

medicine

האתיולוגיה של הממאירויות ההמטולוגיות

חידושים בטיפול בליקמיה
מילואידית כרונית

התסמונת המיאולודיספלסטית > השתלות מדם חבל הטבור - תמונת מצב בהווה ובעתיד > הנחיות לטיפול המונע ב-CINV

הכנס השנתי של האגודה למלחמה בסרטן

17 באוקטובר 2007, מלון דן-פנורמה, תל אביב

פרטים בעמ' 26-27

דבר העורך

קוראים יקרים,

מגזין מדיסין המטולוגיה, המתווסף לסדרת מגזיני מדיסין בתחומי הרפואה השונים, עוסק במגוון נושאים המעסיקים את קהיליית הרופאים ההמטולוגים והאונקולוגים וחפאים מתחומים משיקים, בעבודתם. בהתאם לכך, נבחרו נושאי הגליון הראשון, כך שיספקו מבט כללי נרחב על תחום זה. במגזין זה תוכלו, איפוא, לקרוא על האתיולוגיה של הממאיריות ההמטולוגיות, על חידושים בטיפול בליקמיה מילואידית כרונית, על תסמונות מיאלודיספלסטיקות ועל התרופות מאריכות החיים למיאלומה נפוצה. הקשר בין מהלך התפתחות הליקמיות בתסמונות דאון, מתואר בכתבה בנושא תפקידה של טריזומיה של כרומוזום 21 בהתפתחות ליקמיה. היבטים נוספים הקשורים במחלות ממאירות של הדם, מתוארים בכתבה על זיהומים פטרייתיים בחולים הסובלים מממאיריות המטולוגיות ובכתבה העוסקת בטיפול נגד תופעות לוואי בחולים. הצצה אל מאחורי הקלעים, מספקת הכתבה על ממאיריות הדם במודלים ניסויים בעכברים.

נושאים נוספים, עליהם תוכלו לקרוא בגליון זה: הקשר שבין יתר לחץ דם הריוני, רעלת הריון וקרישיות יתר, מחלת המוגלובינווריה התקפית לילית ומחלות צבירת ברזל. וכן – סקירה על השתלות מדם חבל הטבור בהווה ועל הפוטנציאל הטמון בכך בעתיד. על מנת לשמור על נוסח אחיד, צוינה המחלה לוקמיה/ליקמיה בנוסח הנכון על פי האקדמיה ללשון העברית "ליקמיה".

אנו מקווים שתראו במגזין זה ערוץ מידע מועיל ומעשיר לעבודתכם.

נשמח לקבל את הערותיכם והארותיכם לכתובת: rinat@themedical.co.il

שלכם,

פרופ' ארנון נגלר,

מנהל המערך ההמטולוגי, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר

מו"ל: פורום מדיה

עורכת: רינת אלון

עורך מדעי: פרופ' ארנון נגלר

עיצוב גרפי: רונן סאס, מאיה בן דוד

משתתפים: פרופ' גיל לוגסי, ד"ר יוסף ברשאי, ד"ר מיה קורן-מיכוביץ, ד"ר אופירה סלומון, ד"ר נתי קלר, ד"ר דרורית מרקל, פרופ' ארנון נגלר, פרופ' חיים הרשקו, ד"ר יזהר הרדן, רותית עובדיה, גיל סמוחה, ד"ר שי יזרעאלי, ד"ר שושנה מורצקי, ד"ר אורלי זליג

מנהלת הפקה: מגי ליצ'י

מנהלת שיווק ומכירות: דנית אור

דפוס: רבגון

פורום מדיה בע"מ

רחוב הברזל 34 תל אביב

טל. 03-6493666 פקס. 03-6493667

כתובת למשלוח דואר:

ת.ד. 53378 תל אביב 61534

אין המערכת מתחייבת להחזיר כתבי יד

כל הזכויות שמורות לפורום מדיה בע"מ

אין להעתיק, לשכפל, לצלם, לתרגם ולאחסן במאגר מידע או להפיץ מגזין זה או קטעים ממנו בשום צורה ובשום אמצעי, אלקטרוני, אופטי או מכני ללא אישור בכתב מהמוציא לאור. כל המידע, הנתונים והדעות הכלולים במגזין הנם לאינפורמציה בלבד ואין לראות בהם המלצה או יעוץ 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 במגזין הנו באחריות המפרסמים בלבד ואין המערכת אחראית על תוכן המודעות ועיצובן.

אם ברצונך להסיר את שמך ממאגר ההפצה אנא שלח את פרטיך, כולל כעסבת,

לפקס: 03-6493667

ט.ל.ח

6	האתילוגיה של הממאירויות ההמטולוגיות פרופ' גיל לוגסי, ד"ר יוסף ברשאי גורמי הסיכון העיקריים בהתפתחות לימפומות וליקמיות
10	חידושים בטיפול בליקמיה מילואידית כרונית ד"ר מיה קורן-מיכוביץ הטיפול החדשני המיושם בחולי CML, מאפשר חיים עם מחלה כרונית, באיכות טובה
14	יתר לחץ דם הריוני, רעלת הריון וקרישיות יתר ד"ר אופירה סלומון הקשר בין רעלת הריון וקרישיות יתר: סקירת ספרות
16	זיהומים פטרייתיים כתוצאה מטיפולים בממאירויות ההמטולוגיות ד"ר נתי קלר אבחון וטיפול בזיהומים פטרייתיים השכיחים בקרב חולים הסובלים מממאירויות ההמטולוגיות
20	התסמונת המיאולודיספלסטית ד"ר דרורית מרקל סקירת המחלה, מהלכה, והטיפולים האפשריים בה
28	השתלות מדם חבל הטבור פרופ' ארנון נגלר תמונת מצב בהווה ומבט לעתיד
33	מחלות צבירת ברזל פרופ' חיים הרשקו התהליכים הגורמים לצבירה מוגברת של ברזל בגוף, ואפשרויות הטיפול
38	בחילות והקאות בחולים המטואונקולוגים רונית עובדיה הנחיות לטיפול המונע ב-CINV
43	תפקידה של טריזומיה של כרומוזום 21 בהתפתחות ליקמיה גיל סמוחה, ד"ר שי יזרעאלי מהלך התפתחות הליקמיות בתסמונת דאון
46	אימונותרפיה של ממאירויות הדם במודלים ניסויים בעכבר ד"ר שושנה מורצקי שימוש במודלים ניסויים בחיות, מסייע בפיתוח טיפולים חדשים במחלות ממאירות
49	מיאלומה נפוצה: עשור של תמורה ד"ר יזהר הרדן כלים חדשים במלחמה במיאלומה נפוצה
52	PNH - המחלה המסתורית ד"ר אורלי זליג התקדמות בהבנת מנגנון מחלת ה-PNH תרמה לאבחון המחלה ולטיפול בה



28



20



14

גורמי סיכון עיקריים בהתפתחות לימפומות וליקמיות

פרופ' גיל לוגסי, ד"ר יוסף ברשאי

”ה, למה אני?”
כל רופא המטולוג צריך להתמודד
יום יום עם השאלה הכואבת מצדם

של החולים ובני משפחותיהם, המבקשים להבין את
סיבת התפתחותה של מחלה ממארת של המערכת
ההמטופייתית ”דווקא“ אצלם.

מאחר וליקמיות ולימפומות מהוות כ-8% מכלל
מקרי הסרטן בישראל וקיימת מגמה של עליה
בשכיחות התחלואה ההמטואוקולוגית, שאלה זו
הינה רלוונטית עכשיו יותר מתמיד.

בסקירה זו, נציין את הסיבות וגורמי הסיכון
העיקריים בהתפתחות לימפומות (נון-הודג'קין
והודג'קין) וליקמיות.

לימפומות מסוג נון-הודג'קין

בשנת 2007, צפויים להתגלות 300,000 מקרים
חדשים של לימפומות מסוג נון-הודג'קין בעולם, עם
כ-170,000 מקרי מוות.

גורמים גנטיים

מחקרים ציטוגנטיים הוכיחו שקיימות הפרעות
כרומוזומליות ברוב מקרי הלימפומות. חלק
מהטרנסלוקציות הכרומוזומליות הרציפרוקליות
מיוחסות לסוגים היסטולוגיים ואימונולוגיים
ספציפיים של לימפומות:

t(14;18), המערב את הפרוטאונקוגן BCL2 בכ-90%
מהלימפומות הביוקולריות ובכ-25% מהלימפומות
מסוג diffuse large cell.

t(3;14), המערב את הפרוטאונקוגן BCL6, בכ-
10% מהלימפומות הביוקולריות ו-40%-30%
מהלימפומות מסוג diffuse large cell.

t(8;14), המערב c-MYC ב-100% מהלימפומות ע"ש
בורקיט.

תוארו מספר מנגנונים, היכולים לגרום לפולימורפיזם
הגנטי על רקע Single Nucleotide Polymorphism
(SNP):

– SNPs בגנים המעורבים בשברים ובתיקונים של
DNA double-strand, משניים לטיפולים כימותרפיים
מסוג alkylating, מווריסים, קרינה מייננת ומסטרס
אוקסידטיבי.

– פולימורפיזם גנטי במנגנוני המטילציה: היפו או
היפרמטילציה של פרוטאונקוגנים או של גנים

מדכאי גידולים, חוסר בחומצה פולית, או הפרעות
גנטיות במטבוליזם הפולט אמורות להשפיע על
מטילציה של ה-DNA, על סינתזה של ה-DNA ועל
מנגנוני התיקון.

– SNPs בגנים של ציטוקינים פאן-דלקתיים:
TNF, IL10.

הגנוטיפ TNF-308AA אכן מעלה סיכון התפתחות
לימפומות ב-25% עד 65%.

מספר רב של פולימורפיזם נוספים תוארו כגורמי
סיכון להתפתחות לימפומות¹.

כשל חיסוני

מצבים תורשתיים וגורמים של כשל חיסוני מהווים
את הסיבה העיקרית של לימפומות, מבין הסיבות
הידועות. מספר הלימפומות שניתן לייחס באופן
ישיר למצבים של כשל חיסוני, נמוך מאוד עדיין.

חולים, המטופלים בתרופות המדכאות את המערכת
החיסונית לאחר השתלת מח עצם או עבר אחר,
נמצאים בסיכון גבוה מאוד (X 30-50) לפתח
לימפומה. הגירוי האנטיגני הכרוני של השתל מהווה

גם הוא גורם סיכון.

הסיכון להתפתחות לימפומות בקרב נשאי
ה-HIV הינו פי 100 יותר מאשר באוכלוסייה הכללית.
אולם, ההשפעה של AIDS על המספר הכללי של
חולי לימפומה הינה זניחה, מחוץ לאזורים מיוחדים
(סן פרנסיסקו של שנות ה-80). מדובר בלימפומות
מסוג לימפוציטים B, בעלי דרגת ממאירות גבוהה
(Diffuse Large Cell, Burkitt) ונטייה למעורבות חוץ
לימפטית, כולל מערכת העצבים.

סיכון מעט גבוה להתפתחות לימפומה נמצא
במספר מחלות של המערכת החיסונית:

Celiac disease, Rheumatoid arthritis, Sjogren's
syndrome, Lupus,

מחלות זיהומיות

Human T-cell lymphotropic virus (HTLV) typeland II
מחלה אנדמית הקיימת בעיקר בדרום יפן ובאיי
הקריביים. ההידבקות ב-HTLV בילדות מהווה
סיכון של כ-5% לפתח Adult T-cell leukemia/
lymphoma.

Epstein-Barr virus

הקשר בין זיהום ב-EBV לבין התפתחות לימפומה

מבוסס היטב בלימפומה ע"ש בורקיט. בכל מקרי
לימפומות בורקיט אנדמיות (אפריקה, גינאה
החדשה) נמצא EBV viral genomic DNA, הנמצא רק
בכ-20% מהמקרים בארה"ב ובמדינות
מפותחות.

Helicobacter pylori

בעבודה אפידמיולוגית על כ-230,000 משתתפים²,
נמצא כי זיהום ב-Helicobacter pylori מהווה
סיכון להתפתחות לימפומה של הקיבה מסוג
mucosa - associated lymphoid tissue (MALT)
לא נמצא כל קשר בין זיהום ב-HP לבין לימפומות
אחרות.



האתיולוגיה של המסאירויות ההסכולוגיות

הצטננות משפחתית

לאור הרקע הגנטי של המחלות הלימפופרוליפרטיביות, בדקו מספר עבודות אפידמיולוגיות את הסיכון לפתח לימפומה בקרב קרובי משפחה של חולי לימפומה.

בסקירת ה-Swedish Family-Cancer data base נבדקו כ-4,500 קרובי משפחה של חולי לימפומה ונמצא סיכון גבוה להתפתחות לימפומה, ליקמיה לימפואידית כרונית ומיאלומה, בהשוואה עם קבוצת הביקורת³. חוקרים אמריקאים ואירופאים הגיעו לאותן המסקנות בבדיקה של 20,000 מקרים של חולי לימפומה וקונטרולים של ה-International Lymphoma Epidemiology⁴.

סוג של לימפומה MALT, המאופיינת בביטוי שרשרת מונוטיפית כבדה מסוג אימונוגלובלין אלפא, ללא ביטוי של שרשרת קלה. התגובה לטיפול אנטיביוטי בשלבים המוקדמים של הלימפומה, גם מחזקת את הקשר האפשרי בין קמפילובקטר לבין מחלת השרשרת אלפא.

Hepatitis C virus

הקשר הנסיבתי בין התפתחות לימפומות לבין זיהום ב-HCV תואר במספר מקרים, כאשר השפעת הטיפול ב-HCV על לימפומה ספלנית מסוג villous lymphocyte מחזק את העובדה שהדבקות בגוף ה-HCV יכולה לגרום ללימפומה מסוג זה.

Clamyדיה psittaci

עדות לזיהום על ידי קלמדיה נמצאה בכרבע מכלל חולים עם לימפומה מסוג MALT של אזור ארובות העיניים, לימפומה שכיחה יותר באסיה. מתן טיפול אנטיביוטי כנגד הקלמדיה גורם לתגובה עם נסיגה חלקית או מלאה של הלימפומה במחצית המקרים בלבד.

Campylobacter jejuni

קמפילובקטר הינו גורם זיהומי מוכר במחלות אימוניות: Guillain-Barre, ארטריטיס, ונמצא נוכח בביופסיות מעי של מספר חולים, הסובלים ממחלת שרשרת אלפא (immunoproliferative small intestinal disease).

חומרי הדברה חקלאים

קשר נסיבתי בין חומרי הדברה חקלאים לבין התפתחות לימפומות נמצא רק בחלק מן המחקרים האפידמיולוגיים הרבים אשר התנהלו בנושא זה בשנים האחרונות⁵⁻⁷. לא נמצאה עדיפות של סוג היסטולוגי אחד על האחרים, לפי החשיפה לחומרים השונים. בעזרת בדיקת FISH, נמצא כי לחקלאים אשר השתמשו בחומרי הדברה סיכון גבוה יותר לפתח positive NHL t(14;18) מאשר לחקלאים אשר נמנעו משימוש זה⁷.

גורמי סיכון אחרים

במחקר אפידמיולוגי אשר בוצע לאחרונה בדרום הארץ, נמצאה שכיחות גבוהה של לימפומות בקרב האוכלוסייה המתגוררת בקרבת שפכים תעשייתיים טוקסיים⁸.

לא נמצא קשר יציב וקבוע בין שתית אלכוהול, עישון סיגריות או מזון מיוחד לבין סיכון לפתח לימפומה.

לימפומה מסוג הודג'קין

ביגוד לעליה המתמדת במספר החולים הסובלים מלימפומות מסוג נון-הודג'קין מאז שנות ה-40 של המאה הקודמת, מספר מקרי ההודג'קין היו יציב, עם שכיחות גבוהה במיוחד בקבוצות הגילאים 15-25 ומעל גיל 65. יש לציין, שהשכיחות הגבוהה של מקרי ההודג'קין בקרב הצעירים, הקיימת בארה"ב ובאירופה, לא נצפתה באסיה ובארצות המתפתחות, שם מאובחנים רוב החולים בגיל מבוגר.

שכיחות גבוהה של מקרי הודג'קין בקרב האוכלוסייה בעלת חינוך ואמצעים כלכליים מעל הממוצע דווחה כבר בשנות ה-1970 בארה"ב ובארץ⁹. בנוסף, נמצא קשר הפוך בין שכיחות מחלת ההודג'קין לבין גודל המשפחה, הליכה מוקדמת לגן הילדים וצפיפות האוכלוסין¹⁰ – כל הפקטורים המחשידים על קשר בין מחלת הודג'קין (בעיקר אצל צעירים) לבין חשיפה מוקדמת למחלה זיהומית.

ההשערה על הרקע הזיהומי של מחלת ההודג'קין התחזקה לאחר שנתגלה קשר בין אבחון של מונוקלאוזיס זיהומי בעבר לבין הסיכון להתפתחות המחלה. בכשליש מחולי הודג'קין המאובחנים בארה"ב ובקרב ל-100% מחולי הודג'קין המתגוררים באפריקה, אסיה ודרום אמריקה, נמצאו טיטרים גבוהים של EBV. באותם המקרים של מחלת הודג'קין הקשורה לזיהום בנגיף ה-EBV, נמצא זיהום קלונלי של EBV בתוך הגידול ומוצרי גנים של EBV נמצאו בתאי ריד-סטנברג.

הנתונים האפידמיולוגיים והביולוגיים מעידים על קשר נסיבתי בין נוכחות זיהום ב-EBV לבין הסיכון להתפתחות מחלת ההודג'קין בגיל המבוגר, הקיים בכ-30% מכלל חולי ההודג'קין. יתכן שבמקרי ההודג'קין הקשורים ל-EBV, הנגיף עובר שיכפול במעברים לימפויידים שונים, עד מעברו ל-תאי memory B.

ליקמיה לימפואידית כרונית (CLL)

גורם הסיכון היחיד להתפתחות CLL היו גנטי: לקרובי משפחה מדרגה ראשונה של חולי CLL, סיכון גבוה לפתח בעצמם את המחלה¹¹. לא ידוע על גורם סביבתי, זיהומי, כימי, או אחר היכול להסביר את ריבוי המקרים המשפחתיים. במספר מחקרים קליניים, נמצאו הפרעות במערכת המשלים אצל חולי CLL ובקרב בני משפחותיהם, אולם לא ברור מה תפקידן של ההפרעות במערכת המשלים באטיולוגיה של CLL¹².

ליקמיות חריפות

מספר רב של גורמים גנטיים וסביבתיים מוכרים כגורמי סיכון להתפתחות ליקמיות חדות.

מחלות גנטיות של המערכת ההמטופויטית

במחלות אלה, כגון תסמונת Down, אנמיה ע"ש Fanconi ואחרים, הסיכון להתפתחות ליקמיה מיאלוידית חריפה גבוה מאוד, כחלק ממהלך טבעי של המחלות עצמן, ללא קשר עם הטיפול בהן.

כמו כן, ברוב המחלות המיאלופרוליפרטיביות הקלונליות (ליקמיה מיאלוידית כרונית, מיאלופיברוזיס, PNH) ובתסמונות מיאלודיספלסיות, התפתחות ליקמיה חריפה מיאלוידית הינה שלב סופנית שכיח, עם או ללא טיפול כימותרפי.

ליקמיות מיאלוידיות משניות למחלות המטופויטיות מהוות כ-15% מכלל הליקמיות המיאלוידיות ושכיחותן נמצאת בעליה. התגובה לטיפול בליקמיות המשניות גרועה מאשר לליקמיה de novo, עם אחוזי תגובה נמוכים והפוגות קצרות.

חשיפה לטיפולם כימותרפיים נוגדי topoisomerase II (topoisomerase poison)

חשיפה לטיפולים כגון דוקסורוביצין, דוקסרוביצין, אפירוביצין, מיטוקסנטרון, אטופוזיד, הופכת את ה-topoisomerase לאגמים המזיק ל-DNA, וגורמת לליקמיה מיאלוידית זמן קצר לאחר הטיפול. ברוב הליקמיות המשניות לחשיפה ל-topoisomerase poison, נמצא MLL gene rearrangement על הכרומוזום¹¹.

גם תרופות כימותרפיות מסוג alkylating (כלורמבוציל, פרוקרביזין), ימלות לגרום לליקמיות מיאלוידיות, לאחר תקופה סמויה אחכה יותר, כ-6 שנים לאחר החשיפה. במקרים אלה, לא נמצאה הפרעה בגן ה-MLL.

הטיפול המשולב כימו-רדיותרפי, בשימוש רחב בלימפומות, בעיקר במחלת הודג'קין, הינו גורם להתפתחות מאוחרת של ליקמיות, בקרב המטופלים.

קרינה

קרינה מייננת: בנוסף לריבוי מקרי ליקמיה באוכלוסית החולים אשר טופלו ברדיותרפיה, נמצא קשר סיבתי

ברור בקרב הנחשפים לקרינה של הפצצות האטומיות בהירושימה ובנגסקי, אשר פיתחו ליקמיות מיאלוידיות חדות וכוניות.

רדון: בגלל שגז הרדון נמצא בריכוזים בסביבה המאוכלסת, אחריות כגורם לליקמיות, בעיקר אצל ילדים, נבדקה במחקרים אפידמיולוגיים רבים. למרות מסקנות סותרות ממחקר למחקר, עקב הקשיים במדידת ריכוזי הגז, נראה שלגז הרדון אין השפעה ליקמוידית¹³.

קרינה לא מייננת: קרינה אלקטרומגנטית: הקשר הסיבתי של קרינה אלקטרומגנטית והתפתחות ליקמיה אינו חד משמעי וכנראה חלש מאוד, אם בכלל. לא נמצא קשר בין קרינה אולטרה-סגולה לבין סיכון להתפתחות ליקמיה.

עישון

בקבוצה של כ-64,000 מעשנים, אשר הושושו עם קבוצה של כ-57,000 לא מעשנים ועם 21,000 מעשנים לשעבר, נמצא שעישון סיגריות מלווה בסיכון להתפתחות ליקמיה חדה מיאלוידית אצל גברים בלבד (relative risk: 2.8). לא נמצא סיכון גבוה להתפתחות ליקמיה מיאלוידית כרונית, מיאלומה או ליקמיה לימפואידית כרונית אצל המעשנים¹⁴. תוצאות דומות פורסמו לאחרונה בשוודיה, בעבודה אפידמיולוגית פרוספקטיבית על 330,000 עובדי בניין¹⁵. עבודה מעניינת אחרת (case control study), אשר בוצעה בלוס-אנג'לס, מצאה קשר בין עישון סיגריות לבין סיכון להתפתחות ליקמיה מיאלוידית חדה מסוג FAB subtype M2 בלבד, בעיקר אצל המעשנים המבוגרים (מעל גיל 60). נמצא קשר משמעותי בין הסיכון הליקמי מחד, לבין מספר שנות עישון, מספר הסיגריות בכל יום והשימוש בפיילטר מאידך. לפי החוקרים, 42% מכלל מקרי ליקמיה מיאלוידית חדה מתת הסוג M2, הינם משניים לעישון סיגריות¹⁶.

בזון

חשיפה תעסוקתית לבזון, בעיקר בקרב עובדי תעשיית הנפט, הינה גורם מוכר להתפתחות ליקמיה מיאלוידית חדה, גם ברמות הנמוכות, בחשיפה ממושכת. לכן, רמות הבזון ה"מוותרות" בתעשיית הנפט נקבעות עם טווח בטחון אך שונות לפי מדינות: הרמה המקסימלית המותרת הינה 1,0 ppm בארה"ב ו-1,8 ppm בסין^{17,18}.

פרופ' גיל לוגסי, ד"ר יוסף ברשאי, המחלקה ההמטולוגית ע"ש פרופ' יוסף מיכאלי, המרכז הרפואי ע"ש ברזילי, אשקלון

הרשימה הביבליוגרפית שמורה במערכת

חידושים בטיפול בליקמיה מילואידית כחנית (CMML)



הטיפול החדשני המיושם בשנים האחרונות בחולי CMML, מאפשר להם, במקום צפי של מספר שנים, חיים עם מחלה כרונית, ובאיכות חיים טובה

זמן המעקב	כשולן טיפולי	תגובה תת אופטימלית	אזהרות
אבחנה	אין משמעות	אין משמעות	סיכון גבוה לסי Δ Score קליני ^{***} , נכחות 9 Del, הפרעות כרומוזומליות Ph+ נספכות בתאי
3 חודשים	היעדר כל תגובה המטולוגית / התקדמות	היעדר תגובה המטולוגית מלאה	אין משמעות
6 חודשים	היעדר תגובה המטולוגית מלאה. היעדר תגובה ציטוגנטית כלשהיא (Ph > 95%)	היעדר תגובה ציטוגנטית חלקית (Ph > 35%)	אין משמעות
12 חודשים	היעדר תגובה ציטוגנטית חלקית (Ph > 35%)	היעדר תגובה ציטוגנטית מלאה	היעדר תגובה מולקולרית משמעותית*
18 חודשים	היעדר תגובה ציטוגנטית מלאה	היעדר תגובה מולקולרית משמעותית*	אין משמעות
בכל נקודת זמן	אובדן תגובה המטולוגית מלאה, אובדן תגובה ציטוגנטית מלאה, הופעת מוטציה עם עמידות Imatinib ל- Gleevec	הופעת הפרעות כרומוזומליות נוספות בתאי Ph+, אובדן תגובה מולקולרית מלאה, הופעת מוטציה עם עמידות Imatinib ל- Gleevec	כל עליה ברמת הטרנסקריפט BCR ABL, הפרעות כרומוזומליות נוספות בתאי Ph

טבלה מס' 1: המלצות למעקב בחולה CML בשלב הכרוני המסופל ב- Imatinib במינון 400 מ"ג ליממה

* ירידה של 3 לוגים ברמת הטרנסקריפט BCR ABL.
** Sokal או Hasford.

תוצאות מחקר ה-IRIS שבו השוואו את הטיפול על ידי Imatinib במינון 400 מ"ג ליממה בחולי CML בשלב הכרוני, עם הטיפול שהיה מקובל כטיפול התחבתי היעיל ביותר עד אז על ידי שילוב של Interferon alpha ו- Cytarabine, פורסמו לראשונה ב-NEJM ב-2003 ומעקב 5 שנים של חולים אלו עודכן בפרסום ב-NEJM בסוף 2006.

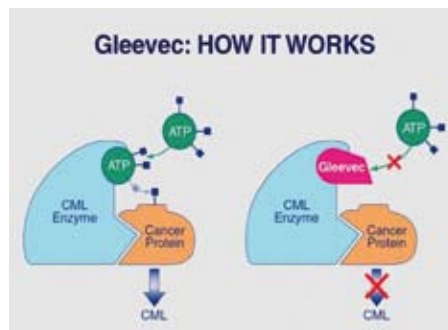
נמצא, כי תגובה המטולוגית מלאה הושגה ב-96% מהחולים לאחר שנה ו-98% מהחולים לאחר 5 שנים. תגובה ציטוגנטית משמעותית (כרומוזום פילדלפיה > 35%) הושגה ב-85% מהחולים לאחר שנה ו-92% לאחר 5 שנים ותגובה ציטוגנטית מלאה (היעלמות כרומוזום פילדלפיה) ב-69% מהחולים לאחר שנה ו-87% מהחולים לאחר 5 שנים. לאחר 5 שנים, 83% מהחולים היו בחיים וללא מחלה ו-93% מהחולים היו ללא התקדמות לשלב מואץ או בלטי.

ממחקר זה עולה גם כי לאיכות התגובה היתה חשיבות עיקרית בתוצאות לטווח ארוך. כך, 97% מהחולים שהשיגו תגובה ציטוגנטית מלאה לאחר שנה של טיפול ב-Imatinib היו בחיים וללא התקדמות מחלתם לאחר 5 שנים של טיפול, לעומת 81% מהחולים שלא השיגו תגובה ציטוגנטית משמעותית לאחר שנה של טיפול. עובדה נוספת שנצפתה במהלך מעקב חמש השנים,

התעתיקים של הגן הכימרי BCR ABL בבדיקות PCR כמותי (RQ PCR) ומדווחות כאחוז תעתיקי BCR ABL ביחס לגן קבוע אחר כמו ABL. התגובה מחושבת כ- log reduction מבדיקות הבסיס.

Imatinib, מעכב Tyrosine kinases הראשון

Imatinib הינו מולקולה קטנה בעלת מבנה ספציפי לאתר הקישור של ATP בחלבון BCR-ABL, המתפקדת כמעכב תחרותי של חלבון זה.



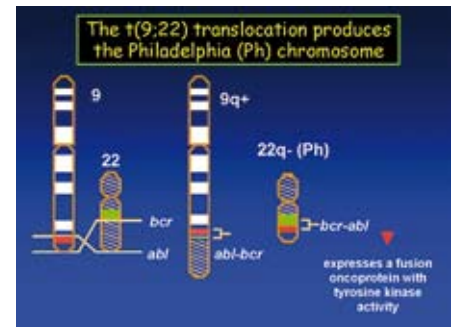
תאי המחלה תלויים מאד בפעילות החלבונית של BCR ABL וכשזו נחסמת, התאים עוברים הרג תאי מתוכנן (אפופטוסיס).

לקמיה מילואידית כרונית (CML) הינה מחלה גידולית של תאי הדם מהשורה המילואידית, המתאפיינת בספירת תאים לבנים גבוהה, נוכחות תאי דם לבנים צעירים בדם ההיקפי ("סטיה מסודרת שמאלה") ובמרבית המקרים הגדלת טחול. בזמן האבחנה, מרבית החולים נמצאים בשלב הכרוני הנמשך 5-6 שנים. בהיעדר טיפול אפקטיבי, מפתחים כל החולים לאחר פרק זמן זה שלב מואץ הנמשך 6-9 חודשים ולאחריו שלב בלטי, או שמחלתם עוברת מיד לשלב בלטי. בשלב זה, תוחלת החיים הינה 3-6 חודשים בלבד.

בשנת 2002 אושר על ידי ה-FDA טיפול על ידי Imatinib (Gleevec) בארץ ובאירופה, Gleevec® בארה"ב) כקו ראשון בחולי CML בשלב הכרוני, ובכך נפתח עידן חדש בטיפול במחלה זו.

הבסיס המולקולרי של CML

בבסיס המחלה עומדת טרנסלוקציה נרכשת בין 2 כרומוזומים, כרומוזום 9 ו-22, המקרבת 2 גנים זה לזה - BCR ו-ABL ליצירת גן כימרי חדש, BCR ABL. כרומוזום 22 הקצר קרוי כרומוזום פילדלפיה (Ph+) וניתן לזהותו בבדיקת קריטיפים מתאי החולים. תוצר הגן הינו חלבון חדש בעל פעילות Tyrosine kinase, כלומר - אנזים המשתמש ב-ATP לצורך זרחון של חלבונים על גבי שייר טירוזין, באופן המסייע להפעלתם. הפעילות הבלתי מבוקרת של חלבון זה נמצאת בבסיס המחלה ומביאה לריבוי של תאים (proliferation), ירידה במוות התאי המתוכנן (apoptosis) וירידה בכושר ההצמדות של התאים (adhesion). כל אלה תורמים להתפתחות המחלה.



מדדים להערכת יעילות הטיפול ב-CML

ניתן להעריך את התגובה לטיפול ב-CML ברמות גרישות שונות, לפי המדדים הבאים:

- תגובה המטולוגית** - השגה של ספירת דם תקינה ללא תאי דם צעירים, היעדר הגדלת טחול וללא סימפטומים הקשורים למחלה.
- תגובה ציטוגנטית** - נמדדת לפי האחוזים של כרומוזום פילדלפיה (Ph+) מכלל התאים שנבדקו בבדיקת קריטיפים ממה העצם.
- תגובה מולקולרית** - נמדדת על ידי מספר

I-II בחולי CML עם תוצאות דומות לאלו של מעכבי tyrosine kinase האחרים מהדור השני.

MK-0457 היא תרופה מיוחדת שפותחה כמעכבת משפחת קינאזות אחרת – Aurora kinase ונמצאה בהמשך כמעכבת גם של BCR ABL. תוצאות מחקר פאזה ראשונה הראו יעילות בחולי CML עם מחלה מתקדמת וכעת מתבצע מחקר פאזה שנייה. המיוחד בתרופה זו, הוא העובדה שזהו מעכב tyrosine kinase הראשון שנמצא כי הוא מעכב חלבון BCR ABL הנושא את המוטציה T315I.

מעכבי tyrosine kinase אחרים שהדגמו יעילות במחקרים פרה-קליניים הם: INNO-406, SGX70393 ו-TG101223. טרם פורסמו מחקרים קליניים בתרופות אלו. תרופות בעלות מנגנון פעולה שונה נמצאות במחקרים פרה קליניים. בין תרופות החוסמות את אתר הקינאז באופן שאינו תחרותי לקישור ATP או כאלו שחוסמות את אתר קישור הסובסטר לחלבון.

תרופות בעלות מנגנוני פעילות אחרים

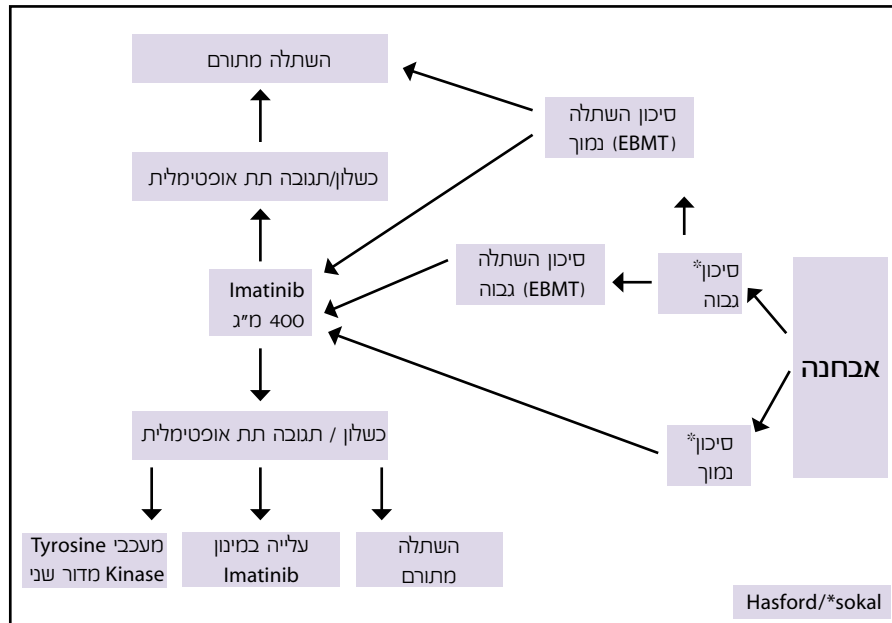
עמידות לטיפול ב-Imatinib עשויה להתפתח גם במנגנונים אחרים פרט ליצירת מוטציות. בינם – אמפליפיקציה של הגן הכימרי BCR ABL ולכן עליה בביטוי, התפתחות הפרעות כרומוזמליות אחרות, הפרעה במנגנוני הכניסה ו/או היציאה של Imatinib מהתא והפעלה של מנגנוני הישרדות אחרים של התא, שאינם תלויים בחלבון BCR ABL. במחקרים פרה קליניים נמצאה יעילות לתרופות עם מנגנוני פעילות אחרים. בהם: Heat shock protein 90, Histone deacetylase (HDAC), Hypomethylating agents, Farnesyl transferase inhibitors, Multikinase inhibitor (HSP90) inhibitors וה- sorafenib-BCR ABL. שאינו מעכב דווקא BCR ABL.

המלצות למעקב וטיפול בחולי CML

ב-2006 פורסמו על ידי פאנל של מומחים המלצות למעקב וטיפול בחולי CML (Baccarani et al, BLOOD 2006;108:1809-1820). ההמלצות מתייחסות לנקודות זמן שונות במעקב אחרי חולה CML המטופל ב-Imatinib ומציינות בכל נקודת זמן כזו מהי התגובה הטובה לטיפול, מתי התגובה הינה תת אופטימלית ומתי מדובר בכישלון הטיפול. המלצות המעקב מסוכמות בטבלה מס' 1. המלצות הטיפול מסוכמות בתרשים מס' 1.

לסיכום: הטיפול החדשני ב-CML בשנים האחרונות שניה באופן משמעותי את מהלך המחלה והפך אותה ממחלה עם תוחלת חיים של שנים בודדות למחלה כרונית עם איכות חיים טובה, תחת טיפול תרופתי. המחקר שיתבצע בשנים הקרובות יעזור לנו בהבנה של המקרים בהם קיימת עמידות לטיפול ב-Imatinib ובמצאות טיפול הולם גם למקרים אלו.

ד"ר מיה קורן-מיסביץ, המכון ההמטולוגי, בית החולים שיבא, תל השומר



תרשים מס' 1: המלצות טיפול בחולה CML חדש בשלב כרוני

היחיד עם פוטנציאל הריפוי. למרות השיפור הרב בתוצאות ההשתלות בשנים האחרונות, הרי שהבעיה העיקרית בפרצדורה זו נשארה שיעורי התמותה והתחלואה המשמעותיים בתלות בשלב המחלה ובסיכון הספציפי לחולה לפי ה-EBMT score. אמנם, יש לדון באופציה זו עם האבחנה בחולים צעירים עם EBMT score נמוך, בייחוד כאשר יש פקטורים פרוגנוסטיים גרועים החוזים התקדמות המחלה אך במרבית המקרים, הטיפול ב-Imatinib היוו טיפול הבחירה הראשון והאופציה של השתלה נשמרת לטיפול בחולים שאינם מגיבים לטיפול ב-Imatinib.

מעכבי Tyrosine kinase חדשים

התרופות מהדור השני של הטיפול ב-CML פועלות במנגנון דומה לזה של Imatinib. כלומר – חוסמות את אתר הקישור ל-ATP בחלבון BCR ABL. Dasatinib (SPRYCEL®), בעבר BMS354825, פותחה בתחילה כתרופה מעכבת ל-SRC kinase אך נמצאה גם מעכבת החלבון BCR ABL. התרופה אושרה על ידי ה-FDA לשימוש בחולי CML שמחלתם הדגימה עמידות לטיפול ב-Imatinib באפריל 2006, לאחר מחקר פאזה שניה שהדגמו יעילות ובטיחות בחולי CML עם מחלה עמידה לטיפול ב-Imatinib. Nilotinib (Tasigna®), בעבר AMN107, הינה תרופה שפותחה על בסיס Imatinib, ובוצע בה שינוי מבני שמגדיל את יעילותה בקישור לחלבון BCR ABL. במחקר פאזה שניה התרופה הדגימה יעילות בטיפול בחולים עם עמידות או אי סבילות לטיפול ב-Imatinib.

Bosutinib (SKI-606), בדומה ל-Dasatinib מעכבת הן את החלבון BCR ABL והן את האגנים SRC. לאחרונה פורסמו תוצאות ראשוניות של מחקר פאזה

היא שהסיכוי להתקדמות המחלה משלב כרוני לשלב אקסלרציה או לשלב בלסטי, קטן במהלך השנים. בעוד שבשנים הראשונות היה כ-2.5% לשנה, בשנה הרביעית והחמישית השיעור היה פחות מאחוז לשנה.

עמידות ל-Imatinib

למרות התוצאות הטובות של הטיפול ב-Imatinib, הרי שאחוז מסוים מן החולים מפתחים עמידות לטיפול ומחלתם עשויה להתקדם. אחד המנגנונים החשובים בעטיים מתפתחות מוטציות נקודתיות באתר הקינאז של החלבון BCR ABL, המפחיתות את יעילות הקישור של Imatinib אל החלבון. עד היום נמצאו מעל ל-50 מוטציות שונות באתר הקינאז של BCR ABL, אך עדיין לא ברור האם כולן אכן קשורות עם עמידות קלינית לטיפול ב-Imatinib. מבין המוטציות השונות, המוטציה T315I נמצאת בחומצת אמינו קריטית לקישור המרחבי של Imatinib ומרבית תרופות הדור החדש של מעכבי Tyrosine kinase ולכן חולים המפתחים מוטציה זו עמידים למרבית תרופות הדור החדש.

האופציות שעומדות בפני החולים שמחלתם עמידה לטיפול ב-Imatinib הן עליה במינון התרופה עד ל-800 מ"ג, השתלת תאי אב מתורם, מעבר לטיפול בתרופות חדשות ממשפחת מעכבי Tyrosine kinase או תרופות ניסיוניות בעלות מנגנון פעילות אחר.

השתלת תאי אב מתורם

עד לעידן הטיפול ב-Imatinib, הטיפול על ידי השתלת תאי אב מתורם היה הטיפול המקובל בכל חולי CML הצעירים וגם כיום זהו למעשה הטיפול

תר לחץ דם הריוני מוגדר כיתר לחץ דם המופיע בטרימסטר השלישי להריון עם ערכים סיסטולים של 140 mmHg ומעלה ו/או ערכים דיאסטולים של 90 mmHg לפחות. יתר לחץ דם הריוני וחלבון בשתן של 300 מ"ג למשך 24 שעות מוגדר כרעלת הריון (Preeclampsia). לעיתים, בעת רעלת הריונית, יש הפרעה בתפקודי כליות ותפקודי כבד ותחומבוציטופניה. רעלת הריון המלווה בפרוסים מוגדרת כ-Eclampsia.

רעלת הריונית

רעלת הריון מופיעה בכ-2%-8% מכלל ההריונות וגורמת לתחלואה של האם והתינוק ולעיתים אף לתמותה. לשליה תפקיד מרכזי בהתרחשות רעלת הריונית וההוכחה לכך היא שתסמיני הרעלת נעלמים לאחר סיום ההריון. בנוסף, נמצא שרמות גבוהות של sFLT1 (soluble fms-like tyrosine kinase) הידוע גם כ-soluble VEGF receptor1 מופרש משליות עם רעלת הריונית וגורם לנטרול VEGF ו-Placental Growth Factor (PIGF). בחולדות, התבטאות יתר של sFLT1 גורמת לרעלת הריונית. לאחרונה נמצא, שגם אנדוגלין (sEng) שהוא soluble TGF-β ממקור שלייתי נמצא בסרום של נשים עם רעלת הריונית. יתכן ו-sEng ו-sFLT1 גורמים לתסמיני הרעלת בגין נטרול ה-VEGF ו-TGF β-1 תוך נטרול NO מתאי אנדותל².

שכיחות רעלת הריונית מופיעה לרוב בהריון ראשון או הריון נוסף מגבר אחר. כמו-כן, הריונות מרובים מגבירים הסיכון לרעלת הריון. רעלת הריונית בהריון קודם, סיפור משפחתי של רעלת הריון, יתר לחץ דם ו/או סוכרת, מגבירים גם הם את הנוטייה לרעלת הריונית.

רעלת הריונית וקרישיות יתר

בעשור האחרון, תרומבופיליה (שם כלל לבדיקות מעבדה הקשורות לנטייה לפקקת ורידית תורשתית או נרכשת) הועלתה כגורם סיכון להופעת רעלת הריונית, בשל המחשבה שקרישיות יתר עלולה לגרום לקרישי דם בשליה וכתוצאה מכך לירידה בזרימת הדם בשליה וליתר לחץ דם אימהי.

נשאלת השאלה עד כמה היפותזה זו נכונה, שהרי טיפול במדללי דם יוכל אז לנרמל רעלת הריונית או, לפחות, למנוע רעלת בנשים עם תרומבופיליה.

נכון להיום, בדיקות הדם הקשורות לקרישיות יתר גנטית הם חסר בחלבוני הטבעיים בדם המשמשים כבלמים לקרישה כ-C₃, antithrombin, protein S. בנוסף, מוטציה בפקטור VG1691A המכונה פקטור V לידן הקיים ב-5% מהאוכלוסייה הישראלית. פירוק פקטור V לידן על ידי protein C משופעל יעיל פחות בהשוואה לפקטור V משופעל ללא המוטציה ומכאן תופעה של Activated Protein C Resistant (APCR). פולימורפיזם נוסף בפרותרומבין (פקטור II)

G20210A גורם לרמות גבוהות של פרותרומבין וקיים ב-6% מהאוכלוסייה הישראלית. לופוס אנטיקואגולנט, אנטיקרידיליפין ונוגדים כנגד β2 glycoprotein הינם קרישיות יתר נרכשת וכן הפרהומוצסטאנמיה.

מצאי מחקרים

בסקירת הספרות לגבי הקשר בין רעלת הריונית וקרישיות יתר, אין אחדות דעים. יתכן וההבדל בתוצאות המחקרים נבע מכך שגשים עם רעלת הריון שנבדקו לקרישיות יתר הגיעו לבית חולים מרכזי (referral hospital) ממרכזים קטנים, כשקבוצת הביקורת הורכבה כולה מנשים שילדו לאחר הריון תקין, בבית החולים המרכזי. מודל זה של מחקר עשוי לעוות את התוצאות בגלל selection bias. כמו-כן, יש עבודות שגייסו למחקר רק נשים עם רעלת הריונית קשה ואחרות עם רעלת ברמות שונות והופעת הרעלת בגיל הריון שונה. גם הבירור האתני חשוב כשמדובר בשכיחות של פקטור V לידן או מוטציה בפרותרומבין. שכיחות פקטור V לידן השתנתה בקבוצות הביקורת (מ-3%-9%). חלק לא מבוטל מהמחקרים נעשו על מדגמים קטנים. בנוסף, יש שוני בשיטות מעבדה (אין free protein S, protein C, במדידת antithrombin, lupus anticoagulant ובנוסף ערכים של חלבונים אלו עלולים להשתנות במהלך ההריון. לכן, רוב הסקירות מתבססות באנליזה לפולימורפיזם בפקטור V לידן, פרותרומבין וכן methylenetetrahydrofolate (tMTHFR, C677T). כשהפולימורפיזם האחרון רק במצב של הומוזיגוטיות וחסר חומצה פולית גורם להפרהומוצסטאנמיה.

לאחרונה, דווח על מחקר פרוספקטיבי³ ממספר מרכזים מקנדה, אשר גייס 5,337 נשים בשבוע 24-26 להריון כשבאותה עת הוקפאו דגימות דם עד תום ההריון לצורך בדיקת פולימורפיזם ל-פקטור V לידן, פרותרומבין G20210A, tMTHFR. כ-113 נשים פתחו רעלת הריונית (4.8%) כשקבוצת הביקורת מנתה 458 נשים ללא רעלת הריונית, אשר ילדו באותה התקופה. נמצא, שב-14% מכלל הנשים עם רעלת נמצאה קרישיות יתר לעומת 21% מקבוצת הביקורת. logistic regression שכללה את כל גורמי הסיכון לרעלת לא מצאה קשר בין קרישיות יתר, אף בהשוואה לרעלת קשה ומקדמת. המעניין במחקר זה, הוא שהשליות של הנשים עם רעלת וקבוצת הביקורת נבדקו ואזורי האסכמיה שנמצאו בשכיחות רבה יותר בשליות עם רעלת, לא היו קשורות לקרישיות יתר.

מחקר פרוספקטיבי מישראלי⁴ שכלל נשים בריאות בהריון הראשון הראה ש-10 נשים מתוך 191 נשים עם תרומבופיליה פתחו יל"ד משני להריון או רעלת לעומת 19 נשים מתוך 446 ללא תרומבופיליה.

Robertson וחבריו⁵ סקרו 25 עבודות הכוללות 11,183 נשים עם רעלת. סיכום העבודות הצביע על קשר בין נשאות לפקטור V לידן, פרותרומבין G20210A



איור: רונן סאם

והומוזיגוטיות ל-tMTHFR עם odds ratio של 2.19, 2.54, 1.37 בהתאמה ו-95% מרווח סמך של 1.46-3.27, 1.52-4.23, 1.07-1.76. אולם תוצאות אלו מבוססות היו על נשים עם רעלת קלה וקשה. לאחר תבחין אחידות נמצא קשר בין הטרזיגוטיות לפקטור V לידן לבין רעלת הריונית קשה עם OR של 2.04 ו-95% מרווח סמך של 1.23-3.36.

יתר לחץ דם הריוני, רעלת הריון וקרישיות יתר

הקשר בין רעלת הריון וקרישיות יתר:
סקירת ספרות



מוקדמת וקשה והאם יש מקום לטיפול מניעתי, במידה וימצא קשר בין קרישיות יתר לרעלת.

**ד"ר אופירה סלומון, המטולוגית בכירה, מכון עמליה
בירון לחקר קרישת הדם, החטיבה ההמטולוגית,
המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר
הרשימה הביבליוגרפית שמורה במערכת**

הריון, האם לא היינו מצפים להישנות הרעלת בשכיחות גבוהה יותר בנשים בהריונות הבאים? לכן, חשוב להמתין לתוצאות ממחקר פרוספקטיבי רב משתתפים עם קבוצות ביקורת מתאימות, על מנת להחליט האם יש צורך לבצע תבחין לקרישיות יתר בחולות עם סיכון לסיבוכי הריון כרעלת, האם יש לנהוג אחרת כשמדובר ברעלת

Lin וחבריו⁶ שבצעו meta analysis לגבי קשר בין פולימורפיזם קרישתיים ורעלת העריכו שיש לגייס למחקר עתידי 1,240 נשים, מתוכן 620 עם רעלת 620-1 ביקורת ממרכז אחד, על מנת להגיע לאפשרות של כפליים סיכון לרעלת בנשים הטרוזיגוטיות לפקטור V ליידן. אך במידה ויש קשר בין קרישיות יתר גנטית ורעלת



זיהומים פטרייתיים כתוצאה מטיפול בממאירויות המטולוגיות

אבחון וטיפול בזיהומים פטרייתיים השכיחים בקרב
חולים הסובלים מממאירויות המטולוגיות

ד"ר נתי קדר

העשורים האחרונים התאפיינו בשינויים מתמידים בטיפולם האונקולוגיים במחלות ממאירות בכלל, ובממאירויות המטולוגיות בפרט. הטיפולים הפכו להיות אגרסיביים יותר וכוללים שימוש נרחב בהשתלות מח עצמות ותאי אב, דבר הגורם לשכיחות גבוהה של חולים הסובלים מפגיעה במערכת החיסונית. כפועל יוצא מתופעה זו, חלה עליה בשכיחות מחלות זיהומיות ובעיקר עליה בשכיחות זיהומים פטרייתיים – אשר הינם נשוא סקירה זו.

כבר בשנות השמונים המאוחרות של המאה הקודמת, נקטו פיזו וחבריו ב-NIH בפרוטוקול של טיפול אמפירי מוקדם בחולים הסובלים מחום ונויטרופניה והשנויים שחלו מאז אינם עקרוניים. השינוי העקרוני שחל בשנים האחרונות הינו פתוח מערכת, המבוססת על ניהול סיכון (Risk management) החולה לחלות בזיהום פטרייתי. גם בערך האבחוני והטיפול חלו שינויים והתפתחויות, בהם נדון בסקירה זו.

פטרות סיסטמיות

ניתן לחלק את המחלות הפטרייתיות המערכתיות בחולים הסובלים מממאירויות המטולוגיות לשני סוגים: זיהומים, הנגרמים על ידי פטריות שמר ואלו הנגרמים על ידי פטריות עובש.

מחלות הנגרמות על ידי פטריות שמר

המחלה המשמעותית ביותר הינה Invasive candidiasis (IC). IC יכולה להתבטא בכל איבר בגוף ואין לה ביטוי קליני אבחוני חד משמעי. הביטוי השכיח ביותר הינו של נוכחות שמר במחזור הדם, Candidemia, אשר גורמת לכ-60%-70% ממקרי ה-Candidemia. IC הינה מחלה משמעותית, המחייבת בכל המקרים התייחסות וטיפול.

בחולים הסובלים מממאירויות המטולוגיות ובמיוחד בחולים הסובלים מחום ונויטרופניה, שכיח ביטוי נוסף של מחלה הנקרא Acute disseminated candidiasis. מחלה זו מתבטאת לעיתים ב-Candidemia וכן במעורבות נוספת של איברים שונים, כמו הטחול, הכבד והכליות – ויכולה להגיע עד לכשלון מערכת אלו. בחולים אלו ניתן למצוא לעיתים מחלה האופיינית בפריחה עדינה אריתמתית או פריחה המוגזת נמושה.

האבחון הקלאסי של מחלות הנגרמות על ידי שמרים נעשה על ידי תרבית דם. זהו כלי מעבדתי אמין אך רגישותו נמוכה – כ-60% בלבד – ועל כן נמצאות בשמוש גם טכניקות שאינן מתבססות על תרביות מקרובולוגיות. מערכת לאבחון של β -glucan 1,3 (חלק מדופן פטריות השמר) קבלה אישור של ה-FDA לאחרונה והנתונים מעידים על רגישות של 70% וסגוליות של 87%. לאחרונה, נעשו מספר נסיונות להשתמש במערכת ה-PA-elisa המיושמת לאבחון של אספרגילוסיס לצרכים אלו. נסיונות אלו הינם ראשוניים ויתכן שנושתמש בהם יותר בעתיד. בשל פתוח מגוון של תרופות אנטי פונגליות, ניתן כיום לדרוש מן המעבדה בצע של בדיקות רגישות לתרופות אנטיפונגליות. על המעבדה לספק לקלינאי בראש ובראשונה אבחון השמר עד לרמת המין, שכן לאבחון זה יש משמעות טיפולית.

מחלות הנגרמות על ידי פטריות עובש

האפידמיולוגיה של זיהומים הנגרמים על ידי פטריות עובש בחולים הסובלים מממאירויות המטולוגיות השתנו בשני העשורים האחרונים. שיעור ההיארעות עלה משמעותית, אוכלוסיית החולים בסיכון גדלה והגורמים האטיולוגיים השתנו. אם בשנות השמונים של המאה הקודמת, *Candida albicans* היתה הגורם השכיח לזיהומים פטרייתיים בחולים מסוג זה, הרי שכיום יש עליה משמעותית בזיהומים ממיני קנדידה אחרים וכן עליה בשיעור ההיארעות של זיהומי עובשים, כאשר העובש השכיח ביותר הינו *Aspergillus fumigatus*. עם זאת, נמצאה עליה בשיעור ההיארעות של זיהומים הנגרמים על ידי מינים אחרים של אספרגילוס. בנוסף לכך, באים לידי ביטוי זיהומים בפטריות עובש אחרות כפטריות ממשפחת ה-Zygomycetes, פטריות המוכרות כגורמי מוקורמיקוזיס, זיהומים מ-Fusarium וזיהומים נדירים מפטריות שחורות.

מגוון רחב כזה של גורמים אטיולוגיים מחייב אותנו להגיע לאבחנה שהינה בעלת משמעות בהחלטות הטיפוליות (שכן כיום מאגר התרופות השתנה) ויש צורך בבדיקות פולשניות יותר כ-Broncho alveolar lavage (BAL) ולעיתים בביופסיות מאיברים שונים.

Aspergillosis

המחלה באה לידי ביטוי בשני איברים בעיקר: בריאות ובמערכת האף, כאשר הביטוי בריאות הינו של חדירה לפרנכימה, דלקת ולעיתים התפשטות המטוגנית. המחלה במערכת האף מאופיינת בכאב ראש, חום ונוקשות ובמקרים מתקדמים יתכן בלט עין ושתוק של עצבים קרניאליים. הגורם הראשון לאבחון מחלה זו הינו חשד קליני ומודעות לנוכחות המחלה באוכלוסיות חולים מתאימות. חשד זה הינו חיוני, שכן תחילת טיפול מאוחרת גורמת לשעורי תמותה גבוהים.

גורמי הסיכון לתמותה הינם:

- השתלת תאי אב או מח עצמות
- מחלת השתל כנגד המאכסן
- נויטרופניה
- סרולוגיה חיובית ל-CMV
- טיפול ממושך בסטרואידים
- Invasive aspergillosis
- עומס פטרייתי
- תפליט פלזמלי
- ספירת מונוציטים הקטנה מ-120 תאים לממ"ק

רגישות שמרים בשנאי 2004-2001

Fluconazole susceptibility by Species for Sheba Israel

Organism	Fluconazole	Voriconazole	Caspofungin
<i>Candida albicans</i>	98.9	98.9	98.6
<i>Candida glabrata</i>	88.8	96.6	96.6
<i>Candida tropicalis</i>	100.0	100.0	100.0
<i>Candida parapsilosis</i>	91.7	100.0	100.0
<i>Candida krusei</i>	30.0	100.0	100.0
<i>Candida kefyr</i>	87.5	100.0	100.0
		100.0	100.0

אם הטיפול באספרגילוסיס היה מבוסס בעיקר על אמפוטריצין B לסוגיו השונים, הרי שלאחר פרסום מאמרו של הרברט וחבריו על שיעור הישרדות משופר ב-Voriconazole, הפכה תרופה זו לאבן היסוד בטיפול באספרגילוסיס. Caspofungin גם היא תרופה חדשה המאושרת לטיפול במחלה זו במקרים של כשלון, אך הספרות הינה דלה יותר. נמצאים כיום דיווחים בספרות על אפשרויות לשילוב תרופתי בעיקר בין Voriconazole ו-Caspofungin, אך דווחים אלה הינם מעטים, ואינם מבוססים על עבודות מבוקרות. עם זאת, סביר להניח שמדובר באפשרות הטיפולית העתידית. גם משך הטיפול אינו ברור, ומוסכם שיש צורך בטיפול עד לשיפור בדיכוי החיסוני ושיפור משמעותי בממצאים התנגדיים. הטיפול, ללא ספק, נמשך מספר חודשים. העתיד בתחום הטיפול טמון בשילוב בין אבחנה מוקדמת (על ידי מחשבה מוקדמת ומבחן PA-elisa ויתכן שבעתיד על בסיס שיטות מולקולריות, על מנת להגיע לאבחון מוקדם) וטיפול בשילוב תרופתי בין קבוצות תרופות, כאשר המאגר התרופתי גדל.

Zygomycetes

זיהומים הנגרמים על ידי פטריות אלו מוכרים יותר בשם מוקורמיקוזיס. זוהי מחלה שהיתה מוכרת בעיקר אצל חולים הסובלים מפטרות בלתי מאוזנת אך בשני העשורים האחרונים אנו צופים עליה בשכיחותה בחולים הסובלים מפגיעה במערכת החיסונית, כחולים המטופלים בממאירויות המטולוגיות. לפי מספר סקרים, כיום זוהי פטריית העובש השנייה בחשיבותה אחרי אספרגילוס.

דרך הכניסה של הפטריה לגוף הינה באמצעות דרכי הנשימה והיא מתבצעת על ידי שאיפה של גופיכי פרי של הפטריה. לאור זאת, הביטוי הקליני השכיח הינו זיהום של מערות האף, אשר בעטיו מתקיימת לעיתים חדירה ישירה לארובות העיניים ולמח. זיהום ראייתי פחות שכיח אך קיים, הינו זיהום של דרכי העיכול המאובחן כמעט תמיד רק בנתיחות שלאחר המוות. תתכן גם מחלה ממושטת זיהומים ממוקמים של איברי מטרה אחרים כמדיאסטינום, פריטונואום, כליות וכד'. האבחון מתבצע רק על ידי זיהוי העובש ברקמה או בהיסטולוגיה או מצמיחה בתרבית. יש המשערים, כי העליה בשכיחות ובחשיבות זיהום זה נובעת מעליה בטיפים יעילים ב-Voriconazole ו-Caspofungin, אשר יעילותם נמוכה כנגד פטריה זו. הטיפול בזיהום פטרייתי זה הינו כירורגי בעיקר ויש לכרות את כל האיזורים הנגועים. טיפול תרופתי

אב היו כ-6 ל-1,000 מושגלים, כאשר שיעור ההיארעות בהשתלות אוטולוגיות היו 1.4-2 ל-1,000, כ-3 ל-5 ל-1,000 במושגלים אלוגניים ויכול להגיע ל-20 ל-1,000 בהשתלות מסבכות כהשתלות אלוגנאיות (Mismatch). הפטריה בדרך כלל חודרת דרך דרכי הנשימה או דרך איזורים עם פגיעה ברירות ובעור. הביטוי הקליני יכול להיות של קרטיטיס ואנדופתלמיטיס, דלקת מערות האף, זהום ריאתי ומעורבות עורית. זוהי פטריית העובש היחידה הניתנת לאיבחון בתרבויות דם ותרבית דם חיובית הינה סימן מעורר דאגה, שכן הוא מעיד על מחלה ממושטת. שער התמותה היו גבוה וכמו במחלות אחרות, הוא תלוי בסוג הפגיעה החיסונית, משכה והאפשרות לסיימה בהקדם. הטיפול התרופתי היו אמפוטריצין B בהכנתו השונות, Voriconazole ו-Posaconazole. יש לשים לב, שלתרופות מקבוצת האכינוקנדינים, Caspofungin הרשום בישראל, ו-Anidulofungin הרשום בארה"ב ולא בישראל, אין פעילות מוכחת כנגד פוסריום.

Phaeohyphomycosis

זיהומים נדירים, הגורמים לזיהומים בחולים עם כשל חיסוני כתוצאה מממאיריות המטולוגיות. אלו פטריות השכיחות בטבע ונתייחס אליהן כאל זיהומים אופורטוניסטיים בדרך כלל. רשימת הפטריות מסוכמת בטבלה העליונה מצד ימין.

תרופות

העליה בשעור הזיהומים הפטרייתיים הפכה להיות גורם מגביל בטיפולים בממאיריות המטולוגיות. כתוצאה מכך, הושקעו כספים בפיתוח תרופות ואנו רואים מספר תרופות חדשות המכוונות כנגד זיהומים אלו, הגורמות כבר כיום לשיפור בפרוגנוזה. העתיד בטיפולים אלו, טמון כפי הנראה בתרופות אלו, ובשילובם תרופתיים (ראה טבלה בתחתית העמוד). **לסיכום:** ניתן לומר, כי בשני העשורים האחרונים חלו שינויים באופי הזיהומים ובאפשרויות הטיפוליות בזיהומים פטרייתיים בחולים הסובלים מממאיריות המטולוגיות. חלה עליה בשכיחות של זיהומים מפטריות עובש כפוסריום ומוקורמיקוזיס, אך פטריית העובש המשמעותית ביותר הייתה ונשארה האספרגילוס. גם בפטריות שמר הופיעו שינויים אשר באים לידי ביטוי בשכיחות גבוהה יותר של זיהומים משמרים, שאינם *Candida albicans*. מאידך, האפשרויות הטיפוליות התרחבו, הופיעו תרופות חדשות כ-Posaconazole ו-Anidulofungin אשר נמצאות בתהליך רישום בישראל, התבסס מעמדן של התרופות המתקדמות כ-Voriconazole ו-Caspofungin ומתחיל להצטבר מידע על שילוב טיפולים במחלות אלו.

שם הפטריה	אתר המחלה	טיפול
Cladophialophora	מורסה מוחית	אזולים במינון גבוה + אמביזום +/- כספונגין
Scedosporium	מחלה ממושטת, ריאות	אזולים במינון גבוה + אמביזום +/- כספונגין
Bipolaris	מחלה ממושטת	אזולים במינון גבוה + אמביזום +/- כספונגין
Wangiella	מחלה ממושטת	
Exserohilum	מחלה ממושטת	
Curvularia	מחלה ממושטת	

תומך היו באמפוטריצין B וכן Posaconazole, תרופה חדשה (בתהליכי רישום בישראל) מקבוצת האזולים היעילה כנגד פטרייה זו.

Fusariosis

Fusarium Spc. הינה פטריית עובש הגורמת למגוון

טבלת אפיוני תרופות נגדות פטריות:

תרופה	מבנה	מנגנון	טווח	עמידות	רשום בישראל	צורת מתן
Amphotericine B	Polyne	Membrane disrupting	Molds Yeasts	C. Lusitania Scedosporium Fusarium	כן	IV
Ambisome	Polyne	Membrane disrupting	Molds Yeasts	C. Lusitania Scedosporium Fusarium	כן	IV
Amphocil	Polyne	Membrane disrupting	Molds Yeasts	C. Lusitania Scedosporium Fusarium	כן	IV
Fluconazole	Azole	Inhibition of Ergosterol synthesis	Yeasts	C. Krusei C. Glabrata (עמידות חלקית)	כן	PO/IV
Itraconazole	Azole	Inhibition of Ergosterol synthesis	Molds Yeasts	Scedosporium Fusarium	כן	PO/IV
Voriconazole	Azole	Inhibition of Ergosterol synthesis	Molds Yeasts	Less active against Zygomycetes	כן	PO/IV
Posaconazole	Azole	Inhibition of Ergosterol synthesis	Molds Yeasts	No data	בתהליכי רישום	PO
Isavuconazole	Azole	Inhibition of Ergosterol synthesis	Molds Yeasts	No data	בניסוי קליני	
Caspofungin	Echinocandin	Inhibition of Glucan synthesis	Molds Yeasts	No data	כן	IV
Anidulofungin	Echinocandin	Inhibition of Glucan synthesis	Molds Yeasts	No data	בתהליכי רישום	IV

ד"ר נתי קלר, מנהל המחלקה למקורביוזולוגיה קלינית, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר



תסמונת מיאלודיספלסטית – Myelodysplastic syndrome (MDS) הינה קבוצת מחלות עם הפרעה חד-שבטית, (clonal) בהבשלה במח העצם. שכיחות התסמונת 2-5 מקרים ל-100,000 לשנה. שכיחותה עולה במבוגרים ובחולים שטופלו בכימותרפיה או הקרנות. תמונת מח העצם מאופיינת במח עצם עשיר במיוחד או דל, עם הפרעה במבנה ובהבשלה וכן ירידה בספירות הדם (cytopenias), כתוצאה מייצור לא אפקטיבי של תאי הדם. שלוש השורות של ייצור הדם (hematopoiesis) יכולות להיות מעורבות כולל השורה האדומה, השורה הלבנה והטסיות. למרות שהמחלה חד-שבטית היא נחשבת פרה-ממארת עם נטייה לעבור לליקמיה מיאלואידית חריפה (AML). הטיפול ב-MDS בעיקרו הוא טיפול תומך ולאחרונה ניתנים גם טיפולים לשינוי מהלך המחלה, המשפרים את איכות ותוחלת החיים.

פתופיזיולוגיה

ניתן לסווג את התסמונות המיאלודיספלסטיות לראשוניות (ללא חשיפה מוקדמת ידועה), או משניות – כסיבוכן של טיפול אגרסיבי בסרטן עם חשיפה לקרינה, חשיפה לכימותרפיה מסוג alkylating agents או topoisoemerase II inhibitors וכן בחולים שעברו השתלת מח עצם עצמית. הנזק הראשוני בתא האב ההמטופואטי יכול להיגרם מחשיפה לקרינה, זיהום וירלי, חומרים כימיים כמו בנזן וחומרי ריסוס או מנטיה גנטית. שורת תאים שעברו התמרה חד-שבטית משתלטת על מח העצם, ומדכאת את תאי הייצור של האב הבריאים. בשלבים מוקדמים של המחלה, הסיבה העיקרית לירידה בספירות הדם היא עליה במוות התאי המתוכנן (Programmed cell death). ככל שהמחלה מתקדמת והופכת לליקמיה, מופיעות הפרעות גנטיות נוספות עם שגשוג של תאים לוקמיים, המשתלטים על מח העצם.

אפידמיולוגיה

התסמונות הוגדרה כמחלה בשנת 1976. שכיחות התסמונות בארץ ובעולם אינה ידועה. בארה"ב, היא הוערכה ב-1,500 מקרים חדשים לשנה, כשבאותה תקופה הוגדרה התסמונת עד ל-5% בלסטים. בנתונים מ-2003 דווח על 10,300 מקרים חדשים בשנה. הישרדות החולים היתה נמוכה ולאחר שלוש שנים נותרו בחיים 35% בלבד. מאפייני המחלה בכל העולם, דומים. שכיחות האבחנה עולה כנראה כתוצאה משיפור בקריטריוני האבחנה והזדקנות האוכלוסייה. מחצית מהחולים מאובחנים לאחר העשור השביעי לחייהם. חציון גיל האבחנה 65, כשטווח הגילאים נע בין תחילת שנות השלושים ומעל גיל 80. התסמונות יכולה להופיע בכל גיל כולל בילדים והיא מאובחנת יותר בגברים: 4.5 לעומת 2.7 ל-100,000 לשנה. מהלך המחלה משתנה, חלק מהחולים נהנים ממהלך

שקט (indolent) ואחרים סובלים ממהלך אגרסיבי עם מהלך קליני קצר ומעבר מהיר לליקמיה חריפה (AML).

התבטאות המחלה

אנמיה מקרציטית ללא הסבר, ירידה בספירת הטסיות או ירידה בספירת הנויטרופילים, יכולים להקדים את הופעת התסמונת במספר שנים.

- תלונות של חולשה ועייפות כביטוי לאנמיה עם תלות בעירוי דם.
- נטיה לדמם תת-עורי, דמם מהחניכיים ומהאף כביטוי לירידה בספירת הטסיות.
- חום, שיעול וזיהומים קשים בשל זיהום חיידקי או פטרייתי משניים לירידה בספירת הדם הלבנה, נויטרופניה.
- בבדיקת החולה מוצאים חיוורון, דופק מואץ וסימני אי-ספיקת הלב. דימומים תת עוריים (ecchymosed) או (petechiae) ודימומים מהאף והחניכיים, לעיתים נמש טחול מוגדל.

אטיולוגיה

ב-60%-70% מהחולים לא נמצאת חשיפה ברורה או סיבה להתפתחות המחלה והיא מסווגת כמחלה ראשונית. MDS שניונית מאובחנת בחולי סרטן שטופלו בכימותרפיה מסוג alkylating agents או באנשים שנחשפו לחומרים כמו בנזן, חומרי ריסוס, ועוד. אין הוכחה לנטייה גנטית, אך יש עליה בשכיחות המחלה במשפחות וכמו כן קיים חשד למעורבות של זיהומים ויראליים באטיולוגיה של המחלה. בבדיקות גנטיות בתאים המעורבים במחלה, ניתן למצוא מגוון הפרעות. ניתן למצוא חולים ללא כל הפרעה גנטית, ואילו באחרים מוצאים שיחלופים מאוזנים של חומר גנטי בין כרומוזומים שיוצרים חיבורים של גנים סרטניים (fusion oncogenes), ולעיתים מוצאים הפרעות מורכבות יותר, המהוות מדד פרוגנוסטי גרוע ביותר ומנבאות תגובה ירודה לטיפול. הקבוצה עם הפרוגנוזה הגרועה מופיעה ב-30% מהחולי MDS ראשוני וב-50% מחולי MDS מישנית לטיפול.

אבחנה ומדדים פרוגנוסטיים

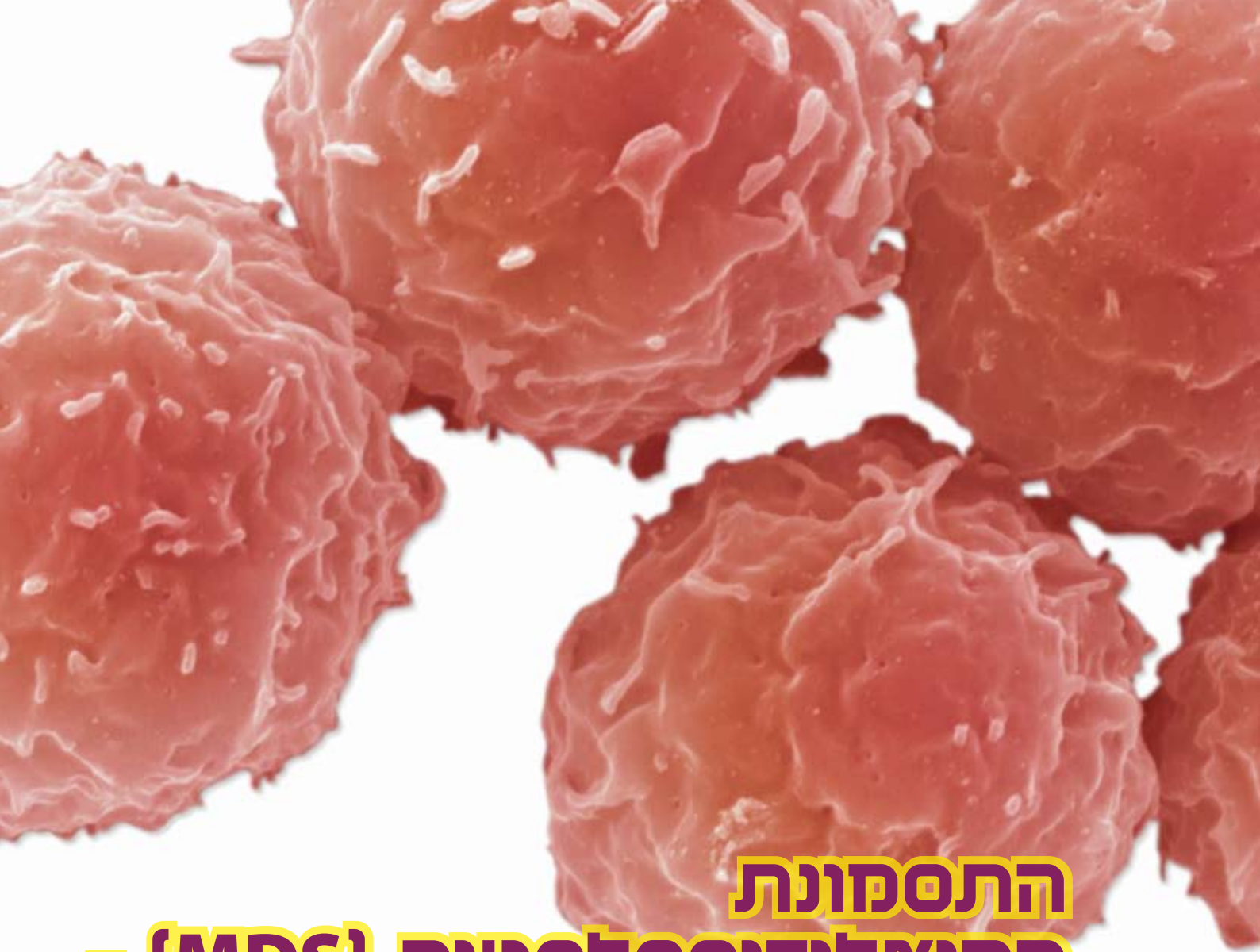
בדיקות מעבדה

שינויים משמעותיים נצפים בבדיקת הדם הפריפרי ובמח העצם, הן בספירת התאים והן במבנה שלהם. בספירת הדם הפריפרי בתחילת המחלה יכולה להיות ירידה בספירה בשורת תאים אחת (אנמיה, תרומבוציטופניה או נויטרופניה), או ב-ציטופניה (ירידה בספירה בשתי שורות תאים) ופנציטופניה (ספירה ירודה בשלוש השורות בשלב מתקדם).

- אנמיה – אנמיה בדרגות חומרה שונות, בדרך כלל מקרציטית (נפח תאים אדומים גבוה $MCV > 100\text{fL}$) עם מבנה אובאלי. אוכלוסיית התאים האדומים מורכבת פעמים רבות משתי אוכלוסיות: אוכלוסיה בריאה של תאים תקינים או קטנים היפוכרומיים, יחד

עם אוכלוסיה של תאים מקרציטים. צביעה מנוקדת בזופילית נצפית לעיתים בתאים האדומים.

- נויטרופניה – בדרגות חומרה שונות. שכיח לראות שינויים מבניים בנויטרופילים. נצפים: נויטרופילים עם גרעין שאינו משונץ כלל או משונץ לשני חלקים (pseudo-Pelger-Huet abnormality) או היפר-סגמנטציה של הגרעין (6-7 אונות) בדומה לאנמיה מגלובלסטית. הפרעות בגרנולציה מחסר מוחלט בגרנולות או הופעה פתולוגית שלהן (Dohle bodies).
- תרומבוציטופניה – ירידה בספירת הטסיות, לעיתים נדירות נצפית עליה, עם הפרעות מבניות בגודל ובמראה הציטופלסמה, כמו טסיות ענקיות היפוגרנולריות וחלקי מגהקריוציטים.



התסמונת המאולוידיספלסטית (MDS) - מחלה בהתעוררות

סקירת המחלה, מהלכה, והטיפול האפשריים

קלונליים וכוללים 5q-, מונוזומיה 7 או 7q-, טריזומיה 8 (+), והפרעות רבות נוספות, פחות שכיחות. הפרעה ציטוגנטית בודדת, פרט לכרומוזום 7, מנבאת בדרך כלל פרוגנוזה טובה.

ממצאים היסטולוגיים - השילוב של הופעת שינויים דיספלסטיים בדם פריפרי עם דיספלזיה בשלוש השורות ומח עצם עשיר ללא חסר של ויטמינים, הוא אבחנתי ל-MDS. הופעת שנויים כרומוזומליים אופייניים תומכים באבחנה ויכולים לקבוע את הפרוגנוזה.

שלבי המחלה - כיוון שהופעת המחלה בחולי MDS אינה אחידה וכך גם המהלך הקליני, יש חשיבות לחלוקת החולים לשלבים לפי הפרוגנוזה הצפויה

לבנה עם עליה בספירת התאים הצעירים ה-myeloblasts, אך בשונה מליקמיה נצפית עליה גם בספירת שלבי הביניים myelocyte and metamyelocyte. הפרעות במבנה ובהבשלה עם הופעת צורת pseudo-Pelger נצפים גם במח העצם.

• הפרעות בהבשלת המגהקריוציטים - (dyserythropoiesis) הופעת מגהקריוציטים עם מיעוט גרעינים והוצה של טסיות ענקיות.

שינויים ציטוגנטיים - שינויים ציטוגנטיים בתאי מח העצם מציינים מוטציה לשורה של תאים עם הפרעות כרומוזומליות ב-48%-64% מהמקרים. בשימוש בשיטות בעלות רגישות גבוהה FISH, מוצאים הפרעות אף ב-79% מחולי MDS. השינויים הציטוגנטיים הם

מח העצם - במרבית המקרים, מח העצם עשיר עם שינויים דיספלסטיים בשלוש השורות. מיעוט החולים יכול להופיע עם מח עצם דל, במקרים אלה יש חפיפה עם אנמיה אפלסטית. פיברוזיס במח העצם יכול לבלבל עם MPD.

• שינויים דיספלסטיים אופייניים בשורה האדומה (dyserythropoiesis) דומים לשינויים הנצפים בחסר בוויטמין B-12 ופולט, עם הופעה של הבשלה לא תואמת של הגרעין והציטופלסמה. שינויים אחרים יכולים להיות תאים אדומים דו-גרעיניים או יותר, והופעה של סידרובלדסטים במבנה טבעתי (iron accumulation in the mitochondria).

• שינויים בשורה הלבנה (dysmyelopoiesis) - ריבוי שורה

טיפול

הטיפול בחולי MDS השתנה בשנים האחרונות. טיפול תומך, הכלל עיחי של מוצאי דם חסרים (תאי דם אדומים וטסיות) וטיפול בזיהומים, היה עד כה הטיפול העיקרי. מספר תרופות חדשות אשר אשר ע"י ה-FDA: Azacitidine (Vidaza), Decitabine (Dacogen), Lenalidomide (Revlimid), מעוררות תקוות לשינוי במהלך המחלה.

להתאמת הטיפול לחומרת המחלה. קבוצה בינלאומית של המטולוגים - French-American British (FAB) Cooperative Group חילקה את המחלה לחמש תת-קבוצות שמבדילה אותן מ-AML. שינויים במבנה (dysplastic change) נמצאים בכל תת-הקבוצות. לאחרונה, נעשה עדכון נוסף לאבחנה ע"י ה-WHO, מכפורט בטבלה:

FAB	WHO
RA (<5% blasts)	RA Refractory cytopenias with multilineage dysplasia MDS-unclassified MDS with isolated del (5q)
RARS (<5% blasts plus >15% ringed blasts)	RARS Refractory cytopenias with multilineage dysplasia and ringed sideroblasts
RAEB (5%-20% blasts)	RAEB-1 (5%-9% blasts) RAEB-2 (10%-19% blasts)
RAEB-T (21%-30% blasts)	Acute myeloid leukemia (>20% blasts)

L with trilineage dysplasia.○/CMML in the FAB classification requires an actual monocyte count of more than 1000 WHO classifies CMML into the following:

L monocytes plus splenomegaly○/• Juvenile and proliferative CMML under MDS/MPDs have more than 13,000 L with trilineage dysplasia○/• CMML under MDS is limited to monocytosis of less than 13,000

טיפול תומך

מטרת הטיפול התומך לטפל בסימפטומים ולשפר את איכות החיים. טיפול זה הוא זמני.

• עירוי תאי דם אדומים - מטרת הטיפול היא

לצורך החלטה על טיפול, החלוקה של FAB לא היתה מספקת, ולכן נוספו מדדים בינלאומיים הנקראים International Prognostic Scoring System (IPSS) for MDS. המדדים מפורטים בטבלה:

Prognostic Variable	0 Points	0.5 Points	1 Point	1.5 Points	2 Points
Bone marrow blasts, %	<5	5-10	...	11-20	21-30
Karyotype*	Good	Intermediate	Poor	...	...
Cytopenias	0/1	2/3	...	...	...

Good is no abnormality (46,XX or 46,XY), -Y, del(5q), del(20q); intermediate is other abnormalities, such as trisomy 8 (+8); and poor is complex (33 abnormalities or chromosome 7 abnormality, ie, 7q- or -7).

להחליף את התאים שעברו אפופטוזיס מוקדם במח העצם. עירוי של תאי דם אדומים packed RBC, בחולים סימפטומטיים או עם אנמיה קשה, מביא להקלה זמנית כיוון שהישרדות התאים נמשכת כ-2-4 שבועות בלבד. בעת ההחלטה על עירוי דם יש צורך להתחשב בגיל החולה ובמצבו הלבבי. כדי למנוע סיבוכים הומלצו מספר

• הסמן הפרוגנוסטי הראשון הינו מספר הבלסטים במח העצם. כל עליה של 10% מעל לסף, שווה לחצי נקודה.
• מספר הציטופניות נאמדו בנוכחות 2-3 מהן, ונחשבות חצי נקודה. מצב ללא ציטופניה או רק אחת נחשב סמן פרוגנוסטי טוב.
• סכום הניקוד קובע את שלב המחלה של החולה:

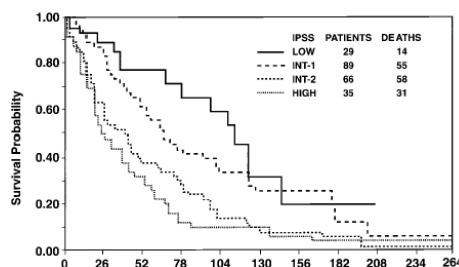
« נמוך - 0

« בינוני 1-0.5

« בינוני 2-1.5

« גבוה - יותר או שווה 2.5

בגוף מצד שמאל מתואר היחס בין המדדים הפרוגנוסטיים IPSS, להישרדות חולי MDS. ההבדל בהישרדות בין הקבוצות היה משמעותי סטטיסטית.



אמצעים:

להורדת הסיבוכים הקשורים בעירוי מוצרי דם, מומלץ לערוך מוצרים דלי לאוקזיטים, לאחר פילטריציה. שיטה זו הראתה ירידה בתגובות כמו febrile reactions, nonhemolytic alloimmunization ו-platelet refractoriness, וכן הורידה את הסיכון להדבקה ב-CMV.

סופחי ברזל - בחולים שקיבלו יותר מ-20 מנות דם, על מנת למנוע נזק כבדי לבבי וברקמות אחרות, יש צורך לשקול טיפול בסופחי ברזל.

חולים בסיכון נמוך ובינוני 1, התלויים בעירוי דם וצפויים להישרדות ארוכה, נמצאים בסיכון לפתח עודף ברזל ונזק רקמתי. עודף ברזל הינו תוצאה מצטברת, מסכנת חיים ובלתי נמנעת של עירוי דם חוזרים, המשמשים לטיפול במספר מחלות דם כרוניות נדירות, ביניהן תלסמיה, אנמיה חרמשית, אנמיות נדירות אחרות ותסמונות מילודיספלסיות. סימנים של עודף ברזל ניתנים לגילוי כבר לאחר 10 עד 20 עירוי דם. ללא אבחנה או טיפול, עודף הברזל בגוף גורם לנזק לכבד, ללב ולבלוטות אנדוקריניות (המפרישות הורמונים שונים החיוניים לתפקוד הגוף). כלציה (קשירה) של ברזל הוכחה כטיפול היעיל היחידי לעודף ברזל, עקב עירוי דם. קיימות מספר עדויות שעודף הברזל בעצמו תורם לאפופטוזיס במח העצם. ההמלצות כיום לטיפול בסופחי ברזל הן לחולים בסיכון נמוך ובינוני 1 שקיבלו יותר מ-20-25 מנות דם ונמצאו עם פריטין גבוה מ-1,000 mcg/L. עד לאחרונה, היתה בנמצא תרופה אחת הניתנת במתן תת עורי: Deferoxamine (Desferal). בשל הצורך להתחבר למשאבה ל-12 שעות בכל יום, היה קושי ניכר בהיענות לטיפול. לאחרונה ניתן לטפל ב-Deferasirox (Exjade), תרופה הניתנת דרך הפה בכדורים הנמסים במים או מים, פעם ביום. היא מופרשת בשתן ולא בצואה ופעילה כפי 100 יותר. Exjade גורמת להפרעות במערכת העיכול, אך ההיענות לה טובה בהרבה כיוון שאינה כרוכה בזריקות.

גורמי גידול - הזרקה של אריתרופואטין (erythropoietin) הראתה שיפור ב-25% מחולי MDS בכל קבוצות הסיכון. במחקר בחולים בסיכון נמוך או RA עם רמות EPO בסחם פחות מ-500 U/L וצריכה של פחות משתי מנות דם לחודש, דווח על תגובה ב-60%.

• עירוי טסיות - עירוי טסיות יעיל להפסקת דימום פעיל בחולים עם ספירת טסיות נמוכה. הבעיה, שאורך חיי הטסיות המעוררות הוא 3-7 ימים בלבד. בחולים שאינם מדממים, מומלץ לתת עירוי למניעה אם ערכי הטסיות יורדים מתחת ל-10,000. יש להימנע מעירוי תכופ של טסיות ללא הכרח, כדי שלא תיווצר עמידות לטיפול ואלואימוניזציה.

ניתן להוסיף תרופות המונעות תרומבוליה, epsilonaminocaproic acid (Amicar) להפחתת הסיכון לדמם.

• זיהומים וניטרופניה - זיהומים קשים, במיוחד

פטריותיים, דורשים טיפול ספציפי ומהיר.

נויטרופניה – 75% מהחולים עם נויטרופניה יגיבו לטיפול בגורמי גידול (granulocyte colony-stimulating factor Neupogen, Granocyte). **75% מהחולים הסובלים מאנמיה ונויטרופניה**, יגיבו לשילוב של erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor, עם עליה של 50% בתגובה בשורה האדומה. מספר מחקרים הראו, שתוספת מנות קטנות של G-CSF's במיוחד סינרגיסטית את התגובה ל-EPO, במיוחד ב-RARS. בדיקה חוזרת שנערכה לאחרונה בשימוש בקלסיפיקציה של ה-WHO הראתה תגובה טובה יותר בחולי RARS (75%) מאשר ב-RCMD-RS (9%). יתכן, והדבר משקף את היכולת של G-CSF's לעכב את שחרור של ציטוכרום C מהמיטוכונדריות וכך למנוע אפופטוזיס באריתרובלסטים.

טיפול מוכוון ל-MDS

בשנים האחרונות, תוארו במספר מחקרים תרופות, המעוררות את התקווה כי נמצא טיפול שמטרתו לשנות את מהלך המחלה. טיפול לשינוי מהלך המחלה חיוני לחולים בסיכון גבוה עם פרוגרסה גרועה, אך חשוב גם לחולים בסיכון נמוך, כיוון שידוע שחולים בסיכון נמוך שהפכו תלויים בדם, אורך חייהם מתקצר. קבוצת החולים עם ההפרעה 5q- מעניינת במיוחד בהיבט זה, עקב התגובה הטובה לטיפול ב-lenalidomide.

הגדרות מטרות הטיפול ב-MDS, מורכבות. תגובה מלאה לטיפול (CR), הינה כשהחולה אינו תלוי במוצרי דם או גורמי גידול והשינויים הדיספלסטיים חולפים עם היעלמות ההפרעות הצטוגניות, אם היו. מדד חשוב נוסף להגדרת תגובה, הוא משך הזמן עד להתפתחות לאוקמה יה חריפה. מיוון שמרבית החולים מגיבים בתגובה חלקית, נוצר הגדרות נוספות כמו שיפור המטולוגי, המתבטא בירידה בתלות במוצרי דם. קיימת בעייתיות בהגדרה כיוון שהחולים פנציטופניים עקב המחלה, וזמנית חלה החמרה בציטופניה גם מישנית לטיפול בכימותרפיה. מדד מקובל נוסף הוא שיפור באיכות החיים – מדד זה הינו מדד מישני ובעייתי, מכיוון שבדיקתו אינה מדויקת.

Lenalidomide (Revlimid), אנלוג של תלידומיד, פוטנטי יותר ללא ההשפעה הנוירטוקסית והטרוגנית, פעיל בחולים בסיכון נמוך ובינוני 1, במיוחד בחולים עם ההפרעה בקרייטינין 5q31 (שבהם נצפית תגובה בשורה האדומה ב-75%) עם 70% תגובה ציטוגנטית של העלמות ההפרעה, 26%-CR וב-36% מח העצם חוזר למבנה תקין. בחולים ללא ההפרעה non5q-MDS שהיו באותה קבוצת סיכון, נצפתה תגובה ב-50% מהמקרים ו-25% לא היו תלויים יותר בעירייה דם. משך התגובה לטיפול קשה להארכה, מכיוון שהטיפול ב-lenalidomide גורם לדיכוי מח העצם בעצמו. חולים עם אנמיה מתונה וללא תלות בדם, ייהנו כנראה מהתחלת הטיפול מוקדם.

תרופות עם השפעות אפי-גנטיות.

שינויים אפיגנטיים היום שניונים בתפקוד הגן ללא שינוי בקוד שלו או במידע של הגן. מטילציה ואצטילציה של ה-DNA והכרומטין הוא מנגנון תאי עיל מאוד המדגים השתקת גנים מדכאים על ידי מטילציה שלהם, או אצטילציה של ההיסטונים שלהם, והעלאת הסיכון להתפתחות ממאירויות דוגמת AML. תרופות ממשפחה זו, הן תרופות כימותרפיות נוגדות סרטן המשפיעות דרך מנגנון זה.

שתי תרופות מקבוצה זו אושרו לאחרונה על ידי ה-FDA. פירימידין אנלוג-5' azacytidine (Vidaza) (Decitabine) 5-aza-2-deoxycytidine (Dacogen), מפחיתות את המטילציה העודפת ומאפשרות ביטוי מחדש של גנים מדכאי גידול (tumor suppressor genes) בחולי MDS. תרופות אלו יעילות בחולים בסיכון גבוה ובינוני 2 (64% in high risk, 48% in Int-2, 25% in Int-1). בהשוואה לטיפול תומך, התרופות מראות שיפור במדדים שובדקו ב-60% לעומת 5% והארכת התקופה להתפתחות AML עם שיפור באיכות החיים, אך ללא שיפור בהישרדות הכללית. להשגת תגובה לטיפול נדרשו מספר קורסים, כך שזמן השגת תגובה התארך לחודשים עד ארבעה חודשים. הטיפול דורש מחויבות של החולה והרפא לטיפול ממושך, שקשה להעריך במהלכו האם החולה יגיב. התגובה לטיפול נמשכה כשנה.

קיימים דיווחים על תרופות נוספות כמו Valporic acid, SAHA, Farnesyl transferase inhibitors או ATRA במתן לבד ובמישלים, וכן טיפול במנות נמוכות של כימותרפיות מוכרות כמו Cytosar או Melphalan.

טיפול ב-AML מישנית ל-MDS

הגדרת המעבר מ-MDS ל-AML עבר שינויים עם השנים. לאחרונה, לפי ה-WHO, הוגדר AML מעל 20% בלסטים במח העצם. לחולים עם כ-20% בלסטים הגדרת השם אינה משמעותית, מכיוון שתגובתם לטיפול דומה. חולים שנמצאים תקופה ארוכה על הגבול ההגדרה AML/MDS קלינית יציבים עם ספירות נמוכות אך "בטוחות" של נויטרופילים וטסיות, יכולים ליהנות מתקופה של מעקב צמוד ודחיית טיפול. אך בסופו של דבר כשמגיע הרגע להחליט על הטיפול המתאים, יש צורך להתאימו לחולה, מהחלטה על טיפול תומך בלבד בחולה מבוגר עם מחלות רקע ומצב תפקודי ירוד, דרך טיפול "אינדוקציה 3+7" כמו AML ועד השתלת מח עצם אלוגנאית או טיפולים ניסיוניים.

טיפול ב-AML באינדוקציה 3+7

טיפול אינדוקציה cytosar idarubicin 3+7 נסבל בדרך כלל על ידי החולים עם השגת הפוגה בכ-50% מהחולים מעל גיל 60, בדומה לתוצאות ב-de-novo AML. הסיבוכים הצפויים הם התאוששות איטית של מח העצם, עמידות נמוכה לתופעות הלוואי

של הטיפול ושינוי במטבוליזם של התרופות, כחלק מעמידות התאים. לאורך זמן, נצפית הישרדות של כ-10% בלבד בטיפול זה.

השתלת מח עצם

השתלת מח עצם היא הטיפול היחיד המוכח עם פוטנציאל להשגת ריפוי ב-MDS. אך השתלת מח עצם ב-MDS בעייתית, מכיוון שמרבית אוכלוסיית החולים מבוגרת עם מחלות רקע. בשל התחלואה והתמורה הקשורות בהשתלה ובמחלת השתל נגד המאסן GVHD, הטיפול נשמר לחולים צעירים יחסית הנמצאים בסיכון גבוה במעבר ל-AML. בהשתלה אלוגנאית מדווחים על השגת הפוגה בכ-50% מהחולים כשב-25% מהנותרים, מחלתם נשנית. בניסיון להפחית את טוקסיות הטיפול, הופחתה עוצמת הטיפול הכימותרפי בהתניית ההשתלה, אך במחיר של עליה בהישנות שלה. כיום, בשיטות מודרניות של השתלה (Reduced Intensity Conditioning and Nonmyeloablative Allogeneic Stem Cell Transplantation), הטיפול יכול להתאים לחולים עד גיל 75. ההחלטה על מועד ההשתלה בחולי MDS מבחינת שלב המחלה, עיתי ההשתלה, בחירת התורם המתאים וההתניה המועדפת מבחינת מצבו של החולה, הן מעבר למטרת מאמר זה ויידונו במאמר נוסף באחד הגיליונות הבאים של מגזין זה.

אילו חולים זקוקים לבחור המטולוגי

יש הנוטים לחשוב שלמבוגרים עם מונוציטופניה או ביצטופניה, אין צורך לבצע בירור מעמיק. לאור ההתקדמות בטיפול התומך ב-MDS, השיפור באיכות החיים והארכתם, ולאור השינויים שחלו בטיפול במחלה וההצלחה בהשגת הפוגות אחרות טווח, יש מקום לשינוי בגישה.

מומלץ לשקול הפניה ליעוץ המטולוגי בחולים הסובלים מאנמיה מקרוציטית ממושכת, לאחר שעברו בירור ונשללו סיבות כמו חסרים בברזל פולט וויטמין B12 או אי-ספיקת כליות. הערכה המטולוגית חשובה במצבים בהם נמצא שילוב של ערכים נמוכים בשתי שורות תאים או יותר, לאחר שנשללו מחלות רקע כמו מחלות כבד או מחלות אוטואימוניות.

לסיכום: אמנם חלה התקדמות בטיפול התומך, עם הכנסת תרופות חדשות בעלות פוטנציאל לשינוי מהלך המחלה בחלק מהחולים, אך עדיין מרבית החולים מטופלים בטיפול פלאטיני תומך ולא מספק. הבנת הביולוגיה המורכבת של המחלה עדיין בחיתוליה, אך קיימת תקווה שאיתור הפרעות גנטיות ואפיגנטיות ואף הפרעות ברמת החלבון, יביאו לגישה טיפולית יעילה יותר בעתיד. בשלב הנוכחי, לטיפול בחולה MDS נדרש רופא מיומן להשגת הקלה בסבל והארכת.

ד"ר דורית מרקל, מומחית בפנימית והמטולוגיה, רופאה בכירה במערך ההמטולוגי – מרכזת תחום MDS-ה, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר

השתלות מדם חבל הטבור

מבט לעתיד

פרופ' ארנון נגלר



דם חבל הטבור עשיר בתאי גזע בעלי יכולת שגשוג גבוהה ולכן מהווה מקור טוב להשתלות תאי אב. תאי הגזע הצעירים של מערכת הדם (המערכת ההמטופיטית), הם בעלי יכולת גבוהה ביותר לחדש את מערכת הדם ואת מערכת החיסון לאחר טיפול כימותרפי. תאי דם חבל הטבור משמשים להשתלה במחלות תורשתיות כגון אנמיה ע"ש פנקוני וכשלים של מערכת החיסון ומחלות ממאירות כגון ליקמיה חריפה מסוג לימפטי או מילואידי ומחלות ממאירות אחרות, ולהצלת חיי אדם. עקב נפח דם קטן של דגימות דם חבל הטבור ומספר תאים אבסולוטי קטן, שמשו עד לאחרונה דגימות דם חבל הטבור בעיקר להשתלות בילדים. בעזרת פיתוחים חדישים ובעיקר השתלות של מספר דמי חבל טבור בעת ובעונה אחת, מבוצעות עתה בארץ ובעולם יותר ויותר השתלות דם חבל טבור במבוגרים.

בשל התכונות הביולוגיות הטובות של דם חבל הטבור, ניתן לבצע את ההשתלה מדם חבל הטבור בהתאמה חלקית של מערכת סיווג ותיאום הרקמות ואין הכרח בהתאמה מלאה – דבר, המגדיל באופן משמעותי את הסיכוי למצוא תורם להשתלה.

בנוסף, השתלות שמקורן בתאי דם טבורי, חוסכות ניתוח ו/או מתן גורמי גידול המטופיטיים לצורך לקיחת תרומת תאי גזע וכרוכות בפחות סיבוכים אימונולוגיים לאחר ההשתלה. השתל גם זמין באופן כמעט מיידי.

רק לאחר מארבעה חולים הנזקקים להשתלת תאי גזע המטופיטיים, יש תורם מתאים במשפחה. כלומר, שלושה מבין ארבעה חולים שניתן להציל או להאריך את חייהם על ידי השתלה, תלויים במציאת תורם חלופי, בד"כ תורם זה עד לאחרונה, אותור התורמים הזרים במאגרי מידע מח עצם. אלא שמלאכת האיתור אורכת מספר חודשים בממוצע והשתל לא זמין באופן מיידי.

עקב כך, הוקמו ברחבי העולם ובארץ בנקי דם חבל טבור. בנק דם חבל טבור ציבורי הוקם לראשונה בישראל בשנת 1994, במטרה להעניק לאזרחי המדינה הזקוקים לתורם להשתלה מקרב בני המשפחה או שאין להם תורם מתאים במשפחה, את האפשרות למציאת תורם מתאים בבנק דם חבל טבור. בארץ פועלים כיום שני בנקי דם חבל טבור ציבוריים.

בנוסף, תאי דם חבל הטבור מהווים מקור מצוין לתרכיה גנטית וזאת בשל היותם תאים צעירים ויכולת ההתחדשות הגבוהה שלהם. הנושא של תרכיה גנטית נמצא בחזית הרפואה, מאחר והוא מציע (לפחות באופן תיאורטי) ריפוי לחולים עם מחלות גנטיות, שהם בדרך כלל בני מיעוטים וקבוצות אתניות סגורות. תאי דם חבל הטבור יכולים לשמש גם לטיפול המביא להתחדשות

רקמות רבות בגוף, הניזוקות מתהליכים ומחלות שונות. לדוגמא: תאי גזע המטופיטיים מקבילים משמשים כיום כטיפול בחולים הסובלים ממחלת לב איסכמית. תאי גזע מדם חבל הטבור יכולים לגרום ליצירה מחודשת וצמיחה של כלי דם. באופן דומה, תאי גזע המטופיטיים משמשים ליצירת עצם ושחוס ובהיות מעבדה ניתן אף ליצור מהם רקמה נוירולוגית או רקמת כבד, שאולי תוכל לשמש לחולים עם מחלות ניווניות או עם אי ספיקה כבדית.

אם כן, תרומה פשוטה של חומר ביולוגי אשר היה מושמד עד לאחרונה ולא היה לו שימוש, מוקפאת עתה ומשמשת להשתלות בחולים הסובלים ממחלות ממאירות או גנטיות. בישראל, כ-120,000 לידות בשנה. בעתיד, יתכן ותאי דם חבל הטבור ישמשו גם לריפוי רקמתי ויהיו את המקור העיקרי לתאי גזע.

מהם תאי גזע?

תאי האב (הגזע) הם תאי המקור הן למערכת הדם (המערכת ההמטופיטית) והן למערכת החיסון. באדם, תא המקור הראשוני שזוהה הוא תא המבטא על פניו את האנטיגן (חלבון) CD34 (CD34+) ו/או CD133 (CD133+) והוא אינו מבטא על פניו אנטיגנים כדוגמת CD38 (CD38-) או אנטיגנים של השורות ההמטופיטיות השונות: השורה האדומה (האריטרואידית), השורה הלבנה (המילואאידית) והשורה המקריוציטרית. תא האב נראה מבחינה מורפולוגית כלימפוציט (תא עגול עם גרעין התופס את רוב התא) והוא מהווה עד 1% מתאי מח עצם. תא האב הוא 1% גם המקור לתאי מערכת החיסון הכוללים את תאי ה-B האחראים על ייצור האנטיגנים, תאי ה-T האחראים על החיסון התאי ותאי ה-NK – תאים קוטלים טבעיים הנמצאים בקו הראשון של ההגנה של הגוף כנגד זיהומים וירליים וגידולים ממאירים. לאחרונה נמצא, שתאי ה-NK הם בעלי חשיבות גדולה ביותר בהשתלות ובעיקר בהשתלות עם התאמה חלקית של מערכת סיווג ותאום הרקמות (השתלות Haploidentical). בעזרת גורמי גידול המטופיטיים כדוגמת G-CSF (גורם הגידול ההמטופיטי של התאים הלבנים – גרנולוציטים), GM-CSF (גורם מקביל המשפיע גם על המונוציטים), אריטרופואיטין (גורם הגידול של השורה האריטרואידית) ו-SCF (גורם גידול ראשוני הפועל על תא האב בשילוב עם גורמי גידול נוספים) נתן לנייד תאי אב ממח העצם לדם הפריפרי. לתהליך הניוד קוראים מוביליזציה. הוא נגרם על ידי חיתוך מולקולות תאחיה מטיפוס VLA-4 וסלקטינים בעזרת אנזימים פרוטאוליטיים כדוגמת אלסטאז ומטריקס מטאלופרוטאינוזות (MMPs). לכימוקנים כדוגמת SDF-1 והליגנד שלו CXCL12 ו-CXCL8 (IL-8) תפקיד חשוב

השתלת דם חבל טבור

השתלת תאי גזע מציעה ריפוי והארכת חיים לשורה ארוכה של מחלות גנטיות וממאירות. רק לאחד מכל ארבעה חולים הנזקק להשתלה, נמצא תורם מתאים, במערכת סיווג ותאום הרקמות, במשפחה. קיים יחס ישיר בין רמת המתאם במערכת סיווג ותאום הרקמות בין החולה והתורם לבין הצלחת השתלת תאי הגזע. בכדי להגביר את הסיכוי למציאת תורם מתאים להשתלה, הוקמו ברחבי העולם ובארץ מאגרי מידע של מתנדבים שעברו סיווג ותאום רקמות ומוכנים לתרום את תאי הגזע שלהם להשתלה. בשנים האחרונות נמצא, שתאי גזע מדם חבל טבור (דם השליה) הינם תאים מצוינים הן למטרות השתלה והן למטרות ריפוי גנטי. תאים אלו הינם קדומים יותר מבחינת ההיררכיה ההמטולוגית מהתאים המקבילים במח העצם או בדם פריפרי. מאידך, המערכת החיסונית בדם חבל טבור הינה בתולית יותר. לכן, דם חבל טבור הינו מקור אטרקטיבי כמקור לתאי גזע להשתלה במחלות גנטיות וממאירות. מתוך רקע זה, הוקמו בשנים האחרונות ברחבי העולם בנקי דם חבל טבור, בהם מוקפאים דמי חבל טבור הנאספים בחדרי הלידה מלידות נורמליות, לאחר חתימה על הסכמה מדעת. איסוף הדם הטבורי לא מהווה סיכון לאם או לולד. לאחר סידרת בדיקות ארוכה, כולל סיווג רקמות, דמי חבל הטבור מוקפאים ב- -196°C ועומדים לרשותו של כל חולה הנזקק להשתלה. עד היום, בוצעו ברחבי העולם כעשרת אלפים השתלות מדמי חבל טבור שהוקפאו בבנקים השונים. היתרונות בהשתלת דם חבל טבור הם: (1) סיכוי למציאת שתל מהר יותר ולמספר גדול יותר של חולים. (2) היעדר סכנה והיעדר צורך בנייתו או במתן טיפול מכין לתורם. (3) שתל הנקי מגורמים מזיהמים או מתאי גידול. (4) שכיחות נמוכה יותר של מחלת השתל נגד מאכסן, מחלה שהיא עקב אכילס של ההשתלה האלוגנאית ובה מערכת החיסון של השתל (הלימפוציטים בשתל) תוקפים את החולה. (5) היכולת לבצע השתלה בהתאמה חלקית של מערכת סיווג ותאום הרקמות בין החולה לתורם. בנקי דם

מחשבים ותחת ארגוני הגג: NetCord, NMDP ו-AABB, כך שכל מדינה יכולה לתרום דגימות לרעותה בשעת הצורך וגם לקבל שתלים מארצות חוץ לחוליה הנזקקים. קיימים שני סוגים של בנקי דם חבל טבור:

הבנק הציבורי

בנק דם חבל טבור ציבורי מוקם בד"כ על ידי גוף ממלכתי, בכספי תרומות או בכספי מוסדות רפואיים, משרד הבריאות, האגודה למלחמה בסרטן ועוד. בנקים אלה מוקמים בד"כ בבתי חולים ועליהם לעמוד בסטנדרטים בינלאומיים של שתלי תאי אב ובנקי דם, אשר יבטיחו את איכות הדגימה, שהרי חיי החולה יהיו תלויים באיכות דגימה זו.

בבנק דם חבל טבור מוקפאות דגימות מדם חבל הטבור הנאספות בחדרי לידה בבתי חולים. האם חותמת על טופס הסכמה מדעת כי דם חבל הטבור הנאסף מוולדה אינו שייך לה או לולד והיא תורמת אותו לכל מי שנזקק להשתלה בארץ או בעולם ללא הבדל דת, גזע, צבע, מין או לאום ואשר אין לו תורם מתאים בקרב בני משפחתו. הדגימות המוקפאות בבנקים הציבוריים מוקפאות לכן באופן מספרי ולא באופן שמי. כלומר, כל דגימה מקבלת מספר מזהה ואיננה נקשרת בשמו של התורם. כל דגימה עוברת סדרה נרחבת של בדיקות מעבדה על מנת להבטיח את איכותה וכדי שלא יהיה צורך בעתיד להתקשר אל התורם על מנת לבצע בדיקות נוספות, אם וכאשר תמצא הדגימה מתאימה להשתלה. כאמור, הדגימות מבנק הדם הציבורי עומדות לרשות כל מרכז השתלות וכל חולה הנזקק להשתלה ואין לו תורם מתאים בקרב בני משפחתו.

הבנק הפרטי

בבנק דם חבל טבור פרטי, מוקפאות דגימות דם חבל טבור באופן שמי, אישי ופרטי. דגימות שהן רכושם של התורמים, אשר משלמים מכספם עבור האיסוף וההקפאה של דגימת דם חבל הטבור, אשר מהווה מעין ביטוח חיים לתורם ואין הן יכולות לשמש את כלל החברה והחולים הנזקקים לתרומה.

במהלך המוביליזציה של תאי האב ממח העצם לדם הפריפרי. בשנות השבעים המאוחרות, נמצא שמתן כימותרפיה מעלה את מספר תאי האב בדם הפריפרי, ממצא שהביא לכך שרוב ההשתלות העצמיות המבוצעות כיום מבוצעות עם תאי אב מדם פריפרי. היכולת לנייד תאי אב לדם הפריפרי בעזרת G-CSF מספר פעמים חוזרת, הביא ליכולת להגיע למספר רב ביותר של תאי אב בשתל, עובדה המאפשרת כיום ביצוע השתלות Haploidentical. מקור נוסף לתאי אב הוא כאמור דם חבל הטבור. את תאי האב מהדם הפריפרי ניתן גם לבודד בעזרת קולונות ולהגיע לאוכלוסיות טהורות של תאי אב. תאי האב והשתלים העצמיים המורכבים מהם, מוקפאים במיכלי חנקן נוזלי בטמפרטורה של -196°C (בנק תאי אב). את השתלים מקפאים בהקפאה מדורגת ($10^{\circ}\text{C}/1^{\circ}\text{C}$ לדקה). ניתן לשמר שתלים ותאי אב בצורה זו לפחות למשך 15-20 שנה. בשתלים שהוקפאו למשך זמן ארוך כדאי לבדוק חיות ומספר מושבות המטופיזיות (CFU-C) לפני השימוש. במקרים מסוימים, לפני ההקפאה, מנקים את השתלים מזיהום של תאי גידול בעזרת שילוב של נוגדים חד שבטיים או אמצעים אחרים הכוללים צטריופוגציות, קולונות ועוד (תהליך הנקרא Purging). צורת ה-Purging היעילה ביותר כיום היא בידוד והקפאה של תאי האב ההמטופויטי, ה-CD34+ עצמם.

מהו בנק דם חבל הטבור?

בנק דם חבל טבור הינו מתקן הקפאה עם מיכלי חנקן נוזלי ב- -196°C בו מוקפאים דמים הנאספים מהשליה לאחר לידת הוולד. כל מיכל מסוגל להכיל מספר אלפי דגימות. דמים אלו עוברים בדיקות מעבדה מקיפות ומתוחכמות לפני הקפאתם, על מנת להבטיח את יכולתם לשמש בהשתלת תאי אב ולהציל חיי אדם. המערכת כולה ממוחשבת, כך שניתן לאתר באופן מדויק את מקומה של כל דגימת דם חבל טבור במיכל ההקפאה. בנק דם חבל הטבור הינו משאב לאומי ולכן הוקמו בשנים האחרונות בנקים מסוג זה בכל המדינות המפותחות. הבנקים קשורים זה בזה ברשת



תמונה 3: השתלה של דם חבל טבור לילד הסובל ממחלה גנטית



תמונה 2: בנק דם חבל טבור – מיכל הקפאה



תמונה 1: איסוף דם חבל טבור (מחוץ לרחם) בחדר לידה

חבל הטבור באירופה וחלק מהבנקים המקבילים בארה"ב מאוחדים ברשת ממוחשבת הנקראת NetCord ו-FACT. הבנקים חייבים לקבל אישור מארגון זה או לחילופין הארגון האמריקאי להשתלות מתורמים זרים NMDP או הארגון האמריקאי לבנקי דם, ה-AABB. השתלת חבל הטבור הראשונה בעולם בוצעה בצרפת ב-1988 בילדה עם מחלה גנטית (אנמיה ע"ש פנקוני). השתלת חבל הטבור הראשון בארץ בוצעה ב-1994 ובנק דם חבל הטבור הראשון בארץ הוקם ב-1994. בארץ בוצעו עד כה כמאה השתלות מדם חבל טבור, רובן בילדים ולאחרונה בוצעו מספר השתלות במבוגרים תוך שימוש ב-2 דמי חבל טבור שונים, המעורים בו זמנית לחולה.

מהם היתרונות להשתלה מדם חבל הטבור?

אחד היתרונות העיקריים של השתלה מדם חבל הטבור הוא, כאמור, שכיחות נמוכה יותר של מחלת השתל נגד המאכסן, המהווה את גורם התמותה העיקרי בהשתלות תאי אב. שכיחות נמוכה זו נובעת מחוסר הבשלות של מערכת החיסון בדם חבל הטבור. חוסר בשלות זה מביא לאפשרות של ביצוע השתלות בחוסר התאמה של מערכת סווג ותאום הרקמות בין המושתל לתורם, דבר המגביר באופן משמעותי את הסיכוי למצוא תורם זר לחולה הנזקק להשתלה. הזמן הממוצע למציאת תורם זר מתאי אב לחולה המשתניין לקבוצת הרוב באוכלוסייה הוא כ-4 חודשים, אך הסיכוי למצוא תורם מח עצם לחולה המשתניין לקבוצות המיעוט באוכלוסייה נמוך הרבה יותר ומשך החיפוש ארוך יותר וזאת, מכיוון שקבוצות המיעוט אינן מיוצגות כהלכה במאגרי תורמי מח העצם. הסיבות הסוציאקונומיות לכך הן מרובות, אך מחקרים הראו שההיענות וההתנדבות בתרומת מח עצם בקבוצות המיעוט נמוכות יותר ולכן הייצוג שלהם במאגרי מח עצם, קטן. דעות קדומות ולעיתים אף אמונה דתית, מהווים גם הם גורם מעכב. לעומת זאת, מציאת שתל בבנק דם חבל טבור אורכת ימים בודדים. הסיכוי למציאת התרומה להשתלה גבוה, מכיוון שאין צורך להקפיד על התאמה מוחלטת של מערכת סווג הרקמות וניתן גם למקד את איסופי הדם הטבורי לקבוצות מיעוט, שהם גם הצרכנים העיקריים, בשל שכיחות גבוהה יותר של מחלות תורשתיות.

יתרון בולט נוסף לבנק הדם הטבורי הוא בכך, שכאשר נמצאה דגימה מתאימה להשתלה, הדגימה כבר עברה את הבדיקות הרפואיות והיא זמינה, מועברת למרכז ההשתלות באופן מיידי ומאפשרת לבצע את ההשתלה במהירות. כאשר נמצא תורם מתאים במאגר תורמי מח עצם, יש צורך לבצע לו בדיקות רפואיות ולתאם עימו מועד השתלה. לא אחת אנו נתקלים אז בבעיה שתורם מסרב לתרום או שאיננו זמין בשעה שיש צורך לבצע השתלה דחופה.

השתלות מדם חבל טבור מתורמים זרים (Unrelated)

הסדרות הגדולות של השתלות מדם חבל טבור מתורמים זרים מקורן באירופה (EuroCord) ובארה"ב (IBMTR) והן מסכמות מאות השתלות, בעיקר באינדקציות של מחלות ממאירות מסוג ליקמיה לימפטית ומילואידית חריפה אך גם בלימפומה ובממאירויות נדירות יותר. נמצא, שקיים יחס ישר בין מספר התאים הנוקלארים (TNC) ובחלק מהדיווחים בין מספר תאי הגזע המטופויטיים (CD34) לבין מהירות הקליטה. קליטה מילואידית הושגה בממוצע ביום 28 וקליטה של השורה הטרומבוציטית ביום 60, אך לעיתים הקליטה אף איטית יותר. נמצא גם יחס בין מידת ההתאמה של סיווג ותאום הרקמות בין דם חבל הטבור לבין החולה ומהירות הקליטה. שכיחות מחלות שתל נגד מאכסן נמצאה נמוכה יותר בהשתלות מדם חבל טבור מתורם זר, בהשוואה להשתלת מח עצם או תאי גזע מדם פריפרי מתורם זר. הקיום והקיום ללא מחלה לאחר השתלת דם חבל טבור מתורם זר, גם הן נמצאו בהתאמה למספר התאים הנוקלארים שהושתלו. מקובל היום, שיש לערוך לחולה ביום ההשתלה מינימום של 2.5×10^5 תאים נוקלארים לק"ג ו- 1.7×10^5 תאי גזע לק"ג. במידה ומערים פחות תאים, הקליטה נמצאה איטית יותר והתמותה בהשתלה נמצאה גבוהה יותר. באופן כללי, בגלל הקליטה האיטית יחסית בהשתלה מדם חבל טבור, התמותה ב-100 הימים הראשונים לאחר ההשתלה (אחד מהמדדים המקובלים להצלחת ההשתלה המטופויטית בכלל) גבוהה באופן משמעותי בהשתלה מדם חבל טבור, בהשוואה להשתלת מח עצם או תאי גזע מדם פריפרי.

השתלות דם חבל טבור במבוגרים

בשל המיעוט האבסולוטי של תאי גזע בדם חבל הטבור באופן פרטני ובגלל העובדה שבהשתלה המטופויטית בכלל, קיים יחס ישיר בין כמות התאים המעורים לחולה והצלחת ההשתלה, בשנים הראשונות רוב ההשתלות של דם חבל טבור בוצעו בילדים עם מחלות גנטיות או ממאירות. בשנים האחרונות, בעקבות חידושים שחלו בתחום, שיפור הניסיון של המרכזים השונים, רפואה תומכת וירידה משמעותית בתמותה בהשתלות דם חבל טבור, מבוצעות יותר ויותר השתלות דם חבל טבור במבוגרים. יש לכך חשיבות גדולה מכיוון שעיקר התחלואה ההמטואונקולוגית הינה בגיל המבוגר. הגיל הממוצע של ליקמיה חריפה היו 65-70 שנה. המובילים בתחום השתלות דם חבל טבור במבוגרים הם E. Gluckman ו-V. Rocha. מצרפת, Langhlin ו-Wagner מארה"ב ו-Prof. Takahashi מיפן. במאמרים מובילים שהתפרסמו לאחרונה בעיתונים מהשורה הראשונה כדוגמת

Blood-1 New Eng J. Med, דווח על מאות חולים במבוגרים עם ליקמיה חריפה שעברו השתלת דם חבל טבור, כאשר תוצאות ההשתלה לא נמצאו שונות באופן משמעותי מהשתלות מח עצם או תאי גזע מדם פריפרי מתורמים זרים, בהתאמה חלקית או מלאה. דהיינו, הקיום ללא מחלה, התמותה והישנות המחלה היסודית לא נמצאו שונים בין השתלת תאי גזע מדם חבל טבור להשתלת מח עצם או דם פריפרי.

מאידך, הקליטה, הן של השורה הלבנה והן של השורה המגקריוצטרית נמצאה נמוכה יותר לאחר השתלת דם חבל טבור. התוצאות הטובות ביותר בהשתלת דם חבל טבור במבוגרים מדווחות מיפן. פרופ' Takahashi וחבריו סיכמו לאחרונה מאה השתלות דם חבל טבור במבוגרים עם ממאירויות המטולוגיות ודיווחו על הצלחות מרשימות עם קיום של 80%, תוצאות טובות יותר מאשר בהשתלות מח עצם מתורמים זרים במבוגרים עם ממאירויות המטולוגיות ביפן.

דרכים חדשות להגדיל את קצב וסיכוי הקליטה בהשתלות מדם חבל טבור

כאמור, המגרעת העיקרית בהשתלות מדם חבל טבור היא מהירות הקליטה. הקליטה לאחר השתלה מדם חבל טבור איטית ב-10-14 יום בהשוואה להשתלת מח עצם או תאי גזע מדם פריפרי ואחוזי הקליטה נמוכים בכ-10%. קיימות היום מספר שיטות הבאות לענות על חסרון זה, שיטות שבחלקן נמצאות עדיין בניסיונות קליניים ובחלקן נמצאות כבר ברכפאה הפרקטית השגרית במבוגרים. השיטה המובילה הנמצאת כבר בקליניקה היא השתלה של שני דמי חבל טבור לחולה מבוגר אחד. באופן היסטורי, ההשתלה הראשונה של דם חבל טבור בשנות השבעים המוקדמות בוצעה כאשר לחולה נתנו בעירוי 6 דמי חבל טבור שונים (רק דם טבורי אחד נקלט). בסין, בוצעו משך שנים השתלות עם מספר דמי חבל טבור. בעולם המערבי ההשתלות הראשונות של שני דמי חבל טבור בוצעו ע"י Wagner וחבריו ממינסוטה, ארה"ב. Wagner דיווח במאמר מוביל ב-Blood על השתלות של שני דמי חבל טבור בחולים במבוגרים לאחר טיפול מכין קטן מיוון. השתלים נקלטו ביום 8-10. תוצאה מהפכנית בתקופה הראשונה (3 שבועות ראשונים לאחר ההשתלה) נמצא חומר גנטי (DNA) שהעיד על קליטה של שני דמי חבל טבור ובהמשך השתל דם חבל טבור אחד וחברו נדחה.

עד היום, בוצעו מעל 100 השתלות של שני דמי חבל טבור באותו חולה והתוצאות חוזרות על עצמן, אם כי הקליטה לרוב איטית יותר מאשר דווח במאמר הראשוני. שיטות נוספות להגברת הקליטה הן השתלות דמי חבל טבור שהורבו



קונגרסים מסביב לעולם

11-7 בספטמבר, פרייבורג, גרמניה
XXIII Symposium of the International Association for Comparative Research on Leukemia and Related Diseases
iacrlrd@skgrey.de

11-9 בספטמבר, אורלנדו, פלורידה, ארה"ב
Pathology & Laboratory Coding & Reimbursement Conference
טל' 1-866-251-3060

14-12 בספטמבר, ריגה, לטביה
4th Baltic Congress on Transfusion & Transfusion Alternatives
info@transfusionandalternatives.com

14-13 בספטמבר, בואנוס איירס, ארגנטינה
Current Status and Future of Anti-Cancer Targeted Therapies
secretariat@oncologyconferences.com.ar

19-15 בספטמבר, דוברובניק, קרואטיה
LEUKEMIA AND LYMPHOMA, East and West Together
ivana.sabanovic-uzelac@hr.hrgworldwide.com

23-21 בספטמבר, פריז, צרפת
3rd ESH-EHA Conference on Focus on Paediatric Haematology and Oncology
ghyslaine_lebougault@paris7.jussieu.fr

27-23 בספטמבר, ברצלונה, ספרד
ECCO 14 - the European Cancer Conference
ECCO14@fecs.be

28-23 בספטמבר, בוסטון, מסצ'וסטס, ארה"ב
Cancer Medicine and Hematology
hms-cme@hms.harvard.edu

הרקמות שונה בין דם חבל הטבור והחולה, כך גדלה יותר ההתקפה החיסונית של שתל דם חבל הטבור כנגד המחלה היסודית והישנות מחלת הסרטן נמוכה יותר לאחר ההשתלה. אכן, שכיחות הישנות המחלה היסודית לאחר השתלת דם חבל טבור אינה שונה מזו שלאחר השתלת מח עצם או תאי גזע מדם פריפרי - דבר המעיד על תגובת שתל נגד גידול תקינה.

שימוש בתאי גזע מדם חבל טבור לריפוי רקמתי

שימוש בתאי גזע המטולוגים לריפוי רקמתי מעורר לאחרונה הדים נרחבים. בעבר, במשך שנים היה מקובל שתאי גזע המטופויטים יכולים להתמייין אך ורק לתאים בוגרים של מערכת הדם דהיינו אריטרוציטים, לויקוציטים וטרומבוציטים וכן לתאים של מערכת החיסון. בשנים האחרונות נמצא שיתכן וכלל זה אינו מדויק ויתכן ותאי גזע המטופויטים יכולים להתמייין לתאים של מערכות אחרות בתלות בגורמים סביבתיים, גורמי גידול וגורמי בקרה שונים. קיים בנושא זה וויכוח עז והדעות חלוקות. במידה והדבר נכון, יש בכך כמובן פוטנציאל רפואי גדול ומלהיב. התאים בעלי הכושר הגדול ביותר להתפתח ולהתמייין לתאים של מערכות אחרות בגופנו הם התאים המזנכימאליים - תאי תשתית במח העצם. תאים אלו יכולים להתמייין לעצם, סחוס, שריר, כלי דם ויתכן ואף לתאים של מערכת עצבים, הלב והכליה. מאידך, יכולת ההתמיינות של תאי גזע המטופויטים לאברים ורקמות אחרים מוגבלת בהרבה יותר. תאי גזע מדם חבל טבור מסוגלים להתמייין לפחות לכלי דם ויתכן גם לתאים של מערכת עצבים מרכזית, דבר שהוכח בחיות מעבדה ובניסיונות קליניים ראשוניים. יכולת ההתמיינות שלהם לאברים אחרים מוגבלת ביותר ו/או לא קיימת. באשר לתאי מזנכימה, ניתן לגדל תאים מזנכימליים מדם חבל טבור אך התאים גדלים פחות טוב מאשר תאים מקבילים ממח עצם. מאידך, ניתן לגדל תאים מזנכימליים מהשליה ותאים אלו, שנמצאו כמגבירים את יכולת הקליטה של תאי גזע המטופויטים במודל חיה, יבדקו בקרב בניסיונות קליניים.

פרופ' ארנון נגלר, מנהל המערך ההמטולוגי ובנק דם חבל הטבור הציבורי, המרכז הרפואי שיבא, תל השומר

הרשימה הביבליוגרפית שמורה במערכת

במעבדה בעזרת תערובת של גורמי גידול המטופויטיים, השתלות של דמי חבל טבור שעברו הרבייה חוץ גופית בעזרת מולקולות המעכבות התמיינות ומגבירות לכן את יכולת השגשוג של תאי הגזע. המולקולה המובילה בתחום היא ה-TEPA, מולקולה המסלקת את הנחושת מהתאים ועל ידי כך מעכבת את התמיינות תאי הגזע וגורמת להתרבותם. שיטות נוספות הן השתלה בו זמנית של תאי גזע מדם חבל טבור עם תאים מזנכימליים מהשליה או ממקור אחר והשתלה של תאי גזע מדם חבל טבור ישירות לתוך העצם והשתלה של תאי גזע מדם חבל טבור ביחד עם תאים המטופויטים מדם פריפרי בהתאמה חלקית (לרוב בילדים כאשר התאים הפריפריים ניתנים מאחד ההורים). לאחרונה נמצא, שניתן להרבות תאי גזע מדם חבל טבור בעזרת חומרים המדכאים מתיציה של גנים (המתיציה גורמת להשתקות גנים) ו/או חומרים המדכאים דאצטילציה. אחד מהחומרים הנ"ל הוא החומצה הוולפורית (Valporic), המשמשת כתרופה נגד אפילפסיה.

תגובת השתל נגד הגידול (GVL) בהשתלה מדם חבל הטבור

השתלות תאי הגזע המודרניות המאפשרות השתלה גם בגיל יחסית מבוגר (עד 75), מבוססות על תגובת השתל נגד הגידול וטיפול מכין כימוטרפי קטן מיון. בדרך כלל תגובת השתל נגד הגידול (GVL), התגובה בה מערכת החיסון שבשתל תוקפת את הגידול של החולה הולכת בד בבד עם תגובת השתל נגד החולה - מחלת השתל נגד מאכסן. מאחר שכפי שצינו למעלה, תגובת השתל נגד מאכסן נמוכה בהשתלת תאי גזע מדם חבל טבור לעומת השתלת מח עצם או תאי גזע מדם פריפרי, היה חשש בתחילת הדרך שתגובת השתל נגד הגידול תהיה אף היא נמוכה יותר וחלשה יותר בהשתלה מדם חבל טבור - דבר, שעלול להביא להישנות גבוהה יותר של המחלה היסודית הממאירה לאחר ההשתלה (רלפס), אך נמצא שאין הדבר כך. תגובת השתל נגד הגידול קיימת לאחר השתלת דם חבל טבור מכיוון שדם חבל הטבור עשיר בתאים קוטלים טבעיים (NK) שניתן אף להרבותם חוץ גופנית (ex vivo expansion) ותאים אלו שהינם תאים ציטוטוקסיים תוקפים ביעילות את הגידול ומשמידים אותו. נמצאה קורלציה הפוכה בין המתאם בסיווג רקמות לחוזק התגובה של השתל נגד הגידול. דהיינו, ככל שהמתאם בסיווג ותאום הרקמות קטן יותר, הישנות המחלה היסודית הקטנה יותר. ככל שסיווג



מחלות צבירת ברזל

התהליכים הגורמים לצבירת חוגבת של ברזל בגוף, ואפשרויות הטיפול

פרופ' חיים הרשקו

הברזל הינו היסוד הנפוץ ביותר בטבע. הוא מהווה 34.8% ממשקל כדור הארץ. עובדה זו מטבירה את התכונות המגנטיות של כדור הארץ ואת תפקידה המרכזי של השכבה המגנטית העוטפת את כדור הארץ, בהגנה מפני נזקי הקרינה הקוסמית. תכונה חשובה נוספת של הברזל היא היותו מתכת מעבר (Transition metal) המסוגלת לקבל ולתרום אלקטרונים בקלות רבה. לפיכך, במהלך האבולוציה של החיים על פני כדור הארץ נוטל הברזל מקום מרכזי בתהליכים ביולוגיים הקשורים בתגובות חימצון-חיזור כגון יצירת אנרגיה אוקסידטיבית, תהליך הנשימה המיטוכונדראלית, הגנה מפני רדיקלים חופשיים ואפילו בקביעת קצב יצירת הנוקלאוטידים, הנחוצים להתרבות התאים.

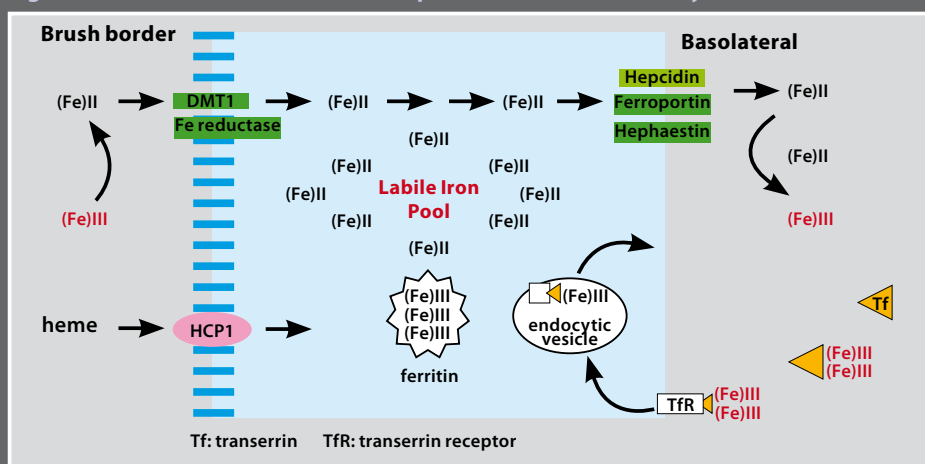
לפני 7 שנים הופיע שחקן חדש, המהווה את בקרת העל של איזון הברזל: ה-Hepcidin. זהו פפטיד קטן של 25 חומצות אמיניות המיוצר בכבד ומופרש בשתן. בשל העובדה שמקורו בכבד ובגלל תכונותיו הבאקטריצידי, הוא זכה לשם הפסידין. הוא מתחבר ל-Ferroportin,

אולם, המסילות של הברזל בצורתו המחומצנת והיציבה בטבע (Ferric iron) היא נמוכה ביותר ובאופן פרדוקסלי אנמיה של חסר ברזל היא החסר התזונתי הנפוץ ביותר בגזע האנושי. מכאן מובן, כי האבולוציה דאגה למנגנונים יעילים מאד לרכישה ולאגירה של ברזל ולמיחזור חסכוני של הברזל בתהליך ההרס של כדוריות אדומות מזדקנות, אך לא התפתחו כלל המנגנונים להפרשת עודפי ברזל מהגוף.

מנגנוני בקרה פיזיולוגיים

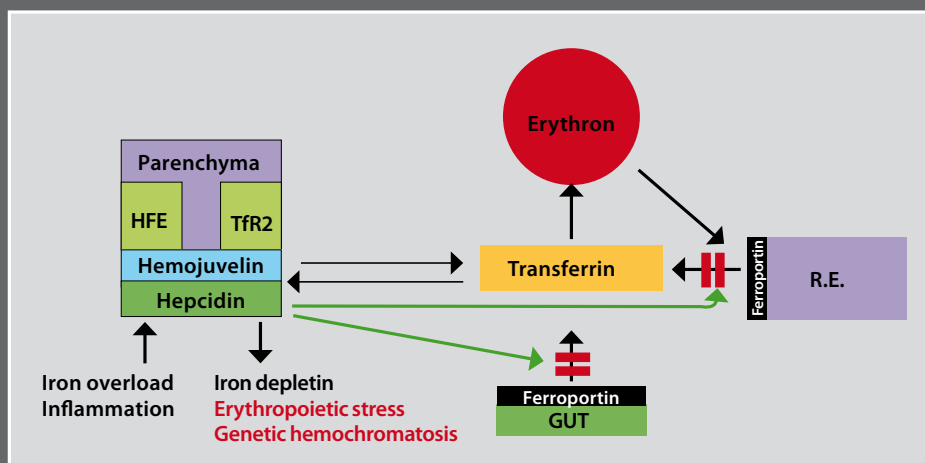
איור 1 מתאר את החלבונים המשתתפים בתהליך ספיגת הברזל באמצעות תאי הריירית של התריסרון והמעי הדק העליון. כדי לאפשר ספיגה יעילה, קיימת פעילות של חלבון המחזיר את הברזל התלת-ערכי לזו-ערכי

Figure 1: Cellular Control of Iron Transport in Duodenal Enterocyte



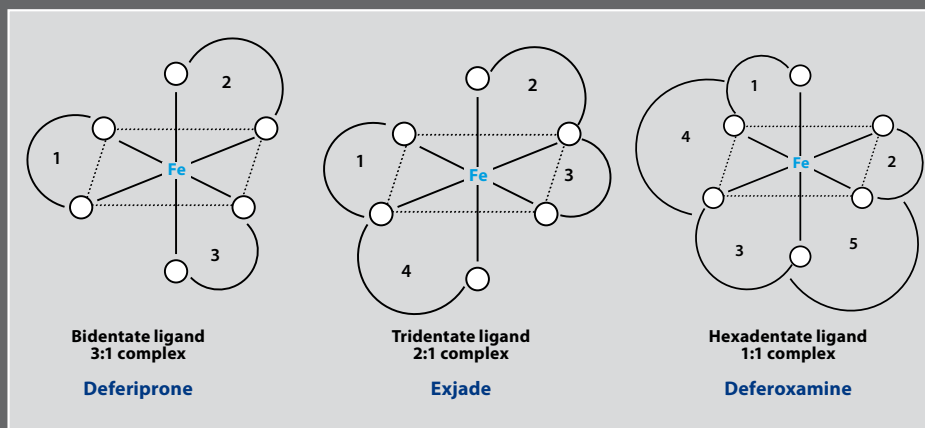
איור 1: החלבונים המשתתפים בתהליך ספיגת הברזל באמצעות תאי הרינית של התריסריון והמעיים הדק העליון

Figure 2: Hepcidin feedback mechanism



איור 2: הגנים המשתתפים בבקרת היצירת ההפסידין. מוטציה בכל אחד מהחלבונים הללו גורמת להפרעה ביצירת הפסידין ולהמוכרומוטוזיס תורשתית

Figure 3: Classes of Iron Chelators In Current Clinical Use



Liu, liu & Hider 2002 Adv. Exp. Med. Biol

איור 3: הכלאטורים הנמצאים בשימוש נפוץ

החלבון האחראי להוצאת ברזל מהתאים וגורם לפירוקו המוגבר, לפיכך, ההפסידין מונע שחרור ברזל מהתאים ובכך מגן על הגוף במצבים של עודף ברזל כמו במצב שלאחר קבלת עירוי דם מרובים, ובכל המצבים הדלקתיים. במצב ההפוך של חסר ברזל, יצירת ההפסידין נפסקת, דבר המאפשר יעילות מוגברת של ה-Hepcidin ומאפשר תיקון החסר על ידי הגברת הספיגה מהמעיים. בחודשים האחרונים נחשפה חוליה נוספת, התורמת להגברת תהליך ספיגת הברזל: התברר, כי תאים אריטרואידים צעירים מפרישים חומר המעכב את יצירת ההפסידין והמכונה 15 Growth Differentiation Factor (GDF15). רמת ה-GDF15 בדמם של חולים תלסמיים היא פי 50 מהרמה הנורמלית, תצפית המסבירה את הרמה הנמוכה של הפסידין ואת ספיגת הברזל המוגברת בחולים תלסמיים.

מצבי עודף ברזל

המצבים הקליניים העיקריים בהם מצטברת כמויות פתולוגיות של ברזל מתוארים בטבלה מס' 1. יש להבחין בין עודף ברזל ראשוני הנובע מפגמים גנטיים תורשתיים, לבין עודף ברזל משני, הנובע ממחלה בתחום אחר, כגון אנמיות כרוניות מולדות או נרכשות, או מטיפול במחלות אלו באמצעות עירוי דם חוזרים לתקופה ממושכת.

עודף ברזל ראשוני

הצורות העיקריות של צבירת ברזל תורשתית ראשונית ה-Inherited Hemochromatosis מתוארות בטבלה מס' 2. הנופץ שבהם הוא ה-TYPE 1 והוא ההמוכרומוטוזיס הקלאסי השכיח מאד באירופה ומקורו כנראה בבני הגזע הקלטי. המוטציה ממוקמת בכרומוזום מס' 6. זוהי מחלה אוטוזומלית רצסיבית, הממוקמת קרוב מאד ללוקוס HLA Class I. השכיחות של המוטציה הנפוצה ביותר, ה-Y282C, היא 14% נשאות באוכלוסייה הכללית. מוטציה זו נדירה בין יהודים מכל העדות. המחלה הקלינית מתפתחת רק לאחר שנים רבות, לרוב בגיל העמידה, וביטוייה הם מחלת כבד סלל שחמת והפטומה, אנדוקרינופאיתיות, ומיקרודיפאיתיות. חלק ניכר מההמוכרומוטוזיס לא מכתחים מחלה קלינית כלל. למרות שיש אפשרות לסריקת אוכלוסייה בבדיקה גנטית-מולקולרית, השיטה הפשוטה והבדוקה היא אבחון באמצעות סריקה לרוויון טראנספריין גבוה (מעל 55%) ורמת פריטין גבוהה בבדיקות חוזרות.

כפי שמתואר בטבלה מס' 2, התגלו עד כה 4 סוגי המוכרומוטוזיס תורשתיים ש-3 מהם אינם קשורים כלל לכרומוזום מס' 6. המכנה המשותף לכלם הינו הפרעה ביצירת או בתפקוד ה-Hepcidin. מכאן ניתן היה להסיק, כי כל הגנים הללו משתפים פעולה ביצירת המוצר הסופי שהוא ה-Hepcidin (ראה איור מס' 2). בשורת מחקרים אלגנטיים ממעבדתה של Nancy Andrews מבוסטון התברר כי אמנם כך הדבר, ושהגרי הראשוני ליצירת הפסידין הוא דרגת הרוויון של הטראנספריין בנסיוב. בנוכחות טראנספריין חוי, משחק חלבון ה-HFE תפקיד דומה לתרמוסטאט, והוא נודד מ-1-Transferrin receptor-2-Transferrin receptor-2 ומכיל שרשרת סיגנלים שבה משתתף גם ה-Hemojuvelin, שהיה מוכר מקודם כגורם

לצורה החמורה ביותר של המוכחמטוזיס תורשתית. מכאן, שמוטציה בכל אחד מהגנים המשתתפים במנגנון הבקרה של ההפסידין תוביל להפרעה ביצירת הפסידין, המתבטאת בהמוגורמטוזיס תורשתית.

עורך ברזל משני

במחלות אלו הצטברות הברזל היא תוצאה של עירוי דם מרובים לאורך זמן, או ספיגת יתר משנית לכעילות יתר של מוח העצם האירטוראידי. כאמור, ה-GDF15 מופרש על ידי תאים אירטוראידים צעירים ומעכב את הפרשת ההפסידין. פעילות יתר של מוח העצם האירטוראידי אופיינית לתלסמיה ולאנמיה סידובלסטית בתסמונת ה-MDS. בחולים אלה דיכוי יצירת ההפסידין גורם לספיגה מוגברת של ברזל. דוגמה טובה לכך הם החולים הסובלים מ-Thalassemia Intermedia, המפתחים המוסידוזיס קשה שמקורה בספיגת יתר מבלי שטופלו אי פעם בעירוי דם. בתלסמיה מייגור מתווספת כמובן הצטברות הברזל הנובעת מעירוי דם. צבירת הברזל בהמוסידוזיס משנית מתרחשת קודם במערכת הריניקולאנדוטיליאלית, אך בהמשך היא עוברת לתאי הפאתכימה של הכבד, בלוטות אנדוקריניות ושריר הלב. בגלל עומס היתר של ברזל בכל מערכות הגוף, הטראנספרין שבפלאסמה עובר חיוון מלא ומופיעה צורה פתולוגית של ברזל בפלאסמה שאיננו קשור לטראנספרין, ה-NTBI. שקיעת ה-NTBI ברקמות חיוניות כגון בשריר הלב, היא בקצב מהיר פי 200 עד 300 מזה של שקיעת הברזל הקשור לטראנספרין. ה-NTBI משתתף ביצירת ראדיקאלים חופשיים באמצעות ריאקציה על שם Fenton שבה סופראוקסיד ופראוקסיד הופכים לרדיקאלים של הידרוקסיד. רדיקאלים חופשיים אלה גורמים לנזק פראוקסידאטיבי בממברנות השומניות, במיטוכונדריה ובחומצות הגרעין.

הערכה קלינית

השיטות המקובלות להערכה קלינית של חומרת הצטברות הברזל, מתוארות בטבלה מס' 3.

פריטין הנסיוב היו המדד הזמין ביותר הנמצא בשימוש נרחב. רמת הפריטין בנסיוב עומדת ביחס ישיר לריכוז הברזל בכבד. בדיקות חוזרות של פריטין באותו החולה מאפשרות להעריך את חומרת ההמוסידוזיס וגם את תוצאות הטיפול המכוון לסילוק ברזל מהגוף. בחולים תלסמיים, לדוגמה, נמצא שהסיכון להתפתחות פגיעה במיוקד גדול במיוחד בחולים עם רמת פריטין מעל 2,500 יחידות. היתרון הגדול של הפריטין הוא זמינותו מחייו הנמוך והאפשרות להשתמש בו בבדיקות חוזרות בתדירות גבוהה. חסרונו בכך שהוא מושפע גם מגורמים שאינם קשורים בכמות הברזל. דלקת גורמת לעליה בלתי ספציפית ברמת הפריטין. גם נזק הפאצולולארי גורם לעליה בפריטין. מאידך, חסר חומצה אסקורבית גורם לירידה ברמת הפריטין ללא קשר לחומרת ההמוסידוזיס. בעיה נוספת היא הקלות הרבה בה טיפול בכלאטורים (ראה להלן) מוריד את רמת הפריטין מבלי שזה ישקף את ריכוז הברזל בלב, שנשאר גבוה בחלק מהחולים המטופלים.

Table 1: Causes of iron overload

Primary (hereditary)

* Resulting from a primary defect in iron regulation, eg genetic hemochromatosis

Secondary (acquired)

* Caused by another condition or by its treatment

* Anemias requiring repeated blood transfusions (aplastic a)

* Ineffective erythropoiesis (eg thalassemia, myelodysplastic syndromes)

Feder JN et al. Nat Genet 1996;13:399-408
Porter JB. Br J Haematol 2001;115:239-252

טבלה 1: המצבים הקליניים העיקריים בהם מצטברות כמויות פתולוגיות של ברזל בגוף

Table 2: Inherited hemochromatosis syndromes

Type 1 Hereditary Hemochromatosis (Feder 1998)	chromosome 6 telomeric to HLA class I region	HFE	Autosomal recessive low penetrance. > 90% C282Y homozygotes
Type 2 Juvenile Hemochromatosis (Roetto 2003; Papanikolaou 2003)	chromosome 19 chromosome 1q	Hepcidin Hemojuvelin	Clinical symptoms before age 30 due to cardiac disease and hypogonadism
Type 3 Hemochromatosis (Camashella 2000)	chromosome 7q22	Transferrin receptor2	Phenotype similar to HFE-associated hemochromatosis
Type 3 Hemochromatosis (Njajou 2001)	chromosome 2q	Ferroportin Loss of function or Gain of function	Autosomal dominant. High serum ferritin and low transferrin saturation or similar to HFE-associated HH

טבלה 2: הצורות העיקריות של צבירת ברזל תורשתית ראשונית - Inherited Hemochromatosis

Table 3: Methods to assess body iron burden

Standard measures of body iron

* Measurement of serum ferritin

- indirect measure of body iron burden

* Assessment of LIC

- Accurate reflection of total body iron burden

Special measures of iron excess

* Evaluation of cardiac iron

* Assessment of NTBI

NTBI = non-transferrin bound iron

טבלה 3: השיטות המקובלות להערכה קלינית של חומרת הצטברות הברזל

Table 4: Comparison of chelators

Property	DFO	Deferiprone	Deferasirox
Usual dose (mg/kg/day)	25-60	75	20-30
Route	sc, iv (8-12 hours, 5 days/week)	Oral 3 times daily	Oral Once daily
Half-life	20-30 minutes	3-4 hours	12-16 hours
Excretion	Urinary, fecal	Urinary	fecal
Adverse effects	Local reactions, ophthalmologic, auditory, growth retardation, allergic	Gastrointestinal disturbances, agranulocytosis/ neutropenia, arthralgia	Gastrointestinal disturbances, rash mild, non-progressive creatinine increase
Status	Licensed	Licensed outside US/Canada	Approved

טבלה 4: השוואת התכונות העיקריות של 3 הכלאטורים הנמצאים בשימוש נפוץ



את עודפי הברזל על ידי הקזות דם. כל מנת דם שווה ל-200 מ"ג ברזל ולכן בחולים במצב צבירה מתקדם של 20 גרם ברזל או יותר, יש צורך בכ-100 הקזות. ניתן לבצע הקזות דם כל שבוע, מבלי שהחולה יפתח אנמיה. לאחר השגת המטרה של סילוק עודפי הברזל, די בהקזה אחת ל-3 חודשים כדי למנוע הצטברות נוספת.

בהמוסידרוזיס משני מדובר בחולים אנמים, ולא ניתן להעזר בהקזות. בחולים כאלה יש צורך להשתמש בתרופות קושרות ברזל (Iron chelators). איור מס' 3 מתאר את 3 הכלאטורים הנמצאים בשימוש נפוץ. כדי למנוע את תעילות הברזל יש לכסות את 6 אתרי הקשירה ה-Coordination sites של אטום הברזל. אם מולקולה של הכלאטור נקשרת לכל 6 האתרים, היא מכונה Hexadentate, אם היא נקשרת רק ל-3 היא מכונה Tridentate ואם נקשרת רק ל-2, Bidentate. התכשיר הבדוק והאמין הוא ה-Deferoxamine כלאטור Hexadentate, אשר במשך שנים רבות היה הכלאטור היחיד שניתן היה להיעזר בו. אולם, ל-Deferoxamine מגבלה רצינית והיא שהוא איננו נספג מדרכי העיכול ויש צורך בהזלפתו באמצעות משאבות המופעלות 8 שעות ביום, 5 ימים בשבוע. כתוצאה מכך, חולים רבים אינם מוכנים לעמוד בדרישות הטיפול המסובך ב-Deferoxamine. לאחר שנים רבות של עבודת פיתוח הוכנסו לשימוש 2 תרופות חדשות שניתן להשתמש בהם בטיפול פומי: ה-Deferiprone או L1 וה-Deferasirox. טבלה מס' 4 מתארת באופן השוואתי את התכונות העיקריות של תרופות אלו. לכל תרופה יתרונות וחסרונות יחסיים. ה-Deferiprone יעיל במיוחד בסילוק ברזל משרירי הלב אבל קיימת סכנה של אגראנוולוציטוזיס ולכן השימוש בו מחייב ספיריות דם מדי שבוע, לכל שנות הטיפול. היתרונות של ה-Deferasirox הן שניתן להשתמש בו בנוחיות רבה, מאחר והוא ניתן במנה יומית חד פעמית. הוא נשאר במחזור הדם שעות רבות ולכן מבטיח הגנה אידיאלית מפני נזקחות ה-NTBI במחזור הדם. היעילות שלו בהגנה על שריר הלב עדיין נמצאת בשלבי הערכה. כמו כן יש צורך בהדירות מיוחדת אצל חולי אי ספיקת כליות מאחר והוא עלול להחמיר את תפקוד הכליות. בשנים האחרונות, מקובלת השיטה של שימוש בו-זמנית בשני כלאטורים, המאפשר הגברת יעילות הטיפול. עם זאת, יש להזהר מסיכון מוגבר של תופעות לוואי בלתי רצויות.

לסיכום: ניתן לומר, כי אפשר למנוע את ההשפעות המזיקות של הצטברות הברזל על ידי שיטות יעילות להגברת הפרשתו מהגוף. לאחרונה, התעוררה התעניינות גדולה גם באפשרות של שימוש בכלאטורים לשם טיפול במחלות נאורולוגיות המצטיינות בהצטברות פתולוגית של ברזל במוח כגון ב-Friederich's ataxia ותצפיות חדשות ומעודדות בשטח זה אכן עוררו התרגשות מתחב בקהיליה הרפואית.

פרופ' חיים הרשקו, השרות ההמטולוגי, מרכז רפואי שערי צדק, ירושלים

בדיקות המתבססות על MRI

גם שיטת ה-MRI מבוססת על תכונות מגנטיות של הרקמה. ניתן למדוד את ריכוזי הברזל ברקמות בעזרת הדור החדש של מכשירי ה-MRI הרגישים המצויים בבתי חולים רבים, תוך התאמה של תוכנת הפעלה שפותרת במיוחד למטרה זו. לשיטות אלו שמות שונים: ה-MRI 2R פותח במיוחד למדידת ריכוזי הברזל בכבד והוא רגיש ומדויק. היום נחשב ה-MRI 2R לשיטה המועדפת על ה-SQUID והוא אומץ לשימוש בארצות רבות. שיטה נוספת ופופולארית מאד היא ה-T2*, שהותאמה במיוחד למדידת ריכוזי הברזל בשריר הלב, אך ניתן להשתמש בה בו-זמנית גם לבדיקת הכבד ואיברים אחרים.

NTBI או Non transferrin bound iron

נוכחות ברזל בפלאזמה שאיננו קשור לטראנספרינ בחולים עם עומס ברזל קשה היא תגלית ישראלית. קיימת קורלציה טובה בין מדידות ה-NTBI לבין מידת החומרה של הצטברות הברזל בגוף ומידת הסיכון של התפתחות נזק לבבי עקב עומס ברזל. מדידת ה-NTBI מאפשרת גם מעקב יעיל אחרי השפעת הטיפול המכוון לסילוק עודפי ברזל מהגוף.

אופציות טיפוליות

הצטברות מתמשכת של ברזל בגוף גורמת לסיבוכים קשים, אשר החמורים שבהם הם שחמת הכבד, הפוגעת בעיקר בחולי המוכחמטוזיס ראשונית, פגיעה לבבית הפוגעת בעיקר בחולי תלסמיה ואנדוקריופתייה. ניתן למנוע את כל הסיבוכים הללו על ידי טיפול מונע, המכוון לסילוק עודפי הברזל. בהמוכחמטוזיס תורשתי אין אנמיה ולכן ניתן לסלק

ריכוז הברזל בכבד

בדיקה ישירה של ריכוז הברזל בכבד ניתן לבצע בביופסיה של רקמת הכבד. בידיים מנוסות, המייע המתקבל מבדיקה זו הינו רב ערך ומאפשר לחשב את הכמות המוחלטת של ברזל בגוף על ידי הכפלת הערך המתקבל בביופסיה בנפח הכבד וביחס מקורב של 1 ל-10 בין הברזל בכבד והברזל בכל הגוף. מדידת הברזל בכבד נחשבת עד היום ל-Gold standard של הערכה קלינית. יתרון מיוחד של בדיקה זו מהווה האפשרות לבצע בדיקה היסטולוגית במקביל, והערכת מצב הכבד מבחינת התפתחות שחמת, שהיא סיבוכ חשוב של המוסידרוזיס. המגבלה העיקרית של השיטה היא אופייה החדרתי: הכנסת מחט ביופסיה לכבד היא בלתי נעימה ולפעמים אף מסוכנת ואינה מאפשרת בדיקות חוזרות תכופות. בנוסף, הואיל ומדובר בביטות רקמה קטנות, היא דורשת מיומנות גבוהה והקפדה יתרה על דייקנות ומעטות המעבדות בעולם המסוגלות לספק תוצאות מהימנות.

בדיקות לא חודרניות

מזה כ-20 שנה קיימת השיטה של Biomagnetic Susceptometry או SQUID, המבוססת על מדידת התכונות המגנטיות של הכבד הנובעות ממצבורי הברזל שברקמה. שיטה זו דורשת מיומנות רבה, ציוד יקר מאד ובניית מבנה ייעודי, המבטיח הגנה מפני השפעות סביבתיות. היום קיימים בעולם 4 מרכזים בלבד המפעילים מכשירי SQUID ולכן ברוב ארצות העולם שיטה זו אינה זמינה ואיננה מעשית. בנוסף, שיטה זו מוגבלת לבדיקת הכבד בלבד ואינה מתאימה להערכת איברים אחרים.

כדי שירגישו יותר טוב...



הנחיות לטיפול בבחילות והקאות בחולים המטואונקולוגים

חנית עובדיה

פתופיזיולוגיה

בחילה והקאות הנלוות לטיפול כימי (CINV) יכולות להיות: חריפות, מאוחרות, מתפרצות, מותנות ועמידות. בחילה הינה תופעה שכיחה יותר וקשה לשליטה. מנגנון הפעולה מורכב מגירויים ומסרים ממספר מוקדים: Gastro Intestinal Tract, Vagus nerve, Chemoreceptor Trigger Zone (CTZ), Cortex, Vestibular apparatus, גירויים המופנים למרכז ההקאה (Vomiting Center) בגזע המוח. הנוירורצפטורים העיקריים הקשורים למנגנון זה הם: $5HT^3$, Acetylcholine, NK1 (Neurokinin1), GABA, Histamine, Dopamine. לכן, חשוב לטפל ב-CINV במישלב של תרופות.

כחלק מהעמותה 'לקידום הסיעוד האונקולוגי', במטרה להעלות את מודעות הצוותים המטפלים לבעיה ולטיפול בסימפטום. ההמלצות בפרוטוקול הותאמו למישלבים כימותרפיים שכיחים הניתנים באשפוז יום, במחלקות אשפוז המטואונקולוגי והשתלות מח עצם.

מטרת הפרוטוקול הינה ליצור אחדות בטיפול המונע ב-CINV ולהעלות את יעילות ואיכות הטיפול בו. ההמלצות בפרוטוקול מבוססות על הנחיות בינלאומיות, כגון:

NCCN (National Comprehensive Cancer Network), ASCO (American Society of Clinical Oncology), MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer & ONS (Oncology Nursing Society)

בחילה והקאות הנלוות לטיפול כימי Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting (CINV) יופיעו בעוצמות שונות אצל 70%-80% מהחולים. למרות השיפור המשמעותי בטיפול בבחילה והקאות, עדיין תופעת לוואי זו מטרידה מאוד ופוגעת בתפקוד הפיזי והרגשי ובאיכות החיים. ההנחיות הבינלאומיות הקיימות, מבוססות על מחקרים ודעות מומחים במטרה למנוע סבל מ-CINV. הנחיות אלה הן כלליות ודורשות שיקול דעת והתאמת הטיפול המונע, תוך התייחסות לגורמי סיכון הקשורים לחולה, למחלה ולמידת הסיכון לפתח בחילה והקאות מהטיפול הכימי. סוגיה זו נדונה בפורום ארצי של אחיות אחראיות המטולוגיות, שפועלת

סיבות וגורמי סיכון לבחילה והקאות בחולי סרטן

- חסימה חלקית או מלאה של דרכי עיכול, מעורבות מחלה במערכת עצבים מרכזית, מצבים של חוסר איזון כמו: היפרקלצמיה, היפונתרמיה, אורמיה, היפרגליקמיה, האטה בנעיות המעי מגידול או מטיפול תרופתי (וינקריסטין, תלידומיד).
- מידת הסיכון לפתח בחילה והקאות מהמישלב הכימותרפי, שליטה ירודה במניעה וטיפול בסימפטום, בחילה והקאות כתופעת לוואי של תרופות שכיחות בחולים אונקולוגים כגון אופיואידים.
- גיל צעיר, נשים, תשישות, מחלה מתקדמת, מצב כללי ירוד, התנסות קודמת בסימפטום, חרדה, דחק, בחילה והקאות מותנות.

רמת הסיכון לפתח בחילה והקאה מתרופות כימיות שבשימוש בהמטואונקולוגיה

Emetogenicity	Chemotherapy
High >90%	AC chemotherapy - Adriamycin (Doxorubicin) and Cyclophosphamide ; Cisplatin (Platinol) >50 mg/m ² ; Carmustine >250 mg/m ² ; BCNU; Dacarbazine (DTIC) ; PO Procarbazine
Moderate 30%-90%	Arsenic trioxide; Busulfan > 4 mg/d; Carboplatin ; Cisplatin < 50 mg/m ² ; Carmustine < 250 mg/m ² ; Cyclophosphamide < 1,500 mg/m ² ; PO Cytosan; Cytarabine > 1 g/m ² ; Daunorubicin (Daunomycin, Cerubidine) ; Doxorubicin (Adriamycin) ; PO Etoposide; Epirubicin (Idarubicin) ; Ifosfamide ; Melphalan>50 mg/m ² ; Methotrexate >1g/m ²
Low 10%-30%	Bortezomib ; Cytarabine 100-200 mg/m ² Doxorubicin HCL ; Etoposide ; PO Fludrabine; Gemcitabine Methotrexate ; Mitoxantrone ; Methotrexate> 50 mg/m ² <250 mg/m ² ; Retuximab ; Trastuzumab
Minimal <10%	Asparaginase ; Bleomycin (Blenoxane) ; Busulfan (Busulfex) ; Cladribine (Leustatin) ; PO Chlorambucil; Fludarabine (Fludara) ; PO Hydroxyurea; PO Melphalan; Methotrexate <50 mg/m ² ; Rituximab (Rituxan) ; Thalidomide ; PO Thioguanine; Vinblastine (Velban) ; Vincristine (Oncovin)

טבלה 2: רשימת תרופות בחירה לטיפול בבחילות והקאות מתפרצות

תדירות	תרופות בחירה	דרך מתן
daily	Dexamethasone 4-20 mg	PO or IV
every 4-6 h	Metochlorpromide 20-40 mg	PO
every 4-6 h	Diphenhydramine 25-50 mg	+ - PO
every 3-4 h	Metochlorpromide 1-2 mg/kg	IV
every 4-6 h	Diphenhydramine 25-50 mg	+ - PO
every 4-6 h	Lorazepam 0.5-2 mg	PO or SL
every 4-6 h	Promethazine 12.5-25 mg	PO or IV
every 4-6 h	Prochlorperazine 10 mg	PO or IV
every 3-6 h	Dronabinol 5-10 mg	PO
every 4-6 h	Haloperidol 1-2 mg	IV or PO

טבלה 3: מישלבים כימותרפיים בסיכון גבוה לפתח בחילה והקאות (>90%)

ABVD	Adriamycin, Bleomycin, Vinblastine, Decabazine
BEACOPP	Bleomycin ,Etoposide, Adriamycin, Cyclophosphamide, Oncovine, Prednisone, Procarbazine

טבלה 4: המלצות לטיפול מונע בחילה והקאות

זמנים	מישלב תרופתי
יום לפני הטיפול (בערב)	T. Lorazepam 0.5-2 mg
לפני הטיפול (30-60 דק')	IV Kytril 3 mg or Zofran 8 mg + Dexamethasone 20 mg
יום הטיפול (בערב)	T. Zofran 8 mg + T. Lorazepam 0.5-2 mg + Gastro 40 mg
יום 2 מהטיפול (בבוקר)	T. Kytril 3 mg or Zofran 8 mg + T. Dexamethasone 8 mg
יום 3-4 מהטיפול (בבוקר)	T. Dexamethasone 8 mg
יום 2-4 מהטיפול (בערב)	T. Lorazepam 0.5-2 mg + Gastro 40 mg
לטיפול בבחילה והקאות מתפרצות הוסף	Promethazine 12.5-25 mg or Metochlorpromide 20-40 mg or Prochlorperazine 10 mg
באם הטיפול שניתן אינו יעיל שקול להוסיף לפני הטיפול הבא: או להחליף בטיפול הבא ל:	IV Promethazine 12.5-25 mg IV Paloxyl 0.25 mg Emend 125 mg day1 & 80 mg days 2,3 (50% Steroids - + (reduction
בימים בהם ניתן Bleomycin+Oncovine אין צורך במתן טיפול אנטיאמתי (רמת סיכון מינימלי לפתח בחילה והקאה)	BEACOPP במישלב

- מתן דקסמטזון עד 4 ימים • באם ב"ה נמשכים, מומלץ להמשיך טיפול עד שבוע

עקרונות הטיפול בבחילה והקאות (CINV)

המטרה המרכזית היא **מניעה** של בחילה והקאות חריפות, מאוחרות, מתפרצות, מותנות ועמידות. בחירת הטיפול המונע יתבסס על מידת הסיכון לפתח בחילה והקאות, סוג התרופה, מינון וגורמי סיכון של החולה. מומלץ לתת טיפול מונע בחילה והקאות לפחות 4 ימים מתחילת טיפול כימי שמידת הסיכון שלו לפתח בחילה והקאות היא גבוהה או בינונית. מומלץ לתת טיפול מונע בחילה והקאות במינון הנמוך והאפקטיבי ביותר. הערכת הטיפול צריכה להתבצע בכל שלב של הטיפול, תוך שימוש בטיפול תרופתי וטיפול שאינו תרופתי, כגון: טיפול התנהגותי.

טיפול התנהגותי

קיימות דרכים שאינן תרופתיות לטיפול ומניעת בחילה והקאות כגון הרפיה, דיקור, ביפוידיק, היפנוזה ודמיון מונחה. גישות אלה מיושמות על ידי אנשי צוות בריאותי (פסיכולוגים, עו"ס, אחיות) ונלמדות על ידי המטופלים לטיפול עצמי.

תרופות לטיפול בבחילה והקאות (CINV)

- **5-hydroxytryptamine type 3 (5-HT₃) Antagonists**
- תרופה הנקשרת בקשר חזק לרצפטורים מסוג-5HT₃ הנמצאים ב-Visceral & afferent Vagus nerve-1. התרופה נקשרת לרצפטור מספר שעות ומונעת גירוי לבחילה והקאות חריפות. שני התכשירים הנמצאים בשימוש נרחב בארץ הם: Granisetron (Kytril) & Ondansetron (Zofran).

טבלה 5: מישלבים כימותרפיים בסיכון בינוני לפתח בחילה והקאות (30%-90%)

CHOP	Cyclophosphamide, Adriamycin, Oncovine, Prednisone
VACOP-B	VP-16, Adriamycin, Cyclophosphamide, Oncovine, Prednisone, Bleomycin
MINE	Mesna, Ifosfamide, Mitoxantrone, Etoposide
במישלבים CHOP VACOP-B בהם ניתן פרדניזון במינון גבוה מידת אמטוגניות יורדת מנבחה לביטוי ואין צורך במתן דקסמטזון	

טבלה 6: המלצות לטיפול מונע בחילה והקאות

זמנים	מישלב תרופתי
לפני הטיפול (30-60 דק')	IV Kytril 3 mg or Zofran 8 mg + Dexamethasone 8 mg
יום הטיפול (בערב)	T. Zofran 8 mg + Gastro 40 mg + - T. Lorazepam 0.5-2 mg
יום 2 מהטיפול (בבוקר)	T. Kytril 3 mg or Zofran 8 mg + T. Dexamethasone 4 mg
יום 3-4 מהטיפול (בבוקר)	T. Dexamethasone 4 mg
יום 2-4 מהטיפול (בערב)	Gastro 40 mg + - T. Lorazepam 0.5-2 mg
לטיפול בבחילה והקאות מתפרצות הוסף	Metochlopramide 20-40 mg + - S.L. Lorazepam 0.5-2 mg
באם הטיפול שניתן אינו יעיל שקול להעלות מינון סטרואידים	Dexamethasone 20 mg day 1 & Dexamethasone 8 mg days 2-4
במישלב VACOP-B	בשבועות בהם ניתן Bleomycin+Oncovine אין צורך במתן טיפול אנטיאמתי (רמת סיכון מינימלי לפתח בחילה והקאה)

טבלה 7: מישלבים כימותרפיים בסיכון נמוך לפתח בחילה והקאות (10%-30%)

FMP	Fludarabin, Mitoxantrone, Prednisone
FC	Fludarabin, Cyclophosphamide

טבלה 8: המלצות לטיפול מונע בחילה והקאות

זמנים	מישלב תרופתי
לפני הטיפול (30-60 דק')	IV Kytril 3 mg or Zofran 8 mg
יום הטיפול (בערב)	T. Zofran 8 mg + - T. Lorazepam 0.5-2 mg
יום 2 מהטיפול (בבוקר) לפי הצורך	T. Kytril 3 mg or Zofran 8 mg
לטיפול בבחילה והקאות מתפרצות הוסף	Metochlopramide 10 mg + - S.L. Lorazepam 0.5-2 mg

טבלה 9: מישלבים כימותרפיים בסיכון מינימלי לפתח בחילה והקאות (<10%)

;Cladribine (Leustatin); PO Chlorambucil; Fludarabine (Fludara); PO Hydroxyurea PO Melphalan; PO Thioguanine; Thalidomide	
--	--

טבלה 10: המלצות לטיפול מונע בחילה והקאות

אין צורך בטיפול מונע בבחילה והקאות. באם יש ב"ה 24-48 שעות מטיפול, יש לשקול מתן טיפול מונע כפי שניתן במישלבים כימותרפיים בסיכון נמוך לפתח בחילה והקאות (10%-30%)	
---	--

טבלה 11: מישלבים כימותרפיים בסיכון גבוה לפתח בחילה והקאות (>90%)

AML Induction Therapy	Daunorubicin & Cytozar (3 days of Daunorubicin)
BEAM (Lymphoma Conditioning)	BCNU, Etoposide, ARA-C, Melphalan
AML Conditioning	Busulphan & Cytoxan
ALL Conditioning	Cytoxan & Total Body Irradiation

Palonosetron (Paloxi) - תרופה החוסמת רצפטורים מסוג $5HT^3$. אושרה לאחרונה ע"י ה-FDA ובארץ אושרה לשימוש אך עדיין לא נכללת בסל הבריאות. אפיוניות הקשר של התרופה לרצפטור הוא פי 100 זמן מחצית חיים 40 שעות, שהינו ארוך יותר באופן משמעותי משאר התכשירים, על כן אין צורך במתן $5HT^3$ antagonist נוספים. ה-Palonosetron היא תרופה מסוג antagonist $5HT^3$, היחידה בהתוויה למניעת בחילה והקאות חריפות ומאוחזרות.

• Corticosteroids

לסטרואידים השפעה טובה במניעת בחילה והקאות ובשליטה בהן. מנגנון הפעולה אינו ברור. יתכן, כי הם מפחיתים את יכולת קליטת הגירוי במרכז ההקאה ומונעים שחרור סרטונין. לסטרואידים השפעה סינרגיסטית עם $5HT^3$ antagonist Dexamethasone & methylprednisolone הן התרופות השכיחות בשימוש ומומלץ לשלבן בימים 1-4 של הטיפול הכימי, אלא אם קיימת התוויה נגד לשימוש בסטרואידים.

NK1 receptor antagonist

Aprepitant (Emend) תרופה שאושרה על ידי ה-FDA למניעה וטיפול ב-CINV חריפות ומאוחזרות. תרופה זו, ראשונה מסוגה, נקשרת לנוירורצפטור מסוג $5HT^3$ (Neurokinin1). ההנחיות הבינלאומיות ממליצות להוסיף תרופה זו בשילוב עם $5HT^3$ antagonists corticosteroids במישלבים כימותרפיים בעלי מידת סיכון גבוהה ובינונית לפתח בחילה והקאות. התרופה מדכאת פעילות של ציטוכרום מסוג CYP3A4, CYP2C9, לכן מפריעה למטבוליזם של תרופות מסוימות ומשנה את רמתן בפלסמה. על כן, לא מומלץ לתת Emend עם תרופות FNU: Pimozide, Terfenadine, Astemizole and Cisapride ולהזהר במתן עם תרופות כימיות העוברות מטבוליזם על ידי ציטוכרום CYP3A4 כגון: Docetaxel, Paclitaxel, Etoposide, Irinotecan, Ifosfamide, Imatinib, Vinorelbine, Vinblastine, Vincristine ובמתן עם התרופות:

Warfarin, Dexamethasone (50% dose reduction), Methylprednisolone, Oral contraceptives, Idantoin.

טיפול בבחילות והקאות מתפרצות

לטיפול בבחילה והקאות מתפרצות, מומלץ להוסיף תרופה עם מנגנון פעולה שונה ולתת את התרופה בתדירות המומלצת (ראה טבלה 2).

הנחיות לטיפול מונע בבחילה והקאות במערך ההמטאונקולוגי על פי מישלבים כימותרפיים

אשפוז יום המטאונקולוגי

- מישלבים כימותרפיים בסיכון גבוה לפתח בחילה והקאות (>90%) (ראה טבלה 3) וכן המלצות

לטיפול מונע בחילה והקאות (ראה טבלה 4)
 - מישלבים כימותרפיים בסיכון בינוני לפתח בחילה והקאות (90%-30%) (ראה טבלה 5) וכן המלצות לטיפול מונע בחילה והקאות (ראה טבלה 6)
 - מישלבים כימותרפיים בסיכון בינוני לפתח בחילה והקאות (30%-10%) (ראה טבלה 7) וכן המלצות לטיפול מונע בחילה והקאות (ראה טבלה 8)
 - מישלבים כימותרפיים בסיכון מינימלי לפתח בחילה והקאות (<10%) (ראה טבלה 9) וכן המלצות לטיפול מונע בחילה והקאות (ראה טבלה 10)

אשפוז המטאאונקולוגי והשתלות מח עצם

מינון גבוה של כימותרפיה ניתן בדרך כלל כטיפול התניה (Conditioning) להשתלת מח עצם. השליטה ב-CINV בעייתית מהסיבות הבאות: מרבית המישלבים בסיכון גבוה ובינוני לפתח בחילה והקאות, הטיפול ניתן במספר ימים עוקבים, לעיתים כולל קרינה כל גופית, למרבית החולים התנסות בבחילה והקאות, קיימת מגבלה לשימוש בסטראואידים בגלל פוטנציאל לדיכוי חיסוני, ומעט מחקרים בדקו מהו הטיפול היעיל במניעת בחילה והקאות בחולים המטופלים במינון גבוה של כימותרפיה, כהתניה להשתלות מח עצם.

מישלבים כימותרפיים בסיכון נמוך לפתח בחילה והקאות (>90%) (ראה טבלה 11) וכן המלצות לטיפול מונע בחילה והקאות (ראה טבלה 12)
מישלבים כימותרפיים בסיכון בינוני לפתח בחילה והקאות (30%-60%) (ראה טבלה 13) וכן המלצות לטיפול מונע בחילה והקאות (ראה טבלה 14)

לסיכום: הטיפול בבחילה והקאות השתפר מאוד בעשרים שנים האחרונות, מאז התחלת השימוש בתרופות מסוג 5HT₃ Antagonist, ועדיין זהו סימפטום שכיח הפוגע באיכות חייו של החולה. קיים פער בין ההנחיות הבינלאומיות המנחות לשילוב תרופות בתדירות ובמינונים גבוהים יותר, לעומת מה שניתן לחולה בפועל.

האחיות האונקולוגיות נמצאות בעמדה מרכזית בטיפול בחולה ההמטאאונקולוגי. הן אומדות את מצבו של המטופל לפני, במהלך ולאחר הטיפול, תוך מתן הדרכה ויעוץ במניעה ובטיפול בבחילה והקאות ובתופעות לוואי נוספות.

לפיכך, חובר פורום האחיות ההמטאאונקולוגיות פרוטוקול המתבסס על ההנחיות הבינלאומיות והתאים אותם לצרכי החולים ההמטאאונקולוגיים, על פי משלבי הטיפול הכימי ומגבלות הטיפול בסטראואידים. שיתוף פעולה של כל המטפלים יתרום וישפר את יעילות ואיכות הטיפול בסימפטום זה ויפחית את הסבל הנגרם כתוצאה מ-CINV.

טבלה 12: המלצות לטיפול מונע בחילה והקאות

זמנים	מישלב תרופתי
יום לפני הטיפול (בערב)	T. Lorazepam 0.5-2 mg
לפני הטיפול (30-60 דק')	IV Kytril 3 mg or Zofran 8 mg + Dexamethasone 20 mg or IV Promethazine 12.5-25 mg
יום הטיפול (בערב)	IV. Zofran 8 mg or IV Kytril 3 mg + T. Lorazepam 0.5-2 mg + Gastro 40 mg
יום נוסף מסיום טיפול (בבוקר)	T. Kytril 3 mg or Zofran 8 mg IV Dexamethasone 8 mg or IV + Metochlopramide 20-40 mg
יום נוסף מסיום טיפול (בערב)	IV Metochlopramide 20-40 mg + T. Lorazepam 0.5-2 mg + Gastro 40 mg
לטיפול בבחילה והקאות מתפרצות הוסף	IV Metochlopramide 20-40 mg

- מתן דקסמטזון עד 4 ימים
- באם ב"ה נמשכים, מומלץ להמשיך טיפול עד שבוע

טבלה 13: מישלבים כימותרפיים בסיכון בינוני לפתח בחילה והקאות (30%-60%)

ESHAP	Etoposide, Solomedrol, High Dose ARA-C, Platinum
Hyper C-VAD	Cytosan; Vincristine, Adriamycin, Dexacort
; High Dose MTX ; H.D. Cytozar ; H.D Melphalan; Busulphan & Fluderabin Fluderabin & Melphalan ; Busulphan & Fluderabin & Campath	

טבלה 14: המלצות לטיפול מונע בחילה והקאות

זמנים	מישלב תרופתי
לפני הטיפול (30-60 דק')	IV Kytril 3 mg or Zofran 8 mg IV Dexamethasone 12 mg or IV + Metochlopramide 20-40 mg
יום הטיפול (בערב)	IV Kytril 3 mg or Zofran 8 mg + Gastro 40 mg + IV Metochlopramide 20-40 mg + - T. Lorazepam 0.5-2 mg
יום נוסף מסיום טיפול (בבוקר)	IV Kytril 3 mg or Zofran 8 mg T. Dexamethasone 4 mg or IV + Metochlopramide 20-40 mg
יום נוסף מסיום טיפול (בערב)	Gastro 40 mg + T. Lorazepam 0.5-2 mg
לטיפול בבחילה והקאות מתפרצות החלף	IV Metochlopramide 20-40 mg to IV Promethazine 12.5-25 mg

חנית עובדיה, R.N, M.A, אחות אחראית אשפוז
 יום המטאאונקולוגי מבוגרים, המרכז הרפואי ע"ש
 שיבא, תל השומר

הרשימה הביבליוגרפית שמורה במערכת



תפקידה של טריזומיה של כרומוזום 21 בהתפתחות ליקמיה

מהלך התפתחות הליקמיות בתסמונת דאון

גיל סמוחה, ד"ר שי יזרעאלי

ייחודי. מנגנון זה, מאופיין בשיתוף פעולה נדיר בין גנים המקודדים על ידי כרומוזום 21 ומוטציה בגורם השעתוק GATA1 עוד בתקופה העוברית. חקר הליקמיות הייחודיות של תסמונת דאון עתיד לתרום להבנת הפעילות האונקוגנית של הפרעות כמותיות במספר הכרומוזומים.

בגיל הילדות. מכאן, שניתן ללמוד על תפקידו האונקוגני של כרומוזום 21 בליקמיות של גיל הילדות שאינן על רקע תסמונת דאון, מתוך חקר הליקמיות הנדירות יותר של תסמונת דאון. מחקרים חדשים העוסקים בליקמיות המגהקריוציטריות של תסמונת דאון חשפו מנגנון ליקומוגני התפתחותי

ינויים כמותיים במספר הכרומוזומים. בתא היום ההפרעה השכיחה ביותר בסרטן. הופעה של עותקים נוספים של כרומוזום 21, הינה מאורע שכיח בליקמיות ספוראדיות. טריזומיה 21 המופיעה בכל תאי הגוף בתסמונת דאון מעלה את הסיכון לפתח ליקמיה

ש

התא הטרנזי מאופיין בחוסר יציבות גנטית (Genomic instability), הגורם להצטברות שינויים במטענו הגנטי. שינויים אלה יכולים להתבטא בהפרעות במבנה הכרומוזומים או במספרם. שינוי במספר הכרומוזומים בתא – אנאפלואידיות – הינה ההפרעה הכרומוזומלית השכיחה ביותר בסרטן בכלל ובליקמיה בפרט. עם זאת, אנאפלואידיות איננה תוצר לואי של חוסר היציבות הגנומית בלבד. ממצאים שונים מראים, כי שינוי בכמותם של כרומוזומים מסוימים הינו בעל תפקיד בהתפתחותם של סוגי סרטן מסוימים. בעוד שהפרעות כרומוזומליות מבניות נחקרו לעומק, מעט מאוד ידוע על פעילותם האנוקוגנית של שינויים כמותיים במספר הכרומוזומים.

דוגמה למעורבות אנאפלואידיות בסרטן מהווה הקשר שבין כרומוזום 21 לליקמיה. עותקים עודפים של כרומוזום 21 הינם ההפרעה הכרומוזומלית הנרכשת השכיחה ביותר בתאי ליקמיה לימפואידית של גיל הילדות (Acute Lymphoblastic Leukemia - ALL). לילדים עם תסמונת דאון, הנושאים עותק נוסף של כרומוזום 21 בכל תאי הגוף, סיכון גבוה פי 20 לפתח ליקמיה לימפואידית וסיכון גבוה פי 600 לפתח ליקמיה מגהקריובלסטית (Acute Megakaryoblastic Leukemia - AMKL). עם זאת, הסיכון לפתח סרטן שאינו ליקמיה דווקא נמוך יותר בקרב פרטים הלוקים בתסמונת. כלומר, הליקמיה איננה מתפתחת על רקע חוסר יציבות גנומית כללית אלא שלכרומוזום 21 אפקט לויקומוגני ספציפי. על כן, ההפרעות המגהקריובלסטיות של תסמונת דאון מהוות מעין מודל גנטי טבעי, המאפשר ללמוד על מעורבותו של כרומוזום 21 בתהליך הלויקמי. חקר המנגנון שבבסיס הליקמיות של תסמונת דאון יכול להבהיר את תפקידם של העותקים העודפים של כרומוזום 21 במהלך ההתפתחות של ליקמיה ספוארדית, המאופיינת באנאפלואידיות של כרומוזום 21.

התפתחות הליקמיה המגהקריובלסטית בתסמונת דאון הינה תהליך רב שלבי. כעשירית מהילדים עם תסמונת דאון נולדים עם הפרעה המטולוגית, המאופיינת בשגשוג בלתי תקין של השורה המגהקריובלסטית. להפרעה זו מספר שמות: "הפרעה מיאלופרוליפרטיבית חולפת" (Transient myeloproliferative disorder - TMD), "מיאלופיזיס לא תקינה חולפת" (Transient abnormal myelopoiesis - TAM), "ליקמיה חולפת" (Transient leukemia). הפרעה זו זמנית ובמרבית המקרים היא חולפת באופן ספונטאני תוך מספר חודשים מהלידה. עם זאת, כ-20% מהילדים הללו יפתחו ליקמיה מלאה (AMKL) עד גיל ארבע, אשר לא תחלוף ללא טיפול כימותרפי. לא ידוע מהם הגורמים המאפשרים החלמה ספונטאנית, או מנתבים להתפתחות

המחלה הממארת.

הואיל והן הליקמיה החולפת והן הליקמיה הממארת בתסמונת דאון, מאופיינות בחסימת ההתמיינות של השורה המגהקריובלסטית, נעשה חיפוש נרחב אחרי הגן או הגנים האחראים לכך ומקודדים על ידי כרומוזום 21. באופן מפתיע, נמצא כי הפרעות אלו מאופיינות במוטציות ייחודיות בגן GATA1 הממוקם דווקא על כרומוזום X. מוטציות אלו זוהו בתאים שמקורם בחולים עם תסמונת דאון בלבד. מוטציות אלו אינן מופיעות בליקמיות מגהקריובלסטיות בחולים שאינם לוקים בתסמונת דאון, ואינן מופיעות בליקמיות שאינן שייכות לשורה המגהקריובלסטית בחולים עם תסמונת דאון.

המוטציות ב-GATA1 הינן מוטציות נרכשות המופיעות כבר ברחם, בכבד העוברי, ועלולות עם הרמיסה במחלה. חלון הזמנים בו מופיעות הליקמיות בתסמונת דאון, מכון לקשר שבין המוטציות ב-GATA1 להמטופיזיס העוברי. אף על פי שטריזומיה 21 קיימת לאורך כל מהלך החיים בחולי תסמונת דאון, ליקמיה חולפת (TMD) תתפתח רק בסמוך ללידה והסיכון לפתח ליקמיה ממארת (AMKL) קיים רק עד גיל ארבע. מכאן, ניתן להסיק שהרגישות שמקנה כרומוזום 21 הנוסף למוטציה ב-GATA1 קשורה בייצור הדם העוברי הממוקם בכבד (ראה איור מס' 1).

GATA1 הנו גורם שעתוק (zinc finger transcription factor) המשתתף בבקרת התמיינות תאי דם אריתרואידים, מגהקריובלטים, בזופילים ותאי מאסט. בעכברים, בהיעדר ביטוי GATA1 בתאי השורה המגהקריובלסטית, מופיעים טרומבוציטופניה ושגשוג נרחב של תאים מגהקריובלטים. בני אדם, מוטציות מורשות הפוגעות בפעילות GATA1 גורמות לאנמיה משפחתית מסוג familial dyserythropoietic anemia ולטרומבוציטופניה. כלומר, ניתן להסיק כי באופן תקין, GATA1 מדא שגשוג של פרקרוטורים אריתרואידים ומגהקריובלטים ומעודד את התמיינותם.

הגן GATA1 מקודד לשני חלבונים הנבדלים באורכם בהתאם לאתר תחילת התרגום לחלבון. ככל הנראה, פעילותו של GATA1 בבקרת התמיינות מגהקריובלסטית מושפעת משיווי המשקל בין שני החלבונים הללו. כל המוטציות הנרכשות בתסמונת דאון, גורמות לביטוי החלבון הקצר בלבד ומכאן שהן מפרות את שיווי המשקל. תפקידו התקין של האיזופורם הקצר אינו ידוע, אך במחקרים שונים שנעשו בעכברים נמצא, כי הינו מעודד שגשוג של תאים פרוגניטורים מגהקריובלטיים בכבד העוברי. בילדים עם תסמונת דאון המוטציות הנרכשות ב-GATA1 גורמות לעצירה בהתמיינות ושגשוג קלולי של מגהקריובלטים צעירים כבר ברחם, שיתבטא קלינית בלידה בהופעת TMD.

הקשר בין המוטציה ב-GATA1, הגורמת לייצור של

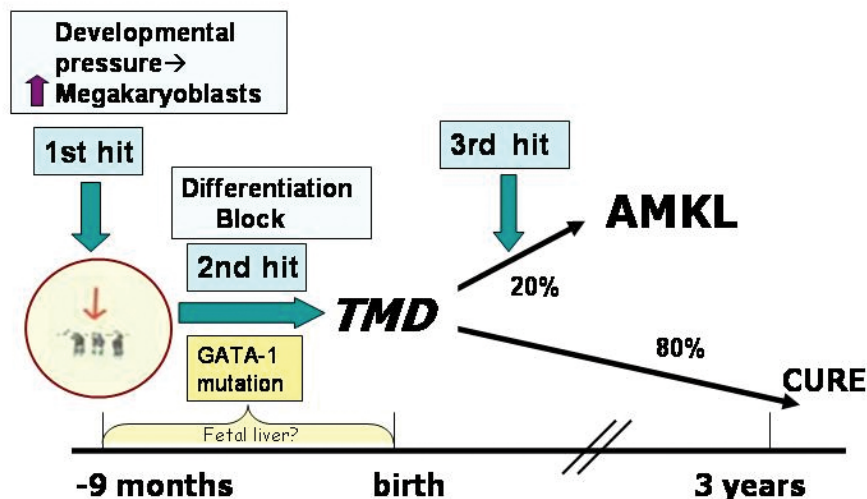
האיזופורם הקצר, לעותק הנוסף של כרומוזום 21 עדיין אינה ידועה. קיימות שתי תיאוריות מרכזיות הבאות להסביר תופעה זו. **התיאוריה הראשונה**, מבוססת על ההנחה שהתא הטרנזי אינו אוטונומי אלא תלוי בסביבתו. הואיל ובתסמונת דאון הכרומוזום הנוסף נמצא בכל תאי הגוף, ייתכן שחל שינוי בפעילותם של תאי הסטרומה התומכים בתאים ההמטופיזיים בכבד העוברי. שינוי כזה ב-micro-environment יכול לתמוך בשגשוג תאים פרוגניטורים מסוימים הרגישים למוטציה ב-GATA1. תיאוריה זו מספקת מענה לשאלה מדוע הרגישות למוטציה ב-GATA1 הינה בתקופה העוברית בלבד ומדוע TMD נעלמת ספונטאנית לאחר הלידה, כאשר הכבד העוברי כבר לא משמש לייצור תאי דם.

על פי התיאוריה השנייה, המבוססת על ההנחה שהתא הטרנזי הינו אוטונומי, טריזומיה 21 גורמת לשינויים בתא עצמו שחושפים אותו למוטציה נוספת כמו המוטציה ב-GATA1. ההנחה הינה שה-DNA מהכרומוזום העודף גורם לעליה בביטוי הגנים להם הוא מקודד. ייתכן, ושינוי זה בתבנית ביטוי הגנים בתא מעודד את הישרדותו ושגשוגו של התא המוטנטי. אישוש לטענה זו נמצא בתוצאות מחקר שנעשה במעבדתו לאחרונה. ממצאים אלו מראים, כי טריזומיות אכן גורמות לעליה בביטויים של גנים רבים, הממוקמים על הכרומוזום העודף.

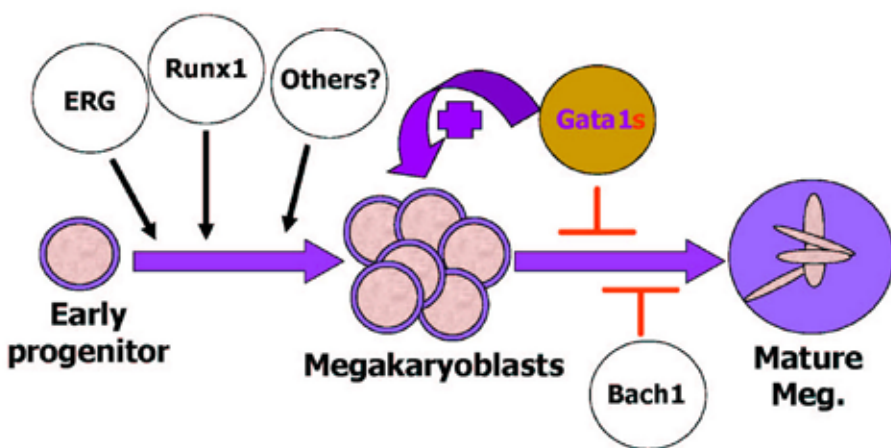
כרומוזום 21 מקודד למספר גנים המבקרים התמיינות תאי דם. שינוי ברמת ביטויים יכול לספק את המפתח להבנה כיצד כרומוזום 21 גורם לסלקציה חיובית למוטציה ב-GATA1. אחד המועמדים הנו גורם השעתוק ERG שמעורבותו בהתמיינות השורה המגהקריובלסטית הודגמה במעבדתו. ביטוי ביתר של גן ה-ERG אפשר הסטה של תאים אריתרואידים לכיוון השורה המגהקריובלסטית, בעוד שדיכוי ביטוי הביא לרברסיה חלקית של הפנוטיפ המגהקריובלטי. ביטוי אבנורמלי של גן ה-ERG נמצא בליקמיות מיאלואידיות ולימפואידיות שלא על רקע תסמונת דאון, וכן בממאירויות נוספות, ביניהן סרטן הערמונית וסארקומה על שם יואינג. כיום, אנו בודקים את שיתוף הפעולה בין גן ה-ERG לגן ה-GATA1 במודלים עכבריים ואת מנגנון ההתמרה הממארת של ERG.

גנים מועמדים נוספים על כרומוזום 21 הינם RUNX1 המכונה גם AML1 והינו גורם שעתוק המבקר התמיינות תאי דם. מוטציות ב-RUNX1 ומעורבותו בטרנסלוקציות שונות הינם מאורעות שכיחים בליקמיות של השורה המיאלואידית והלימפואידית. לא נמצאו מוטציות בגן זה האופייניות לתסמונת דאון, אך ידוע כי פעילותו תלויה בכמותו. גורם שעתוק נוסף המקודד על ידי כרומוזום 21 הינו Ets-2, המעורב גם הוא בבקרה התפתחותית ומתבטא בתאים מהשורה המגהקריובלסטית.

Multistep Leukemogenesis in DS



איור מס' 1: תהליך התפתחות הליקמיה בחולי תסמונת דאון: טריזומיה 21 מעודדת תאים להתמיינות בכיוון המגהקריוציטרי במהלך ההמטופויזיס העוברי. מוטציה נרכשת בגורם השעתוק GATA1 גורם להסימת ההתמיינות והצטברות של פרקורסורים מגהקריובלסטים. מצב זה מתבטא קלינית בהופעת ליקמיה חולפת (TMD). הופעתו של מאורע גנטי נוסף תביא להתפתחותה של ליקמיה מגהקריוציטרית ממאירה



איור מס' 2: מודל "שעת העומס" להתפתחות ליקמיה מגהקריובלסטית של תסמונת דאון. ראה טקסט להסברים

קבוצה חדשה של מועמדים הינם גנים המקודדים ל-MicroRNA שהיון מולקולות RNA קטנות, האחראיות על בקרת רמת הביטוי של גנים בתא. על פי ממצאנו, בתסמונת דאון מתבטאים ביתר MicroRNA מכרומוזום 21 המעורבים בבקרה על התמיינות מגהקריוציטרית.

מתוך תצפיות אלו נוצר מודל "שעת העומס" לצורך תיאור מהלך התפתחות הליקמיות בתסמונת דאון (ראה איור מס' 2). עליה ברמת הביטוי של קבוצת גנים הנמצאים על כרומוזום 21 יוצרת לחץ חיובי להתמיינות בכיוון השורה המגהקריוציטרית. כתוצאה מכך, חלה עליה במספר התאים המופנים למסלול זה, כמו תנועה ערה בשעת העומס בכביש. סימוכין לכך ניתן לראות בספירת הטסיות הגבוהה מהנורמה המאפיינת תינוקות עם תסמונת דאון במהלך מחצית שנת החיים הראשונה. כמו כן, ממצאים חדשים מראים כי בעוברים עם תסמונת דאון, ישנה עליה משמעותית במספר תאי האב של השורה האריתרואידית-מגהקריוציטרית. כלומר, גנים המקודדים מכרומוזום 21 דוחפים לכיוון מגהקריופויזיס עוברי. המוטציה ב-GATA1 מקבילה במודל זה להופעתה של תאונת דרכים, אשר מונעת ממסת המכוניות שעל הכביש להגיע ליעדן הסופי. כעת, כמוות התאים הגדולה הנמצאת במסלול ההתמיינות המגהקריוציטרי איננה יכולה להתמייין באופן מלא וליצר טסיות אלא מתחילה להצטבר בשלב הפרקורסורים. המוטציה ב-GATA1 גורמת לשגשוג של מגהקריובלסטים אלו, שאחראים למחלה המולדת החולפת. הופעת מאורע גנטי נוסף בתאים הפגומים, תגרום להיווצרותה של מחלת הליקמיה הממאירה (ראה איור מס' 1).

חקר הליקמיות בתסמונת דאון הינו בעל חשיבות משמעותית להבנת מהלך התפתחותן של ליקמיות בגיל הילדות. המודל שתואר, מהווה דוגמא בין מאורעות מעודדי שגשוג, למאורע החוסם התמיינות בהיווצרותן של התהליך הממאיר. הליקמיות המגהקריובלסטיות של תסמונת דאון שבמרכז המודל, מדגימות את הקשר בין אנאופלואידיות לליקמיה. בנוסף, חשיפת הגורמים המעודדים שגשוג של תאי דם בתקופה העוברית, יכולה לשפוך אור על האירועים המקדימים את הופעתן של ליקמיות ספוראדיות בגיל הילדות, הואיל ורובן מתפתחות עוד במהלך ההריון!

גיל סמוחה וד"ר שי יזרעאלי, המעבדה לחקר ממאירויות ילדים, מרכז הסרטן והמחלקה להמטולוגיה אונקולוגיה ילדים, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר וביה"ס לרפואה של אוניברסיטת תל אביב

המלצות לקריאה נוספת שמורות במערכת

Nימונותרפיה של סרטן, מכוונת לשפועל תגובה חיסונית נגד שארית תאים ממאירים שחמקו מטיפולם תרופתיים וקרינתיים. שפעול מנגנון החיסון חשוב, על-מנת למנוע ו/או לטפל בהתפרצות מחודשת של התהליך הממאי.

קיימות גישות שונות, המאפשרות שפעול המנגנון החיסוני לקבלת תגובה אנטי סרטנית. ניתן לחזק ולתגבר מנגנונים חיסוניים קיימים הכוללים תאי הרג טבעיים (NK), תאי הרג שעברו שפעול על-ידי לימפוקינים (LAK), תאי T שפעילותם קשורה בהכרה ספציפית של התא הממאי וכן שורה של ציטוקינים, שבחלקם פועלים ישירות על תא המטרה ובחלקם קשורים בגיוס תאים אחרים של המערכת החיסונית ובשפעולה. גישה אחרת היא להציג את התא הממאי, כך שתהא הכרה אימונולוגית טובה יותר, שתוביל לעירור תגובה חיסונית יעילה כנגדו.

במעבדתנו בחרנו לבחון גישות אלו ב-2 מודלים ניסויים של ממאירויות הדם: (1) ליקמיה/לימפומה של לימפוציטים מסוג B (BCL1) שהופיעה ספונטנית בעכבר¹ (2-1) ליקמיה מיאלואידית שהושרתה בעכבר לאחר טיפולים קרינתיים ומתן קורטיקוסטרואידים (mAML)².

שתי הליקמיות מאופיינות על-ידי הגדלת טחול, עליה במספר הלימפוציטים בדם (עד 100X106/ml) ומוות של כל העכברים תוך כ-30-50 יום לאחר מתן של 104 תאי ליקמיה. ליקמיות אלו, מועברות בעכברים התואמים את האנטיגנים של תיאום הרקמות (Major Histocompatibility Complex, MHC) שאותם נושאים תאי הליקמיה. תאי הליקמיה של BCL1 מבטאים על פני השטח אנטיגנים של סיווג רקמות מ-class I-class II, מולקולה קו-סטימולטורית B7 הדרושה לעירור התגובה החיסונית, רצפטור למקטע Fc במולקולת האימונוגלובולין, נוגדן IgD ונוגדן IgM הנושאים דטרמיננטה ייחודית (אידיויטיפ) המשמשת כסמן ייחודי לתאים ומהווה אנטיגן קשור סרטן (TAA), של תאי ה-BCL1.

תאי BCL1 מהווים מודל טוב לליקמיות של תאי B באדם. בדומה לליקמיות באדם, העכברים נושאי ה-BCL1 מפתחים אנמיה וטרומבוציטופניה עם התפתחות המחלה. הוצאת טחול לעכברים שהוזרקו להם תאי BCL1 סייעה לדחיית התפתחות המחלה, כפי שתואר גם במחלת ה-CLL באדם.

תאי ה-BCL1 מגיבים למיטוגן ליפופוליסכריד (LPS), הידוע כגורם תגובת שגשוג בלימפוציטים מסוג B. גירוי תאי BCL1 עם LPS משרה דיפרנציאציה של התאים לכוון יצירת תא גדול פלסמציטואידי. אנליזה ציטוגנטית של תאי BCL1 הראתה קיום של 36 כרומוזומים שכללו 2 חסרים, לעומת תאי עכבר נורמליים המכילים כ-40 כרומוזומים.

תאי BCL1 אינם גדלים in-vitro אך במהלך השנים נוצרו קלונים BCL1-3B3 ו-BCL1-C11 (שניתן להעבירם במבחנה ולבדוק בעזרתם מנגנונים תאיים שונים האופייניים לקשורים לשלבי ההתפתחות והדיפרנציאציה של לימפוציטים מסוג B תקינים וממאירים. תאי BCL1-3B3 נושאים רצפטור ל-IL-2 ועוברים שגשוג במבחנה בתגובה ל-IL-2 שלא כמו תאי ה-BCL1 מהחיה, שאינם מבטאים את הרצפטור ואינם מגיבים בתגובת שגשוג ל-IL-2 במבחנה³. BCL1 שמש כמבחן תקני לקביעת פעילות של הציטוקין IL-5 המופרש על-ידי תאי T מסוג Th2 וידוע כרגולטור של שגשוג ודיפרנציאציה של תאי B משופעלים. אנליזה מולקולרית של מבנה השרשרות הכבדות של מולקולת האימונוגלובולין המבוססת על-פני שטח תאי ה-BCL1 – גילתה סידור מחודש של רצף DNA באזורי J-V – רצף ייחודי זה משמש אף הוא כסמן ייחודי לגילוי תאי BCL1 ומאפשר, בדומה לדטרמיננטה האידיויטיפית, גילוי שארית מחלה לאחר טיפולים.

תאי הליקמיה המיאלואידית mAML מבטאים על-פני השטח אנטיגנים של תאום רקמות מ-class I, את הסמנים LFA-1 ו-CD11b, ואינם מבטאים מולקולה קו-סטימולטורית או אנטיגנים של תאום רקמות מ-class II. לאחר הדגרה עם IFNγ או TNFα (Tumor necrosis factor) ישנה עליה משמעותית של ביטוי אנטיגנים השייכים ל-class II, עובדה שיכולה לסייע בהגברת האימונווגניות של התאים ליצירת חיסון.

- ב-2 המודלים האלו נבחנו הגישות הבאות לעירור המנגנון החיסוני:
1. מתן ציטוקינים
2. השתלת תאי גזע המטופוייטים
3. הכנת תרכיב חיסוני סרטני

מתן ציטוקינים לחיה נושאת גידול

עכברים נושאי ליקמיה של תאי B (BCL1) טופלו במנות גבוהות של IL-2 במשך 5 ימים רציפים. הטיפול הציטוקיני, שניתן יום לאחר הזרקת הליקמיה, מנע התפתחות ליקמיה למשך זמן מעקב של שנתיים בעכברים שקיבלו מיון נמוך של תאי BCL1 אך לא היה יעיל לטיפול במיון גבוה של תאי BCL1. בעכברים בהם לא התפתחה ליקמיה למשך יותר מ-6 חודשים היתה עדות לנוכחות תאי BCL1 "דרומים" בטחול. את התאים האלו ניתן היה לגלות בניסויים של העברה מסגלת (Adoptive transfer), בהם תאי טחול מעכברים מטופלים הועברו לעכברים נאיביים וגרמו להתפתחות ליקמיה במאכסנים החדשים. כלומר, בחיות המטופלות שרדו תאי ליקמיה שלא התרבו ולא גרמו למחלה⁴. טיפול משולב של IL-2 ו-IFNα עיב משמעותית התפתחות המחלה

והיה בשלב מאוחר יותר בסיס לטיפולם בחולים עם non-Hodgkin's lymphoma (NHL).

ו-Hodgkin's lymphoma. הזרקת IL-2 במיון גבוה כמתואר, נעשתה גם לאחר שעכברים נושאי BCL1 במיון נמוך (103) קיבלו טיפול בציטוקינים (100 mg/kg) ו-24 שעות לאחר מכן קיבלו תאי מח-עצם סינגנטיים (=תורם ומקבל מאותו זן עכברים), בדומה להשתלת מח-עצם עצמית בחולים. הטיפול האופטימלי של הציטוקיני היה כאשר ניתן 21 יום לאחר השתלת מח-העצם, כאשר 90% מהעכברים שרדו ללא עדות למחלה לתקופת מעקב של שנה.

במודל הליקמיה המיאלואידית (mAML), טיפול ב-IL-2 בלבד לא היה יעיל, אך מתן IL-2 לאחר השתלת סינגנטיים או השתלת מח-עצם מן עכברים ששונה רק באנטיגנים של סיווג רקמות מקבוצת המיעוט (minor HC), שיפר משמעותית את האפקט של מתן התאים כנגד הליקמיה, כפי שהוראה בניסויים של העברה מסגלת⁵.

מתן IL-2 לחיות נושאות גידול משפעל מנגנונים חיסוניים כדוגמת הרג על-ידי תאי NK המהווים חלק ממערכת החיסון המולדת, מביא לשפעול תאי T ומפעיל מערכת ציטוקינים כמו TNFα ו-IFNγ, המשתתפים בתגובה כנגד התאים הממאירים.

במודל הליקמיה המיאלואידית (mAML) טופלו עכברים גם ב-IL-6, שידוע בהשפעתו על עיכוב גידול שורות תאים ממקור מיאלואידי. מתן 3 מחזורים של 5 ימים רצופים כל אחד, הביא לעיכוב בהתפתחות הליקמיה ולהארכת זמן ההישרדות של עכברים אלו בהשוואה לביקורת.

השתלת תאי גזע המטופוייטים - סינגנטיים או אלוגנטיים - עם או בלי מתן לימפוציטים

השתלת תאי גזע המטופוייטים היא טיפול המקובל היום במספר רב של מחלות דם ממאירות כמו לימפומות וליקמיות, בהן הממאירות מקורה בתא, שהוא צאצא של תא הגזע. הליך ההשתלה כולל מתן מיונים גבוהים יחסית של כימותרפיה והקרנות, שתפקידם לחסל את מסת הגידול הממאי מחד ולאפשר קליטת תאי הגזע המושתלים מאידך. תאי הגזע מצויים ברקמת מח העצם, אך ניתן למצוא בכמות מספקת גם בדם היקפי לאחר מתן גורם גידול של התאים המיאלואידים (GM-CSF/G-CSF). השתלת תאי

「אימונותרפיה של ממאירויות הדם במודלים ניסויים בעכבר」



שימוש במודלים ניסויים בחיות,
מסייע בפיתוח טיפולים חדשים
במחלות ממאירות



את הדטרמיננטה הייחודית שלו (1-3) נוכחות של מולקולות קו-סטטומולטוריות שדרושות לעירור של תאי מערכת החיסון ושפעולם. ברוב התאים הממאירים חסרים אחד או כל 3 המרכיבים ומשום כך בגוף החולה, התאים הממאירים אינם מעוררים תגובה חיסונית כנגדם.

תאי BCL1 מבטאים על-פני השטח מרכיבים אלו ולכן מתן מספר מנות גבוהות של תאי BCL1 מוקרנים יצרו הגנה בפני מנת מבחן של תאי BCL1 שאינם מוקרנים ב-96% מהעכברים. חלק ניכר מהעכברים (85%), עמדו גם בפני מנת מבחן שנייה של תאי BCL1 שאינם מוקרנים, ותאי טחול שהוצאו מהם לאחר כשנה, סיפקו הגנה בפני התפתחות ליקמיה במאכסנים חדשים שקיבלו מנת מבחן של תאי BCL1 טריים¹¹. מתן מיון נמוך יותר של תאי BCL1 מוקרנים לא עורר תגובת חיסון ולא סיפק הגנה בפני מנת מבחן, ולכן שימש עבורו כבסיס לבדיקת השפעת חומרים שונים, הידועים ביכולתם להגביר את האימונווגיות של התאים. לדוגמה, הדבקת התאים הלוקמיים בווריס שהציג את האנטיגנים שלו על-פני התא הממאיר או הכנסת גנים המקודדים לציטוקינים שידועים בהשפעתם לשפעול המנגנון החיסוני (IL-2, GM-CSF, IFN γ). בכל המקרים הללו, תאי BCL1 מוקרנים שנחשפו לטיפולים אלו לא עוררו הגנה בפני מנת מבחן של תאים ממאירים¹².

ראוי לציין, שבמודלים ניסויים של גידולים מוצקים ובמיוחד במלנומה, הוכחה יעילות השינויים הללו להקניית חיסון, אך ניסויים קליניים בבני אדם ברוב המקרים לא אוששו עובדות אלו.

במודל הליקמיה המיאלואידית היה יתרון לתאים ממאירים שהוחדר להם הגן המקודד ל-IFN γ והתפתחות הליקמיה עוכבה במעט בהשוואה לתאי mAML שלא עברו שינוי גנטי.

האידיטיפי הייחודי של תאי BCL1 שימש גם במודל חיסוני, בו השתמשו באידיטיפי כהפסן המחובר לחלבון נשא, וכן לפיתוח תרכיב חיסוני המבוסס על מקטע ה-DNA המקודד את הסמן הייחודי. תאי BCL1 יחד עם האידיטיפי הייחודי שימשו לריגוש תאים דנדריטים על-מנת ליצור תרכיב חיסוני יעיל והצליחו ליצור הגנה בפני מנת מבחן של תאי BCL1 במספר רב של חיות¹³. ביטוי הסמן הייחודי על-פני השטח, איפשר גם לחקור מצבים בהם שארית תאי הגידול נשארים "רדומים" (Dormancy) ואינם גורמים למחלה במצב זה¹⁴.

לסיכום: מודלים ניסויים בחיה הדומים למחלות בבני אדם, מסייעים לנו להבין תהליכים ביולוגיים חשובים ביותר, על-מנת לפתח גישות טיפול חדשות למיגור המחלה הממארת.

גישות חדשות פחות אגרסיביות שיאפשרו קליטת השתל אך ללא דיכוי אימוני מלא של החולה המקבל. במעבדות רבות ובמעבדותנו עבדנו על פיתוח הליך הכנה מתון, שמבוסס על דיכוי אימוני של לימפוציטים ולא על דיכוי מוחלט של התאים המיאלואידים (non-myeloablative stem cell transplantation, NST). מתן תאים המטופוייטים ממקור זר לאחר מנת הקרנה תת-קטלנית למקבל, יצרה מצב של כימריזם המטופוייטי שאפשר בשלב מאוחר יותר קליטת תאי T נאיביים או משופעלים (LAK) מאותו תורם, על-מנת שיוכלו לפעול ביעילות כנגד שארית תאי BCL1. במעבדותנו פותחה גישה מתונה המבוססת על מיון נמוך מאוד של קריות לימפוציטים (TLI) או קריונה כלל גופית (100 rad), המלווה במתן תאים המטופוייטים מתורם זר והזרקה של ציקלופוספאמיד 24 שעות מאוחר יותר, שגורם לסילוק מידי של תאי המאכסן שעברו ריגוש על-ידי תאי התורם⁸. הליך זה מאפשר קליטה של מנה שנייה של תאים המטופוייטים מאותו תורם 24 שעות לאחר מתן הציקלופוספאמיד והשראה של סבילות חיסונית כלפי תאי התורם בלמעלה מ-80% מהחיות. במערכת זו, 90% מהחיות שקיבלו תאי BCL1 נמנעה בהן התפתחות הליקמיה במשך זמן מעקב של 200 יום.

כיום, השתלות תאים המטופוייטים באדם כוללת תהליך הכנה מתון NST המלווה במתן מאוחר יותר של תאי T מהתורם, Donor Lymphocyte Infusion (DLI), על-מנת להשיג מיגור מירבי של שארית תאי הגידול ולמנוע או לטפל בהתפרצות מחודשת של התנהליך הממאיר. בגלל הרעילות הנמוכה יחסית של הליך ההכנה, גישה זו מאפשרת לטפל בחולים מבוגרים ובחולים, שמצבם הבריאותי הכללי לא איפשר חשיפה להליך הכנה חריף.

גישה נוספת של אימונותרפיה בה שימשו תאי BCL1 כמודל לליקמיה/לימפומה באדם מבוססת על טיפול בעזרת נוגדים בי-ספציפיים המכוונים כנגד 2 דטרמיננטות אנטיגניות: דטרמיננטה אחת הייתה הסמן האידיטיפי של BCL1 והשנייה, הסמן CD3 של תאי T. בעזרת שימוש בנוגדים בי-ספציפיים, ניתן לכוון את תאי ה-T של מערכת החיסון אל תא המטרה, שהוא תא הגידול. שימוש בנוגדים אלו נעשה בלי ועם השתלת תאי מח-עצם אלונגאים והביא לדחייה משמעותית בהתפתחות הליקמיה ולשיפור משמעותי בזמן ההישרדות^{9,10}. נוגדים בי-ספציפיים המכוונים כלפי סמני פני-שטח של תאים ממאירים נבדקת כיום בשורה של מחלות ממאירות, בהן ניתן להגדיר סמן ייחודי.

הכנת תרכיב חיסוני סרטני

כדי שתא ממאיר יעורר תגובה חיסונית כלפיו, דרושים לפחות 3 מרכיבים: (1) נוכחות דטרמיננטה אנטיגנית המשמשת סמן ייחודי לו (2) ביטוי של אנטיגנים של תאום רקמות שיוכלו להציג בפני מערכת החיסון

גזע ממקור עצמי של החולה או מזן עכברים זהה לזן המקבל, מאפשרת תהליך הכנה שאינו כרוך בסיכונים המאפיינים השתלה ממקור זר, אך פעמים רבות השתלה זו אינה מונעת ביעילות חזרת המחלה הממאירה. השתלת תאי גזע המטופוייטים ממקור זר, מאפשרת יצירת סבילות חיסונית כלפי תאי השתל, כך שהחולה נושא הגידול נושא עתה תאי מערכת חיסון של התורם, מצב המוגדר ככימריזם המטופוייטי. תאי התורם יכולים לזהות את הגידול כגורם זר ולפעול כנגדו על בסיס תגובה כנגד אנטיגנים של סיווג רקמות (MHC ו-miHC).

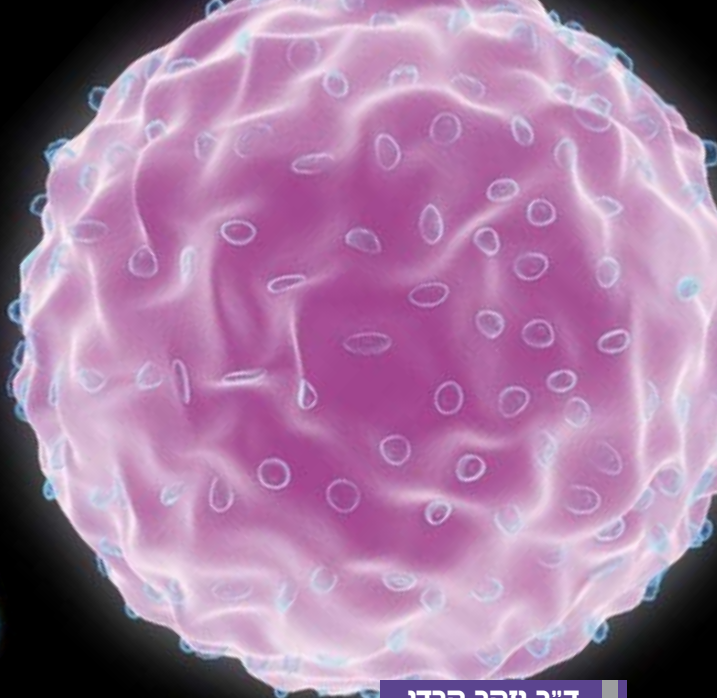
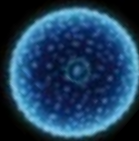
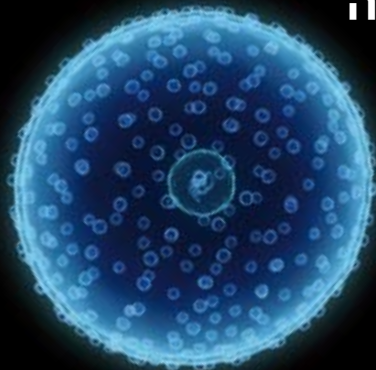
אפקט הריפוי של כימריזם המטופוייטי ומתן תאי טחול אלונגאים ללוחמה כנגד תאים ממאירים הודגם על-ידי מספר חוקרים כבר בשנת 1965 במודל של ליקמיה בעכבר. במודל הליקמיה מסוג B (BCL1) בדקנו במעבדתנו את האפקט של השתל כנגד הליקמיה (Graft versus leukemia, GVL) על-ידי תאי מח-עצם מזן עכברים אלונגאי לתאי הגידול. תאי מח-עצם מזן עכברים אלונגאי נושאי ליקמיה מסוג BCL1 לאחר תהליך הכנה מתון יחסי, בו סילקנו מהחיה המקבלת את הלימפוציטים בהקרנה חלקית של הגוף (Total lymphoid irradiation=TLI) שניתנה במספר מקטעים נמוכים של קרינה. שמונים אחוזים מהעכברים שקיבלו תאי מח-עצם אלונגאים לגידול, שרדו ללא עדות למחלה בתקופת מעקב של למעלה משנה, לעומת רק 20% מהעכברים שקיבלו השתלה של תאים ממקור סינגנטי לגידול⁶. ראוי לציין, כי תאי מח-העצם האלונגאים לגידול הביאו לשיקום ולכימריזם המטופוייטי מלא בחיה המקבלת. פעילות השתל הזו כנגד הליקמיה הודגמה גם בניסויים בהם ההכנה היתה על-ידי הקרנה כלל גופית ויעילותה גברה לאחר מתן תאי טחול נאיביים בתוספת טיפול בחיה ב-IL-2. הפעילות כנגד תאי הליקמיה יוחסה לתאי T ובעיקר לתת-אוכלוסיה הנושאת את הסמן CD8.

אפקט GVL הודגם גם במודל הליקמיה המיאלואידית mAML בניסויים של העברה מסגלת לתאי מח-עצם וטחול שהיו אלונגאים לתאי הגידול. היה יתרון ברור בהשוואה לתאים שנלקחו מעכברים סינגנטיים לגידול⁵. השתלת תאים המטופוייטים כטיפול במחלות ממאירות עברה לא מעט שינויים במהלך השנים. בתחילה, הגישה התבססה על הרס מירבי של תאי המערכת החיסונית של המקבל על-מנת להבטיח קליטה של תאי התורם וסילוק מירבי של תאים ממאירים. עקב רעילות גבוהה של הטיפול המכין לקראת ההשתלה, חשיפת החולה לזיהומים ותדירות גבוהה של סיבוכי מחלת השתל כנגד המאכסן (GVHD), היה צורך בפיתוח

ד"ר שושנה מוצקי, המחלקה להשתלת מח-עצם, טיפול תאי ואימונותרפיה של סרטן, בית החולים האוניברסיטאי הדסה עין-כרם, ירושלים
הרשימה הביבליוגרפית שמורה במערכת

מיאלומה נפוצה עשור של תמורה

כלים חדשים במלחמה
במיאלומה נפוצה



ד"ר יוהר הרדן

כלים חדשים

יקל להעריך את הקצב והמשמעות של התפתחות הטיפול במיאלומה ע"י תיאור סיפור מחלתם של שני חולים, שחיים עם מיאלומה בעשור האחרון. מג היה בן 53 כשאובחנה אצלו מיאלומה ב-1995. הוא טופל בשלב המסורתי של VAD, שהשיג תגובה טובה מאוד. ב-1996 כבר היו נתונים שהצביעו על יתרון בטיפול כימותרפי במינון גבוה עם השתלת מח עצם עצמית בשלב זה, למיצוק התגובה. מג קיבל מלפך במינון אבלטיבי עם תמיכה של תאי אב עצמיים. הושגה הפוגה שנשמרה כ-5 שנים. ב-1998 פורסם הדיווח הראשון שהשווה פרוספקטיבית שימוש בהשתלה עצמית בשלב זה אל מול הטיפול הקונבנציונלי, והדגים אכן הארכה של למעלה משנה של משך התגובה והחיות בזרוע ההשתלה (DFS) התארך מכ-2.5 שנים לכ-3.5 שנים). בסוף שנת 1998 דווח לראשונה על יעילותו של תלידומיד בטיפול במיאלומה עמידה או נשנית. הדיווח, שהיכה את העולם הרפואי בתדהמה לנוכח ההיסטוריה של התרופה, הדגים שיעור תגובה שמתקרב ל-50% אצל חולים עם מחלה עקשנית, ובמהלך 1999 נרכש ניסיון רב בעקבות זאת בשימוש בתרופה. בשנת 2000, כשנשתנה מחלתו של מג, הוא טופל לכן עם תלידומיד והושגה הפוגה שנייה שנמשכה כשנה וחצי. כשנצפתה התקדמות נוספת הוא עבר השתלת מח עצם עצמית שנייה, כיוון שאז כבר הצטברו נתונים לפיהם ניתן להשתמש בכימותרפיה במינון גבוה גם כטיפול הצלה (Salvage) למיאלומה נשנית עם הצלחה של כ-50% ובלבד שעבר זמן ארוך דיו מההשתלה הראשונה. התגובה שהושגה נשמרה כשנתיים, וב-2004 התקדמה מחלתו שוב.

על הפרק עמדה האפשרות של השתלת מח עצם מתורם. מקובל היה, שהשתלה כזו כרוכה בסיכון גבוה במיוחד אצל חולי מיאלומה. עם זאת, האפקט של השתל כנגד המיאלומה

תחילת שנות התשעים. אבחנה של מיאלומה נפוצה נעשית בחולה. מתחילים טיפול עם סטרואידים בשילוב עם מלפך או בשילוב עם אדריאמיצין ווינקריסטין במינון נמוך (VAD). יושבים עם המטופל לשיחה מקטגורית "מסירת הבשורה הקשה". תוחלת החיים היא של כ-3 וחצי שנים בממוצע. אבחנה של מיאלומה נפוצה נעשית בחולה. על פי גילו של המטופל בוחרים בטיפול להשגת תגובה מתוך שלוש אופציות אפשריות לפחות, שכולן יעילות. מתכננים טיפול מיצוקי עם השתלה עצמית או על בסיס תלידומיד במטרה להאריך את משך התגובה ככל הניתן. יושבים לשיחה שהדגש בה הוא "מיאלומה, מחלה עם אופי כרוני". את תוחלת החיים קשה להעריך, כיוון שבמחסן הנשק שמורים כלים רבים היעילים בטיפול בהתלקחויות עתידיות של המחלה. עשור הוא הערכה ריאלית. המושג ריפוי מוזכר אף הוא.

כאותה יבלית...

מיאלומה נפוצה מתנהגת כיבלית. ניתן לקצץ אותה ביעילות, אולם היא תשוב ותצוץ על פני השטח במוקדם או במאוחר. טיפול הקו הראשון נועד להשרות תגובה ולהשיג משך ארוך ככל האפשר של רגיעה וחופש מהצורך בטיפול

(TWISTT = Time without Symptoms Treatment Toxicity).

עד לפני כעשור היו הסטרואידים את בסיסו של טיפול זה, בשילוב VAD או עם כדורי מלפך. לא היה טיפול יעיל אחר, והקושי בהארכת חיים נבע משני נתוני יסוד:

1. משך התגובה שהושגה היה קצר.
 2. עם התקדמותה של המיאלומה, לא היו בידינו כלים לטיפול בה שוב.
- מכאן נגזרה הפרוגנוזה הקשה של תוחלת חיים של כשלוש וחצי שנים.

בשנים אלה התחולל "מהפך שקט" בקונצפט ההשתלה מתורם. הודגם, שניתן להשתמש במינוני כימותרפיה נמוכים לצורך ההכנה להשתלה כזו, וכך לחסוך מהרעילות והסיכון שבטיפול מבלי לוותר על אפקט ה-GVM. גישה זו התאימה במיוחד לחולי המיאלומה שאצלם רעילות הטיפול בכימותרפיה במינון גבוה היתה המגבלה העיקרית בהשתלה מתורם. מג עבר השתלת מח עצם מתורם זר מתנדב שאותר תואם בסיווג הרקמות, ב-2004. לאחר ההשתלה נצפתה מחלת השתל נגד המאכסן (Graft Versus Host disease, GVHD) שנמשכת עד עתה, למעלה מ-3 שנים מההשתלה, בצורתה הכרונית ובמידה שאינה פוגעת באיכות חיון. המיאלומה בהפוגה.

אצל א.ג. אובחנה מיאלומה נפוצה ב-1998. לאחר טיפול עם VAD והשתלת מח-עם עצמית, נשמרה תגובה מלאה למשך כשנתיים. עם התקדמות מחלתו ב-2002 טופלה בתלידומיד וכשהתקדמה מחלתו שוב ב-2004, עברה השתלת מח עצם מאחותה התואמת בסיווג הרקמות. ההפוגה נשמרה כשנתיים. כשהתקדמה מחלתו כבר היה הוולקיי, מעכב הפרוטאזום, בשימוש. היא טופלה עם ולקיי בשילוב עם לימפוציטים מאחותה התורמת (DLI) וההפוגה שהושגה נשמרה עד יולי 2007. א.ג. מטופלת עתה עם כדורי לנלידומיד, הדור החדש למשפחת האימידיים, נגזרת של תלידומיד, בשל התקדמות התחלתית של מחלתו, בהצלחה. בעשור האחרון הודגמה, אם כן, יעילותם של כלים נוספים במלחמה במיאלומה:

- כימותרפיה מקו שני על בסיס הפלטינום.
- כימותרפיה גבוהה מינון הנתמכת בתאי אב עצמיים (השתלת מח עצם עצמית).
- תלידומיד - שהיתה בעבר קללת הרפואה.
- לנלידומיד - הדור השני לתלידומיד.
- ולקיי - מעכב הפרוטאזום.



על עיתוי הטיפול, טיבועו ומשכו, מתבססת כמובן על שלב המחלה ורמת הסיכון הנגזרים באבחנה. בשנים האחרונות, משתרשים המושגים "מיאלומה סימפטומטית" ו"מיאלומה עם משמעות קלינית", כדי להגדיר את העיתוי הנכון לתחילת הטיפול. טכנולוגיה חדשה, המודדת את רמת השרשראות הקלות של הנוגדן החד-שבטי בדם (FLC=Free Light Chain) תורמת רבות להחלטה, לאחר שנמצא, שמעבר ליכולתה באבחנה ובמעקב אחר תוצאות הטיפול, קיימת משמעות פרוגנוסטית לרמת שרשראות אלה בדם בעת האבחנה.

מיאלומה נפוצה - הווה ועתיד

ההתקדמות המהירה באיתור תרופות וכלים לטיפול במיאלומה, שינתה את פני המחלה ומהלכה ללא היכר.

שיעורי השגת התגובה והתפוגה עלו, משך התגובה ארוך יותר והיכולת להשיג תגובה שנייה ושלישית, השתפרה לאין ערוך. עם הארכת החיות שנובעת מכל אלה, נדרשת המערכת המטפלת למציאת תשובות לסיבוכים לטווח ארוך ולפגיעה באיכות החיים, כמו במחלה שהיא כרונית מטבעה.

טיפול בביספוספונים למניעת התקדמות מחלה גרמית, מניעת סיבוכים טרומבואמבוליים מטיפול באימידיים, ניתוחים אורטופדיים לחוליות עמוד שדרה פגועות, כל אלה מהווים עתה חלק מרכזי בטיפול בחולי מיאלומה, אשר מתבצע על ידי צוות רב-מערכתי הכולל המטולוגים, אורטופדים, מומחים לטיפול בכאב ורופאי קרינה.

ידע רב נצבר על מנגנונים מולקולריים ומתווכי הפגיעה במיאלומה, שבמרכזו הבנה טובה יותר של האינטראקציה בין הסביבה (עצם, מח עצם, כלי דם) לתאי המיאלומה. לצד מחקר קליני, שמחפש את הדרך והעיתוי היעילים יותר לשילוב הכלים החדשים, מתבצע מחקר בסיסי וקליני אינטנסיבי, שמחפש דרכים חדשות לטיפול, בעיקר מסוג הטיפול מכוון המטרה (Targeted Therapy).

חולי המיאלומה שחיים שנים רבות עם מחלה פעילה ועדים להתרחשויות המהירות בתחום, התארגנו במסגרות בינלאומיות ואזוריות. הוקמו ארגוני חולים, העוסקים בתמיכה במטופלים, מתן אינפורמציה וייעוץ ותמיכה במחקר יסודי וקליני. הדחיפה החזקה מצד קבוצות החולים, מגדירה במידה רבה את המטרה הבאה בתחום - ריפוי.

עמותת אמ"ן (ארגון מיאלומה נפוצה) מהווה כתובת לחולי המיאלומה בישראל, תוך שהיא יוזמת ותומכת במחקר בשילוב עם האיגוד ההמטולוגי ופעילה בהחדרת תרופות וטכנולוגיות חדשות לסל הבריאות.

ד"ר יזהר הרדן, מנהל שירות איסוף תאי אב ומיאלומה, המערך ההמטולוגי, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר

נותנים חד משמעיים, נשאר הנושא בדרך כלל פתוח להחלטה משותפת של המטפל והמטופל.

במקביל, נבדקת יעילותה של השתלת מח עצם מתורם ככלי למיצוק התגובה הראשונית. לאפקט ה-GVM קיים פוטנציאל להורדת מסת המחלה למינימום, ואולי אף להשגת ריפוי בחלק מהמקרים, אולם זהו עדיין טיפול שכרוך בתחלואה ותמותה משמעותיים.

שתי עבודות קליניות בדקו לאחרונה מיצוק עם השתלת מח עצם מתורם, לעומת השתלה עצמית אצל מטופלים צעירים. שיפור במשך התגובה ובחיות הודגם באחת, אולם לא בשנייה, והסוגייה נותרה פתוחה ובמחקר אינטנסיבי.

הטיפול בגיל המבוגר

גילם של רוב חולי המיאלומה הוא מעל 65 ולכן היתרון שנובע מהשתלה עצמית "פסח" עליהם, ועד לאחרונה נותר הטיפול בהם בשילוב המסורתי של מלפלן ופרדניזון פומית (MP). אולם, הממצאים על יעילותו של תלדומיד בטיפול במיאלומה הביאו להתקדמות משמעותית ביותר גם בטיפול בגיל המבוגר.

בעבודות פרספקטיביות מבוקרות היטב מהקבוצות הצרפתית והאיטלקית למיאלומה נמצא, שתוספת של תלדומיד לשילוב MP (MP-T) משפרת את שיעור השגת התגובה בכלל, מעלה את שיעור השגת הפוגה מלאה, מאריכה את משך התגובה ומאריכה חיות. זהו השילוב המומלץ עתה לגיל זה ובישראל נעשה מאמץ רב לאשר את התלדומיד לטיפול בקו ראשון לגיל המבוגר. עבודות קליניות בודקות במקביל את התוספת של תלדומיד, או ולקיד, לשילוב MP בגיל זה.

מתי וכמה לטפל במיאלומה

למיאלומה פנים רבות. לפרקים, הופעתה סוערת ויכולה לכלול אי ספיקת כליות, היפרקלצמיה, פגיעה בעצמות או אנמיה. מנגד, במקרים רבים, האבחנה היא מעבדתית בעיקרה, כשנמצא ערך מוגבר של נוגדן חד-שבטי בדם או בשתן, והמהלך עשוי להיות איטי ושפיר (MGUS, Smoldering MM).

את הדרגו המסורתי של דורי וסלמון, שנועד להגביר את שלב המחלה, מחליפים היום מדרוגים, המבוססים על גורמים פרוגנוסטיים ותורמים לקבלת החלטות טובה יותר. השילוב של רמת האלבומין ורמת החלבון בטא-2-מיקרוגלובלין בדם מנבא את מהלך המחלה ומקובל עתה בשימוש יומיומי. רמת הסיכון נגזרת, כמובן, בנוסף ממידת המעורבות המערכתית. בעשור האחרון, הוגדרו סמנים כרומוזומליים ומולקולריים בתאי המיאלומה, המנבאים פרוגנוזה.

טרנסלוקציה בין הכרומוזומים 4:14 או 14:16, חסר בזרוע הקצרה של כרומוזום 13 וממצאים אחרים בבדיקות ציטוגנטיות קלאסיות ובשיטת FISH, מנבאים פרוגנוזה ירודה במיוחד. ההחלטה

• השתלת מח עצם מתורם.

כמו כל תרופה, נבדקה יעילותם של הכלים החדשים קודם כל אצל חולים עם מחלה עמידה או נשנית. לאחר שזו הוכחה הודגמה היעילות גם בטיפול במיאלומה בקו הראשון. העובדה שיש כלים רבים ושונים באופיים, מעלה את שאלת המפתח שמעסיקה היום את ההמטולוגים: האם להשתמש בשילוב של הכלים היעילים בטיפול כבר בשלב הראשון או לשמור את הכלים לטיפול מאוחר יותר בהישנויות הצפויות של המיאלומה. הגישה האקטיביסטית גורסת שימוש מוקדם בכלים יעילים ככל שניתן, כשהמטרה היא השגה של משך ארוך ככל הניתן של הפוגה מצורך בטיפול. מנגד, גורסת הגישה ההדרגתית שימוש מוגבל בתרופות בטיפול בקו הראשון, ושמירת הכלים הטיפוליים במחסן הנשק לעתיד, כך שניתן יהיה להשתמש בעת הישנות.

הטיפול המקובל, אם כן, בקו הראשון יכול לכלול את משלב ה-VAD המסורתי, שילוב של תלדומיד עם סטראואידים או שילוב של שני אלה עם כימותרפיה הכוללת פלטינום, בעבודות קליניות נבדקת עתה גם יעילותן של התרופות החדשות, לתלדומיד וללקיד, כטיפול בקו ראשון.

טיפול מיצוקי ואחזקתי במיאלומה

השגת תגובה משמעותית לטיפול הקו הראשון היא המטרה הראשונית. השלב השני בטיפול מיועד לשפר את התגובה ולהאריך ככל שניתן את משכה (PFS). בעשור האחרון, היתה השתלת מח עצם עצמית הכלי המרכזי למיצוק התגובה, לאחר שנמצאה יעילה לצורך זה. אולם, זהו כלי מוגבל בשל רעילותו (Toxicity) ולכן התאמתו בעיקר לגיל הצעיר (במונחים של מיאלומה, עד גיל 65). עבודות מבוקרות שהבשילו בשנים האחרונות, מצביעות גם על כך שהכלי יעיל בעיקר אצל מטופלים שהתגובה שהשיגו לטיפול ראשוני אינה מספקת, בשעה שאלו שהשיגו תגובה מלאה או כמעט מלאה, אינם נזקקים לו.

טיפול אחזקתי הוא טיפול ממומן, לאחר סיום שלב המיצוק, שמיועד לשמר את התגובה ולדחות את הישנות המחלה.

מאז שנת 1990, נבדקה יעילותם של אינטרפרון, סטראואידים ולאחרונה גם תלדומיד, לצורך זה. טבעו של טיפול כזה, שהוא ארוך ומוותיר את החולים במשטר תרופתי למשך שנים, ועל כן צריך להבחן לאור השפעתו על איכות החיים כנגד יעילותו הממשית בהארכת משך התגובה והחיות. מכיוון שלא קיימים



פחלת Paroxysmal Nocturnal (PNH) Hemoglobinuria היא מחלה נדירה שתוארה לראשונה בשנת 1882 ע"י Paul Strubing. ביטוייה העיקריים הם המוליזיה תוך כלית כרונית עם התקפים חריפים, נטיה לתרומבוזיס ונוכחות מצב של כשל מח העצם, במידה זו או אחרת. בשנים האחרונות, חלה פריצת דרך בהבנת המחלה ומנגנון התפתחותה. הבנות אלה תרמו במידה רבה לפיתוח שיטות אבחנה חדשות ורגישות, שיפור יכולת המעקב ושיפור בטיפול. הממצאים החדשים תורמים לא מעט להבנת תהליכים נורמליים ופתולוגיים בהמטופיזיה.

אפידמיולוגיה

המחלה נדירה. ההיארעות המוערכת שלה בארה"ב היא בין 2 ל-5 חולים למיליון. אין הבדל בין גברים לנשים. המחלה תוארה בכל גיל, אך שכחה יותר בגיל העמידה ובמבוגרים צעירים.

כליניקה

מהלך המחלה שונה מאוד בין חולה לחולה. בדרך כלל, מציג החולה אחת או יותר משלוש התופעות הבאות: (1) המוליזיה תוך כלית כרונית עם או בלי התקפים חריפים שגורמים להמוגלובינווריה. (2) נטיה לתרומבוזיס עם פרדילקציה לווריד הכבד ומערכת העצבים המרכזית. (3) מידה זו או אחרת של כשל מח העצם עם ירידה בשורות הדם הנוספות. סימפטומים טיפוסיים נוספים כוללים: אירועים של כאבי בטן, דיספגיה/אודינופגיה, ליאות קשה (שאניה מוסברת רק ע"י האנמיה) ואין-אונות בגברים, שיכולה להיות התקפית או מתמידה. סימפטומים אלה שכיחים יותר בעת אירועים של המוליזיה חריפה.

לפני כעשור, פורסמו שתי סקירות היסטוריות שבדקו את המהלך הטבעי של המחלה. נמצא, שהשרידות החיצונית של החולים מזמן האבחנה היא בין 10 ל-15 שנים. הסיבה השכיחה ביותר למוות היתה אירוע תרומבטי והסיבה השניה פאנציטופניה פרוגרסיבית. יחד עם זאת, חשוב לציין שבכ-15% מהחולים היתה החלמה ספונטנית.

פתוגנזה

PNH נגרמת מגידול (expansion) קלונלי לא ממאיר של תא אב המטופיטי, אשר אירעה בו מוטציה סומטית נרכשת בגן *PIGA*. גן זה נמצא על כרומוזום X, ומקודד לטרנספראזה המשתתפת בסיתוזה של גליקוליפיד הנקרא Glycosylphosphatidylinositol (GPI).

GPI היא מולקולה שמורה אבולוציונית מאוד, המשמשת לקישור קבוצה קטנה של חלבונים לממברנת התא (בשונה משאר חלבונים הממברנה, הקשורים בעזרת מקטעים הידרופובים אינטגרלים של החלבון, שחוצים את הממברנה). המולקולה

מרכבת מ-3 חלקים: שירי של פוספטידילאינוזיטול השקוע בממברנה, שרשרת של 5 סוכרים אשר האחרון בהם ethanolamine נקשר לקצה CO של החלבון. הפוספטזה שמקודדת ע"י הגן *PIGA* אחראית לשלב הראשון של בניית השרשרת – קישור שירי הגלוקוזאמין לפוספטידילאינוזיטול. לחלבונים הללו אין כל מכנה משותף, פרט להיותם מחוברים לממברנה בדרך ייחודית זו (ראה טבלה). כיום, מוכרים למעלה מ-20 חלבונים כאלה: רצפטורים, אנזימים ועוד.

כתוצאה מהמוטציה, גן הטרנספראזה אינו עובר שיעתוק, ה-*GPI* אינו מסונתז וכל החלבונים הקשורים דרכו לממברנה חסרים משטח פני התא. תכונה זו, של היעדר חלבונים קשורי *GPI*, אופיינית לתא האב שעבר מוטציה ולכל תאי הבת שמתפתחים ממנו – גרנוציטים, אריתרוציטים, טסיות וכו' שיוצרים כך את השבט (clone) של תאי PNH.

בסיתות מולקולת ה-*GPI* משתתפים כ-12 אנזימים שונים. בכל חולי ה-PNH שנבדקו המוטציה נמצאה אך ורק בגן *PIGA*. הסיבה לכך היא שהגן נמצא על כרומוזום X וקיים רק עותק פעיל אחד בלבד בתא. מספיקה פגיעה/מוטציה אחת כדי לפגוע ביצירת החלבון (one hit phenomenon). שאר האנזימים מקודדים על-ידי גנים שנמצאים על כרומוזומים סומטים ויש להם שני אללים פעילים.

בנסיונות לגדל תאי PNH בתרבויות מ"ע, התברר שלשבט זה אין כל יתרון פרוליפריטיבי כמו זה המוכר בתאים ממאירים. מכאן מתעוררת השאלה כיצד, אם כן, משתלטים תאים אלה על מח העצם והדם הפריפרי?

התיאוריה המקובלת כיום להתפתחות המחלה מניחה התרחשות של שני אירועים בלתי תלויים זה בזה.

אירוע 1: כפי שתואר למעלה, מוטציה נרכשת בגן *PIGA* בתא אב המטופיטי. מספר עבודות רמזו לכך שלגן זה יש "נטיה" מוגברת לעבור מוטציה ואירוע זה אינו בלתי שכיח גם באנשים בריאים. התא יהפוך לתא PNH וישמש מקור לשבט תאי PNH. בנוכחות מח עצם בריא, שבט זה לא יגדל ואף יש סיכוי שיעלם כעבור זמן.

אירוע 2, בלתי תלוי באירוע הראשון: מחלה כלשהי של מח העצם, כדוגמת אנמיה אפלסטית או MDS שפוגעת באופן יחודי בתאי האב הנורמליים ומקנה יתרון יחסי לתאי ה-PNH. בתנאים אלה השבט הפתולוגי יגדל ויבוא לידי ביטוי.

התוצאה של שני אירועים אלה תהיה קיום בו-זמני בחולה של אוכלוסית תאים מעורבת – תאים, שמקורם באוכלוסית תאי ה-PNH ותאים שמקורם בשאריות תאי האב ההמטופיטים הנורמליים ששרדו. התרומה היחסית של שבט ה-PNH ותאי מח העצם הבריאים שנותרו להמטופיזיה, יקבעו את הסתמנות המחלה ואת מהלכה.

מנגנון מחלה זה מספק הסבר לחלק מביטויי המחלה, בעיקר לביטוי הטיפוסי ביותר – ההמוליזיה

התוך כלית. כבר בשנות ה-40, הוראה שההמוליזיה של תאי PNH נובעת מרגישות מוגברת של תאים אלה למשלים משופעל. על עיקרון זה היתה מבוססת הבדיקה האבחנתית שהיתה מקובלת עד לאחרונה – HAM test (Acidified serum test). מסתבר, שבין החלבונים הקשורים לממברנה דרך מולקולת ה-*GPI* נמנים שני חלבונים חשובים (Decay accelerating factor) CD55 (Membrane inhibitor of reactive lysis), CD59, שיש להם תפקיד חשוב מאוד בהגנת הממברנה של תאי הגוף ממשלים משופעל. היעדר חלבונים בתאים אדומים יגרום לשקיעת הקומפלקס הציטוליטי של המשלים, חיזור הממברנה, הרס התא ושחרור תוכן התא – המוגלובין חופשי לפלסמה.

מנגנון זה מסביר גם את הממצא השכיח של פאנציטופניה בחולי PNH. הקשר בין PNH ואנמיה אפלסטית תואר לפני שנים רבות. פעמים רבות התייחסו למחלה כ"קומפלקס" – The Aplastic – Anemia – PNH syndrome. נראה, שמכל מחלות כשל מח העצם, זוהי המחלה השכיחה ביותר הקשורה ל-PNH. כיום, עם אמצעי האבחנה החדשים,



ב. הגדרת גודל השבט של תאי ה-PNH. נתון זה מאפשר ניבוי של חומרת ההמוליזה ומאפשר מעקב תקופתי אחרי התקדמות המחלה.
ג. זיהוי תת אוכלוסיות של תאי PNH אדומים: תאים עם כמות מופחתת של חלבונים קשורי GPI ותאים החסרים חלבונים אלה לחלוטין. גם לנתון זה, יש משמעות מבחינת חומרת ההמוליזה ואפשרות המעקב אחר החולה.

בדיקות מחויבות נוספות לביסוס האבחנה בנוסף לספירת דם מלאה וספירת רטיקולוציטים הן רמת LDH, בילירובין והפטוגלובין וכן ביופסית מ"ע עם בדיקה ציטוגנטית.

על סמך הבדיקות החדשות הוצע לאחרונה לחלק את חולי ה-PNH לתת הקבוצות הבאות:

1. PNH קלאסי: חולים עם עדות קלינית ומעבדתית להמוליזה תוך כלית, ללא עדות להפרעה אחרת במח-העצם.
2. PNH בהקשר עם מחלת מ"ע אחרת. החולים בקטגוריה זו סובלים מהמוליזה, אולם בנוסף, הם סובלים בו-זמנית (או סבלו בעבר) מהפרעה במח-העצם - אנמיה אפלסטית, MDS או מילופיברוזיס.
3. PNH תת-קליני (subclinical PNH) - לחולים

המייחסת שוב תפקיד ל-NO. מולקולה זו מעכבת אגרגציה ואדהיזה של טסיות. כאשר רמתה יורדת, חלה עליה בריאקטיביות הטסיות. כמו כן נמצא, שבשל שקיעה של חלקי משלים בממברנת הטסיות החסרות את החלבונים קשורי ה-GPI משתחררות וסיקולות של הממברנה (microparticles) לפלסמה. וסיקולות אלה משפיעות את מערכת הקרישה ההמוורלית.

אבחנה

עד לאחרונה, הבדיקה האבחנתית העיקרית היתה Ham test, בדיקה איכותית שמבוססת על רגישות היתר של כדוריות PNH להרס ע"י משלים.

בדיקות הבחירה לאבחנה נעשית היום במכשיר ה-Flow cytometer. בעזרת נוגדנים מונוקלונליים, ניתן בקלות לאתר בדגימת דם אוכלוסיות תאי PNH החסרות את החלבונים קשורי ה-GPI. ההמלצות המקובלות היום, הן לבדוק לפחות שתי שורות של תאים (תאים אדומים וגרנולוציטים), כל אחת בלפחות שני נוגדנים שונים.

לשיטת בדיקה זו מספר יתרונות:

- א. רגישות גבוהה שמאפשרת זיהוי שבטים קטנים מאוד של תאי PNH.

ניתן להדגים שבטי PNH, ואף קטנים מאוד, במחלות מ"ע נוספות כמו MDS. אחת ההשערות שהועלו לגבי אנמיה אפלסטית היא שמאחר ומחלה זו נגרמת כתוצאה מפגיעה חיסונית בתאי האב ההמטופויטים, יתכן שאנטיגן המטרה ע"פ התאים הוא אחד החלבונים הקשורים דרך מולקולת ה-GPI. היעדר חלבון זה מתאי ה-PNH מאפשר להם לחמוק מהפגיעה החיסונית ובדרך זו מקנה להם יתרון ע"פ מח העצם הנורמלי.

לאחרונה, נמצא גם הסבר לסימפטומים הנוספים בחולים אלה - דיספגיה ואין-אונות בגברים. ההשערה כיום היא שתופעות אלה נובעות מירידה ברמת NO בפלסמה. NO הוא גז ביזאקטיבי שמתווך רלקסציה של שריר חלק, בין השאר בושט ובדופן כלי דם. ההמוגלובין החופשי המשוחרר לפלסמה בעת ההמוליזה סופח את הגז וגורם לירידה ברמתו, וכתוצאה מכך למצב היפרקונטרקטילי של הוושט ולשינויים וסקולריים, שעלולים לגרום לאין-אונות. מנגנון זה מסביר גם את הקשר של סימפטומים אלה לאירועים של המוליזה חריפה.

מכל סיבוכי המחלה, דווקא לתרומבופיליה, שהיא הגורם הראשון והחשוב ביותר לתחלואה ותמותה אין הסבר ברור. קיימות מספר השערות, ביניהן השערה

המחלה המסתורית

ההתקדמות בהבנת מנגנון מחלת ה-PNH, תרמה רבות לפיתוח שיטות וקריטריונים חדשים לאבחנה ולמעקב אחר החולים, ואף לאמצעי טיפול חדש



טיפול באנמיה לא המוליטית

בהתאם למחלה היסודית (אנמיה אפלסטית או MDS). יש לקבוע את רמת האריטרופויטין ולטפל בהורמון במקרה הצורך, וכמובן בטיפולים נוספים ע"פ האינדיקציות המקובלות במחלות אלה.

השתלת מ"ע

השתלת מ"ע היא למעשה הטיפול המרפא היחיד ל-PNH. (כתבה מורחבת בנושא זה תתפרסם באחד הגיליונות הבאים של מגזין זה). יחד עם זאת, יש לזכור שמהלך המחלה וריאבילי, חולים רבים חיים שנים רבות עם איכות חיים טובה, ויש כאמור החלמה ספונטנית. השתלת מ"ע נדרשת כמובן כאשר התמונה השולטת היא של כשל מח-העצם בהתאם לאינדיקציות המקובלות.

טיפול אימונוסופרסיבי

ע"י ATG ו/או ציקלוספורין. יש לשקול את הטיפול בחולים עם תמונה אפלסטית, שאינם מועמדים להשתלת מ"ע.

תרומבוזיס

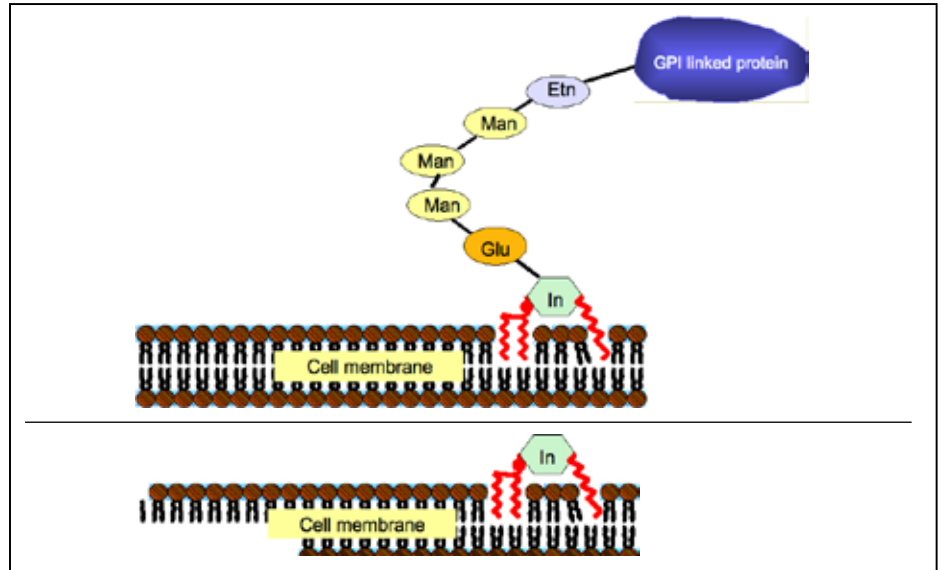
תרומבופיליה היא הסיבה המובילה בתמותה של חולי PNH. מחקרים אחרונים מצביעים על כך שהסיכון לאירוע תרומבטי קשור באופן ישיר לגודל השבט של תאי PNH. אירוע תרומבטי ראשון בחולה מבשר בד"כ סיכון מוגבר לאירועים תרומבטיים נוספים ומחייב לכן טיפול בנוגדי קרישה לתמיד. קיימים חילוקי דעות לגבי טיפול נוגד קרישה מונע לכל חולי ה-PNH. מתגבשת כיום המלצה לטיפול מניעתי בחולים עם לפחות 50% PNH-גרנולוציטים" בדם הפריפרי. אין עבודות שבדקו את תפקיד האספירין בחולים אלה.

דיספגיה, אין-אונות בגברים וכאבי בטן

סימפטומים אלה, ששכיחותם מוגברת בעת איחעים המוליטיים חריפים, פוגעות קשה באיכות החיים של החולים. טיפולים שהוכחו כיעילים במצבים אלה הם: Sildenafil citrate (Viagra) ונגזרותיה, וכן תכשירי ניטרוגליצרין פומיים או עוריים שמספקים NO.

לסיכום: PNH, על ביטוייה הרבים והמגוונים, היתה תמיד מחלה "מסתורית" שמשכה דורות רבים של חוקרים. גילויים מדעיים חדשים וטכנולוגיות חדשות הביאו להבנת מנגנון המחלה ותרמו רבות לפיתוח שיטות וקריטריונים חדשים לאבחנה ולמעקב אחר החולים, ואף לאמצעי טיפול חדש שנראה מבטיח. מעבר לשיפור מצבם של חולי PNH, גילויים אלה תרמו רבות גם להבנת תפקוד מח העצם במצבי בריאות וחולי.

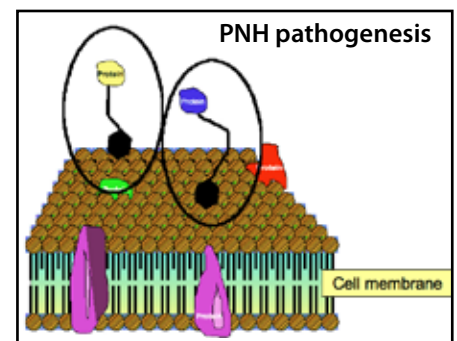
ד"ר אורלי זליג, מנהלת בנק הדם, המרכז הרפואי אוניברסיטאי הדסה, ירושלים



אמצעים להקטנת ההמוליזה:

סטרואידים - שימוש בסטרואידים באירועים של המוליזה חריפה הוא נושא שנוי במחלוקת. מנגנון הפעולה לא ברור וקשור כנראה לדיכוי שפעול המשלים. עיקר הרתיעה היא, כמובן, מתופעות הלואי שעלולות לנבוע משימוש ארוך טווח במחלה כרונית, ובכל מקרה הם מומלצים לשימוש רק בהתקפים חריפים. אנדרוגנים - (דנזול) טיפול באנדרוגנים כתכשיר יחיד או בשילוב עם סטרואידים נמצא יעיל בטיפול באנמיה בחלק מחולי PNH. גם כאן, מנגנון הפעולה לא ברור, אולם האפקט המהיר מצביע על אפשרות של דיכוי פעולת המשלים.

עירוי דם - בנוסף לתרומת העירוי בהעלאת רמת ההמוגלובין, עירוי דם מדכא אריתרופויזיס כולל של תאי ה-PNH וכך יכול להביא לירידה בהמוליזה. מעכבי משלים - התכשיר החדשני Eculizumab (Soliris) הוא נוגדן מונוקלונלי humanized שמכוון כנגד החלבון C5 במערכת המשלים. הנוגדן נקשר לחלבון ומונע את יצירת הקומפלקס הסופי של המשלים - MAC (Membrane attack complex) אשר שוקע בממברנת התא, יוצר בה חור וגורם להמוליזה. זהו, למעשה, התכשיר היחיד בעל פעילות ספציפית שמונע המוליזה ב-PNH. בספטמבר 2006 פורסמו ב-NEJM תוצאות הניסוי פאזה III של השימוש בתרופה. הוראה, שבחולים אשר טופלו בתכשיר באופן קבוע פעם בשבועיים היתה ירידה משמעותית סטטיסטית במדדי ההמוליזה, בצריכת עירויי הדם והם דיווחו על שיפור משמעותי באיכות החיים - שהתבטא בשיפור בתלונות העייפות וההרגשה הכללית הרעה. בשל הקשר בין חומרת ההמוליזה והנטיה לתרומבוזיס, קיים סכני שהתכשיר יקטין את שכיחות הסיכון הקשה הזה וישפר גם את תוחלת החיים של החולים. לא נצפו סיבוכים הקשורים לטיפול. זמן קצר לאחר הפרסום, אושר התכשיר ע"י FDA - ה



בקטגוריה זו אין המוליזה, אולם ניתן לאתר בדמם אוכלוסיות קטנות מאוד של תאי PNH (אריתרוציטים או גרנולוציטים) בעזרת שיטות רגישות של flow-cytometry. מהלך מחלתם וההתייחסות הטיפולית נקבעים ע"פ מחלת מח-העצם היסודית.

טיפול

הטיפול בחולי PNH הוא תמיכתי בעיקרו עם עירויי דם לפי הצורך וטיפול בסיבוכים כמו תרומבוזיס, כשהם מתרחשים.

אנמיה

בחולים בהם הסיבה העיקרית לאנמיה היא המוליזה (ולא תת תפקוד של מח העצם) מקובל לטפל בחומצה פולית ובמקרה הצורך גם בברזל, שכן חולים אלה מאבדים ברזל כתוצאה מהמוגלובינוריה והמוסידנוריה. האם יש אינדיקציה לטפל בהמוליזה עצמה? התשובה היא כנראה כן, וזאת מהסיבות הבאות:

1. תופעות הלואי שמלוות את ההמוליזה עצמה וקשורות לרמת NO נמוכה.
2. קיימות עדויות לפגיעה אפשרית בתפקוד הכליה בהמוליזה כרונית.
3. יתכן, שקיים קשר בין ההמוליזה לאירועים התרומבטיים.