורטיבי הוא קרינה בלוטות המעורבות למנה של 30 Gy. לאור המהלך האיטי של המחלה ותוחלת החיים הארוכה יחסית, התפתחה גישה חליפית של מעקב בלבד¹⁵. לדעתי, גישה זו שמורה למצבים שבהם הרווח התרופיטי של הטיפול הקרינתי הוא שלילי, כגון חולים בגיל מתקדם עם מחלות רקע נלוות. במחלה מתקדמת לטיפול הקרינתי תפקיד חשוב בהקלה סימפטומטית. ניתן להשתמש במינונים נמוכים ביותר של 4Gy.

מלטומות MALT (Mucosa-Associate)

(Lymphoid Tissue) - מלטומות מתפתחות באיברים שאינם שייכים למערכת הלימפטית כגון קיבה, ריאה, עור, ארובות העיניים ובלוטות הרוק והתריס. האתר השכיח ביותר הוא הקיבה והפתוגנזה קשורה לזיהום בהליקובקטר פילורי, לכן הטיפול הראשוני הוא באנטיביוטיקה ובמעקב משאבת המימן. במקרים שבהם לא נצפה זיהום בהליקובקטר (עשרה אחוזים עד 40 אחוז)¹⁶, הטיפול הוא קרינה לקיבה במנות של 30-20 Gy. כמו כן, קרינה היא הטיפול המועדף במחלה שחדרה את דופן הקיבה ו/או בקיום של טרנסלוקציות t(11,18)t(14,18)(q32,q21) המנבאות כישלון של הטיפול התרופתי להכחדת החידק. בשליש מהמקרים הטיפול קרינתי הוא טיפול הצלה לחולים שלא הגיבו לטיפול התרופתי.

במלטומות באתרים אחרים מהקיבה, טיפול קרינתי לאתרי המחלה במינון של 30-20 Gy הוא טפול הבחירה. באזורים כגון מעי דק או שד, היכן שהרעילות של הטיפול הקרינתי עלולה להיות משמעותית, ניתן לשקול ניתוח לחילופין.

לימפומה של תאים גדולים, DLBCL (Diffuse Large B-Cell Lymphoma) - במחלה ממוקמת, הטיפול המועדף הוא אינדוקציה של כימותרפיה ומבטרה עם מיצוק התגובה על ידי קרינה. במחקר מבוקר פאזה 3 של ה-SWOG¹⁷, טיפול קרינתי לאחר שלושה מחזורי כימותרפיה מסוג CHOP היה עדיף על טיפול כימותרפי בלבד. באופן דומה, מחקר של ה-ECOG¹⁸ הראה שתוספת קרינה לחולים לאחר מתן כימותרפיה האריכה את תקופת ההפוגה ללא מחלה, לעומת חולים שטופלו בכימותרפיה בלבד.

מיקוזיס פונגואידס (CTCL)

מיקוזיס פונגואידס (MF) - לימפומה של לימפוציטים בשלים מסוג T עם מעורבות עורית בעיקר. עקב רגישותם הרבה של תאי MF לקרינה, טיפול זה הוא היעיל ביותר מכל הטיפולים העוריים האחרים¹⁹. למרות היעילות של קרינת אלקטרונים כל עורית בשלב המוקדם של המחלה A1, עקב רעילות הטיפול לעור, משתמשים בו למעורבות נרחבת ועמוקה

של העור. ניתן להשתמש בקרינת אלקטרונים בשדות קטנים במחלה עורית מוגבלת בשילוב לתכשירים אחרים.

לויקמיה

כימותרפיה היא הטיפול העיקרי בלויקמיות חריפות אך במצבים שונים הרדיותרפיה משלימה אותה. הטיפול הקרינתי נועד לטפל במעורבות של תאי לויקמיה במערכת העצבים או באשכים, בהם החדירות לכימותרפיה מוגבלת. מנות קרינה נמוכות, בין 12 ל-24 Gy, משמשות לטיפול ומניעה במצבים אלה, כאשר המנות הנמוכות שמורות לילדים כדי למזער את סיבוכי הקרינה. בלויקמיות כרוניות, CLL או MDS, כאשר קיימת ספלנומגליה סמפטומטית, טיפול קרינתי במינון נמוך של 6-3 Gy, בעשירה מקטעים, מקטין את הטחול ומונע היפרספלניזם.

קרינה כל גופית משמשת כטיפול הכנה לפני השתלת מוח עצם בדיכוי המערכת החיסונית והרג של תאים ממאירים. בגלל הסיכונים הכרוכים בקרינה כל גופית ועם התקדמות הטכנולוגיות של הקרינה, נעשים לאחרונה נסיונות למתן קרינה למוח העצם כתחליף לקרינה כל גופית²⁰.

מיאלומה נפוצה ופלסמוציטומה

גידולים של תאי פלזמה מייצגים ספקטרום נרחב של מחלות כאשר השכיחה ביותר היא המיאלומה הנפוצה. למרות שהמיאלומה היא בדרך כלל ממושטת, חלק קטן מהחולים מתייצגים בשלב של פלסמוציטומה בודדת (Solitary Plasmocytoma). הטיפול הקרינתי במינון קורטיבי של 40-50 Gy הוא טיפול הבחירה, כאשר בפלסמוציטומה של העצם שיעור הרפוי הוא 30 אחוז לעומת 70 אחוז במחלה ממוקמת חוץ שלדית²¹. במחלה ממושטת הטיפול הקרינתי הוא פליאטיבי להקלת כאבים גרמיים או להסרת לחץ על חוט השדרה.

פרופ' אייל פניג, מנהל היחידה לטיפול קרינתי, מרכז דוידוף, בית החולים בילינסון, מרכז רפואי רבין

- Kaplan H, Radiology 78:553, 1962
- Koontz B, et al : J.Clin. Oncol. 24:605-611, 2006
- Diehl V, et al : J.Clin. Oncol 23: 561, 2005
- Longo DL : Blood 104: 3418,2004
- Eghbail H, et al Blood 106:240a, 2005
- Laskar S, et al : J Clin Oncol. 22: 62-68, 2004
- Meyer RIM, et al 23: 4634-4642 , 2005
- Straus DJ, et al Blood 104: 3483-3489, 2004
- Nachman JB et al J. Clin Oncol. 20: 3765-3771, 2002
- Duggan DB, et al J.Clin. Oncol. 21 : 607- 614, 2003
- Bredenfeld H, et al J. Clin. Oncol. 22 : 2424-2429, 2004

- Nogova L. et al J. Clin. Oncol. 26: 434-439 : 2008
- Wirth A, et al Cancer 2005: 104:1221-1229
- Nogova L et al Ann Oncol. 2005; 16:1683-1687
- Horning SJ ; N. Engl. J. Med 311: 1471, 1984
- Ye H, et al : Blood. 2003 ; 101(7) : 2547-2550
- Miller TP, et al N Engl J Med. 1998;339 (1) : 21-26
- Horning SJ. Et al J. Clin. Oncol. 2004; 22(15) : 3032-3038
- Hoppe RT et al Dermatol Ther. 2003; 16(4) : 347-354
- Aydogan B. Technol Cancer Res Treat. 2006 Oct.;5 (5) : 513-19
- Corwin J, et al : Cancer 43: 1007,1979

רשימת מקורות

שימור פוריות בחולות אונקולוגיות

**בשנים האחרונות
עלתה המודעות
לתחום שימור
הפוריות הן בקרב
הרופאים ההמטולוגים
והאונקולוגים
המטפלים בחולים והן
בקרב רופאי הפרייון.
ד"ר הילה רענני וד"ר
דור מאירוב מציגים
את השיטות השונות
הזמינות כיום לשימור
פוריות**

ד"ר הילה רענני,
ד"ר דור מאירוב

עם התפתחות הטיפולים האונקולוגיים ועלייה בשיעור ההחלמה בעקבות טיפולים כימותרפיים ורדיותרפיים, עלה באופן ברור הצורך לתת את הדעת לנושאי איכות החיים של המטופלות ונושא הפרייון בנשים צעירות הוא גורם ראשון במעלה. בזכרים, בשנות ה-50 של המאה הקודמת, החלו להקפיא זרע אנושי. על פי מידע הקיים כיום, נולדו יותר מ-250 אלף איש מזרע שהוקפא החל מ-1996. מיצוי זרע הוא תהליך פשוט יחסית ועם התפתחות טכנולוגיות ההקפאה ושיטות ההפריה החוץ גופית ובעיקר החדרת תא זרע בדרך לביצית (ICSI), הפך תהליך הקפאת זרע בגברים לפני טיפולים אונקולוגיים לתהליך מובן ושיעורי ההצלחה גבוהים¹. כאשר מדובר בילדה, נערה או אישה העומדת בפני מצב רפואי העשוי לפגוע בפוריותה, תהליך השימור מורכב ועל כן יש צורך "לתפור חליפה אישית" לכל אחת, בהתאם למספר גורמים משפיעים שאותם ננסה להבהיר בסקירה זו.

השפעת מחלת הסרטן על הפוריות

פוריות האישה תלויה בתפקוד השחלתי,

המהווה תנאי ליצירת הפריה, ומתפקוד הרחם, המהווה אינקובטור לגידול העובר. השחלה מתפקדת כל עוד קיים בה מאגר של ביציות השמורות בתוך הזקיקים הראשוניים (primordial follicles). במשך חיי האישה חלק מהזקיקים מתפתחים לביציות בשלות אך רוב מאגר הזקיקים מתנוון. ככל שחולפות השנים, מאגר הזקיקים מידלדל עד שמספרם מגיע לרמה קריטית קטנה, המחזור מפסיק והאישה נכנסת לגיל המעבר. מקובל להניח כי הביציות אינן יכולות להתחלק ולגדול במספרן, על כן אין תחליף לביציות שנהרסו. אם בגיל צעיר מאגר הביציות בשחלה נפגע עד לרמה קריטית נמוכה והמחזור ההורמונלי נפסק, האישה לא תוכל להרות. אולם, אף במקרים בהם הווסת ממשיכה ומופיעה באופן סדיר לאחר הטיפולים, קיימת שכיחות מוגברת של אי פרייון מוקדם והפסקה של המחזור בגיל צעיר מהממוצע² עקב הידלדלות מאגר הזקיקים.

השפעת הטיפול האונקולוגי על הפרייון

כשל שחלתי מוקדם מוכר כאחת מתופעות הלוואי ארוכות הטווח השכיחות הפוגעות בנשים בגיל הפרייון המטופלות בחומרים

כימותרפיים או בקרינה ישירה לאגן.

עבודות היסטולוגיות בבעלי חיים ובשחלות הומאניות הדגימו שהתוצאה הסופית של נזקים מכימותרפיה היו אטרופיה שחלתית והרס הזקיקים הפרהמורדיאלים^{3,4}.

ידוע כי מנגון ההרס אינו "הכל או לא כלום"⁵ וכי מספר הזקיקים הנותר חיוני לאחר חשיפה לכימותרפיה ונמצא ביחס הפוך למינון התרופות. מכניזם הפגיעה עדיין אינו מובן כל צורכו אך נמצא נזק מושרה לתאי פרהגרנולוז והודגמו תהליכי אפופטוזיס במהלך הרס הביציות והזקיקים^{6,7}. ברמת רקמת השחלה, הודגם נזק לכלי הדם ויצירת מוקדי הצטלקות בקורטקס השחלה. מאזורים אלה, הזקיקים נעלמו. ירידה משמעותית במאגר הזקיקים הודגמה בחיות שבייצו כביכול באופן "נורמלי"⁸.

הגורמים המשפיעים על כושר הפוריות הם הגיל בזמן החשיפה לטיפולים, פרוטוקול הטיפול ובעיקר שימוש בכימותרפיה ממשפחת האלקלואידים, מינון וחשיפה לטיפולים קודמים (תמונה 1). כאמור, גם הישנות מחזורי וסת עם סיום הטיפולים אינה מבטיח פוטנציאל פוריות נורמלי. בסקירה שפורסמה⁹ הוסק כי הסיכוי להריון פוטנטי מוערך בכ-28 אחוז בנשים שחלו לפני גיל 20 ורק בחמישה אחוזים אם חלו אחרי גיל 25; במקרים של השתלת מח עצם, כשל שחלתי מופיע ביותר מ-80 אחוז, גם אם הטיפול בוצע בגיל הילדות. במידה שיש סכנה ממשית לפגיעה בפוריות, חשוב כי האישה תקבל ייעוץ לגבי האפשרויות השונות לשימור פריון לפני התחלת הטיפול.

תכשירים כימותרפיים

הנזקים הקשים ביותר נגרמים לרקמת השחלה על ידי alkylating agents כמו ציקלופוספמיד. חומרים אלה מאיצים את תהליך הרס הביציות, אחראים לנזק המשמעותי ביותר למאגר הביציות ולפיכך גורמים להפסקת המחזור ולכשלון השחלה. אצל נשים שטופלו בעברן (למעלה משנה) בחומרים אלה, לא נמצאה עלייה בשיעור הפלות או עלייה בסיכון למומים מולדים¹⁰.

גם לתרופות מקבוצת Cisplatin and Analogues יכולת פגיעה משמעותית במאגר הביציות. לעומת זאת, לתרופות ממשפחת ה-anti metabolics יכולת פגיעה נמוכה ביותר. למרות שאין עבודות אפידמיולוגיות נרחבות לגבי קבוצת ה-taxol, עבודות בבעלי חיים ובחולות סרטן השד מעידות כי תכשירים אלה הם טוקסיים למאגר הזקיקים.

סיכום המידע לגבי מידת הפגיעה של תכשירים כימותרפיים בנשים בתלות בפרוטוקול ובגיל האישה, מופיע במאמרים¹¹⁻¹³ ובטבלה (1).

השפעת רדיותרפיה על פריון האישה

קרינה ישירה לאזור האגן פוגעת בתפקוד השחלות, דבר העלול להביא להפסקת הפרשת הורמוני המין, מצב הדומה לניתוח לכריתת שחלות. מידת הפגיעה תלויה במינון הקרינה הישירה ובמידת החשיפה לקרינה בסמוך לשדה הקרינה (LD 50- 4Gy). קרינה לכטן total body irradiation במינון של 20-30 Gy גורמת ל-97 אחוז כשלון שחלה בנשים ועד 70 אחוז כשלון שחלה בילדות טרם בשלות מינית¹³⁻¹⁵.

הרחם עלול להיפגע מקרינה לכטן לאגן או בקרינה, כתלות במינון ובגיל בעת ההקרנה. בילדות שהוקרנו טרם גדילת הרחם, עם ההתבגרות המינית נמצא נפח קטן של הרחם. פגיעה בתפקוד הרחמי עלולה להיגרם בחשיפה למנות קרינה של 14-30 Gy כתוצאה מפגיעה הנגרמת לכלי הדם הפוגעת באלסטיות של שריר הרחם. אפילו במינוני קרינה נמוכים יותר, כמו ב-TBI, נראה פגיעה בגדילת הרחם ובזרימות הדם ברקמה. טיפול קרינתי אף לאחר ההתבגרות המינית גורם לפגיעה בריית הרחם ועל כן קיימת הפרעה ביכולת ההשרשה של העובר. בהריונות שנקלטו מדווח על שיעור הפלות מוגבר, לידות מוקדמות ועל הפרעות בתפקוד השליה.

נסינות לשפר תפקוד הרחם לאחר TBI על ידי מתן טיפול הורמונלי תחליפי הביאו לשיפור מסוים שהתבטא בהתעבות ריית הרחם ובמידת זרימת הדם, אולם עבודתו של לרסן הדגימה כי הנזק הקרינתי שנגרם לרחם במינוני קרינה ישירה היה בדרך כלל בלתי הפיך¹⁶⁻¹⁸.

הריון עתידי

ההחלטה לגבי כניסה להריון לאחר טיפול במחלת הסרטן היא מורכבת. יש להביא בחשבון מספר גורמים על מנת להגיע להחלטה. מבין השיקולים החשובים יש לציין: מהו פרק הזמן הנדרש על מנת להגיע לסבירות גבוהה של החלמה, מתי מתרחשות עיקר החזרות של המחלה, מהו המעקב הרפואי הנדרש אחרי הישנות מחלה ומתי והאם הריון יפריע לבדיקות מעקב אלו. מהו פרק הזמן שבו האישה פורייה ועדיין יכולה להרות וללדת. נתון חשוב זה קשור לגיל ולטיפולים כימותרפיים קודמים. אחד הגורמים החשובים המובאים בחשבון הוא הרצון להרות, ללדת ולקיים משפחה.

אחת השאלות החוזרות הקשורה להריון היא לגבי הסיכוי להצלחת ההריון ותקינות העובר. עבודות רבות הדגישו שאין שכיחות מוגברת

של הפלות או מומים מולדים בנשים שטופלו בעבר (למעלה משנה) בתרופות כימותרפיות^{10,19}.

אפשרויות לשימור פריון בחולות סרטן

כיום קיימים ברשותנו מספר כלים לשימור פוריות. היכולת להשתמש בכלי זה או אחר או בשילוב מספר שיטות תלויה, כמובן, במספר גורמים שאותם עלינו להביא בחשבון כמו גיל החולה, המחלה הבסיסית ופרוטוקולי הטיפול המקובלים בה, התקדמות המחלה והאם קיימת אפשרות לדחיית התחלת הטיפול, מצב בריאותי בעת הייעוץ ורצון האישה והמשפחה²⁰⁻²². הפריית ביציות ושימור עוברים - שימור עוברים בחנקן נוזלי למשך תקופה ארוכה הוכח כיעיל ונמצא בשימוש רוטני בטיפולי פוריות. במידה שניתן, מומלץ לנשים לעבור טיפולי הפריה חוץ גופית (IVF) והקפאת עוברים לפני מתן טיפול הפוגע בשחלות. לא ניתן ליישם טיפול זה בילדות ובנעורות. בנשים לא נשואות, יש להשתמש בורע תורם למטרות ההפריה. ניתן לשימור עוברים בהקפאה למשך שנים רבות, אף למשך יותר מעשר שנים. על מנת להשיג מספר רב של עוברים, יש צורך במתן טיפולים הורמונליים על מנת לגרות את השחלות. הטיפול גורם לעלייה ברמת האסטרוגן בדם, המהווה מצב היפרקואגולבילי. כמו כן, יש צורך בהתייחסות מיוחדת לנשים החולות בסרטן השד או בגידולים אחרים המושפעים מהורמונים. לשם כך קיימות תכניות טיפול מיוחדות לגירוי השחלות כמו מתן טמוקסיפן החוסם את הצפטרורים לאסטרוגן או פרוטוקול עם מעכבי ארומטז המונע עלייה ברמות אסטרוגן בזמן הגירוי השחלתי ויכול להתאים לנשים עם סרטן שד או גידול רגיש להורמוני מין.

יתרונות השיטה: זוהי השיטה שצברה את הניסיון הרב ביותר עם אחוזי הצלחה ידועים

תמונה 2. הסטת שחלות בלפחוסקופיה לפני טיפול קרינתי. שדה הקרינה מסומן. השחלות מחוץ לשדה הקרינה מסומנות



The risks of ovarian failure in Woman treated with chemotherapy



תמונה 1. הערכת גורמי סיכון לכשלון שחלה באישה המטופלת בכימותרפיה

התלויים בגיל האישה ובפרמטרים מוכרים אחרים של פוריות הזוג.

חסרונות השיטה: 1. דחייה של הטיפול האונקולוגי למשך מספר שבועות. לעתים, המצב הרפואי אינו מאפשר דחייה בטיפול לתקופה כה ממושכת. 2. גירוי הורמונלי של השחלות. 3. הצורך בזרע (בן זוג או תורם). 4. שאיבת ביציות נעשית בהרדמה מלאה ויש להביא בחשבון סיכויים לסיבוכים (אם כי נמוכים) של דם תוך בטני והתפתחות זיהום תוך אגני.

* לאחרונה ניתן במקרים מסוימים לבצע שאיבת ביציות ללא גירוי הורמונלי מקדים. במקרה כזה, זמן הטיפול מתקצר במספר ימים ואין סיכון הנגזר ממצב היפראסטרוגני, אך בשיטה זו נשאבות בעיקר ביציות בלתי בשלות ויש לנסות להבשילן מחוץ לגוף. שטה זו נקראת IVM (in-vitr Maturation). בשיטה זו, אחוז ההפריות נמוך יותר ויעברו עוד מספר שנים עד ששיטה זו תבטיח יעילות דומה לזו הקיימת בהפריה חוץ גופית של ביציות בשלות. כמו

כן, עדיין אין מידע מספק לגבי בטיחות השיטה. את הביציות שהבשילו ניתן להקפיא או להפרות ולהקפיא כעוברים²³.

הקפאת ביציות בשלות - ניתן לשאוב ביציות בשלות מתוך השחלה במחזור הפריה חוץ גופית (IVF) ולהקפיאן ללא הפריה עם זרע. אין צורך בכך זוג ואין צורך להשתמש בבנק הזרע על מנת להקפיא ביציות. מבחינת הגירוי השחלתי, שאיבת הביציות, דחייה במתן הטיפול הכימותרפי והסכנות ההורמונליות, הטיפול הזה לטיפול המתואר בהקפאת עוברים. אולם, ההקפאה אינה יעילה באותה מידה, אם כי לאחרונה דווח על עלייה בשיעורי ההצלחה (כרבע לעומת הקפאת עוברים. שיעור ההריונות - ארבעה אחוזים לביציות מוקפאת שהופשרה).

הסטת שחלות - במידה שצפויה קרינה ישירה לאזור האגן, ניתן לבצע הסטת שחלות בניתוח לפרוסקופי. בשיטה זו מקבעים את שתי השחלות גבוה בגבול העליון של עצמות האגן על ידי תפר או מאחורי הרחם. חשוב לדעת

לפני הפרוצדורה את שדה הקרינה המיועד על מנת להוציא את השחלות מחוץ לאזור זה. במהלך ההסטה נשמרת אספקת הדם לשחלות. במקרים רבים תיתכן נפילת השחלות חזרה למקומן המקורי. לכן, רצוי לבצע ניתוח בסמוך ככל האפשר למועד ההקרנה.

חסרונות השיטה: 1. צורך בניתוח. 2. כישלון בקיבוע ובחשיפת השחלות לקרינה. 4. פגיעה וסקולרית הגורמת לפגיעה בשחלה והפסקת תפקודה. 5. היווצרות ציסטות שחלתיות. 6. סיכוי נמוך מאוד להריונות ספונטניים ובדרך כלל יש צורך בשימוש בהפריית מבחנה בעתיד לצורך הריון. בשל גורמים אלה מדרוש על שיעור גבוה של כשלונות, 30-50 אחוז, ובשל כך אנו ממליצים לשלב את הניתוח עם הקפאת רקמת שחלה (תמונה 2).

הקפאה והשתלת רקמת שחלה - במידה שצפויה פגיעה בסבירות משמעותית בפוריות האישה עקב הטיפולים הכימותרפיים, ניתן לבצע ניתוח לפרוסקופי שבו מוציאים מקטע ממעטפת שחלה לצורך הקפאה. בשיטה זו מונעים חשיפת הרקמה לגורמים הטוקסים. את מקטע השחלה חותכים לחתיכות קטנות, חלקן נשלח לבדיקה פתולוגית לשלילת הימצאות תאי סרטן. מקטעים אלה מכילים ביציות המקופות בתאי גרנולוזה וטקה החיוניים לשמירה על איכות הביציות.

את תהליך ההקפאה שורדות כ-70 אחוז מהביציות שהוקפאו. מרקמת השחלה ניתן למצות ביציות ולהבשילן במעבדה (IVM) לקראת תהליך הפריה חוץ גופית. את רקמת השחלה ניתן להשתיל חזרה לגוף במיטת השחלה, בסמוך לה בחלל הבטן, או במקום אחר מתחת לעור.

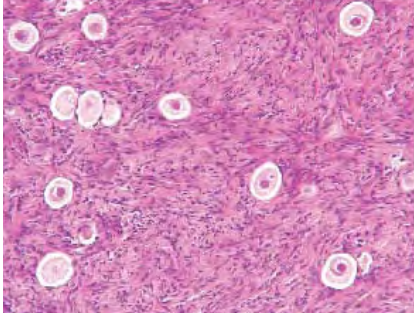
הקפאת רקמת שחלה מבוצעת בעולם במרכזים רבים זה כעשר שנים והערכה היא כי מאות נשים עברו עד היום פרוצדורה זו. בארץ בוצעו הקפאות מאז 1996. שיטה זו נחשבת עדיין

טבלה 2. הערכת רזרבה שחלתית

טבלה 1: הערכת הסיכון לכשלון שחלה בנשים

Basal serum follicle stimulating hormone (FSH) level
Basal serum estradiol (E2) level
Serum inhibin B level
Serum antimullerian hormone (AMH) level
Sonography: Total antral follicle count (AFC)
Sonography: Ovarian volume
Ovarian biopsy
Response to ovarian stimulation

High risk	Stem cell transplant, external beam irradiation to fields including the ovaries, breast cancer adjuvant combination chemotherapy regimens containing cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil, doxorubicin, epirubicin in women > 40 years
Intermediate risk	Breast cancer adjuvant chemotherapy regimens containing cyclophosphamide in women 30-39 years, or doxorubicin/ cyclophosphamide in women > 40 years
Low risk (<20%)	Combination chemotherapy regimens for NHL, ALL, AML, breast cancer adjuvant chemotherapy regimens containing cyclophosphamide in women < 30 years or, or doxorubicin/ cyclophosphamide in women < 40 years
Very low risk or no risk	Vincristine, methotrexate, fluorouracil
Unknown risk*	Paclitaxel, taxotere, oxaliplatin, irinotecan, trastuzumab, bevacizumab, cetuximab, erlotinib, imatinib



תמונה 3. הקפאה והשתלת רקמת שחלה
1 קטעי רקמת שחלה לפני הקפאה
2 זקיקים פרמונוריאליים בשחלה
3 השתלת רקמת שחלה.

התחלת הטיפול הכימותרפי.

יתרונות השיטה: 1. בטוח הקצר, בהיות האישה בסיכון לאנמיה או טרומבוציטופניה, יש יתרון ברור למניעת דמם³¹. 2. אמצעי יעיל למניעת הריון במהלך כימותרפיה.

בדיקה היסטולוגית של קטעי שחלה לאחר הניתוח. לאחר הפשרת קטעי הרקמה, בוצעו בדיקות אימונוהיסטוכימיות לגילוי מרקרים אופייניים לשלילת שארית מחלה מינימלית. מתוך 58 נשים, אצל שתיים נתגלתה מעורבות שחלתית בהרמיה מקדימה. היסטולוגיה לפני ההקפאה לא הראתה סימני מחלה מינימלית אצל אף אחת מהנשים ולאחר ההפשרה נמצאה בדיקת PCR חיובית רק באישה אחת עם היסטוריה של CML (תמונה 4). בדיקה זו מנעה השתלת קטעי רקמה חזרה בגוף האישה. מסקנות העבודה היו כי שילוב כל האמצעים הנ"ל ימנע הקפאת רקמת שחלה עם מעורבות אונקולוגית וכן יאפשר השתלת רקמה ללא שארית מחלה²⁹.

שיטה זו, על יתרונותיה וחסרונותיה, מוצעת כיום לנשים שהסיכון לאובדן פוריות משמעותי, כמו לפני טיפולי השתלת מח עצם או פרוטוקולים אגרסיביים.

דיכוי שחלתי - דיכוי שחלתי במנגנון היפותלמי היפופיזרי ניתן להשיג במתן זריקות תקופתיות של תכשירי דקהפטיל. מטרת הטיפול להקטין חשיפת שחלה לא פעילות לטוקסיות של החומרים הכימותרפיים.

יש עבודות בספרות המעידות כי דיכוי פעילות השחלה בזמן טיפולים כימותרפיים עשוי להגן על השחלות מפני הפגיעה השחלתית הנגרמת מטיפולים כימותרפיים. לעומתם, יש עבודות אחרות שלא הוכיחו הגנה על השחלות. טיפולים אלה מיועדים רק לנערות ולנשים לאחר ההתבררות המינית ולא לילדות שטרם החלו לווסת³⁰. הטיפול ניתן בזריקות של GNRH-a depo במרווחים של ארבעה שבועות. רצוי להתחיל את הטיפול לפני

לנסיגית מאחר שההפשרות וההשתלות חזרה לגוף הנשים בוצעו רק במספר קטן של מקרים. עד היום דווח על חמש לידות (שתי לידות של הריונות ספונטניים ושלוש של הריונות IVF), מספר הריונות שעדיין לא ילדו וכן על מספר הריונות שהסתיימו בהפלות. דווח על מספר הריונות לאחר השתלת שחלה (ללא הקפאה) בין תאומות מונוזיגוטייות. הלידה הראשונה לאחר השתלת רקמת שחלה ו-IVF דווחה בבית החולים שיבא. לא ידוע מהו מספר נסיגות ההשתלה שכשלו ולא דווחו²⁴⁻²⁸.

יתרונות השיטה: 1. ניתן לבצע ניתוח זה ללא דיכוי, ללא צורך להתחשב במחזור ההורמונלי של האישה. 2. ניתן להתחיל הטיפול האונקולוגי כבר מספר ימים ספורים לאחר הניתוח. 2. ניתן לבצע גם בנשים שטיפול בזמן האחרון בכימותרפיה. 3. ניתן להציע הקפאת שחלה גם לנערות לא נשואות ולילדות שתרם קיבלו מחזור וסת ראשון.

חסרונות השיטה: 1. צורך בהרמיה ובניתוח לפרוסקופי במצב שהאישה אינה בשיא בריאותה (לפני התחלת הטיפול). יש להתייעץ עם הרופא המטפל ומרדים בכיר להקטנת הסיכונים הכרוכים בניתוח. 2. השיטה נסיגית ועד כה דווח על מספר הריונות קטן בעולם.

על מנת להקטין את הסיכון בהחזרת תאים סרטניים לגוף האישה עם השתלת רקמה שלא עברה חשיפה לטיפול האונקולוגי, יש להקפיד על פרוטוקול בדיקות לפני הקפאת הרקמה ולבצע בדיקות מעמיקות טרם ההשתלה. בעבודה שפרסמנו לאחרונה, 58 חולות עם ממאירות המטולוגית שהופנו לביצוע הקפאת רקמת שחלה לפני טיפול אונקולוגי, עברו בדיקות הרמיה לפני הניתוח לפרוסקופי וכן

טבלה 3. טיפולים לשימור והשגת פוריות בנשים החולות במחלת הסרטן

סוג טיפול	הגדרה	הערות
הקפאת עוברים	שאיבת ביציות, הפריית מבחנה, הקפאת עוברים כדי לאפשר החזרה לרחם בעתיד.	השיטה שבה נצבר הניסיון הרב ביותר. יש צורך בניהול שחלתי (שבועיים ממחזור), התייחסות מיוחדת לנשים עם גידולים התלויים בהורמונים, יש צורך בזרע בן זוג או בנק זרע
הקפאת ביציות	שאיבת ביציות, הקפאת ביציות לא מופרות להפשרה והפריה בעתיד	שיעור הצלחה נמוך משמעותית מהקפאת עוברים. אין צורך בזרע להפריה. ההכנה כמו בהקפאת עוברים
ביציות לא בשלות	שאיבת ביציות ללא גירוי שחלתי, הבשלתן בתנאי מעבדה	שיטה נסיונית המיושמת לאחרונה. ניתן להשיג את הביציות משאיבה או מרקמת שחלה. לאחר הבשלת הביציות, להפירות ולהקפיא, או להקפיא את הביציות הבשלות
הקפאת רקמת שחלות	ניתוח ללקיחת מקטע משחלה והקפאתו, הפשרה והשתלה חוזרת לנף לאחר טיפול במחלת הסרטן על מנת לאפשר פרייה	ניתוח לפרוסקופי. ניתן להתחיל טיפולים מיד לאחר הפעולה. ניתן לבצע בילדות ונערות. ניתן לבצע לאחר התחלת טיפול כימותרפי. נסיון, לא לבצע בנשים שיש סכנה של הימצאות סרטן בשחלות
הסגת שחלות	ניתוח להזזת שחלות משדה קרינה על מנת שלא תיפגענה	ניתוח לפרוסקופי. ניתן להתחיל טיפולים מיד לאחר הפעולה. בחלק מהנשים השחלות אינן מתפקדות לאחר הניתוח. השגת פוריות על ידי החזרת השחלות לאגן או במחזורי הפריה חוץ גופית
תרומת ביציות	נשים ששחלותיהן אינן פעילות לאחר טיפולים יכולות לקבל מאישה תורמת ביציות שנקלחו במחזור הפריה חוץ גופית. הביציות יופרו עם זרע בן הזוג והעוברים יוחזרו לרחם המקבלת	נשים שלא שימרו פרייה, השחלות נכגעו אך הרחם לא. האישה נושאת את ההריון ויולדת את בנה, הזרע מן הזוג, ההרכב הגנטי הוא של תורמת הביצית. יש צורך בהסכם חתום.
פונדקאות	ביציות יישאבו מנשים ששחלותיהן לא נכגעו אך הרחם הוצא או נכגע מקרינה. הביציות יופרו במחזור הפריה חוץ גופית עם זרע בן הזוג והעוברים יוחזרו לרחם הפונדקאית על מנת שתישא את ההריון	אישה שאינה יכולה לשאת הריון לאחר טיפולים בסרטן. שאיבת ביציות והפריה חוץ גופית עם זרע בן הזוג, החזרת העוברים לרחם פונדקאית על מנת שתישא את ההריון ותלד. יש צורך בהסכם חתום.

והן בקרב רופאי הפרייו. סיכום השיטות השונות הזמינות כיום לשימור פוריות מוצג בטבלה 3. על מנת לקדם את התחום ולעזור למטופלות, יש צורך בשיתוף פעולה הדוק בין קבוצות רופאים בעלי התמחויות שונות. על כן הוקמו קבוצות עניין וארגונים העוסקים בתחום שימור הפוריות.

השנה הוקם ארגון בינלאומי ששם לו למטרה לקדם את התחום, וכן הוקם אתר אינטרנט המכיל את האינפורמציה העדכנית ביותר שנכתבה על ידי מומחים בתחום זה:

ISFP (International Society fertility Preservation)
www.isfp-fertility.org
אתר פורום לשימור פוריות של האגודה למלחמה בסרטן: www.cancer.org.il/forums

במידה שקיים כשל שחלתי מוקדם (היעלמות הווסת בנוכחות גונדורופינים גבוהים), ניתן להציע לאישה הפריה באמצעות תרומת ביצית. בהליך זה נלקחת ביצית מאישה תורמת, מבוצעת הפריה חוץ גופית בזרע בן הזוג והעוברים מוחזרים לרחם האישה המקבלת. במידה שקיים חשש לפגיעה ברידית הרחם (בעיקר עקב הקרנה ישירה לאגן), ניתן לבצע באישה הפריה חוץ גופית ולהחזיר את העוברים לאחר הפריה לרחם של פונדקאית. לסיכום, השפעת תהליך אונקולוגי על פוטנציאל הפרייו העתידי של המטופלת הוא מולטיפקטוריאלי ותלוי בעיקר בגיל האישה בעת הטיפול, סוג הטיפול, פרוטוקול הטיפול ומשכו. יש חשיבות רבה לערב את האישה ומשפחתה בדיון מפורט לגבי סיכונים ואפשרויות לשימור פוריותה ורצויה מאוד לפני תחילת הטיפול האונקולוגי.

בשנים האחרונות עלתה המודעות בעולם לתחום שימור הפוריות הן בקרב הרופאים ההמטולוגים והאונקולוגים המטפלים בחולים

חסרונות השיטה: 1. יעילות הטיפול לא הוכחה עדיין. 2. גלי חום, לאחר מספר שבועות תחושת יובש בנרתיק, הפרעות בשינה ושינויים במצבי רוח. 3. מתן ממושך מעל שישה חודשים משפיע לרעה על מסת העצם המאפיין מצב היפואסטרונגי ממושך. לאחר סיום הטיפולים במחלת הסרטן, יש חשיבות רבה למעקב ספציפי אחרי התפקוד השחלתי. ידוע כי גם הישנות מחזורי הווסת אינה בהכרח מבטיחה יכולת פרייו רגילה. מעקב זה יכול בדיקות דם לפרופיל הורמונלי ומעקב סונוגרפי להרמיית נפח השחלות, פעילות הורמונלית ותגובת רירית הרחם. שיטות להערכת רורבה שחלתית מופיעות בטבלה 2.

במידה שקיים רצון להרות לאחר סיום הטיפול האונקולוגי, יש צורך בהערכת פוטנציאל הפרייו והערכת מצב בריאותה הכללית של האישה עקב חשיפה לחומרים כימותרפיים היכולים להשפיע על פעילות הלב, הכליות ומערכות גוף אחרות.¹⁰

רשימת מקורות

1. D Meirou, I Hardan, J Dor, E Friedman, S Elizur, H Ra'anani, et. al. Searching for evidence of disease and malignant cell contamination in ovarian tissue stored from hematologic cancer patients. Hum. Reprod. May;23(5):1007-13.
2. Sklar C, Mertens AC, Mitby P et al. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. J Natl Cancer Inst. 2006;98:890-6.
3. Familiari, G, Caggiati A, Nottola SA, Ermini M, Rita Di Benedetto M, Motta PM. Ultrastructure of human ovarian primordial follicles after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. Hum Reprod 1993;8:2080-2087.
4. Himmelstein-Braw R, Peters H, Faber M. Morphological study of the ovaries of leukaemic children. Br J Cancer 1978;38:82-7.
5. D Meirou, H Lewis, D Nugent, M Epstein. Subclinical depletion of primordial follicular reserve in mice treated with cyclophosphamide: clinical importance and proposed accurate investigative tool. Hum. Reprod.14:pp.1903-1907,1999.
6. Marcello MF, Nuciforo G, Romeo R, Dino GD, Russo I, Russo A. et al. Structural and ultrastructural study of the ovary in childhood leukemia after successful treatment. Cancer 1990;66:2099-2104
7. Perez GI, Knudson CM, Leykin L, Korsmeyer SJ and Tilly JL (1997) Apoptosis-associated signalling pathways are required for chemotherapy-mediated female germ cell destruction. Nat Med 3,1228-1232.
8. D Meirou, J Dor, B Kaufman, A Shrim, Y Rabinovici, E.Schiff, H. Raanani, J. Levron, E Fridman. Cortical fibrosis and blood-vessels damage in human ovaries exposed to chemotherapy. Potential mechanisms of ovarian injury. Hum. Reprod.22:pp.1626-33,2007.
9. Lobo RA. Potential options for preservation of fertility in women. N Engl J Med 2005;353:64-73
10. D Meirou, E Schiff. Impact of maternal exposure to chemotherapy on embryos and offspring. J. National Cancer Institute Monograph.(34):21-5,2005.
11. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, Beck LN, Brennan LV and Oktay K (2006) American Society of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in Cancer Patients. J Clin Oncol 24,2917-2931.
12. D Meirou, J Dor. Epidemiology and infertility in cancer patients. In: Preservation of Fertility Editors: Togas Tulandi & Roger Gosden. Taylor and Francis Publishing,pp.21-38,2004.
13. H. Wallace D. Meirou. Gonadal function in Children and Young People treated for Cancer. and. International International Society fertility Preservation (ISFP) web site. http://www.isfp-fertility.org. 2008
14. Wallace WHB, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. Hum Reprod 2003; 18: 117-121.
15. Wallace WHB, Shalet SM, Crowne EC, et al. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: natural history and prognosis. Clin Oncol 1989; 1: 75-79.
16. Critchley HO, Wallace WHB, Shalet SM, Mamtara H, Higginson J, Anderson DC. Abdominal irradiation in childhood; the potential for pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1992; 99: 392-394.
17. Bath LE, Critchley HO, Chambers SE, Anderson RA, Kelnar CJ, Wallace WHB. Ovarian and uterine characteristics after total body irradiation in childhood and adolescence: response to sex steroid replacement. Br J Obstet Gynaecol 1999; 106: 1265-1272.
18. Larsen EC, Schmiegelow K, Rechnitzer C, Loft A, Muller J, Andersen AN. Radiotherapy at a young age reduces uterine volume of childhood cancer survivors. Acta Obstet Gynecol Scand. 2004;83:96-102.
19. J Arnon, D Meirou, H Lewis-Roness, A Ornoy. Genetic and Teratogenic Effects of Cancer Treatments on Gametes and Embryos. Hum. Reprod. Update.7(4):pp.394-403,2001
20. Donnez J, Martinez-Madrid B, Jadoul P, Van Langendonck A, Demyelle D, Dolmans MM. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review. Hum Reprod Update. 2006;12:519-35.
21. Roberts JE, Oktay K. Fertility preservation: a comprehensive approach to the young woman with cancer. J Natl Cancer Inst Monogr. 2005;34:57-9.
22. O Kutluk, D Meirou. Planning for fertility preservation before cancer treatment. Sexuality, Reproduction and Menopause (SRM).5:pp.17-22,2007.
23. Elizur SE, Chian RC, Pineau CA, Son WY, Holzer HE, et al. Fertility preservation treatment for young women with autoimmune diseases facing treatment with gonadotoxic agents. Rheumatology (Oxford). 2008 Jul 26. [Epub ahead of print]
24. Donnez J, Dolmans MM, Demyelle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. Lancet 2004; 364: 1405-10.
25. Meirou D, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, Fridman E, Zalel Y, et al. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. N Engl J Med. 2005;353:318-21.
26. Demeestere I, Simon P, Emiliani S, Delbaere A, Englert Y. Fertility preservation: successful transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a young patient previously treated for Hodgkin's disease. Oncologist. 2007 Dec;12(12):1437-42.
27. Andersen CY, Rosendahl M, Byskov AG, Loft A, Ottesen C, Dueholm M, et al. Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/thawed ovarian tissue. Hum Reprod. 2008 Jul 3.
28. Silber SJ, Lenahan KM, Levine DJ, Pineda JA, Gorman KS, Friez MJ, Crawford EC, Gosden RG. Ovarian transplantation between monozygotic twins discordant for premature ovarian failure. N Engl J Med. 2005 Jul 7;353(1):58-63.
29. D Meirou, I Hardan, J Dor, E Friedman, S Elizur, H Ra'anani, et al. Searching for evidence of disease and malignant cell contamination in ovarian tissue stored from hematologic cancer patients. Hum. Reprod. May;23(5):1007-13. Epub,Mar 27,pp.1-7,2008.
30. Blumenfeld Z, Avivi I, Eckman A, Epelbaum R, Rowe JM, Dann EJ. Gonadotropin-releasing hormone agonist decreases chemotherapy-induced gonadotoxicity and premature ovarian failure in young female patients with Hodgkin lymphoma. Fertil Steril. 2008. ;89:166-73.
31. D Meirou, J Rabinovici, D Katz, R Or, D Ben-Yehuda. Prevention of severe menorrhagia in oncology patients with treatment-induced thrombocytopenia by luteinizing hormone-releasing hormone agonist and depo-medroxyprogesterone acetate. Cancer. 107:pp.1634-41,2006.