



אבחונים מולקולאריים בממאירויות המטולוגיות



הגנטיקה של מחלות דם
עם חסרים בגורמי קרישה



נויטרופניה חיהומים
בחולי סרטן



המהפכה המולקולארית
באבחון ובטיפול בליקמיה
לימפטית בילדים



דבר העורך

קוראים יקרים,

מו"ל: פורום מדיה בע"מ

מנכ"ל: שלמה בראנו

עורכת: רינת אלוני

עורך מדעי: פרופ' ארנון נגלר

עיצוב גרפי: מאיה בן דוד

"פריצת הדרך שנעשתה לפני שנים רבות בטיפול במחלת הודג'קין היוותה סמן משמעותי בהתפתחות הטיפול בחולה ההמטואונקולוגי. כבר בשנת 1902 החלו להקרין את החולים הללו, שסבלו מ-Superior Vena Cava Syndrome והשיגו תגובות טובות. בהמשך, הייתה זו המחלה הראשונה בה טופלו חולים במשלבים כימותרפיים שהביאו לריפוי כמחצית החולים עם מחלה אגרסיבית".

כך פותח ד"ר אלדד דן את כתבתו על חידושים בטיפול במחלת הודג'קין. גליון זה של **MEDICINE** המטולוגיה, השני במספר, מתאפיין בגישה אופטימית, הבאה לידי ביטוי בהתקדמות המחקרית, האבחונית והטיפולית במחלות המטולוגיות שונות.

ד"ר טלי תוהמי סוקרת את השיטות המולקולריות הנהוגות במעבדה ההמטולוגית של בית החולים שיבא לאיתור מחלות המטולוגיות ממאירות ולמעקב אחר החולה מרגע האבחנה.

על האבחון הגנטי המפותח כיום של מחלות דם, אשר מוסיף מידע בעל משמעות טיפולית עבור חולים עם מחלות דם מולדות, כותבת ד"ר גילי קנת. ד"ר יעקב שכטר מפרט על השימוש באימונותרפיה לטיפול בחולים עם שאת ממאירה. את החידושים בטיפול בלימפומת תאי B אגרסיבית סוקרת ד"ר עירית אביבי.

מעודד לקרוא את כתבתו של ד"ר יצחק ניב על המהפכה המולקולרית באבחון ובטיפול בליקמיה לימפטית בילדים. ד"ר ניב כותב על ההתקדמות הרבה שחלה הן בטיפול האנטי-ליקמי והן בטיפול התומך המלווה.

גם בתחום ההשתלות חלה התקדמות של ממש, עליה תוכלו לקרוא בכתבה על השתלות תאי אב ממקור לא עצמי בגידולים המטואונקולוגיים ומחלות שפיריות, אשר בכתיבתה נטלתי חלק, לצידו של ד"ר אביחי שמעוני. על חידושים בבנקאות הדם, כתבו ד"ר אברהם קלפפיש וד"ר נעמי רחימי-לוי.

לסיום, שתי כתבות נוספות. האחת, של פרופ' יוסף קפלושניק, על המאפיינים ואמצעי האבחון של אנמיות דיסאריטרופואטיות תורשתיות - בקבוצת מחלות הטרוגניות המתאפיינת בחסר דם המוליטי. הכתבה השנייה, של רונית עובדיה ונורית שניידר, המפרטת את האתולוגיה לזיהומים בחולים נוטרופנים, הארעות התופעה והטיפול - על פי מחקרים.

אנו מקווים שתראו במגזין זה ערוץ מידע מועיל ומעשיר לעבודתכם.

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

בברכה,

פרופ' ארנון נגלר,

מנהל המערך ההמטולוגי,

המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר

משתתפים: ד"ר אלדד י. דן, רונית עובדיה, נורית שניידר, ד"ר טלי תוהמי, ד"ר גילי קנת, ד"ר יעקב שכטר, ד"ר עירית אביבי, ד"ר יצחק ניב, ד"ר אביחי שמעוני, פרופ' ארנון נגלר, ד"ר אברהם קלפפיש, ד"ר נעמי רחימי-לוי, פרופ' יוסף קפלושניק

סמנכ"ל: רונית בראנו

מנהלת הפקה: מגי ליצי

מנהלת שיווק ומכירות: דנית אור

מחלקת כנסים: יעל קורח, תמר בקר

פורום מדיה בע"מ

רחוב הברזל 34 תל אביב

טל. 03-7650500 פקס. 03-6493667

כתובת למשלוח דואר:

ת.ד. 53378 תל אביב 61534

אין המערכת מתחייבת להחזיר כתבי יד

כל הזכויות שמורות לפורום מדיה בע"מ

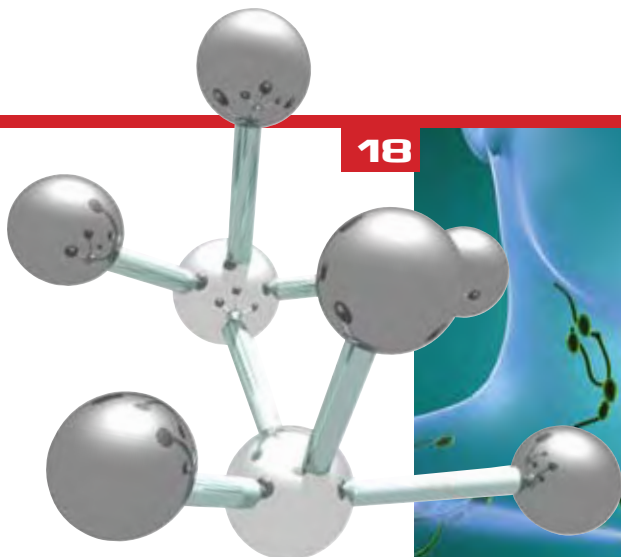
אין להעתיק, לשכפל, לצלם, לתרגם ולאחסן במאגר מידע או להפיץ מגזין זה או קטעים ממנו בשום צורה ובשום אמצעי, אלקטרוני, אופטי או מכני ללא אישור בכתב מהמוציא לאור. כל המידע, העיתונים והדעות הכלולים במגזין הנם לאינפורמציה בלבד ואין לראות בהם המלצה או עידוד לקרוא, בין באופן כללי ובין באופן אישי לצורך מתן טיפול 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 פרשך, כולל

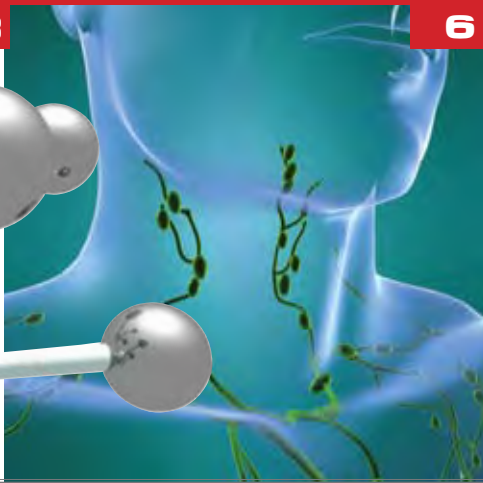
כתובת, לפקס: 03-6493667

ט.ל.ח.

6	חידושים בטיפול במחלת הודג'קין סקירת מחקרים הבודקים את יעילות הטיפול המשולב ד"ר אלדד י. דן
10	נויטרופניה וזיהומים בחולי סרטן התערבות המבוססת על עובדות רונית עובדיה, נורית שניידר
18	אבחונים מולקולאריים בממאירויות המטולוגיות השיטות לאבחון מוטציות שונות במחלות המטולוגיות ד"ר טלי תוהמי
22	הגנטיקה של מחלות דם עם חסרים בגורמי קרישה ההתקדמות בתחום האבחון הגנטי, תורמת לטיפול בחולים עם מחלות דם מולדות ד"ר גילי קנת
25	הטיפול במלנומה על ידי Anti - CTLA-4 שימוש באימונותרפיה לטיפול בחולים עם שאת ממאירה ד"ר יעקב שכטר
26	חידושים בטיפול בלימפומת תאי B אגרסיבית הגישות השונות לשיפור תוצאות הטיפול בחולי DLBCL ד"ר עירית אביבי
32	ליקמיה לימפטית בילדים המהפכה המולקולארית באבחון ובטיפול - כבר כאן ד"ר יצחק יניב
38	השתלות תאי אב השתלות ממקור לא עצמי בגידולים המטואונקולוגיים ומחלות שפיריות - מבט לעתיד ד"ר אביחי שמעוני, פרופ' ארנון נגלר
44	רפואת עירווי דם עקרונות וחידושים נבחרים ד"ר אברהם קלפיש, ד"ר נעמי רחימי-לוי
48	אנמיות דיסאריטרופואטיות תורשתיות המאפיינים ואמצעי האבחון של כל אחת מהמחלות פרופ' יוסף קפלושניק



18



6



10



חידושים בטיפול במחלת הודג'קין

סקירת מחקרים הבודקים את יעילות הטיפול המשולב בחולי הודג'קין

ד"ר אלדד י. דן

במחלת הודג'קין בדקה בפרוטוקול (HD10) את הטיפול במחלה מוקדמת בשלב II,I ללא גורמי סיכון. לא נמצא הבדל משמעותי בין חולים שטופלו ב-2 קורסים של ABVD ל-4 קורסים של ABVD ולאחריהם קרינה במינון של Gray20 או Gray 40. בזמן מעקב של 4 שנים, 93 אחוז מהחולים היו ללא עדות למחלה.

עבודה נוספת של קבוצת מחקר זו (HD13) ניסתה לבדוק האם ניתן להוריד חלק מהתרופות הכימותרפיות ובכך לצמצם את תופעות הלוואי. בשל התלקחויות נסגרו זרועות טיפול שנתנו אדריאמיצין ווינבלסטין AV בלבד או אדריאמיצין בלאומיציין ווינבלסטין ABV בלבד. נותרו עדיין שתי זרועות מחקר, האחת עם Gray 30+ABVD והשנייה Gray 30+2 ABVD בניסיון לראות האם ניתן יהיה לחסוך מתן בלאומיציין - חומר בעל רעילות ריאתית - לחולים אלו.

בחולים עם מחלה מוקדמת ללא גורמי סיכון מתבצעים היום מס' מחקרים אשר מנסים לבדוק את האפשרות לנטוש לחלוטין את הטיפול הקרינתי בתת קבוצות בעלות מאפיינים פרוגנוסטיים טובים, וזאת בשל החשש מתופעות לוואי מאוחרות של קרינה.

מייסד וחבריו (Meyers RM JCO 2005) מקבוצת המחקר הקנדית הלאומית בדקו בחולים ללא גורמים פרוגנוסטיים רעים את האפשרות לחסוך קרינה מהחולים. בוצעה חלוקה ל-2 זרועות - האחת קיבלו קרינה בשדות נרחבים והשנייה קבלה 4 קורסים של ABVD ללא קרינה, באם הושגה הפוגה מלאה לאחר 2 קורסים. בקבוצת חולים בהם לא הושגה הפוגה מלאה על פי CT לאחר 2 קורסים נתנו 6 קורסים של כימותרפיה. בקבוצה ללא גורמי סיכון לא היה הבדל בשרידות ללא כשלון טיפולי Failure free (survival) FFS בין מקבלי הקרינה בלבד למקבלי כימותרפיה בלבד 87 אחוז FFS. לעומת

ריצת הדרך שנעשתה לפני שנים רבות בטיפול במחלת הודג'קין היוותה אבן דרך משמעותית בהתפתחות הטיפול בחולה ההמטואונקולוגי. כבר בשנת 1902 החלו להקרין את החולים הללו, שסבלו מ-Superior Vena Cava Syndrome והשיגו תגובות טובות. בהמשך, הייתה זו המחלה הראשונה בה טופלו חולים במשלבם כימותרפיים שהביאו לריפוי כמחצית החולים עם מחלה אגרסיבית. פרוטוקול MOPP המכיל נגזרת חרדל (Mechlorethamine), Oncovin (Vincristine), Procarbazine ו-Prednisone היה המשלב הכימותרפי הראשון שפותח במכון הלאומי האמריקאי לחקר הסרטן (NIH). בעקבות תצפיות ארוכות טווח על אותם חולים שהשיגו הפוגה מלאה של מחלתם, התגלה ש-5 אחוז מהחולים הללו מפתחים תסמונת מיאלודיספלסטית או ליקמיה משנית. על כן, הפרוטוקול הוחלף במשלב כימותרפי שפותח ע"י בונדונה וחבריו ב-1972 ומכיל Adriamycin, Bleomycin, (ABVD) Vinblastine, Dacarbazine. משלב זה, מקובל עד היום כמשלב העיקרי לטיפול בחולי הודג'קין.

בעבר, הטיפול המקובל למחלת הודג'קין מוקדמת התבסס על שדות קרינה נרחבים. משנית לכך פיתחו חולות צעירות אשר הוקרנו לזנב השד בבית החזה, שכיחות יתר של סרטן שד ומיניונים אלו גרמו גם לתהליך אטרוסקלרוזיס מואץ של כלי דם גדולים, של העורקים הכליליים וקרדיומיופטיה משנית. כתוצאה מכך, נעשו ניסיונות לצמצם את שדות הקרינה ל-Involved field ולאחרונה הוכח בניסיונות מבוקרים היתרון של טיפול משולב כימותרפי + הקרנה על פני הקרנה בלבד.

מחקרים

קבוצת המחקר הגרמנית למחקר וטיפול

סכמת חלוקת החולים על פי גורמי סיכון והטיפול במסגרת מחקר המבוצע כיום בקרייה הרפואית ומכ"ם

סיכונים מחלת הודג'קין	שלב וגורמי סיכון	טיפול
מחלה מוקדמת Favorable	שלב I, II, AII ללא גורמי סיכון.	ABVD x 2-4 ולאחר מכן קרינה לאזור המעורב*
מחלה מוקדמת עם גורמי סיכון Early Unfavorable	א. שלב AII AI עם אחד הגורמים הבאים: גוש מדינסטיל של 10 ס"מ או יותר ב. מעורבות חוץ לימפטית ג. שקיעת דם ≤ 50 ד. אזורים מעורבים או יותר ה. גיל מעל חמישים	טיפול ב-ABVD 4-6 + קרינה מקומית לאזור המעורב*
מחלה מתקדמת סיכון גבוה 0-2 גורמי סיכון	שלב IV, III, BII, BI גורמי סיכון: גבר גיל מעל 45 שלב IV $Hb < 10.5 \text{ gm\%}$ $WBC > 15.000$ $Lymphocytes < 600$ או מתחת ל-8% $ALBUMIN < 4 \text{ gm\%}$	ABVD X2 והחלטה בהתאם ל-PET להעלאת טיפול במידה וה-PET נותר חיובי. במידה ו-PET שלילי לאחר 2 קורסים, ממשיך החולה לקבל ABVD עד להשלמת 6 קורסים טיפוליים
מחלה מתקדמת סיכון נמוך 3-7 גורמי סיכון	שלב IV, III, BII, BI גורמי סיכון: גבר גיל מעל 45 שלב IV $Hb < 10.5 \text{ gm\%}$ $WBC > 15.000$ $Lymphocytes < 600$ או מתחת ל-8 אחוז. $ALBUMIN < 4 \text{ gm\%}$	שני קורסים של Escalated BEACOPP ולאחר מכן החלטה על המשך 4 קורסים נוספים על פי PET במידה וה-PET מראה שיפור או העלמות מחלה מתן 4 קורסים נוספים של ABVD אם PET נותר חיובי - המשך עוד 4 קורסים של Escalated Beacopp

* בהתאם לתוצאות PET נקבע מסי הקורסים הכימותרפיים
סכמת הטיפול הכימותרפי במחקר הרב מרכזי, כפי שמשולבות בה נקודות החלטה הן על פי גורמי סיכון לפני טיפול והן שילוב של החלטה על פי ה-PET המבוצע לאחר 2 קורסים טיפוליים

מכן קרינה לבלוטות המעורבות Involved Nodal RT Gray30. הזרועות הללו מושוות לזרוע טיפול סטנדרטית, בה מטופלים החולים ב-3 קורסים של ABVD + קרינה לבלוטות, מעורבות בלבד (Involved Nodal RT) ללא התחשבות ב-PET שבוצע לאחר 2 קורסים. בחולים בעלי גורמי סיכון: מסה גידולית גדולה, 4 או יותר אזורים מעורבים שקיעת דם מעל 50 או מעל 30 עם תסמונת B הטיפול הסטנדרטי הינו:
4ABVD + INRT Gray30 + Boost 6GY to RESIDUAL SITE.
בחולים המטופלים בזרוע זו מבוצע PET/CT לאחר 2 קורסים והמידע נאסף ללא שינוי בטיפול בהתבסס על PET.
בזרועות המחקריות בזרוע בה ה-PET שלילי לאחר 2 קורסים מטופלים החולים בסה"כ ב-6 קורסים טיפוליים ללא קרינה ובזרוע בה ה-PET חיובי מטופלים החולים לאחר הקורס השני ב-2 קורסים של Escalated Beacopp ולאחריו קרינה.

תפירת הטיפול לחולה?

עבודות אלו, המתבצעות כיום ותוצאותיהן צפויות להתפרסם בעוד 7-10 שנים, יספקו תשובה האם ניתן להשתמש בבדיקת INTERIM PET/CT לצורך תפירת הטיפול לחולים עם מחלה מוקדמת בניסיון לצמצם

הודג'קין שבוצעו על ידי Hutching וחבריו ו-Gallamini וחבריו הדגימו שבחולים אשר מחלתם נעלמה לאחר 2 קורסים, הסיכוי ל-FFS לאחר שנתיים היה 95 אחוז בעוד שאם ה-PET נותר חיובי הסיכוי ל-FFS היה פחות מ-20 אחוז. ממצאים אלו נותנים בינו כלי חדש לניבוי פרוגנוסטי בשלב מוקדם של הטיפול ומאפשרים לתפוך לחולה היחיד חליפת טיפול לפי מידתו.
קבוצת המחקר הגרמנית מבצעת כעת מחקר תלת זרועי (HD16) לחולים עם מחלת הודג'קין מוקדמת שלב II ללא גורמי סיכון, כלומר ללא מסה בדיאגנוסטיקה גדולה ללא מעורבות חוץ נודלית, שקיעת דם שאינה מוחשת ופחות מ-3 אזורים מעורבים. בחולים אלו, מתבצעת בדיקת FDG/PET לאחר 2 קורסים. במידה וה-PET חיובי מקבלים החולים קרינה של Gray30 לשדה המעורב (Involved Field). במידה ואין קליטה לאחר 2 קורסים - לא מקבלים החולים קרינה. במקביל, קיימת זרוע בה מבוצע PET אך כל החולים מקבלים קרינה של Gray30.
קבוצת המחקר האירופי לטיפול ברדיותרפיה בשיתוף הקבוצה הצרפתית לטיפול בחולי לימפומה, מקיימת מחקר (HD10) בו מבוצע PET אחר 2 קורסים של ABVD. במידה ו-PET תקין, מטופלים החולים ב-ABVD 2 נוספים בלבד (סה"כ 4 קורסים). במידה ו-PET חיובי, מועלה הטיפול ל-Escalated Beacopp ולאחר

זאת, בחולים עם גורמי סיכון שטופלו ב-ABVD 2 + קרינה של Gray36 לעומת הקבוצה שטופלה ב-ABVD 4-6 היה ה-FFS במעקב של 5 שנים 95 אחוז לעומת 88 אחוז. לא היה הבדל משמעותי בחיות בין 2 הקבוצות. המשמעות של עבודה זו הינה, שעדיין מוקדם ליותר על הקרינה במחלת הודג'קין מוקדמת אך חובה לציין שהמחקר בוצע לפני עידן ה-PET/CT והשתמשו באותה תקופה בשדות קרינה נרחבים שאינם מקובלים היום בשימוש.

פריצת דרך גדולה בטיפול בחולי הודג'קין הושגה לאחרונה בשל התפתחות ההדמיה הפונקציונלית. בעוד ששימוש ב-CT המבוסס על קרי X יכול להצביע על נוכחות גוש, אין הוא מבדיל בין שארית גידול לשארית רקמה צלקתית, תופעה שכיחה מאד בחולי הודג'קין לאחר מספר טיפולים. ההדמיה הפונקציונלית המבוססת על הזרקת איזוטופ מסומן שנקלט על ידי רקמת גידול אך לא על ידי רקמת צלקת, נותנת אבחנה טובה יותר בין המצבים. החל מ-2001 מצוי בשימוש מכשיר משולב PET/CT. החולה מקבל זריקת גלוקוז מסומן בפלואור-18 ולאחר שעתיים של מנוחה מוחלטת מבוצעת סריקה כלל גופית ומודגמים אזורי גידול, הקולטים את החומר. במקביל, מבוצע באותו מכשיר גם CT בעצמת קרינה נמוכה על מנת לשלול אפשרות של קליטה לא ספציפית ללא אזור גידולי. עבודות במחלת

חשיפת החולים לקרינה. עבודות אלו נועדו גם לענות על השאלה, האם בחולים עם בדיקת PET/CT INTERIM חיובי שהינם בקבוצת סיכון, ניתן בעזרת אינטרספיקציה של הטיפול לצמצם את סיכויי ההתלקחות? בחולים עם מחלה מתקדמת, חולים בשלב I, II עם תסמונת B (חום $\leq 38^{\circ}\text{C}$, הזעה לילית או ירידה במשקל של מעל 10 אחוז משקל גוף תוך 6 חודשים) או חולים בשלב III, IV של מחלה פרסמו הסנקלבר וחבריו מדר פרוגנוסטי בן 7 שלבים. כל נקודה בסולם הנ"ל משמעותה הפחתת סיכוי לחיות ללא התפרצות מחלה של כ-7 אחוז. הסולם הנ"ל כולל את הגורמים הבאים: גיל 45, מין זכר, ספירת דם $15,000$ כדוריות לבנות, המוגלובין מתחת ל- 10.5g אחוז, שלב IV של מחלה, אלבומין מתחת ל- 4% , לימפופניה של פחות מ- $600/\text{mm}^3$ גורמי סיכון או יותר נמצאים בקבוצת סיכון לשרידות ללא חזרת מחלה של 60 אחוז או פחות, על כן בקבוצת חולים זו יש הגיון לשימוש בטיפול יותר אינטנסיבי. קבוצת המחקר הגרמנית בראשות ווקר דיל, הראתה שחולים שטופלו במשלב האגרסיבי יותר Escalated Beacopp הינם כיום, לאחר כ-7 שנים של מעקב, עם שרידות ללא התלקחות EFS (Event Free Survival) של 85 אחוז לעומת 75 אחוז בזרוע Beacopp סטנדרטי או 67 אחוז בזרוע טיפולית סטנדרטית של MOPP/ABVD. אך אליה וקין בה: בזרוע שטופלה בפרוטוקול האגרסיבי, היו 2 אחוז מקרי ליקמיה משנית או תסמונת מיאלודיספלסטית לעומת אחוז

אחד או 0.3 אחוז בשתי הזרועות האחרות. לאור זאת, ניתן להסיק שהפרוטוקול האגרסיבי יעיל יותר אך יעילות זו של 10 אחוז נוספים (85 אחוז מול 75 אחוז) מלווה בתופעות לוואי כהפרעה בפוריות אצל נשים ושכיחות גבוהה יותר של ליקמיה משנית. כיום, מתבצעות עבודות אשר מנסות להשתמש ב-PET ובמדד הפרוגנוסטי של הסנקלבר על מנת לתת טיפול מחויט לקבוצה זו של חולים. בעבודה שפורסמה ב-BLOOD ב-2007, הראינו שניתן להשתמש בהדמיה לאחר 2 קורסים טיפוליים על מנת לשנות את הטיפול. חולים בקבוצת סיכון גבוה ≥ 3 גורמי סיכון, החלו טיפול ב-EB (Escalated Beacopp). במידה וה-PET או לפניו הגלים היה שלילי, הופחת הטיפול ל-Beacopp סטנדרטי וניתנו סה"כ 6 קורסים כימותרפיים. ניתן היה להוריד טיפול ב-80 אחוז מהחולים ובכך לצמצם תופעות לוואי, כאשר FFS בקבוצה זו במעקב של 5 שנים היה 85 אחוז. במקביל, הראו אביגדור וחבריו שבחולים אלו מתן 2 קורסים Escalated Beacopp ולאחריהם כאותם חולים בהם יש שיפור מתן 4 קורסים נוספים של ABVD, משיג גם הוא תוצאות טובות של 78 אחוז EFS. כעת, מתבצע בארץ מחקר נוסף בו מתבצע PET באבחנה ולאחר 2 קורסים טיפוליים והחולים עם PET שלילי לאחר 2 EB מקבלים 4 קורסים של ABVD. בחולים בעלי פחות גורמי סיכון (0-2), מתחיל הטיפול ב-2 קורסים של ABVD ורק במידה וה-PET עדיין חיובי לאחר 2 קורסים

טיפוליים, מבוצעת אינטרספיקציה ל-4 קורסים נוספים של Escalated Beacopp. רק לחולים עם PET חיובי לאחר 2 קורסים טיפוליים, תינתן קרינה לאזור שקלט. שני מחקרים נוספים מתבצעים כיום בעולם, בהם מתבצעת רנדומיזציה על פי PET בחולים עם מחלה מתקדמת. האחד, מחקר בריטי בשיתוף צפון אירופה והשני, מחקר של קבוצת המחקר הגרמנית, אשר מנסים להבדיל בין החולים הזקוקים לטיפול אינטנסיבי יותר (בעלי ה-PET החיובי) לעומת אותם חולים בהם ניתן לצמצם הטיפול. במהלך הטיפול מבוצעת היום הערכה לאחר 2 קורסים טיפוליים בעזרת PET/CT. במסגרת מחקרים המתבצעים היום בארץ ובעולם, מתבצעת ההתאמה של הטיפול בהתאם ל-PET בניסיון לצמצם רעילות ולהשיג אפקט טיפולי מירבי. מחשבה זו של הערכת גורמי סיכון והתאמת טיפול בניסיון למנוע רעילות מאוחרת, שמה דגש לא רק על ריפוי החולה ממחלתו אלא על הניסיון לצמצם תופעות לוואי מאוחרות של הטיפול, מתוך ידיעה שלמרבית החולים במחלת הודג'קין תוחלת חיים של עשרות שנים. גישה זו תחלחל, קרוב לוודאי, לשתחים נוספים בהמטואונקולוגיה ואונקולוגיה, בתקווה לשפר את איכות חייהם של השורדים את המחלות.

ד"ר אלדר י. דן, המכון ההמטולוגי ובנק הדם, הקריה הרפואית לבריאות האדם רמב"ם והפקולטה לרפואה על שם רפפורט, הטכניון, חיפה

רשימת מקורות

- Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey RG, Bezjak A, Wells WA, Burns BF, Winter JN, Horning SJ, Dar AR, Djurfeldt MS, Ding K, Shepherd LE: Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol. 2005;23:4634-42.
- Engert A, Franklin J, Eich HT, Brillant C, Sehlen S, Cartoni C, Herrmann R, Pfreundschuh M, Sieber M, Tesch H, Franke A, Koch P, de Wit M, Paulus U, Hasenclever D, Loeffler M, Müller RP, Müller-Hermelink HK, Dühmke E, Diehl V: Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. J Clin Oncol. 2007;25:3495-502.
- Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, et al. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial. J Clin Oncol. 2003;21:607-614.
- Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med 2003;348:2386-95.
- Josting A, Wiedenmann S, Franklin J, et al. Secondary myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients treated for Hodgkin's disease: A report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. J Clin Oncol 2003;18:3440-6.
- Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med 1998; 339:1506-14.
- Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA, Nunan T, Timothy AR. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. Ann Oncol 2005;16:1160-8.
- Hutchings M, Loft A, Hansen M, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. Blood 2006;107:52-9.
- Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al. Early interim 2-[18F]Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. J Clin Oncol 2007; 25:3746-3752.
- Dann EJ, Bar Shalom R, Tamir A, Haim N, Ben Shachar M, Avivi I, Zuckerman T, Kirschbaum M, Goor O, Libster D, Rowe JM, Epelbaum R. Risk adapted BEACOPP regimen based on early scintigraphy can reduce the cumulative dose of chemotherapy for standard and high risk Hodgkin lymphoma with no impairment of outcome. Blood 2007;109:905-909.
- The H10 EORTC/GELA randomized intergroup trial on early FDG-PET scan guided treatment adaptation versus standard combined Modality treatment in patients with supradiaphragmatic stage I/II Hodgkin's lymphoma Andre' M, Raemaekers J, Van der Maazen, Reman O, Van't Veer M, Ligenburg E, Girinski T, Ferme' P et al hematological/the hematology journal 2007;92(s5) P7 (Abs)
- Response- adapted therapy using FDG-PET scanning after initial ABVD: The UK NCRI, Italian and Nordic trial in advanced Hodgkin lymphoma. Johnson P, Federico M, Enblad G, Burton C, Smith P, Qian W, O'Doherty M, Radford J. hematological/the hematology journal 2007;92(s5) P7 (Abs)
- Avigdor A, Bulvik S, Dann EJ, Levi I, Perez-Avraham G, Shemtov N, Shimoni A, Nagler A, Ben-Bassat I, Polliack A. Combined Escalated BEACOPP-ABVD therapy for advanced Hodgkin's lymphoma patients with high IPS score: AN effective regimen and low positive predictive value of early FDG-PET/CT. hematological/the hematology journal 2007;92(s5) P66 (Abs)

נויטרופניה וזיהומים בחולי סרטן

התערבות המבוססת על עובדות

חנית עובדיה, נורית שניידר

היארעות ושכיחות

ניתן לסווג את המשלבים הכימותרפיים על פי הסיכוי להיארעות CIN - סיכוי נמוך (0-10 אחוז), בינוני (10-20 אחוז) וגבוה (20-40 אחוז). לסיווג זה על פי סטנדרט בינלאומי אחיד, חשיבות רבה לטיפול מונע במשלבים עם פוטנציאל גבוה (20-40 אחוז) ל-CIN, אז מומלץ לתת גורמי צמיחה למח-העצם כטיפול מונע (Klastersky, Paesmans, Rubenstein, Boyer, Elting Feld & et.al., 2000; NCCN, 2006; Wilson & Gardner, 2007).

גורמי סיכון

הערכת הסיכון לזיהום בחולים נויטרופיים (FN) על מנת להעריך את רמת הסיכון לזיהום בחולים נויטרופנים, לא מספיק להתייחס רק לדרגת הנויטרופניה. המוסד הלאומי לסרטן בארה"ב (National Cancer Institute) NCI סולמות שונים להערכת הסיכון לתמותה בחולים נויטרופנים ומתייחס בסולמות אלו לנכחות חום, לדרגתו, למשכו ולנכחות זיהום מוכח (NCI, 2006). אחרים מתייחסים לגורמי הסיכון הקשורים לחולה, למחלה ולטיפול (טבלה 3) (Dubois et al., 2004).

גורמי סיכון לאלח דם (Sepsis)

הדרוג המקובל בספרות הרפואית מזהה דרגות סיכון שונות לפתח זיהומים בהתאמה לדרגת ה-CIN (טבלה 1), כמו גם משך ה-Nadir. תמותה כתוצאה מ-FN המלווה בשוק ספטי תתרחש ב-82 אחוז מהמיקרים, לכן יש לשקול גורמי סיכון הקשורים לחולה, למחלה ולטיפול (טבלה 3) (Hsieh, et al., 2007).

במשלב הכימותרפי. ככל שמתארכת תקופת ה-Nadir, עולה הסיכון לזיהום וחום (FN) (טבלה 1).

FN (Febrile Neutropenia) - חום המתפתח בחולה עם CIN. FN מוגדר לפי ה-NCCN כעלייה חד פעמית של חום מעל 38°C מעלות צלזיוס, או חום של 38 מעלות במשך שעה. FN נחשב כמצב דחוף באונקולוגיה, שעשוי להתפתח לאלח דם (West, 2004).

אלח דם (Sepsis) - SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome). ספסיס מוגדר כהפרעה רב מערכתית בגוף כתוצאה מתהליך דלקתי קשה העלול לגרום לירידה בלחץ הדם, לפגיעה במערכת הקרישה, לסגירת כלי דם קטנים, לכשל של איברים חיוניים ולמוות. (Benjamim, Lundy, Lukacs, Hogaboam, Kunkel, 2005; Crawford, Chacko, Pruitt, Pikhova, Hogg, & Patel, 2004; Liaw, Esmon, Kahn moui, Schmidt, Kahn moui & Ferrell, 2004).

אתיולוגיה

כימותרפיה - הסיבה השכיחה לנויטרופניה בחולי סרטן (CIN). דרגת הנויטרופניה תלויה במספר גורמים כמו סוג התרופה, מינון, משלב הטיפול, משך וצורת המתן, תרופות וטיפולים נלווים, גיל ומחלה (טבלה 2, 3).

רדיותרפיה - גם היא סיבה לנויטרופניה במקרים בהם הקרינה מערכת אזור של מח-עצם, תלוי בשטח הקרינה, משכה וכמותה.

טיפולים ביולוגיים - גם הם בעלי פוטנציאל לפגיעה בנויטרופילים (NCCN, 2006).

נויטרופניה לאחר קבלת טיפול כימותרפי CIN (Chemotherapy Induced Neutropenia), הינה תופעת לוואי שכיחה (DeMille et al., 2006). ניתן אומנם לצמצמה על ידי מתן גורמי צמיחה למח-העצם מסוג G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor), אך עדיין CIN היא הסיבה העיקרית להפחתת מינון כימותרפיה ודחיית טיפול. אי קבלת המינון המקסימלי והאפקטיבי של הטיפול הכימי בחולים ברי ריפוי, עשויה לסכן תוצאות קליניות מצופות של הטיפול כמו הישרדות חזית לטווח ארוך. סוגיה נוספת הנקשרת ל-CIN היא עלות - תועלת. קיים קשר ישיר בין תחלואה, תמותה ועלות כספית גבוהה ביחס לאשפוז ממושך כתוצאה מנויטרופניה וזיהומים (Wilson & Gardner, 2007). במאמר זה, נסקור את האתיולוגיה לזיהומים בחולים נויטרופנים, היארעות והימצאות התופעה, התערבות למניעה וטיפול על פי דרגות ביסוס עובדתי במחקרים.

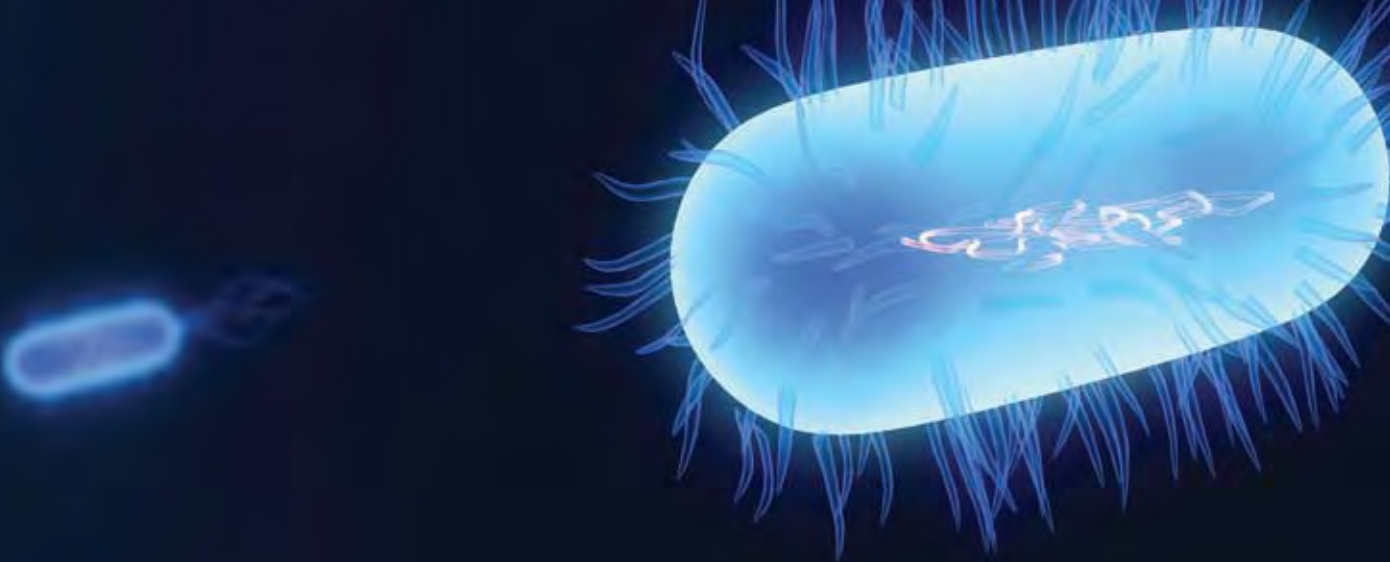
הגדרות

Nadir - שיאה של הנויטרופניה המופיעה לאחר טיפול כימי. זמן הופעתה ומשכה תלויים

טבלה 1. ANC (Absolute Neutrophil Count) Grading and Risk For Infection

Grade	Absolute neutrophil count	Risk for infection
1	$> 1500\text{mm}^3$	No risk
2	$1000\text{mm}^3 - 1500\text{mm}^3$	Low risk
3	$500\text{mm}^3 - 1000\text{mm}^3$	Moderate risk
4	$< 500\text{mm}^3$	High risk

Vogel, Wojtukiewicz, Carroll, Tjulandin, Barajas-) (Figueroa, Wiens & et al., 2005).



זיהומים נפוצים בחולים נוטרופנים

הגורמים השכיחים לאלה דם בעשורים האחרונים השתנו מאורגניזמים גרם שלילים לגרם חיוביים וכיום הפאטוגנים השכיחים הם:

גרם חיוביים - *Staphylococci coagulase-negative*, *Alpha-hemolytic streptococci*, *Staphylococcus aureus*

גרם שליליים - *Escherichia coli*, *Klebsiella aeruginosa*, *Pseudomonas spp.*

הסיכון לזיהום בחיידקים גרם חיוביים עולה בהתמדה עם השנים בשל שימוש יתר באנטיביוטיקה מניעתית מסוג Ciprofloxacin לטיפול בחיידקים גרם שליליים. חשוב לזכור, כי קיימת שונות באפידמיולוגיה של חום נוטרופני מלווה בבקטרמיה בין המרכזים השונים ולכן קשר הדוק לסוג האנטיביוטיקות שבשימוש. במחקר רטרוספקטיבי שנערך במרכז רפואי "ריבין" בפתח תקוה בשנים 1998-2004 שכלל 462 חולים מבוגרים ו-752 ילדים נוטרופנים ($\text{Neutrophils abs} < 500/\text{mm}^3$), הפתוגן הנפוץ שנמצא בורם הדם היה *E. coli*. בקרב שתי הקבוצות נמצא קשר ישיר בין משך האשפוז טרום הבקטרמיה לפתוגן שצמח בתרביות הדם וכן לרגישותו לאנטיביוטיקות. ההמצאות של החיידק *E. coli* ירדה במהלך האשפוז בעוד שהמצאות החיידקים: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Enterococcus spp.* ו-*candida* עלתה. כאמור, ישנה חשיבות רבה לטיפול על פי שיקול דעת המתחשב בפתוגנים השכיחים במרכז הרפואי בו שוהה המטופל (Puel, et al 2007).

זיהומים נפוצים בחולים מדוכאי מערכת חיסון

הסיכון לזיהום משתנה ביחס לשלב הטיפול.

בחולים מושלתי מוח-עצם, לדוגמה, מחלקים את השלבים לשלושה: Pre-engraftment - השלב שלפני קליטת השתל, הנמשך 1-4 שבועות. Post-engraftment - השלב שאחרי קליטת השתל, הנמשך 4-12 שבועות לאחר ההשתלה השלב המאוחר - Late period, הנמשך כשנה. הסיכון הגבוה לבקטרמיה הוא בשלב שלפני קליטת השתל (Pre-engraftment) כשהנוטרופניה היא בדרגה הגבוהה. המזהמים השכיחים בשלב זה, *staphylococci*, *Enterobacteriaceae*, *E. coli*, *streptococci* ו-*Pseudomonas spp.* מזהמים שכיחים בשלב המאוחר הם *Haemophilus influenzae* ו-*Streptococcus pneumoniae*. מזהמים אחרים כמו: *Legionella*, *Nocardia* ו-*Mycobacteria* הם נדירים, אך יכולים בהחלט להופיע. לבסוף, חיידקים "עמידים" כמו MRSA (*Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus*), VRE (*Vancomycin-Resistant-Enterococci*) ו-GISA (*Glycopeptide Intermediate S. aureus*) יכולים לגרום לזיהומים עמידים מסכני חיים בחולים מדוכאי חיסון. נמצא קשר ישיר בין זיהום על ידי מזהמים עמידים לבין אשפוז ממושך, חשיפה גבוהה לאנטיביוטיקה כמו דור שלישי של צפלוספורינים וקווינילונים, זיהום קודם בחיידק עמיד, חולים עם COPD, Diabetes Mellitus, חולים עם צנתר בווריד מרכזי או חולים עם קטטר בשלפוחית השתן (Bal et al, 2007).

השלכות חזק על איכות החיים

חולים נוטרופנים עלולים לחוות פגיעה באיכות חיים מסיבות מגוונות. בשל העובדה שחולים נוטרופנים חשופים יותר לזיהומים, הם נדרשים להיצמד לכללי זהירות. הם מאושפזים לעיתים תכופות ומופרדים מסביבתם החברתית והביתית

לתקופות ארוכות ופעילותם החברתית, כמו גם שגרת עבודתם, מופרעת כתוצאה מכך (Ropka et al, 2007).

(Fortner et al 2005) השוו במחקרם בין 84 חולים בדרגות נוטרופניה שונות, ונמצא כי באופן מובהק חולים עם נוטרופניה בדרגות 3-4 סבלו יותר מדיכאון, מירידה בתפקוד פיזי וחברתי, מבידוד חברתי ומצוקה, זאת בהשוואה לחולים בדרגות נוטרופניה 0-2. במחקר רב מרכזי שבוצע בקרב חולות סרטן השד נמצא שהיארעות, משך וחומרת תופעות הלוואי מהכימותרפיה כמו חוסר תאבון, התייבשות, בחילות והקאות, עוצמתן חזקה יותר כאשר היא נלווה ל-CIN ובהתאמה לכך הפגיעה באיכות חיים (Nirenberg, Bush, Davis, Friese, & Wicklin Gillespie, & Rice 2006).

אומדן בחולים נוטרופנים

ההנחיות הבינלאומיות של NCCN (National Comprehensive Cancer Network 2007) מסמנות נקודות התייחסות לאנמנזה בחולים נוטרופנים מלווה בחום (FN) וביצוע בדיקות כמפורט:

- מחלות רקע, מחלות זיהומיות לאחרונה ובעבר (שחפת), נסיעות למקומות אקזוטיים.
- סימנים חיוניים: חום, דופק, לחץ דם, סטורציה, מספר נשימות לדקה, מתן שתן (כמות ותדירות).
- צנתרים שהחולה נושא בגופו, סוג הצנתר ובאם קיימים סמני דלקת כגון אודם, רגישות מקומית או הפרשה הקשורים לצנתר.
- פרק הזמן שעבר מהטיפול הכימי/קרנינה האחרון.
- טיפול אנטיביוטי שקיבל לאחרונה.
- האם החום לווה בצמרמורת.
- האם קיימים סימנים וסימפטומים לזיהום

טבלה 2: משלבים שכיחים על פי מחלות ואחוזי סיכוי (מעל 20 אחוז) לפתח ניוטרופניה מלווה בחום (FN)

Chemotherapy	Dose (mg/m ² , unless otherwise stated) and dosing schedule	Risk of FN (%)
Breast cancer		
AC → docetaxel (level U/II/III)	Q3W (100 → 600 /60)	25–5
(Doxorubicin/paclitaxel (level U/III/U	Q3W 200–60/125	32–21
TAC	Q3W 75/50/500	24
Doxorubicin/docetaxel	Q3W 50/75	48–33
T → AC	Q3W (60/600 → 100)	40
DD FEC	Q3W 400/ 3,000/35	71
Cervical cancer		
(Paclitaxel/cisplatin (level U/III	Q3W 170/75–135	28
Non-small-cell lung cancer		
VIG	(1,000–800 + 1,000)/3,000/(25–20 + 25) Q3W	25
(+ Docetaxel/carboplatin (level U/III	AUC6 Q3W/75	26
Etoposide/cisplatin	Q4W (200/35)	54
VIG	–800 + 1,000)/3,000/(25–20 + 25) 1,000 ^{4d}) Q3W	25
Small-cell lung cancer		
Topotecan/paclitaxel	Q4W 1/135	20<
(ICE (level II	Q4W 5,000/300/180	24
(ACE (level U/U/I/II/II/II	Q3W 120–50/1,000/100–45	57–24
Topotecan	Q3W 1.5	28
(DD ACE (level II/I	Q2W + G-CSF 55/1,250/125	56–34
(VICE (level II	1mg /5,000/300/120+240 Q2–6W	70
Ovarian cancer		
(Paclitaxel (level U/II	Q3W 175–135	22
(Docetaxel (level U/III	Q3W 100–75	33
Cervical cancer		
(Paclitaxel/cisplatin (level U/III	Q3W 170/75–135	28
Urothelial cancer		
(Paclitaxel/carboplatin (level III	AUC6 Q3W/225–150	25
(MVAC (level II	Q4W 70/ 30/3/30	26
Germ cell tumours		
(BOP → VIP-B (level II	30U/2mg/50 Q10d → 20/1,000/100/30u Q3W	46
(VelP (level U/III	0.11mg/kg/1,200/20 Q3W	67
Head and neck cancer		
(TIC (level U/III	AUC6 Q3–4W/175/1,000	30
Sarcoma		
(MAID (level U/II	Q3W (3,000/20/2,500/300)	58
Lymphoma		
(CHOP-21 (level II/U	mg Q3W 100–750/50/1.4/50	50–17
R-CHOP-21	mg Q3W 100 / (750/50/1.4)/375	19
(ESHAP (level U/U/U/III	mg/ 2,000/25 Q3W–Q4W 60/500–40	64–30
(VAPEC-B (level U/II	mg/100 /350/10 QW 50–1.4/35/0	44
DHAP	x 2,000/40 mg Q3W–Q4W 100/2	48
(A(N)CVB (level U/II	mg Q2W 10/ 1,200/2/(12)75	78

(Aapro., Cameron, Pettengell, ohlius, rawford, & Ellis, 2006)

ודלקת.

• **ביצוע דגימות דם** – ספירת דם מלאה ומבדלת, כימיה מלאה, תרבויות דם (אאירובי ואנאירובי), מוריד פריפרי ומוריד מרכזי באם קיים (מכל צינורית) פעמיים בהפרשי זמן של 30 דקות, דגימת שתן לכללית ולתרבית. אם החולה מדווח על שלשול יש לקחת דגימה לתרבות לכללית ולקולוסטרידיום. אם קיימים סימני דלקת יש לקחת תרבויות מהאטר הרלוונטי. ארגון ה-NCCN סיכם בתרשים זרימה את הערכת הסיכון לפתח זיהום בחולים נוטרופנים וההתערבות (ראה נספח 1).

התערבות

טיפול תרופתי

בחולים עם FN יש חשיבות גבוהה למתן מידי של אנטיביוטיקה רחבת טווח, כיוון ששיעור התמותה בחולים שלא טופלו תוך 48 שעות מהופעת החום הוא מעל 70 אחוז. מחולל הזיהום אינו מזוהה ב-50–70 אחוז מהחולים, ולכן נהוג לטפל על פי טווח המחוללים הידועים במוסד המטפל, תוך התחשבות במידע לגבי עמידות, כמו גם בסימנים מחשידים למקור הזיהום.

אין הסכמה חד משמעית לגבי משלב נכון של טיפול אנטיביוטי, אך הטיפול בדרך כלל מסתכם באחד מארבעת הפרוטוקולים:

1. Aminoglycoside plus antipseudomonal beta-lactam.
2. Combination of 2 beta-lactams.
3. Vancomycin plus aminoglycoside an antipseudomonal beta-lactam.
4. Monotherapy.

כאמור, קשה להרכיב מדרג הנחיות אחיד למתן אנטיביוטיקה כיוון שיש לקחת בחשבון גורמים נוספים כגון אזור גיאוגרפי, מוסד מדיניות ועמידות של מיקרואורגניזמים. באופן כללי, הטיפול בשלב הראשון של חום נוטרופני כולל מישלב של טיפול אנטיביוטי, אך לאחרונה הדגימו עבודות שונות כי טיפול אנטיביוטי יחידני (Monotherapy) מסוג Beta lactam יכול להיות אפקטיבי במידה שווה (Bald & Gould, 2007). בחולים הזקוקים לטיפול תוך ורידי, השימוש באנטיביוטיקה רחבת טווח מסוג Beta lactam כמו Ceftriaxime, Piperacillin/Tazobactam, Piperacillin/Tazobactam, Imipenem/Meropenem מהווה את הבחירה הנפוצה לטיפול אמפירי ב-FN. עם אמינוגליקוזידים כמו: Gentamycin או Tobramycin ומשיג תגובה טובה גם כן, על אף שישנו ויכוח לגבי תוספת אמינוגליקוזידים בהקשר של עמידויות ושינוי בפלורת המעיים בחולים אלו.

חולה	מחלה
איחוי מיטוכנדיה קודמים, גיל מעל 65, נשים, סטטוס תזונתי ירוד, (>2 Ecog), ספירת דם נמוכה, היפר גליקמיה, מחלות לב, ריאה, כבד וכליות, זיהום פטרייתיים בעבר, זיהום כעיל	לימפומה אגרסיבית NHL, ליקמיה, מעורבות מחלה במח-עצם, ממאירות מתקדמת / מפושטת, רמת המוגלובין מתחת 12 גר%, רמת אלבומין נמוכה מהנורמה, אלקלין פוספטאז גבוה, רמת LDH גבוהה

(Hsieh, Everhart, Byrd-Holt, Tisdale, & Rodgers, 2007; Lyman, & et al., 2004; NCCN 2006; Nirenberg, Bush, Davis, Frieze, Wicklin, Gillespie, & Rice, 2006; Smith, Khatcheressian, Lyman, Ozer, Armitage, & Balducci, 2006; Wilson & Gardner, 2007)

טבלה 4. התערבות (מבוססת על עדויות EBP) למניעת זיהומים בחולים נוטרופנים

רמות סיווג לחוק ביסוס העדויות	התערבות
מומלץ לעשייה קלינית Recommended for practice	רחיצת ידיים, מתן גורמי צמיחה למח-העצם, חיסון שנתי למניעת מחלות השפעת חיסון למניעת דלקת ריאות מכאמומוקוקוס טיפול כח טיפול תרופתי מונע לזיהום פטרייתי, פנאומוציסטיק קריי וררס איסור מבקרים החולים ביהום של מע' הנשימה
יתכן יעילות Likely to be Effective	שימוש ב-HEPA filters, להמנע מקירבה לצמחיה, ממונע עם הפרשות של בעלי חיים ומאזורי בנייה
יעילות ומק מאוזנים Benefits balanced with harm	בידוד הננתי של חולה מיטוכנדיה, דיאטה דלת בקטריות
יעילות טרם הוכחה Effectiveness not established	הנבולת מבקרים

התערבות למניעת זיהומים בחולים נוטרופנים לאחר טיפול כימי

ארגון הסיעוד האונקולוגי האמריקאי ONS (The Oncology Nursing Society) הצהיר, כי מניעת זיהומים בחולי סרטן נוטרופנים CIN הינה התערבות סיעודית חשובה. כיוון שההדרכה למניעת זיהומים מבוססת בחלקה על הרגלים, קיימים פערים ואינה אחידה, על כן פיתח הארגון מודריך הנחיות באמצעות צוות מומחים למניעת זיהומים בחולים נוטרופנים CIN. ההנחיות מבוססות על קבוצת עבודה שהינה חלק מהפרויקט נקרא: PEP (Putting Evidence into Practice). מאמרה של Nirenberg et al (2006) מסכם את ההנחיות של קבוצת עבודה זו כחלק מ-State of the Knowledge on Neutropenia Symposium (Nirenberg, Bush, Davis, Frieze, Wicklin, Gillespie, & Rice, 2006) ההנחיות מדרוגות על פי סולם המסוג את דרגת הביסוס מעדויות במחקרים.

מומלץ לעשייה קלינית - Recommended for practice

התערבויות שיעילות הוכחה ברמה גבוהה של עדויות המבוססות על מחקרים בעיצוב מוקפד:

● **רחיצת ידיים** - פעולה שנמצאה כחשובה ביותר במניעת העברת זיהומים. ההמלצה חלה על הצוות ועל המבקרים בכניסה וביציאה מהחדר של החולה, כמו גם על החולה עצמו לאחר שימוש

חולים הרגישים לפניצילין בד"כ מטופלים בקווינילונים או במשלב של Aztreonam ו-Vancomycin (Bal et al, 2007). כאשר מבודד מחולל ספציפי, יש להתאים את הטיפול האנטיביוטי על מנת להשיג תגובה עם רעילות מינימלית (NCI, 2006). Vancomycin יתווסף אם יש זיהוי בתרבויות של *Staphylococcus* או זיהום נראה לעין שמחשיד לזיהום בחיידק זה (Bal et al, 2007).

קיומו של צנתר מרכזי מעלה את הסיכוי לזיהומים נוזוקומיאליים. ההערכה היא כי מעל ל-20,000 זיהומים כאלה מתרחשים מידי שנה בארה"ב, וגורמים לתמותה של 12-25 אחוז מהחולים. (Nirenberg, Bush, Davis, Frieze, Wicklin Gillespie, & Rice, 2006; Raad, Hanna, Alakech, Chatzinikolaou, Johnson, & Tarrand, 2004).

טיפול אנטי פטרייתי יתווסף במידה והחום נמשך מעל 72-96 שעות של טיפול אנטיביוטי רחב טווח, או כשהופיע חום תחת טיפול. אספרגילוסיס הינה פטרייה פולשנית הגורמת לדלקת ריאות בחולים עם נוטרופניה ודיכוי מערכת חיסונית. בשני העשורים האחרונים עלתה היארעות בזיהומי אספרגילוסיס בשל מינון גבוה של כימותרפיה ותרופות אימונוסופרסיביות. זיהוי מוקדם של הפטרייה וטיפול חיוניים להישרדות. (Ali, Ozkalemkas, Ozcelik, Ozkaleman, Ozkan, Bavrarn, et al., 2006; NCCN, 2006).

בשירותים ולפני ולאחר האכילה. הטכניקה כוללת קרצוף ידיים בסבון ומים חמים כאשר הידיים נשאות לכלוך או רחצת בידיים בחומר אנטיספטי אלכוהולי ויבוש טוב של הידיים למניעת קולוניזציה של חיידקים. ההמלצה של Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings מנחה לרחיצת הידיים או לחיטוי במשך 15 שניות לפחות.

● **מתן גורמי צמיחה למח-העצם מסוג (GCSF)** - מניעת זיהומים בחולים עם CIN היא נושא חשוב באונקולוגיה. ארגון ה-ASCO (2006) בדק 4 מודים על פיהם פרסם את הנחיותיו למתן גורמי צמיחה למח-העצם מסוג GCSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor):

1. שיפור כ-Overall or Disease free survival
2. שיפור באיכות חיים
3. הפחתת רעילות הטיפול
4. עלות תועלת

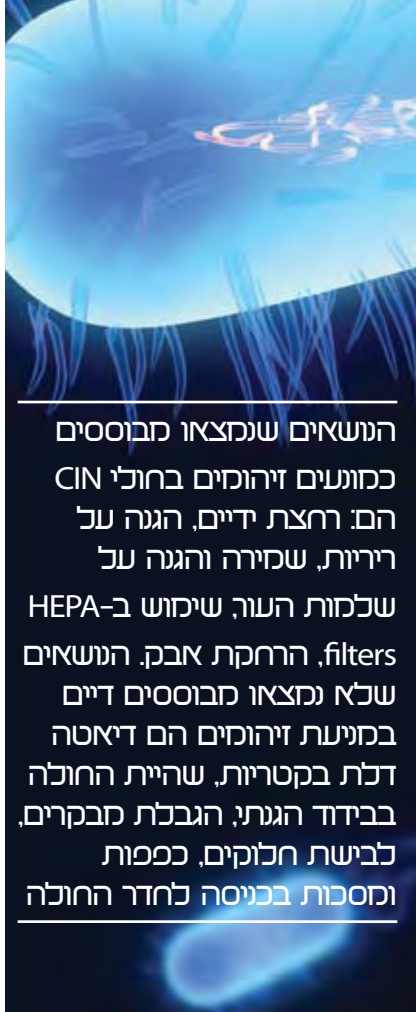
ההמלצה לשימוש בגורמי צמיחה כוללת קבוצת החולים שלהם סיכוי של מעל ל-20 אחוז לפתח CIN, חולים עם גורמי סיכון וחולים המטופלים במשלב המבוסס על מינון מוגבר (Dose dense), בעיקר חולות סרטן שד, לימפומה וריאה (טבלאות 2,3). לחולים אלה השימוש בגורמי הצמיחה בטיפול הכימי הראשון ובכל טיפול נוסף, קיצרו את משך ועומק הנוטרופניה, הפחיתו סיבוכים ושמרו על סיכויי הישרדות והארכת חיים, גם בזכות העמידה במתן הטיפולים בזמן ובמינון על פי המשלב הכימי המתוכנן (Klastersky, Paesmans, Rubenstein, Boyer, Elting, & et al., 2000; Lyman et al. 2004; NCCN, 2006; Nirenberg, Bush, Davis, Frieze, Wicklin Gillespie, & Rice, 2006).

בקבוצת החולים בסיכון מתחת ל-20 אחוז לפתח CIN, מומלץ לשקול מתן גורמי צמיחה על פי משקלם של גורמי הסיכון, כמו גיל מעל 65, אפיוורה קודמת של נוטרופניה, מעורבות מח-עצם או מחלה מתקדמת. מחקרים מראים שההתייחסות לגיל מבוגר מעל 65 הינה הגורם העקבי ביותר הקשור לחולה, שהופיע במחקרים מסוגים שונים, כגורם הקשור לעליה בסיכון לפתח זיהומים (Aapro et al, 2006).

בקבוצת החולים בסיכון מתחת ל-10 אחוז לפתח CIN אין צורך במתן מניעתי של גורמי צמיחה (Wilson, Gardner, 2007).

● **חיסון שנתי למניעת מחלת השפעת וחיסון למניעת דלקת ריאות מפנאומוקוקוס** - בשל הרווח המשני הגבוה יחסית לסיכון הנמוך מהחיסון.

● **טיפול תרופתי מונע של זיהום בפנאומוציסטיק קרייני** - מתן רספרים למניעת זיהום על ידי פנאומוציסטיק קרייני לחולים מדוכאי חיסון (ליקמיה, השתלת מח-עצם).



הנושאים שנמצאו מבוססים
כמונעים זיהומים בחולי CIN
הם: רחצת ידיים, הגנה על
ריריות, שמירה והגנה על
שלמות העור, שימוש ב-HEPA
filters, הרחקת אבק. הנושאים
שלא נמצאו מבוססים דיים
במוניעת זיהומים הם דיאטה
דלת בקטריות, שהיית החולה
בבידוד הגנתי, הגבלת מבקרים,
לבישת חלוקים, כפפות
ומסכות בכניסה לחדר החולה

הינם נושאים המבוססים דיים במחקרים.
הנושאים שנמצאו מבוססים כמונעים זיהומים
בחולי CIN הם: רחצת ידיים, הגנה על ריריות
(טיפול פה), שמירה והגנה על שלמות העור,
שימוש ב-HEPA filters, הרחקת אבק.
הנושאים שלא נמצאו מבוססים דיים במניעת
זיהומים הם דיאטה דלת בקטריות, שהיית
החולה בבידוד הגנתי, הגבלת מבקרים,
לבישת חלוקים, כפפות ומסכות בכניסה
לחדר החולה.

חשוב לציין כי בשל מיעוט המחקרים, יש
להתאים את ההדרכה לחולה ולשקול נזק מול
תועלת, את מצבו הנפשי של החולה בבידוד,
זמן ועומק הניטרופניה הצפויה, הזיהומים
במחלקה, מדיניות המחלקה והמוסד - כל
זאת תוך שמירה על בטיחות החולה ואיכות
חיי.

רונית עובדיה, אחות אחראית, R.N., M.A.,
אשפוז יום המטאונקולוגי, המרכז הרפואי
ע"ש שיבא, תל השומר
נורית שניידר, אחות אחראית, R.N., MHA,
מחלקה המטאונקולוגית, המרכז הרפואי
ע"ש שיבא, תל השומר

(המשך בעמוד הבא)

לגבי הצורך בכללים אדוקים של בידוד הגנתי
הכוללים אשפוז בחדר בידוד, כפפות, לבישת
חלוק ומסיכה בכניסה לחדר הבידוד והגבלת
מבקרים. המחקרים בנושא נערכו בקרב
אוכלוסייה קטנה ולא נמצא הבדל משמעותי
בשיעור הזיהומים, אפיזודות של חום, או
הבדלים במחוללי הזיהום בחולים בבידוד
הגנתי ובלעדיו. גורמי הזיהום העיקריים
בחולי CIN הם חיידקי גרם חיוביים (70
אחוז) שמקורם אנדוגני ולא ניתן למנוע זיהום
מסוג זה על ידי בידוד הגנתי. בשל הטיפול
האנטיביוטי המתקדם בחולים אלו, קיצור משך
הניטרופניה, תמיכת גורמי גדילה למח-העצם
ומחירי הבידוד החברתי של החולה, אין כיום
ערך לבידוד הגנתי כפי שהיה נהוג בעבר.
עוד נטען שתועלתו של הבידוד הגנתי על
פי כל הכללים האמורים לעיל אינה מבוססת
במחקרים (Mank et al, 2005).

• **דיאטה דלת בקטריות** - ממצאי המחקרים
אינם חד משמעיים ולא נמצא קשר בין דיאטה
דלת בקטריות לבין הפחתת סיכון בשיעור
הזיהומים בחולים נויטרופנים CIN. אך עדיין
מומלץ לשמור על הנחיות בסיסיות כמו
להימנע מאכילת בשר נא, פירות ים וביצים
טריות, ורצוי לרחוץ פירות וירקות.

יעילות טרם הוכחה - Effectiveness not established

התערבויות בהן המידע הקיים אינו מספק או
אינו בעל איכות מתאימה:

• **הגבלת מבקרים** - מומלץ להגביל ביקורים
של אנשים החולים במחלה זיהומית של דרכי
הנשימה. בהקשר של הגבלת מבקרים כלל,
מרבית המחקרים דנים בחולים העוברים
השתלת מח-עצם אך לא קיימים מחקרים
הדנים בחולי CIN. לשאלה האם להנחות
חולים לא לשהות במקומות הומי אדם ואם
כן, מה התועלת מול הנזק של בידוד חברתי
ורגשי, עדיין אין תשובה מבוססת לכך
במחקרים.

<http://www.ons.org/outcomes>
Nirenberg, Bush, Davis, Friese, Wicklin)
(Gillespie, & Rice, 2006).

סיכום

ניטרופניה המלווה בחום וזיהום ושאינה
מטופלת כראוי, עלולה לגרום לתוצאות
רציניות (Marrs, 2006), בסקירת הספרות
במאמר מיקדנו את קבוצת הסיכון שתפתח
ניטרופניה מטיפול כימי וזיהום נויטרופניה
וספסים, כמו גם הטיפול התרופתי המומלץ
שכולל טיפול מונע בגורמי צמיחה. כל אלה

• **טיפול תרופתי מונע של זיהום פטרייתי**
מקומי במערכת העיכול של קנדידה לחולים
המטופלים בכימותרפיה. הטיפול המונע זיהום
פטרייתי מכוון לחולים בסיכון גבוה לפתח
ניטרופניה בדרגה 4, כגון חולי לויקמיה או
חולים העוברים השתלת מח-עצם.

• **טיפול תרופתי מונע של זיהום בהרפס**
זוסטר - מומלץ לחולים מדוכאי חיסון כגון
חולים המטופלים בפלודרבין, חולים העוברים
השתלת מח-עצם וחולי לויקמיה שבסיכון
לניטרופניה בדרגה 4.

• **הנחיות מיוחדות למבקרים או חולים עם זיהום**
במערכת הנשימה - איסור מבקרים עם זיהום
במערכת הנשימה. חולים עם זיהום במערכת
הנשימה (שחפת, וריצלה). יש לבודד בחדר עם
מערכת HEPA Filters או בחדר מעבר.

• **טיפול פה** - מוקדוטיס הינה תופעת לוואי
שכיחה לכימותרפיה המערכת את רירית הפה
האורפרינקס ודרכי עיכול. רירית מערכת העיכול
משמשת מחסום הגנתי מפלישת מחוללים לזרם
הדם. בגלל פגיעה ברירית יש חשיבות לטיפות
פה.

יתכן יעילות - Likely to be Effective

התערבויות בהן העדויות מבוססות פחות מאלה
המוגדרות "מומלצות לטיפול":

• **HEPA filter** - שימוש בפילטרים מסוג זה
נמצאה מבוססת במחקרים בחולים עם ניטרופניה
ממושכת, ובחולים העוברים השתלת מח-עצם.

• **צמחים** - מומלץ להימנע מהכנסת פרחים
טריים או יבשים לחדר הבידוד או למחלקה, בשל
הסיכון לעלייה בזיהומי פטריית האספרגילוס.

• **חיות מחמד** - מומלץ לחולה עם CIN להימנע
ממגע ישיר עם הפרשות של בעלי החיים. מומלץ
לרחוץ ידיים לאחר המגע ולחטא מיד על פגיעה
הפוגמת בשלמות העור. יש להימנע ממגע עם
בעלי חיים אקזוטיים ללא חיסונים. חשוב לציין,
כי לא נמצאו מחקרים שבדקו קשר סטטיסטי בין
הסיכון לזיהומים בחולי CIN לבין, חיסון ורמת
הטיפול בחיות מחמד.

• **אתרי בניה** - יש לתכנן מראש עם הצוות
לטיפול בזיהומים, בניה ושיפוצים על מנת לבצע
אומדן ותכנון מעברים כנדרש, במטרה למנוע
אבק וזיהום ריאתי מפטריית האספרגילוס.

יעילות ונוק מאוזנים - Benefits balanced with harm

המטופלים והמטופלים צריכים לשקול ולבחון
את האזיון בין השפעת התועלת לנזק בהתאם
למצבו ולהעדפותיו של הפרט:

• **בידוד הגנתי** - קיימת מחלוקת בספרות

האם הסיכון לזיהום גבוה או נמוך?	
סיכון נמוך (כל הרשומים מטה)	סיכון גבוה (נכחות אחד או יותר מהרשומים מטה)
- היעדר הסימנים הרשומים ב"סיכון גבוה" - מיטרחניה צבירה קצרה משבוע - מצב תפקודי המאפשר ביצוע כל הפעילויות עצמאית	- החולה מאושפז בזמן הופעת החום - ממאירת שאינה מבינה או מחמירה - דלקת ריאות (פמומוניה) - החולה עבר השתלת תאי אב לאחונה - דהידרציה או לחץ דם נמוך - אמפימיה או מחלת ריאות כרונית - תפקוד כליתי או כבדי לקוי - צפי מיטרחילים מתחת ל-$100/\mu\text{L}$ למשך שבועה ימים לפחות

היכן ייתכן הטיפול

בבית	במרפאה	בבית החולים
------	--------	-------------

חלפת הטיפול

טיפול תוך ורידי ולאחריו טיפול פומי או פומי בלבד

טיפול תוך ורידי או

טיפול תוך ורידי

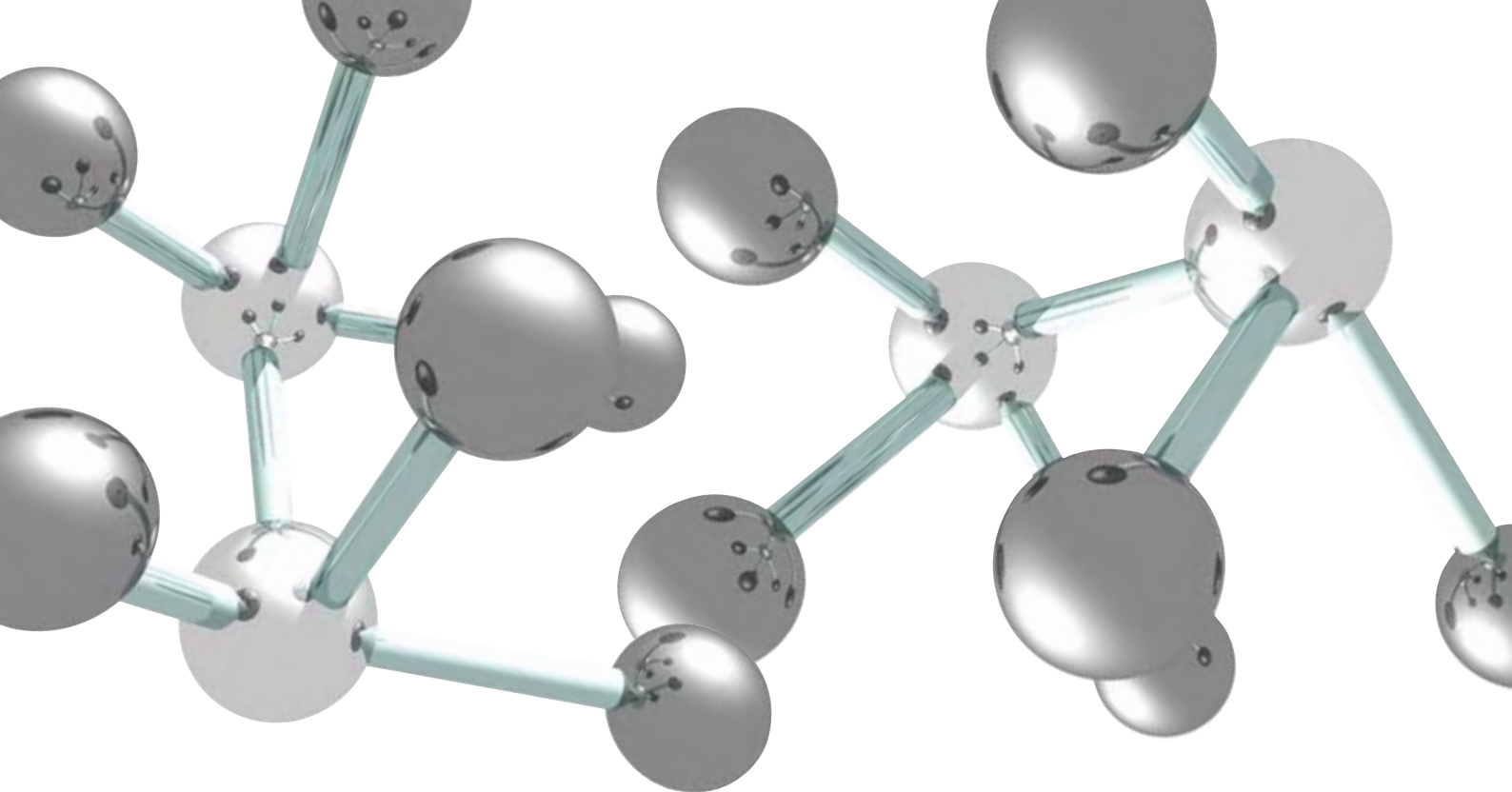
בנכחות חום, ספירת מיטרחילים נמוכה והחולה נמצא בסיכון נמוך לזיהום:

האם מתקיימים כל הבאים:
 • היעדר בחילה או הקאה • יכולת לטול כדורים פומית • מעוניין להיות מטופל בבית • בעל גישות מהירה לשירותים רפואיים (בתוך שעה אחת) • נכחות מטפל בגיש 24 שעות בבית

לא	כן
טיפול תוך ורידי והכולל אשפוז בבית חולים	- טיפול אנטיביוטי תוך ורידי בבית או במרפאה או - טיפול אנטיביוטי פומי - טיפול ראשוני יש לתת תחת השגחה רפואית בבית, מרפאה או מיון. - השגחה טלפנית אחרי יממה ומעקב אחרי שלושה ימים אלא אם כן יש החמרה בסימפטומים, אין תגובה לטיפול, הופיעו סימנים חדשים או בדקות מעבדה חריגות.

רשימת מקורות

1. Aapro, M.S., Cameron, D.A., Pettengell, R., Bohlus, J., Crawford, J., Ellis, M., Kearney, N., Lyman, G.H., Tjan-Heijnen, V.C., Walewski, J., Weber, D.C., Zielinski, C., and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Guidelines Working Party (2006). EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumors, European Journal of Cancer, 42 (15), 2433-2453.
2. Ali, R., Ozkalemkas, F., Ozcelik, T., Ozkocaman, V., Ozkan, A., Bayram, S., Ener, B., Ursavas, A., Ozal, G., & Tunali, A. (2006). Invasive pulmonary aspergillosis: role of early diagnosis and surgical treatment in patients with acute leukemia. Ann Clin Microbiol Antimicrob., 27,5-17.
3. Bald, A.M. & Gould, I.M. (2007). Empirical antimicrobial treatment for chemotherapy-induced febrile neutropenia. International Journal of Antimicrob Agents, 29(5):501-9
4. Balducci, L., Repetto, L. (2001). The impact of age on delivered dose intensity and hospitalizations for febrile neutropenia in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving initial CHOP chemotherapy: a risk factor analysis. Cancer, 100(1), 6-11.
5. Benjamini, C.F., Lundy, S.K., Lukacs, N.W., Hogaboam, C.M., & Kunkel, S.L. (2005). Reversal of long-term sepsis-induced immunosuppression by dendritic cells, Blood, 105(9), 3588-3595.
6. Crawford, J.H., Chacko, B.K., Pruitt, H.M., Pisknova, B., Hogg, N., & Patel, R.P. (2004). Transduction of NO-bioactivity by the red blood cell in sepsis: novel mechanisms of vasodilation during acute inflammatory disease. Blood, 104(5), 1375-1382.
7. DeMille, D., Deming, P., Lupinacci, P., & Jacobs, L.A. (2006). The effect of the neutropenic diet in the outpatient setting: a pilot study. Oncology Nursing Forum, 33(2), 337-343.
8. Fortner, B.V., Tauer, K.W., Okon, T.A., Houts, A.C., & Schwartzberg, L.S. (2005). Experiencing neutropenia: Quality of life interviews with adult cancer patients. BMC Nursing, 4(4).
9. Hsieh, M.M., Everhart, J.E., Byrd-Holt, D.D., Tisdale, J.F., & Rodgers, G.P. (2007). Prevalence of neutropenia in the U.S. population: age, sex, smoking status, and ethnic differences. Ann Intern Med., 146(7), 486-492
10. Klastersky, J., Paesmans, M., Rubenstein, E.B., Boyer, M., Elting, L., Feld, R., Gallagher, J., Herrstedt, J., Rapoport, B., Rolston, K., & Talcott, J. (2000). The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. Journal of Clinical Oncology, 18(16), 3038-3151.
11. Liaw, P.C., Esmon, C.T., Kahnemou, K., Schmidt, S., Kahnemou, S., Ferrell, G., Beaudin, S., Julian, J.A., Weitz, J.I., Crowther, M., Loeb, M., & Cook, D. (2004). Patients with severe sepsis vary markedly in their ability to generate activated protein C. Blood, 104(13), 3958-3964.
12. Lyman, G.H., Dale, D.C., Friedberg, J., Crawford, J., & Fisher, R.I. (2004). Incidence and predictors of low chemotherapy dose-intensity in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: A nationwide study. Journal of Clinical Oncology, 22, 4302-4311.
13. Mank, A., & Lelie, A. (2005). Is there still an indication for nursing patients with prolonged neutropenia in protective isolation? European Journal of Oncology Nursing, 7, 17-23.
14. Morrison, V.A., Picozzi, V., Scott, S., Pohlman, B., Dickman, E., Lee, M., Lawless, G., Kerr, R., Caggiano, V., Delgado, D., Fridman, M., Ford, J., Carter, W.B.; Oncology Practice Pattern Study Working Group. (2001). The impact of age on delivered dose intensity and hospitalizations for febrile neutropenia in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving initial CHOP chemotherapy: a risk factor analysis. Clinical Lymphoma, 2(1), 47-56.
15. Paul, M., Gaftel-Gvili, A., Leibovici, L., Levi, I., Yaniv, I., Shalit, I., Samra, Z., Pitlik, S., Konisberger, S., Weinberger, M. (2007). The epidemiology of bacteremia with febrile neutropenia: experience from a single center, 1988-2004. Israeli medicine association journal, 9(6):424-9.
16. National Comprehensive Cancer Network. (2007). Fever and neutropenia: practice guidelines. Retrieved: March 2006 (version II) from: <http://www.nccn.org>.
17. National Cancer Institute. (2006). Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v3.0 Retrieved June 1, 2006. www.step.cancer.gov.
18. Nirenberg, A., Bush, A.P., Davis, A., Friese, C.R., Wicklin, Gillespie, T., & Rice, R.D. (2006). Neutropenia: state of the knowledge part I, Oncology Nursing Forum, 33(6), 1193-1201.
19. Nirenberg, A., Bush, A.P., Davis, A., Friese, C.R., Wicklin, Gillespie, T., & Rice, R.D. (2006). Neutropenia: state of the knowledge part II, Oncol Nurs Forum, 33(6), 1202-8.
20. Oestreicher, P. (2007). Put evidence into practice to prevent infection in patients with cancer. ONS Connect, 26-27.
21. Padilla, G., & Ropka, M.E. (2005). Quality of life and chemotherapy-induced neutropenia. Cancer Nursing, 28(3), 167-71.
22. Raad, I., Hanna, H.A., Alakech, B., Chatzinikolaou, I., Johnson, M.M., & Tarrand, J. (2004). Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. Ann Intern Med., 140(1), 18-25.
23. Ropka, M.E., & Padilla, G. (2007). Assessment of neutropenia-related quality of life in a clinical setting. Oncol Nurs Forum, 34(2), 403-409.
24. Smith, T.J., Khatchersian, J., Lyman, G.H., Ozer, H., Armitage, J.O., Balducci, L., Bennett, C.L., Cantor, S.B., Crawford, J., Cross, S.J., Demetri, G., Desch, C.E., Pizzo, P.A., Schiffer, C.A., Schwartzberg, L., Somerfield, M.R., Somlo, G., Wade, J.C., Wade, J.L., Winn, R.J., Wozniak, A.J., & Wolff, A.C. (2006). 2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline. Journal of Clinical Oncology, 24(19), 3187-3205.
25. Vogel, C.L., Wojtukiewicz, M.Z., Carroll, R.R., Tjulandin, S.A., Barajas-Figueroa, L.J., Wiens, B.L., Neumann, T.A., & Schwartzberg, L.S. (2005). First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. Journal of Clinical Oncology, 23(6), 1178-1184.
26. West, F., & Mitchell, S.A. (2004). Management of Neutropenia Following outpatient Stem Cell Transplantation. Clinical Journal of Oncology Nursing, 8, 601-614.
27. Wilson, B.J., & Gardner, A.E. (2007). Nurses' guide to understanding and implementing the National Comprehensive Cancer Network guidelines for myeloid growth factors. Oncology Nursing Forum, 34(2), 347-353.
28. <http://www.ons.org/outcomes/volume1/>
29. www.cancer.org



אבחונים מולקולריים בממאירויות הסטולוגיות

השיטות הנהוגות לאבחון מוטציות שונות במחלות הסטולוגיות

ד"ר טלי תוהמי

במעבדה ההסטולוגית של בית חולים שיבא נהוגות מספר שיטות לאיתור מחלות הסטולוגיות ממאירות בשיטות מולקולריות ולמעקב אחר חולה מרגע האבחנה. מאמר זה, יציג את השיטות הנהוגות לאבחון מוטציות שונות במחלות השונות וידון במשמעותן מן ההיבט המעבדתי.

t(9;22), בחולי ליקמיה

טרנסלוקציה רציפרוקלית בין כרומוזום 9 לכרומוזום 22 [(9;22)(q34;q11)] (מכונה כרומוזום פילדלפיה) מאפיינת מעל 90 אחוז מחולי CML ומצויה גם ב-25 אחוז מחולי ALL. הטרנסלוקציה נוצרת כתוצאה משברים בדנ"א המתרחשים בגן BCR (Breakpoint cluster region) BCR

סמנים (markers) הנצפים כמוטציות בדנ"א ומתאפיינים כשינויים כרומוזומליים מבניים, מספריים או שינויים נקודתיים (מוטציה בבסיסים בודדים בדנ"א) וייחודיים למחלות השונות, חלקם ידועים כגורמים להפעלת מנגנונים המשמשים להתהוות המחלה וחלקם מהווים (נכון להיום) מרקרים דיאגנוסטיים ו/או פרוגנוסטיים בלבד, אשר מנגנון פעולתם טרם פוענח. זיהוי השינויים ואפיון הפרופיל המולקולרי של המחלה מסייעים לאבחנת החולה, לסיווג המחלה ולבחירת הטיפול המתאים. בנוסף, סמנים אלה מסוגלים לעיתים להעיד על הישנות מחלה (relapse), קיומה של מחלה שארייתית (Minimal residual disease) ואף לשמש כסמנים להתהוות אפשרית של מחלה עתידית.

אבחון מולקולרי בכלל ובמחלות הסטולוגיות בפרט שייך לשדה צעיר ומתפתח. השלמת פרויקט הגנום האנושי בתחילת שנות האלפיים, הובילה את המעבר לעידן הרפואה המולקולרית. משמעות ראשונה במעלה במעבר זה יש לאפיון הפנוטיפ של הגנים השונים (תולדת פרויקט הגנום) בתאים נורמליים ובתאי מחלה. השימוש בשיטות מולקולריות כיום תורם רבות להבנת מנגנונים מורכבים במחלות השונות והינו הכרחי לפיתוח יעיל ומושכל של תרופות. במקביל, מחקר הסטולוגי נרחב תרם להצטברות מידע רב, הן ברמת הגן והן ברמת החלבון, אשר סייע בהרכבת פרופילים מולקולריים לרבות מהמחלות ההסטולוגיות הממאירות. הפרופילים המולקולריים הינם

Follicular t(14;18) lymphoma

Follicular Lymphoma מהווה אחת הממאירויות המטולוגיות הנפוצות ביותר בעולם המערבי. בתאי החולים קיימת לרוב טרנסלוקציה בין הגן המקודד ל-Immunoglobulin heavy chain (IgH) על כרומוזום 14 לבין הגן המקודד ל-BCL2 על כרומוזום 18 [(t(14;18)(q32;q21)]. בניגוד למצוי ב-CML וב-APL, טרנסלוקציה זו אינה יוצרת חלבון כימרי אלא גורמת לביטוי של BCL2, חלבון המדכא אפופטוזיס, תחת שליטת הפרומוטור הפעיל תמידית של הגן ל-IgH. ביטוי ביתר של BCL2 גורם ליציאת התאים הממאירים מבקרת הגדילה.

השיטה המולקולרית המקובלת לאיתור הטרנסלוקציה היא ריאקציה "nested PCR" לדגימות דם או מח-עצם של החולים. איתור הטרנסלוקציה בתוך תערובת של דנ"א על ידי ריאקציה PCR רגילה (שהינה ריאקציה מחזורית של סינתזת דנ"א) יכול לגרום להוצאות תוצרים לא ספציפיים כתוצאה מחיבור (annealing) של הפריימרים לדנ"א במקומות לא רצויים. לכן בשלב הראשון מתבצעת ריאקציה PCR רגילה בעזרת זוג פריימרים המיועדים לאתר הטרנסלוקציה על בסיס הדנ"א הגנומי של החולה ובשלב השני נעשית ריאקציה "nested PCR" על בסיס תוצר הריאקציה הראשונה בלבד ולא על בסיס כל הגנום, וזאת בעזרת זוג פריימרים שונים מאלה ששימשו לריאקציה הראשונה. כתוצאה מכך, פוחת הסיכוי לתוצרים לא ספציפיים ורגישות הזיהוי גדלה.

איתור מוטציות נקודתיות ABL kinase, JAK2 V617F, (c-KIT D816V mutations)

מוטציה נקודתית הגורמת להחלפת קודון וכתוצאה מכך לשינוי בחומצה אמינית, יכולה לגרום לשינוי בתפקוד החלבון, תוצר הרצף המוטנטי. בדיקה לאיתור המוטציה בגן JAK2 (V617F) מהווה חלק מן התהליך האבחנתי של חולה הנחשד בקיומה של מחלה מאלופרוליפרטיבית כגון: Polycythemia vera, Idiopathic או Essential Thrombocythemia myelofibrosis. מוטציה נוספת הינה בגן cKIT (D816V) המאפיינת חלק מן החולים ב-SMCD (Systemic mast cell disease). בנוסף, כמוזכר לעיל, מוטציות נקודתיות רבות אופיינו גם ב-Kinase domain של החלבון הכימרי, תוצר (9;22), שחלקן גורמות להיעדר תגובה לטיפול.

השיטה הנהוגה אצלנו לאיתור מוטציות אלה מבוססת על טכנולוגיה ה-MALDI-TOF MS

ביצוע ריאקציה PCR כמותית (quantitative PCR) המאפשרת כימות יחסי של מספר התעתיקים בזמן האבחנה. הכימות החשוב לצורך מעקב, הינו יחסי לגן המתבטא באופן תמידי בתא (Housekeeping gene) הקרוי גם גן מנרמל, המשמש גם כמדד לאיכות הדגימה שנלקחה. התוצאות מוצגות כמספר תעתיקי הטרנסלוקציה (BCR-ABL), מספר תעתיקי הגן המנרמל (ABL), משתנה בין המעבדות) והיחס ביניהם באחוזים (BCR-ABL/ABL X100).

דגימות מחולים מטופלים נשלחות כל מספר חודשים לבדיקת PCR כמותי, לצורך קביעת כמות התעתיקים עם התקדמות הטיפול. רגישותה של שיטה זו, מאפשרת אבחון מצב של מחלה שארייתית המתבטא באחוז תעתיקים קטן מאוד אשר לא ניתן לאבחנה ב-FISH ולרוב אף לא ב-PCR איכותי.

תהליך הישנות מחלה המתבטא בעלייה במספר התעתיקים תוצרי הטרנסלוקציה, יכול לנבוע כתוצאה ממוטציות באתר הפעיל של החלבון, הוא ה-tyrosine kinase ובשל כך להיעדר תגובה לטיפול. במקרה של חשד למוטציות נעשית ריאקציה ריצוף (sequencing) קלאסית של רצף ה-cDNA לסריקת האתר המקודד ל-Kinase domain של החלבון (תמונה 2) ובמקביל גם ריאקציה PCR ספציפית לאיתור מוטציות ידועות בעזרת ה-MALDI-TOF MS (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization-Time Of Flight Mass Spectrometry) אשר עליה יורחב בהמשך.

t(15;17) APL Acute promyelocytic leukemia

ה-APL הינה תת-קבוצה של AML ומתאפיינת בשגשוג מוגבר של תאים מיאלואידים צעירים. השינוי הכרומוזומלי המאפיין תאים אלה, הינו טרנסלוקציה בין כרומוזום 15 לכרומוזום 17 [(t(15;17)(q22;q12)] היוצרת חלבון כימרי המורכב מהגן PML (promyelocytic Leukemia gene) והגן RARα (Retinoic acid receptor alpha gene). אבחון מולקולרי של החולים מתבצע בעזרת ריאקציה PCR איכותי לאיתור תעתיקים תוצרי הטרנסלוקציה בתהליך דומה לאבחון (9;22). הטיפול החדשני בוויטמין A (All-Trans Retinoic Acid; ATRA) גורם להתבגרות התאים הליקמיים הצעירים ולהפוגה (remission). מעקב אחר החולה בשיטה מולקולרית זו מאפשרת זיהוי מוקדם של הישנות מחלה או היעדר תגובה לטיפול.

שעל כרומוזום 22, בין אקסונים b2 ו-b3 או בין אקסונים b3 ו-b4 ובגן ABL (Abelson murine leukemia virus proto-oncogene), שעל כרומוזום 9, לאחר אקסון e2. התעתיקים (transcripts, רצפי רנ"א) הנוצרים קרויים לפיכך b2a2 או b3a2 ("Major transcripts"). תעתיק פחות שכיח, elα2 ("Minor transcript"), הנפוץ יותר בקרב חולי ALL נוצר כתוצאה משבר לאחר אקסון e1 של הגן BCR ולאחר אקסון a2 בגן ABL. הטרנסלוקציה גורמת להיווצרות חלבון כימרי חדש בגודל 210Kd (מתורגם מן ה-"Major transcripts") או בגודל 190Kd (מתורגם מן ה-"Minor transcripts"). קיימות תצורות נוספות נדירות יותר. החלבון החדש שנוצר מכיל אתר פעיל של tyrosine kinase שפעילותו מהווה גורם מרכזי במנגנון שגשוג המוגבר של התאים הליקמיים. המחלה מטופלת כיום על ידי Imatinib ונגזרותיו, המהוות חסם של האתר הפעיל וגורמות לדיכוי שגשוג התאים הממאירים.

קיומה של טרנסלוקציה זו בתאי החולים מהווה סמן חשוב לאבחנת המחלה ולמעקב אחר החולים במהלך הטיפול התרופתי. לשיטות המקובלות כגון בדיקת קרייטיפ לאיתור כרומוזום פילדלפיה ובדיקת FISH, נוספות שיטות דיאגנוזה מולקולריות. בשיטות אלה, איתור הטרנסלוקציה מתבסס על איתור התעתיק (רצף הרנ"א המקודד לחלבון הכימרי), ולא על איתור רצף הדנ"א הטרנסלוקנטי (כפי שנהוג בשיטת ה-FISH) וזאת בריאקציה RT-PCR (Reverse transcription PCR). קצב ייצור התעתיקים, תוצרי הטרנסלוקציה המקודדים לחלבון, הינו גבוה בתאי החולים כך שמתא אחד יכולים להיווצר תעתיקים רבים. תופעה זו מגבירה את הרגישות של השיטה וניתן בעזרתה לאתר קיומם של תעתיקים גם אם לחולה פחות מאחוז אחד של תאים, המבטאים את הטרנסלוקציה.

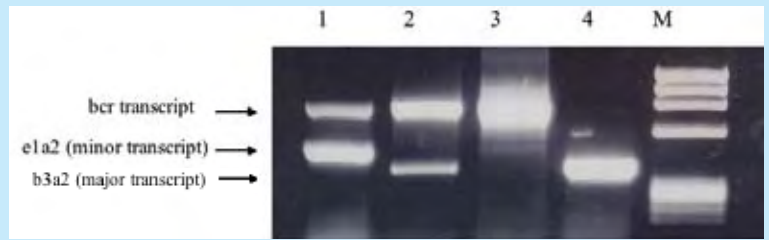
דגימות החולים באבחנה (דגימות מח-עצם או דם פריפרי) המתקבלות במעבדה המולקולרית עוברות מספר שלבים: (1) הפקת רנ"א (2) הפקת רצף דנ"א משלים (cDNA) מרצף הרנ"א בשיטת RT (Reverse transcription) (3) ריאקציה PCR איכותי (qualitative PCR) לאיתור סוג התעתיק (שימוש בפריימרים ספציפיים לאתרי חיבור בין אקסונים למניעת הצמדות לדנ"א גנומי). תוצרי ה-PCR מורצים בג'ל אגארוז (ראה תמונה 1). שיטה זו מאפשרת זיהוי נוכחות תעתיקי הטרנסלוקציה ואפיון סוגם בלבד, אולם אין ביכולתה לכמת את מספר התעתיקים של החולה ולכן שלב נוסף באבחנת החולה הוא

השימוש בשיטות מולקולריות
כיום תורם רבות להבנת
מנגנונים מורכבים במחלות
השונות והינו הכרחי לפיתוח
יעיל ומושכל של תרופות.
במקביל, מחקר המטולוגי
נרחב תרם להצטברות מידע
רב, הן ברמת הגן והן ברמת
החלבון, אשר סייע בהרכבת
פרופילים מולקולריים לרבות
מהמחלות ההמטולוגיות
הממאירות

המאפשרת הבחנה בין תוצר PCR המכיל רצף
מוטנטי לבין זה המכיל רצף תקין (wild type)
על בסיס הבדל במשקלם. בריאקציה מסוג זה
יש לדעת מראש היכן ממוקמת המוטציה בגנום
ולתכנן ריאקציה PCR מקדימה אשר תבצע
ריבוי לאיזור קטן (כ-100 בסיסים) סביבה.
בשלב השני, נעשית ריאקציה PCR על בסיס
תוצר ה-PCR הראשון אולם בתוך תערובת
ארכעת הבסיסים אשר במבחנה ימצא האחד
שאמור להתחבר לבסיס המוטנטי ברצף החולה
והוא נושא מודיפיקציה כימית שתמנע היקשרות
של בסיס אחריו ובכך תיעצר הריאקציה. אם
לא ייצמד, הריאקציה תמשיך עד למקום הבא בו
יקשר בסיס זה. התהליך מתבצע על דנ"א של
כלל הלויקוציטים בדגימה ולכן בחולה, נשא
של המוטציה, ייווצרו לרוב בתום התהליך שני
סוגי גרילים הנבדלים אחד מן השני במשקלם.
האחד מייצג את האלל המוטנטי והשני את
האלל התקין (נוצר על בסיס הדנ"א של התאים
שאינם מכילים כלל את המוטציה ועל בסיס
האלל התקין בתאי המוטציה, במקרה שהחולה
הטרואיגוט). הגרילים תוצרי ה-PCR עוברים
יינון על ידי קרן לייזר, רצים בשדה חשמלי
ועוצמתם נמדדת (מהירות ריצתם מותנית
במשקלם, ככל שישקלו פחות ירצו מהר יותר).
תהליך זה מתורגם לתוצאה גרפית המראה את
משקל הפרגמנטים המתקבלים מן הריאקציה
ביחס לעוצמתם (תמונה 3).

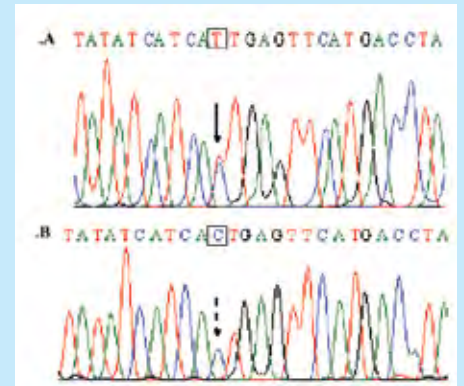
בדיקת microsatellites ככלי למעקב אחר קליטת שתל לאחר השתלת מח-עצם

בדיקה זו, המכונה גם בדיקה ל-chimerism,

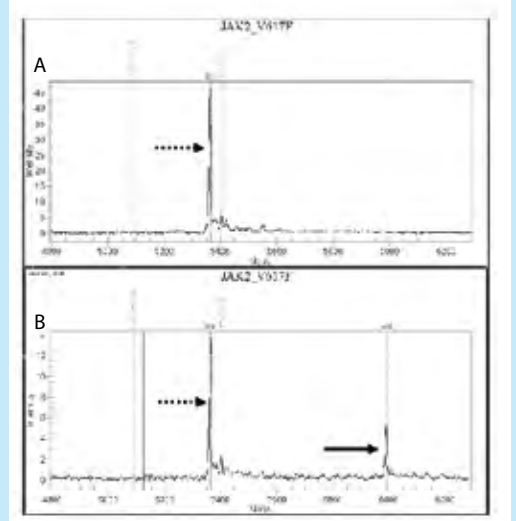


תמונה 1. תוצרי ריאקציה PCR איכותי לאיתור תעתיקי bcr-abl. תמונה מייצגת של תוצרי ריאקציה PCR של חולים שונים המבטאים את תעתיקי el a2 (1) ואת תעתיקי b3a2 (2). התוצאות מוצגות בסמוך לבקורת שלילית (3) ולבקורת חיובית (4), שהינה שורת תאים המבטאת שני עותקים של כרומוזום פילדלפיה. התוצר העליון בכל הדגימות מהווה בקורת כימית לאיסוף הדגימה ומייצג את העותק התקין של ה-bcr. M = סמן גדול.

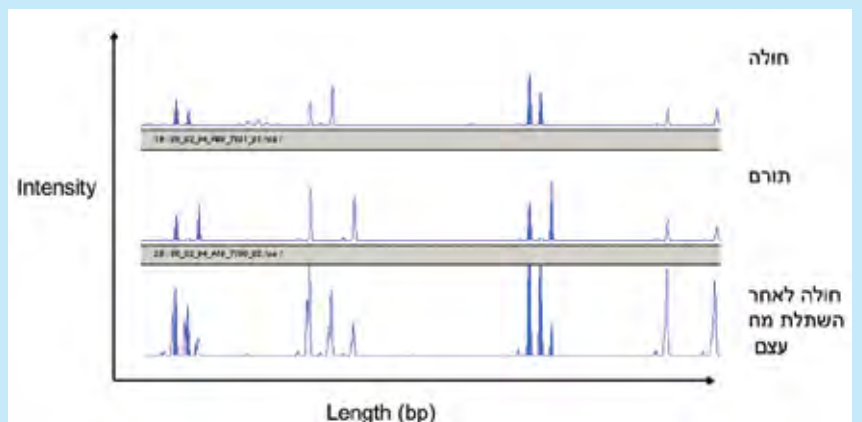
תמונה 2. ריצוף (sequencing) של ה-abl kinase domain. תמונה חלקית של תוצאת ריצוף האיזור המקודד ל-kinase domain המבטא מוטציה T315I (החלפת T → C). חולה הטחזיטט למוטציה T315I. (תערובת של C ו-T המוצגים על ידי החץ השחור). -B חולה שאינו מבטא את המוטציה (C) בלבד מוצג ע"י החץ המקווקו.



תמונה 3 (מימין). תוצר ריאקציה MALDI-TOF MS לאיתור מוטציה JAK2 V617F. התמונה מייצגת את משקל תוצרי ה-PCR (ציר ה-X) ביחס לכמותם (ציר ה-Y) כפי שהתקבלו מדנ"א של חולה שלילי למוטציה (A) ומחולה חיובי למוטציה (B). החץ הרצף מייצג את האלל המוטנטי והחץ המקווקו מייצג את האלל התקין.



תמונה 4 (למטה). תוצאות בדיקת microsatellites לפני ואחר השתלת מח-עצם. תוצאות המייצגות תוצרי PCR לאזורי מיקרוסאטליטים נבחרים בחולה לפני השתלה, בתורם ובחולה לאחר ההשתלה. ההתאמה בין האיזורים הנבדקים מעידה על chimerism, נוכחות של 26 אחוז בלבד מתאי התורם במח-העצם של החולה. (שיטת הכימות אינה מוצגת).



קונגרסים חסביב לעולם

12-9 במאי

ESH Conference on
Angiogenesis

פריז, צרפת

celine.caudroit@univ-paris-diderot.fr

18-15 במאי

ESH Conference on
Myelodysplastic Syndromes
and Bone Marrow Failure

אלבופריה, פורטוגל

celine.caudroit@univ-paris-diderot.fr

25-24 במאי

1st International Congress of
Translational Oncology

Kastro Kyllini, יוון

jng@otenet.gr

15-12 ביוני

13th Congress of the EHA

קופנהאגן, דנמרק

info@ehaweb.org

16-11 ביולי

Interlec-23

אדינבורו, סקוטלנד

info@intrelec23.com

17-14 ביולי

Techniques & Applications of
Molecular Biology

קובנטרי, אנגליה

Charlotte.Moonan@warwick.ac.uk

8-4 באוגוסט

18th Annual Hematology/
Oncology Reviews: State of
the Art Answers to the Most
Common Cancer Questions
Amelia Island

cme-jax@mayo.edu

15-12 באוגוסט

Bleeding and Thrombosing
Diseases: 2008 Mayo Update

רוצ'סטר, מינסוטה, ארה"ב

strain.diane@mayo.edu

מספר מאפיינים זהים שאחד מהם הוא מוטציות ב-FLT3. FLT3 tyrosine kinase החשוב בתהליכי גשוג והתמיינות של תאים המטופוויטיים צעירים. אחת המוטציות הנפוצות (מצויה ב-28-34 אחוז מחולי AML להם קרייטופ תקין) הינה הכפלה חוזרת של רצפי חומצות גרעין בתוך הגן ITD (Internal tandem duplication). שינוי זה גורם לגן ל-FLT3 להתבטא באופן קבוע בתאים ולגרום לקצב גשוג מהיר. חשיבות רבה יש לאבחנת מוטציה זו בשל היותה סמן פרוגנוסטי שלילי ובשל היותה מטרה לפיתוח טיפול תרופתי. בעזרת ריאקציה PCR רגילה ניתן לבצע ריבוי של האיזור בגן החשוד בקיומה של המוטציה. התוצאות המתקבלות הן תוצר אחד המעיד על רצף תקין או שני תוצרים הנבדלים באורכם ומעידים על קיומה של המוטציה בחלק מתאי הנבדק.

FIP1L1-PDGFR α fusion בחולי היפראוזונופיליה

היפראוזונופיליה הינו סיןדרום אשר ניתן לטיפול בעזרת Imatinib. התגובה ל-Imatinib העלתה את הסברה כי המחלה נגרמת מהפעלה של kinase כלשהו כגון KIT, ABL או PDGFR (Platelet-derived growth factor receptor). בשנת 2003 אופיינו כי השינוי הגנטי בחולים הוא חסר בגן FIP1L1 ובגן PDGFR α 4. חסר זה גרם לממוקמים על כרומוזום 4. חסר זה גרם לאיחוי בין שני הגנים וליצירת חלבון כימרי חדש. זיהוי החסר נעשה בשיטת ה-PCR "nested" (כפי שתוארה לעיל). הריאקציה מתבססת על איתור החסר ברצף הדנ"א המשלים (cDNA). מיקום השברים בדנ"א משתנה בין החולים ובנוסף הגן FIP1L1 עובר שינויי עריכה ולכן תוצרי ה-PCR המתקבלים שונים בגודלם. בנבדק שאינו מבטא את החסר לא יתקבל תוצר בשל הריחוק הרב בין הפריימרים.

לסיכום: אבחון מולקולרי במחלות המטולוגיות ממאירות חשוב והכרחי לדיאגנוזה ולפרוגנוזה של החולה. הרחבת הידע וההבנה של המנגנונים המולקולריים בתהליכים הממאירים, בד בבד עם שכלול השיטות לאבחון מולקולרי, הינם צעד משמעותי למציאת דרכי טיפול במחלות השונות.

מתבססת על אפיון אזורים בגנום המכונים "סמנים גנטיים" אשר מהווים אתרי שונות (polymorphism) ידועים באוכלוסייה. אתרים אלה הינם חזרות קצרות של בסיסים בגנום אותם ניתן לזהות בעזרת ריאקציה PCR רגילה. בריאקציה זו נעשה שימוש בתערובת של פריימרים לאזורי השונות שנבחרו לבדיקה. הבדיקה מתבצעת על דנ"א של חולה לפני השתלת מח-עצם ועל דנ"א של תורם ומאפשרת הגדרת הסמנים השונים אשר נבחרו. בשל השונות הגבוהה באתרים אלה ימצא הבדל בין התורם לבין החולה. סמנים אלה יוגדרו שוב בדגימות מן החולה בפרקי זמן שונים לאחר ההשתלה, למציאת מידת ההתאמה בינו לבין הסמנים שהוגדרו אצל תורמו. מטרת הבדיקה הינה לאמוד את מידת השתלטות תאי התורם במח-העצם של החולה. התוצאות האפשריות הן: donor mixed chimerism (תערובת של תאי חולה ותאי תורם) או host (תאי החולה בלבד הם אלה שנמצאים בדגימה) (תמונה 4).

T cell receptor and Immunoglobulin gene rearrangement באבחון קלונאליות של מחלות לימפטיות

הגנים המקודדים לשרשרת הכבדה והקלה של האימונוגלובולינים וכן הגנים המקודדים ל-TCR (T cell receptor) עוברים באופן נורמלי שינויי עריכה (splicing of DNA) המובילים להיווצרות חלבונים שונים בעלי תפקיד חשוב במערכת החיסון. מנגנון זה ייחודי ללימפוציטים בלבד. בריאקציה PCR רגילה ניתן ליצר עותקים רבים של הגנים המדוברים ולבחון האם הרפרטואר הינו תקין (Gaussian) והאם קיים שבט (clone) דומיננטי המתבטא ביתר לעומת האחרים, דבר המהווה סמן לקיומו של תהליך קלונאלי. יתרונותיה הנוספים של השיטה: (1) מזהה רקמה לימפטית ולכן משמשת גם באפיון גידולים אשר מקורם אינו ידוע (2) מבדילה בין תאי B לבין תאי T (3) מצריכה כמות דגימה קטנה (4) קיומו של clone המאפיין את הגידול מאפשרת להשתמש בו למעקב אחר מחלה שאריתית במהלך טיפול ואחריו.

Acute FLT3-ITD באבחון myeloid leukemia

למחלת ה-AML מספר צורות מלבד APL שתוארה לעיל, ולמרות השוני בינן הן חולקות

הגנטיקה של מחלות דם עם חסרים בגורמי קרישה

ההתקדמות בתחום האבחון
הגנטי של מחלות דם,
תורמת לטיפול בחולים עם
מחלות דם מולדות

ד"ר גילי קנת

ההסתמנות הקלינית של מחלות דם בתקופת היילוד יכולה להתבטא במצבים הבאים: דם לקרקפת גם לאחר לידה רגילה ולא טראומטית, דם מדקירות (לצורך אבחון, חיסון וכו'), דם לאחר הברית או פרוצדורות חודרניות בתקופה הנאונטלית, דם לעור ולריריות, דם מגדם חבל הטבור. במקרים נדירים, יילודים עם חסרים קשים של פקטורי קרישה יסבלו מדמם תוך גולגולתי כסמן ראשון ומייצג למחלתם.

התפתחות מערכת הקרישה בעובר וביילוד

גורמי קרישה מסונתזים בעובר החל מהשבוע ה-10 להריון ואילך. ריכוזם של חלבונים הקרישה עולה בהדרגה והינו נמוך יותר בפגים בהשוואה ליילודים בשלים ולילדים בוגרים יותר. בפגים נמוכי משקל, נמצאו רמות ירודות במיוחד של גורמי קרישה וייתכן כי תופעה זו

מחלות הדם המולדות הן קבוצת מחלות המשפיעות על איכות חייו של החולה ובמקרים קיצוניים עלולות לגרום למוות מוקדם בשל דימום. לקבוצת מחלות אלה שייכות תסמונות מולדות של הפרעה בייצור במח-העצם כולל פגיעה בייצור טסיות הדם, הפרעות נדירות בתפקוד הטסיות והפרעות בייצור גורמי (פקטורי) הקרישה בהם נדון להלן.

תהליך ההמוסטזיס הינו תהליך דינמי אשר מתחיל להתרחש אצל היילוד ברחם ובהמשך חלים בו שינויים פיזיולוגיים התפתחותיים בהתאם לגיל. מחלות דם גנטיות יכולות להתבטא כבר בתקופת היילוד, אם כי לעיתים קשה לאבחן אותן ביילודים ובילדים צעירים; זאת, בשל היעדר היסטוריה דימומית, רמות נמוכות פיזיולוגית של חלבונים הקרישה ותפקוד טסיות לקוי יחסית לתבחיני המעבדה במבוגרים.

חסר פקטור XI

חסר פקטור XI הינו חסר אוטוזומלי רצסיבי המתבטא בנטייה לדמם במצבים כירורגיים ייחודיים, באזורים בהם קיים פיברינוליזיס מואץ. החסר נגרם ממוטציות שונות על הגן הממוקם על כרומוסום 4. המחלה נפוצה יחסית ביהודים אשכנזים, נפוצה פחות באוכלוסיות יהודיות אחרות ומופיעה רק באופן ספורדי באוכלוסיות לא יהודיות. מרבית (98 אחוז) היהודים שאובחנו בארץ עם חסר פקטור XI הרגישו אחת מהמוטציות הבאות: E117X או F283L (מוטציות באתר "תפוח" 2 או תפוח 4 (אחראי לדימרזציה) מסוג mis-sense המכונות בהתאמה מוטציה מסוג 2 או 3). מוטציות שכיחות פחות שנמצאו בארץ הינן מסוג 1 (מוטציות אתר חיתוך) ומסוג 4 (חסר 14 צמדי בסיסים בין אינטרון N לאקסון 14, באזור האחראי לפעילות הקטליטית של הפקטור). במחקר רב לאומי שהושלם לאחרונה זוהו 16 מוטציות של פקטור 11 ב-15 חולים, מהנ"ל 7 מוטציות חדשות המשפיעות על מבנה החלבון ופעילותו. יש לציין, כי בחולים הומוזיגוטים למוטציה מסוג 2 עם חסר קשה בפקטור 11 תתכן הופעת נוגדן לפקטור 11 לאחר חשיפה טיפולית לפלסמה.

חסר פקטור VII

זוהי מחלה אוטוזומלית רצסיבית נדירה המתבטאת בכ- 1:500,000 יילודים. חסר חמור עלול לגרום לדמם תוך גולגולתי בלידה בעוד חסרים קלים נותרים אסימפטומטיים גם במבוגרים. הגן של פקטור VII מורכב מ-9 אקסונים וממוקם על כרומוסום 13q34. עד עתה, זוהו בגן מעל 30 מוטציות, חסרים קצרים ופולימורפיזמים אשר משפיעים על רמת ופעילות פקטור VII. יש לציין כי רמה המוסטטית של פקטור VII בפלסמה הינה 15-25 אחוז ומעל רמת פעילות זו החולים אינם נוטים לדמם גם בפרוצדורות כירורגיות. חלק מן המוטציות שזוהו, משפיעות על יכולת הפקטור להקשר לגורם קרישה רקמתי ומפריעות להפעלת פקטור 9 או 10 במסלול הקרישה.

חסר פקטור XIII

זוהי מחלה נדירה, שביטוייה הראשון הינו דימום מגדם חבל הטבור. כשליש מהילדים הסובלים מחסר פקטור XIII חמור יכולים לסבול מדמם תוך גולגולתי כסמן ראשון למחלה. בהמשך מופיעים קושי בריפוי פצעים והפלות חוזרות.

הגורמות להמופיליה A קשה כוללות: חסרים גנטיים, מוטציות נקודתיות ומוטציות מסוג Mis-sense. ככל שחומרת המוטציה קשה יותר (למשל חסר גדול לעומת חסר קטן, מוטציה הפוגעת בקריאת ותרגום הגן לעומת מוטציה נקודתית שאינה משפיעה על מסגרת הקריאה) תוצר הגן הינו חלבון פגום יותר והסיכון ליצירת נוגדנים תוך כדי החשיפה הטיפולית לתרכיזי פקטור VIII הינו גבוה יותר.

מחלת וון-וילברנד

חלבון וון-וילברנד הינו חלבון גדול ומולטימרי בעל תפקיד הן בהמוסטזיס ראשוני, כמתווך של איגור טסיות והן בהמוסטזיס המשני- כנשא של פקטור VIII. מחלת וון-וילברנד הינה הפרעת הדמם השכיחה באוכלוסיה, המחלה אינה תלויה במין ושכיחותה 1.3-0.8 אחוז, עם שכיחות נדירה של הסוגים הקשים. הגן של גורם קרישה וון-וילברנד מכיל 51 אינטרונים וממוקם לזרוע הקצרה של כרומוזום 12. על גבי כרומוסום 22 זוהה פסאדור-גן המייצג את המחצית האמצעית של הגן לוון-וילברנד. בחולי וון-וילברנד חמור (type III) נמצאו חסרים גדולים בגן. מוטציות שונות אחרות תורמות להופעת סוגים ותת סוגים שונים של מחלת וון-וילברנד.

חסר משובל של פקטור VIII + פקטור V

זוהי מחלה רצסיבית נדירה שדווחה בכ-100 משפחות בדרום אירופה ובמזרח התיכון. רמות הפקטורים ירודות בתחום של 10-20 אחוז מהפעילות הנורמלית. אצל החולים זוהו מוטציות של ERGIC-53, חלבון הנדרש לטרנספורט V ופקטור VIII. אין קשר בין הגנטיקה של המופיליה A למחלה זו.

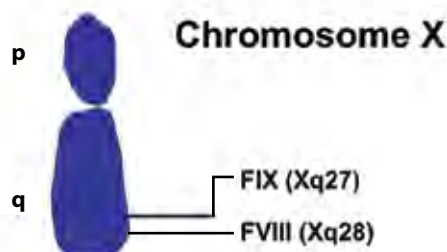
המופיליה B

חסר פקטור IX מולד אחראי לכ-20-25 אחוז ממקרי המופיליה ושכיחותו כ-1:30,000 לידות זכר. הגן של פקטור IX מכיל 8 אקסונים וממוקם על הזרוע הארוכה של כרומוסום X. בגן זהו מספר רב של חסרים ומוטציות נקודתיות. בשל היכולת לבצע מניפולציות גנטיות (מאחר ומדובר בגן "קצר") התרחב בשנים האחרונות המחקר בנושא ריפוי גנטי של חולי המופיליה B. התוצאות הראשוניות מעודדות, אם כי עדיין רחוקה הדרך לריפוי מלא.

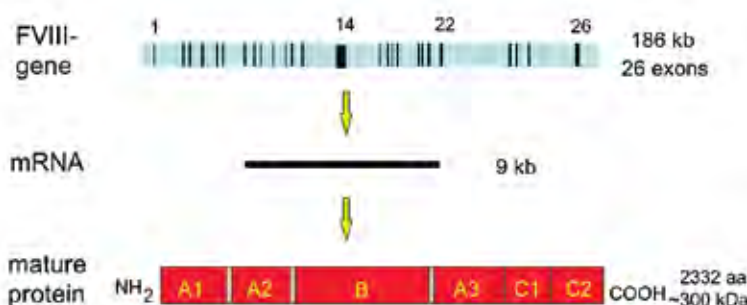
מסבירה חלקית את העלייה בשכיחות דימומים מוחיים בקבוצה ייחודית זו. ביילוד הבשל, ריכוז חלבוני הקרישה התלויים בוויטמין K (II, VII, IX, X) הינו כמחצית מערכם במבוגר וגם רמות פקטורי המגע (פרקליקראין, XI, XII, HMWK) נמוכות. הכושר לייצר תרומבין הינו כ-30-50 אחוז בפלסמה טבורית לעומת המבוגר, אם כי ייצור התרומבין מהיר יותר ורגיש יותר לנוכחות גורם קרישה רקמתי (Tissue factor), כנראה בגלל רמות נמוכות פיזיולוגית של מעכבי קרישה. ביילודים עם חשד להפרעות קרישה, יש לזכור כי ערכי PT, PTT הינם מאורכים פיזיולוגית, בעוד רמת פקטורי הקרישה VIII, V, XIII תקינה בדומה לערכים במבוגר ואילו רמת פקטור XI של 40 אחוז נחשבת כרמה תקינה ביילוד. ערכי פיברינוגן יכולים להיות נמוכים עם הארכה של זמן התרומבין, עקב נוכחות פיברינוגן עוברי ואילו רמות החלבון והמולטימרים של וון-וילברנד דווקא מוגברות ואינן מאפשרות אבחון סוגים של מחלת וון-וילברנד בגיל הצעיר משנה. בהמשך סקירה זו, נדון בגנטיקה של מחלות עם חסרים מולדים בגורמי קרישה (ללא התייחסות לטרומבוציטופניה או הפרעות בתפקוד טסיות (הדם).

המופיליה A

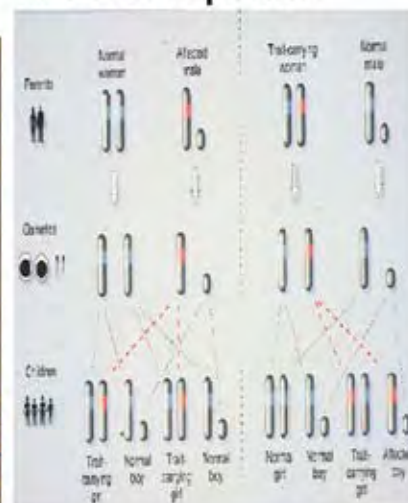
חסר גנטי רצסיבי בפקטור VIII הינו מחלת הדמם השכיחה ביותר המתבטאת בתקופת היילוד. שכיחות המופיליה מוערכת כאחת ל-5,000 עד ל-10,000 לידות זכר. 43-70 אחוז מהחולים המאובחנים סובלים מהמופיליה קשה. הסיכון לדמם מוחי בינקות בחולי המופיליה קשה הינו 2-8 אחוז. במקרים בהם עקב אבחנה טרום לידתית ידועה המופיליה ביילוד, נמנעת לידה מכשירנית כדי להוריד הסיכון לסיבוך קשה זה. מאחר ורמות פקטור VIII ביילוד זהות למבוגר, ניתן לאבחן המופיליה A קשה (פקטור VIII נמוך מאחוז אחד), בינונית (פקטור VIII 2-5 אחוז), או קלה (פקטור VIII 6-30 אחוז) כבר ביילודים. הגן של פקטור VIII ממוקם על הזרוע הארוכה של כרומוסום X (Xq28) ומכיל 26 אקסונים. מבנה הגן ייחודי והוא מועד לתקלות כגון inversion באינטרון 22. מוטציה זו אחראית לכ-40 אחוז מחולי המופיליה A בצורתה הקשה ומעלה הסיכון להיווצרות נוגדנים לפקטור VIII תוך כדי הטיפול בחולים. מוטציות אחרות



- ✦ X linked, recessive
- ✦ Carried by females (XX)
- ✦ Present in males (XY)



Transmission of Hemophilia



מוטציות הגורמות לחסר בפקטור XIII תוארו בשני גנים שונים, המקודדים לתת היחידות A, B של החלבון. הגנים ממוקמים בהתאמה על כרומוזומים 6p24-25 וכן 1q31-32.

מחלות דם נדירות

הגנים המקודדים את 3 שרשראות הפיברינוגן זוהו ומופנו על כרומוזום 4 באזור q23-32. מוטציות שונות אחראיות לחסר מוחלט (א-פיברינוגנמיה) או תסמונת של היפודיספיברינוגנמיה. באופן פרדוקסלי, קיימת במצבים נדירים אלה פרט לנטייה לדמם גם נטייה בולטת לקרישיות יתר. חסר פקטור 5 וחסר פקטור 10 הינם נדירים ביותר וגורמים למחלות דם קשות במיוחד. הגנים המקודדים לפקטור 5 ולפקטור 10 נמצאים על כרומוזום 1 (q21-25) ועל כרומוזום 13q32 בהתאמה.

מבין היילודים המאובחנים עם דימום חד וחסר קשה בפקטורי קרישה תלויי ויטמין K חשוב להזכיר קבוצה קטנה בה עלול להופיע חסר חמור בגורמי קרישה תלויי ויטמין K על רקע גנטי. במחלה אוטוזומלית רצסיבית נדירה זו זוהתה מוטציה בגן של gamma-glutamyl carboxylase.

הגנטיקה של מחלות דם ואבחון טרום לידתי

כיום, אפשרי אבחון טרום לידתי של רוב החסרים הגנטיים בגורמי קרישה כאשר קיימת הסטוריה של הפרעת קרישה מולדת במשפחה. עוברי, המופק תוך בדיקת מי שפיר או סיסלי, יכול להיבדק לנוכחות מוטציות ידועות או אנליזה ל-linkage polymorphisms ואף full sequence DNA, אצל החולה במשפחה ואצל הוריו. אבחון מוקדם של עובר פגוע מאפשר החלטה על סיום הריון או התערבות מיילדותית מוקדמת במקרה הצורך. לאבחון וטיפול מתאים ומוקדם, לפי הפרעת הקרישה הייחודית שזוהתה, חשיבות מרובה במניעת דימום. במשפחות בהן ידועה המוטציה של מחלת הקרישה אך קיימת בעייתיות בביצוע הפסקת הריון, ניתן כיום להציע אפשרות הפריה חוץ גופית יחד עם PGD (pre-genetic determination) כדי לאפשר המשך ההריון עם עוברים בריאים בלבד.

לסיכום: האבחון הגנטי של מחלות דם מפותח כיום ומאפשר תוספת מידע בעל משמעות טיפולית עבור חולים עם מחלות דם מולדות. מחקר רב עדיין נדרש, לקראת אפשרות של ריפוי גנטי של מחלות אלה בעתיד.

ד"ר גילי קנת, מנהלת יחידת הקרישה, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר

הטיפול במלנומה על ידי Anti-CTLA-4

שימוש באימונותרפיה לטיפול בחולים עם שאת ממאירה

ד"ר יעקב שכטר

באימונותרפיה מודרנית קיימות 3 גישות בסיסיות לטיפול בחולים עם שאת ממאירה:

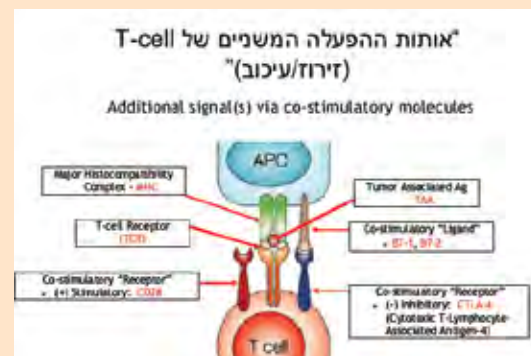
1. הפעלה בלתי ספציפית של מערכת החיסון הכוללת:

א. הפעלת התאים במערכת החיסון שתפקידם לתקוף את התא הגידולי (Effector Cells), ע"י לימפוקינים כמו IL-2 (Interleukin-2).
ב. דיכוי החלק במערכת החיסון שתפקידו לעכב את התגובה החיסונית ע"י השפעה על: T-Regulatory Cells (T-Regs). תאים אלה מהווים חלק אורגני ממערכת החיסון, כאשר תפקידם העיקרי לשלוט בהפעלת המערכת מבחינה כמותית ואיכותית, ולמנוע, לדוגמה, מחלות אוטואימוניות.
• דיכוי מנגנונים מולקולריים שונים כגון CTLA-4, PD-1 ואחרים, הגורמים לעיכוב התגובה החיסונית.

2. חיסון ספציפי פעיל על מנת להגביר את התגובה האימונולוגית כנגד הגידול (Cancer Vaccine).
3. העברה פסיבית של תאי מערכת החיסון, שהם בעלי יכולת להכיר ולתקוף את התא הסרטני, לגופו של החולה (Adoptive Immunotherapy).
מערכת החיסון התאית, על מרכיביה השונים, היא המערכת העיקרית הפעילה כנגד התא הסרטני. הפעלת תאי ה-T מתבצעת באמצעות קישור של ה-TCR (T-Cell Receptor), לאנטיגן הגידולי TAA (Tumor Associated Ag) המקושר למולקולת MHC (Major Histocompatibility Complex) אשר מוצגת ע"י ה-APC (Antigen Presenting Cell). קישור זה, מהווה את "אות" ההפעלה הראשוני של תא ה-T. האות המשני מתקשר למולקולת B7 על פני ה-APC והוא יכול להיות אות משני "מדכא" דרך מולקולת ה-CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4), או אות משני "מזרז" דרך CD-28.

טכנולוגיות חדשות

הגילוי, בשנים האחרונות, של המולקולה CTLA-4 (CD-152) על פני תאי



ה-T-Lymphocytes, יחד עם גילוי חשיבותה של המולקולה כמעכב הפעילות החיסונית, הביאו למאמצים לפיתוח טכנולוגיות אשר יעכבו חסם קריטי זה, ויאפשרו למערכת החיסון תגובה הולמת ויעילה כנגד תאי הסרטן.

מולקולת ה-CTLA-4 היא חלבון טרנסממברנלי הנמצא על פני תאי ה-T-Lymphocytes ומתפקד, כאמור לעיל, כמעכב הפעלת תאי T. עיכוב זה קורה עם קישורו למולקולות ה-CD 80, CD 86 (B7) הנמצאות על פני תאי ה-APC (Antigen Presenting Cell) דרך ה-TCR (T-Cell Receptor). תאי ה-CTLA-4 משמש, אם כן, כבקר, השולט על משך ועוצמת התגובה החיסונית.

כבר ב-1996 הראו חוקרים שמתן תוגרנים כנגד מולקולת ה-CTLA-4 מעלה את התגובה החיסונית וגורמת לנסיגה בגידולים סרטניים במודלים ניסויים בעכברים. הטיפול בתוגרנים כאלה היה יעיל יותר (בעיקר בגידולים לא אימונוגניים), כאשר בנוסף לתוגרנים טופלו חיות המעבדה קודם לכן ב-Tumor Vaccine, או שנעשה גם סילוק של התאים המדכאים (T-Regs).

מחקרים אלה היה ברור, שכדי להגביר את אפקטיביות האימונותרפיה, יש צורך בהפעלה של מערכת החיסון, אך גם בעיכוב החסמים המפריעים לה לפעול כנגד הגידול - למשל: עיכוב מולקולת ה-CTLA-4, ואי עיכוב תאי ה-T-Regs.

הממצאים הנ"ל הביאו לפיתוח טכנולוגיות שתפקידן לשלוט ב"בקר" זה ובכך להגביר את התגובה החיסונית כנגד התא הסרטני. שתי חברות מסחריות "הרימו את הכפפה" ופיתחו תוגרן חד-שבטי (מונקלונאלי) אנטי, כנגד ה-CTLA-4: האחת היא חברת Medarex שפיתחה עם חברת BMS את ה-Ipilimumab, והשנייה היא חברת Pfizer שפיתחה את ה-Tremelimumab. הניסויים הקליניים במלנומה גרורתית ב-2000. 2. התרופות הראו דלעיל החלו בתחילת שנת 2000. 2. התרופות הראו פרופיל פעילות/רעילות דומה שהיה, בין היתר, תלוי במינון.

שיעור התגובה הכולל לתרופה בחולי מלנומה גרורתית נע בין 15-20 אחוז. בהקשר לכך, יש לציין מספר עובדות חשובות וייחודיות לטיפול בתרופה זו:

• בחלק מהחולים שבהם הושגה הפוגה מהמחלה, היא הייתה ארוכה ונמשכה חודשים רבים. ייתכן גם שבחלק מהחולים שבהם הושגה הפוגה שלמה הושג, למעשה, ריפוי.

• קינטיקת התגובה לתרופה הינה ייחודית ומתאפיינת בתגובה מאוחרת - כ-3 חודשים ויותר לאחר תחילת הטיפול.

• לעיתים, התגובה המאוחרת מופיעה לאחר סימנים ראשונים של התקדמות המחלה. המשמעות היא שסימנים ראשונים של התקדמות המחלה לאחר טיפול ב-CTLA-4 Anti לא מחייבים הפסקת הטיפול, ובחלק מהחולים נצפית במשך הזמן תגובה חיובית אובייקטיבית לטיפול האימונולוגי.

• יש מתאם (קורלציה) גבוה בין שכיחות תופעות הלוואי האוטואימוניות של הטיפול, לתגובה נגד-גידולית קלינית. תגובה קלינית לטיפול שכיחה יותר בקרב המטופלים המתפתחים תופעות לוואי בעלות אופי אוטו-אימוני.

תופעות לוואי

כאמור, פרופיל הרעילות של התרופה בנוי בעיקר ממגוון תופעות שהן פועל יוצא של הפעלת יתר של מערכת החיסון וכתוצאה מכך תופעות אוטואימוניות.

התופעות השכיחות ביותר הן:

• שילשול על רקע קוליטיס, המופיע בכ-40-50 אחוז מהמטופלים, ובכ-10 אחוז מחייב גם אשפוז עקב סיבוכים מהפרעות במאוזן הנוזלים, עד ניקוב או דמם מהמעיים הגס. הטיפול הוא, כמובן, סימפטומטי ותומך. במקרים קשים טיפול הבחירה הינו מתן סטרואידים.

• גרד ופריחה בעור המופיעים גם הם בכ-50 אחוז מהמטופלים. ניתן לשלוט על התופעה עם תרופות אנטיהיסטמיניות בדרך כלל.

• דלקת כבד אוטואימונית עם עלייה באנזימי הכבד. גם כאן הטיפול הוא תסמיני בלבד ואין צורך באשפוז.

• תופעות אוטואימוניות אחרות פחות שכיחות הן: Thyroiditis, Hypophysitis, Vitiligo, Pancreatitis, Uveitis, Rheumatoid Arthritis, Autoimmune Thrombopenia.

ליסיכום: ניתן לומר, שה-CTLA-4 Anti הינה תרופה יעילה למדי במלנומה גרורתית ויש לבחון אותה בשילובים עם תרופות אחרות בניסויים קליניים שלב III. מגוון תופעות הלוואי, האופייני וייחודי לתרופה, מחייב פיתוח גישה חדשנית ונעזות על מנת לנצל את היתרונות הגלומים בה.

ד"ר יעקב שכטר, סגן מנהל המערך האונקולוגי ומנהל מכון אלה לטיפול ומחקר במלנומה, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר

חידושים בטיפול בלימפומת תאי B אגרסיבית

הגישות הטיפוליות השונות לשיפור תוצאות הטיפול בחולי DLBCL (Diffuse large cell B cell lymphoma)

ד"ר עירית אביבי

לימפומות NHL (Non Hodgkin Lymphoma) הן קבוצה הטרוגנית של מחלות הנגרמות על ידי לימפוציטים ממאירים, המצטברים בד"כ בבלוטות הלימפה ולעיתים גם באברים אחרים.

NHL מהווה 2.3 אחוז מכלל מקרי הסרטן ואחראי ל-2.8 אחוז ממקרי התמותה עקב סרטן.

שכיחות המחלה בארצות המערב עלתה באופן ניכר עד מחצית שנות ה-90 אך לאחרונה, מספר המקרים המדווחים בשנה הינו יציב¹⁻³ ונע בין 17-19 מקרים ל-100,000 תושבים. מקובל כיום לסווג את הלימפומות מבחינה היסטולוגית בהסתמך על מדדים מורפולוגיים, קליניים וביוכימיים, ללימפומות שמקורן בתאי B ותאי T בשלים ובלתי בשלים (טבלה 1).

מבחינת המהלך הקליני נחלקות הלימפומות לשלושה סוגים עיקריים: לימפומות אינדולנטיות כדוגמת Follicular lymphoma המתאפיינות במהלך ממושך בן שנים ללא תלות במתן טיפול; לימפומות אגרסיביות כדוגמת Diffuse large cell B cell lymphoma הניתנות לריפוי, אך בהיעדר טיפול מביאות למותו של החולה תוך מספר חודשים; ולימפומות אגרסיביות ביותר כדוגמת לימפומת בורקיט, המתקדמות במהירות, ובהיעדר טיפול עשויות לגרום למותו של החולה תוך שבועות ספורים.

Diffuse large cell B cell lymphoma

Diffuse large cell B cell lymphoma הינו הסוג השכיח ביותר מבין הלימפומות ומהווה כ-40 אחוז מכלל המקרים⁴.

הגורמים הקליניים המקובלים כמנבאי פרוגנוזה פחות טובה בחולי DLBCL הנם: גיל מעל 60, מצב תפקודי ירוד, רמת LDH מוגברת, מעורבות של יותר מאיבר אקסטרה-נודלי אחד ושלב מחלה מתקדם (Ann Arbor stage III/IV)⁵.

כמו כן, אותרו מדדים מולקולריים שונים המסייעים בניבוי התגובה הצפויה לטיפול⁶⁻⁷ (טבלה 2).

B-cell neoplasms

Precursor B-cell neoplasms

- Precursor B-lymphoblastic leukemia/lymphoma

Mature (peripheral B-cell) neoplasms

- Follicular lymphoma
- Extranodal/nodal marginal zone B-cell lymphoma
- Mantle cell lymphoma
- Diffuse large B-cell lymphomas
- Burkitt lymphoma/leukaemia
- Chronic lymphocytic leukaemia/B-cell small Lymphocytic lymphoma
- Splenic marginal zone B-cell lymphoma
- Hairy cell leukaemia
- Plasma cell myeloma/plasmacytoma

T-cell neoplasms

Precursor T-cell neoplasms

- Precursor T-lymphoblastic leukaemia/lymphoma

Mature (peripheral) T-cell neoplasms

- Peripheral T-cell lymphoma (not otherwise specified)
- Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
- Primary systemic anaplastic large cell lymphoma
- Mycosis fungoides/Seéary syndrome
- Hepatosplenic T-cell lymphoma
- Aggressive NK-cell leukaemia

עד לאחרונה, לאורך כ-3 עשורים, טופלה המחלה בתשלובת כימותרפית הקרויה CHOP (Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicin, Prednison) אשר ניתנה אחת ל-21 יום⁸⁻⁹. תשלובת CHOP הביאה להישרדות דומה לזו שהושגה באמצעות תשלובת אינטנסיבית וטוקסית יותר כדוגמת MACOP-B, proMACE-cyabom ו-m-BACOD¹⁰.

עם זאת, שיעור הריפוי המושג באמצעות תשלובת CHOP נותר בלתי מספק; שיעור ההישרדות OS (Overall survival) לאחר 3 שנים הגיע 50 אחוז, בשעה ששיעור ההישרדות ללא מחלה DFS (Disease free survival) הגיע כ-40 אחוז בלבד¹⁰. יתרה מזאת, שיעור ההישרדות במטופלים שגילם עולה על 60 שנים (המהווים כ-40 אחוז מכלל חולי DLBCL), נמוך עוד יותר¹¹.

לאור שיעור התגובות הללו קיים אפוא צורך בשיפור הטיפול הקיים, במטרה לעלות את סיכויי התגובה והריפוי.

בעשור האחרון, הוצגו מספר גישות טיפוליות אפשריות לשיפור תוצאות הטיפול בחולי DLBCL, הנשענות על:

• העצמת הטיפול באמצעות העלאת מינון התרופות ואו שילוב תרופות כימותרפיות נוספות¹².

• מתן הטיפול המקובל במרווחי זמן קצרים יותר ("dose dense") וזאת במטרה למנוע שגשוג תאי מחלה שאריים טרם מתן הקורס הכימותרפי הבא¹³⁻¹⁵.

• הוספת נוגדנים המכוונים כנגד אתרים חלבוניים המבוטאים ע"י תאי המחלה - הניתנים במשולב עם הטיפול הכימותרפי¹⁶.

העצמת הטיפול ע"י העלאת מינון התרופות ואו שילוב תרופות כימותרפיות נוספות¹² ולחילופין - מיצוק ההפוגה שהושגה באמצעות השתלת מח-עצם עצמית¹⁷, לא הוכחו עד כה באופן ברור כמשפרים תוצאות חיים בהשוואה ל-CHOP בלבד, ולפיכך מוצעים כיום במסגרת מחקרים קליניים בלבד.

מאידך, הוספת נוגדנים לטיפול הכימותרפי^{18,16} ומתן הטיפול הכימותרפי בתדירות גבוהה יותר^{13,14}, הוכחו כמשפרים את הצלחתו של הטיפול ולפיכך הפכו לגישות טיפוליות מקובלות.

הסקירה הנוכחית תעסוק במחקרים ובגישות הטיפוליות המקובלות כיום, הנשענות על תוצאות מחקרים אלו.

טיפול אימונוכימותרפי

בתשלובת CHOP Rituximab

Rituximab הגו נוגדן חד-שבטי המכוון כנגד אנטיגן השטח CD20, המבוטא ע"י תאי B בריאים ומגוון תאי B ממאירים, כולל תאי DLBCL. Rituximab משפיע את מערכת החיסון כנגד תאי המחלה¹⁹ ומרגש את תאי הלימפומה להשפעתה הציטוטוקסית של הכימותרפיה²⁰. תופעות הלוואי האפשריות הן

טבלה 2. Molecular prognostic markers in diffuse large B-cell lymphoma

Prognostic Marker	Effect on Outcome	Mechanism
Bcl-2	Unfavorable	***Anti-apoptosis
Bcl-6	Favorable	Transcriptional repressor
CD-10	Favorable?	Neutral endopeptidase
MUM1	Unfavorable	Transcription factor
Mutation p53	Unfavorable	Cell cycle regulation
Cyclin D2/D3	Unfavorable	Cell cycle regulation
CD-21	Favorable	B-cell differentiation
Endostatin	Unfavorable	Angiogenesis
sVEGF	Unfavorable	Angiogenesis
MMP-9	Unfavorable	Promotes metastases
*GCB versus **ABC	Variable	Molecular subtype

Abbreviations: *GCB- germinal center B-cell like; *ABC- activated B-cell like (gene expression mimicking ABC), ***Less important in the rituximab era

יש לציין כי השימוש בנוגדנים מונוקלונליים כנגד CD20 (rituximab), הצליח להתגבר על ההשפעה הפחוגנסטית השלילית אשר נודעה לביטוי יתר של החלבון האנטי-אפופטוטי BCL₂ ולהיעדר ביטוי של BCL₆.

טבלה 3. מחקרים פרוספקטיביים המשווים מתן תשלובת CHOP-21 למתן R-CHOP-21 בחולי DLBCL בעת אבחנתם

מקור	נתוני הישרדות	תוכנית מחקר	אוכלוסיית חולים	שם המחקר
	CHOP R-CHOP P			
Coiffier 2002 ¹⁶ Feugier 2005 ¹⁸	5 yr EFS 29% 47% 0.00002	רנדומיזציה ל: CHOP-21 x 8 Vs R-CHOP-21 x 8	n=399 גיל 60-80	GELA LNH 98-5
Pfreundschnh 2006 ²¹	3 yr EFS 85% 68% 0.00001	רנדומיזציה ל: "CHOP-like" x 6 Vs R-CHOP-like x 6	n=326 גיל 18-60 בעלי מאפיינים פרוגנוסטיים טובים	MinT

DLBCL – Diffuse Large B-Cell Lymphoma; CHOP-21 – CHOP every 21 days; R-CHOP-21 – Rituximab + CHOP every 21 days;

טבלה 4. העצמת הטיפול באמצעות שילוב תרופות כימותרפיות נוספות ומתן הטיפול במחזורי זמן קצרים יותר
טבלה 4A. מתן CHOP + Etoposide אחת ל 14 או 21 יום לחולי DLBCL מבוגרים (n=689) (DSHNHL NHL B2 trial)

n=689	CHOP-21	CHOP-14	CHOEP-21	CHOEP-14
CR	60%	76%	70%	71.6%
Progress	29%	11.6%	14.7%	9.5%
TRM	3.4%	2.9%	5.3%	7.7%
5y EFS	32.5%	43.8%	41.1%	40.2%
5y OS	40.6%	53.3%	45.8%	49.8%

CR – complete remission; EFS – event free survival; OS – overall survival; TRM – treatment related mortality

טבלה 4B. מתן CHOP ± Etoposide אחת ל 14 או 21 יום, כטיפול בחולי DLBCL צעירים (n=602), בעלי מאפיינים כונוגנטיים טובים (DSHNHL NHL B1 trial)

CHOP vs CHOEP			p	21 vs 14		p
	CHOP (n=348) vs CHOEP(n=362)			21 (n=351) vs 14 (n=349)		
CR	79.4%	87.6%	0.03	82.5%	84.6%	NS
Progression	8.0%	5.2%	NS	8.6%	4.6%	0.032
5y EFS	57.6%	69.0%	0.004	62%	65%	NS
5y OS	79.9%	84.0%	NS	79.2%	85%	0.04

CHOEP – CHOP + etoposide; NS – not significant

טבלה 5. התוצאות טיפול באמצעות מתן אימונוכימותרפי, Rituximab CHOP, במחזורי זמן קצרים

מתן 6 או 8 קורסים של CHOP-14 עם או ללא rituximab כטיפול בחולי DLBCL מבוגרים
DSHNHL RICOVER-60
n = 1222 Age 61-80y

	CHOP-14 x 6	CHOP-14 x 8	R-CHOP-14 x 6	R-CHOP-14 x 8	p*
3 y EFS	47%	53%	66.5%	63%	<0.001
3 yr OS	68%	66%	78%	72.5%	0.003

R-CHOP– Rituximab + CHOP; EFS – event free survival; OS – overall survival

* עבור R-CHOP-14 x 6 בהשוואה ל-CHOP-14 x 6

בעיקרן אלרגיות, ועל פי רוב נמנעות תודות לטיפול נוגד האלרגיה הניתן טרם מתן rituximab. המחקר הפרוספקטיבי הרטרוספקטיבי הראשון אשר השווה את יעילות הטיפול ב-rituximab-CHOP אחת ל-21 יום (R-CHOP-21) למתן CHOP בלבד (CHOP-21) בחולי DLBCL מבוגרים (60-80 שנים), הדגים כי הטיפול המשולב הביא לשיפור ניכר בשיעור ההפוגה, במשך ההפוגה ובשיעור ההישרדות^{18,16}.

עבודת נוספות אשר בדקו את התועלת בהוספת rituximab לתשלובת CHOP כטיפול במבוגרים ובצעירים הסובלים מ-DLBCL, אששו את התועלת של טיפול אימונוכימותרפי זה והפכו אותו לטיפול המקובל כיום בחולי DLBCL²³⁻²¹ (טבלה 3).

העצמת הטיפול ע"י מתן כימותרפיה בפרקי זמן קצרים יותר

הקבוצה הגרמנית הלימפומה אגרסיבית (DSHNHL) השוותה את התועלת במתן תשלובת CHOP אחת ל-21 יום (CHOP-21) בהשוואה למתן, אחת ל-14 יום (CHOP-14) עם/ללא הוספת Etoposide – זאת במטרה לבדוק האם קיצור פרקי הזמן בין הטיפולים ואו תכשיר כימותרפי נוסף יביאו לשיפור בתוצאות הטיפול^{14,13}. יש לציין, כי כל המטופלים אשר טופלו בתשלובת כימותרפית אחת ל-14 יום קיבלו G-CSF (Granulocyte colony stimulating growth factor) בשעה שמטופלים אחת ל-21 יום קיבלו G-CSF על פי שיקול דעתו של הרופא המטפל. במבוגרים (גיל 61-75 שנים) שנכללו בפרוטוקול זה (NHL-B2 trial), נמצא, כי CHOP-14 הביא להשגת ההישרדות הממושכת ביותר, מבלי להעלות את שיעור תופעות הלוואי. מאידך, הוספת etoposide העלתה את שיעור תופעות הלוואי, ללא שיפור בתוחלת החיים¹⁴ (טבלה 4A). בצעירים (18-60 שנים) בעלי DLBCL אשר התייצגו עם גורמים פרוגנוסטיים טובים וטופלו באופן דומה (NHL-B1 trial), לא נצפה הבדל משמעותי במשך ההישרדות ללא מחלה בין כלל המטופלים אחת ל-14 יום ואלו שטופלו אחת ל-21 יום, אך הדגם שיפור במטופלים בתשלובת הכוללת etoposide (טבלה 4B)¹³. בקבוצת חולים זו לא נמצא יתרון במתן CHOP-14 על פני CHOP-21.

מתן טיפול אימונוכימותרפי (R-CHOP) בפרקי זמן קצרים יותר

אימונוכימותרפיה (R-CHOP) הביאה אמנם להפחתת שיעור ההישנות ולשיפור במשך ההפוגה וההישרדות, אך עדיין סיכויי ההישרדות הממושכת הן בצעירים והן במבוגרים, אינם מספקים^{22,18,16}.

במתן טיפול כימותרפי למניעת פיזור למערכת העצבים המרכזית, שנויה במחלוקת³¹⁻³³, אך יש מחקרים המצביעים על כך כי מתן טיפול שכזה לחולים המתייצגים עם מעורבות מוח-העצם/סינוסים/אשכים, רמת LDH גבוהה באבחנה ומודד פרוגנוסטי גרוע – בהם הסיכוי למעורבות מערכת העצבים המרכזית ללא טיפול, מגיע עד 17 אחוז אכן מועיל^{34,30}.

אין מידע ברור מהו הטיפול המניעתי האופטימלי, אך מקובל לתת מטוטרקסט אינטרסקלי ואו מטוטרקסט במינון גבוה תוך ורידי^{34,31,30}.

העתיד

לאחרונה נבדקת התועלת בשימוש בתכשירים ביולוגיים המכוונים כנגד אתרים שונים על פני ובתוך תאי הלימפומה כדוגמת נוגדנים מונוקלונליים כנגד CD40 (B cell activating factor)³⁵. כמו כן, נבדקת יעילותם של תכשירים המכוונים כנגד מסלולים תוך תאיים החיוניים לשגשוג תאי הגידול והישרדותם, כדוגמת מעכב הפרוטאזום-bortezomib³⁶.

במקביל קיים ניסוח לפגוע בתשתיות המסייעות בשגשוג של תאי הגידול – לזוגתא אנגיוגנזה זאת באמצעות נוגדן מונוקלונלי המסוכם כנגד vascular Endothelial growth factor (Avastin)³⁷.

קבוצת הלימפומה הגרמנית בדקה את התועלת בהוספת rituximab ל-CHOP הניתן אחת ל-4 יום (RICOVER-60)²⁴. במחקר זה, הושגו 6 לעומת 8 קורסים של CHOP-14 עם/ללא rituximab, כטיפול ב-1,222 מבוגרים (60-80 שנים) עם DLBCL. השילוב שהביא להפוגה ולהישרדות הממושכים ביותר היה R-CHOP-14 (טבלה 5).

מחקר זה מצביע על כך ששילוב rituximab עם CHOP-14 משפר את תוצאות הטיפול בחולי DLBCL מבוגרים, אך עדיין לא ניתן לקבוע בוודאות האם הטיפול ב-R-CHOP-14 עדיף על פני הטיפול ב-CHOP-21. שני מחקרים פרוספקטיביים רנדומאליים בדקים כעת שאלה זו^{26,25}.

השיפור בתוצאות הטיפול ב-R-CHOP-14^{27,24} עשוי להזיקה, בין היתר, לשינוי בפרמקוקינטיקה של rituximab בעת שניתן אחת לשבועיים. לאור זאת, מתקיים כעת מחקר הבדק Dose dense rituximab, במשולב עם CHOP-14^{29,28}.

מניעת פיזור DLBCL למערכת העצבים המרכזית

הסיכוי להישנות DLBCL במערכת העצבים המרכזית בחולים אשר לא קיבלו טיפול מניעתי, מוערך בכ-5 אחוז³⁰. מידת התועלת

המהפכה המולקולארית באבחון ובטיפול בליקמיה לימפטית בילדים - כבר כאן

קביעת מהירות
התגובה לטיפול
בשיטות מולקולאריות,
מאפשרת הכונת המשך
הטיפול בהתאמה
עבור כל חולה, תוך
שיפור סיכויי ההחלמה
והפחתת תופעות לוואי
מאחרות

ד"ר יצחק יניב

תוצאות הטיפול בליקמיה בילדים השתפרו מאוד בשנים האחרונות וכיום גדל מאוד אחוז הילדים המבריאים. ההתקדמות חלה הן בטיפול האנטי-ליקמי וכן בטיפול התומך המלווה. לאחרונה, הוכנסו לשימוש שיטות מולקולאריות המשפרות את האבחון ובעיקר את הערכת התגובה לטיפול והן מאפשרות קביעת עוצמת טיפול שונה לחולים לפי מהירות תגובתם.

אפידמיולוגיה ואטיולוגיה

בילדים, מהוות הממאיריות ההמטולוגיות כ-50 אחוז מכלל הממאיריות לעומת כ-8 אחוז בלבד במבוגרים, והליקמיה הלמפובלסטית החרפה (Acute Lymphoblastic Leukemia) ALL הינה השכיחה מביניהן - מעל 50 אחוז בילדים לעומת כ-3 אחוז במבוגרים. המחלה נדירה מאוד ושיעורה כ-30 למיליון ילדים (מתחת לגיל 15) לשנה, עם דיארגעות שיא בגיל 2-3 שנים.

מבין הגורמים להתפתחות המחלה, ידועים גורמים תורשתיים נדירים כגון תסמונת Down, Ataxia Telangiectasia וגורמים סביבתיים כגון קרינה מייננת.

לאחרונה, הוכח המקור התוך רחמי של חלק מתת סוגי ה-ALL בגיל הינקות והילדות. בתאומים זהים שחלו ב-ALL אותר רצף מולקולארי זהה לחלוטין של איחוי הגנים המעורבים בטרנסלוקציה t(4;11) או t(12;21), נתון המצביע על מקור תא אחד ומעבר תוך רחמי של תאי הליקמיה בדרך מחזור



הדם המשותף מתאם אחד למשנהו. כמו כן, בילדים חולי ALL ניתן היה לאתר כבר ברגימת דם שנלקחה מיד בלידה את רצף הטרנסלוקציה הייחודי לליקמיה שהתפתחה אצלם מספר שנים אחר כך. חשיפה תוך רחמית לחומרים הפוגעים ב-DNA ומעכבי טופואיזומרו מן הטבע, נמצאו קשורים לליקמיה בינקות הנרשאת טרנסלוקציה ב-11q23 המערבת את הגן MLL, בדומה לליקמיה משנית המתפתחת במבוגרים לאחר טיפול כימותרפי במעכבי טופואיזומרו II. כמו כן, נמצא קשר לחסר גנטי בפעילות אנזימי דטוקסיפיקציה של קרצינוגנים בתינוקות החולים. מחקרים אפידמיולוגיים מולקולאריים נוספים יסייעו בעתיד להבנת התהליכים הליקמוגנים בילדות, ובמניעתם.

סוג לקבוצות סיכון

הכרת ההטרוגניות הביולוגית והתגובה השונה לתרופות של תת-סוגי הליקמיה, תרמה רבות לשיפור הטיפול ותוצאותיו. התאמת הטיפול לקבוצות הסיכון מונעת עודף או חסר טיפול בחולה, מבלי שיפגע סיכויי הבראות. משקלם של גורמי הסיכון תלוי ומשתנה בהתאם לטיפול הניתן. לגיל החולה ולספירת הדם הלבנה באבחנה, עדיין משמעות פרוגנוסטית גם בעידן הטיפולים המודרניים, כאשר נקודות החיתוך משתנות במרכזים השונים. ככלל, לתינוקות, למתבגרים ולבעלי מספר בלסטים גבוה בדם בעת האבחנה, הפרוגנוזה פחות טובה.

האפיין הפנוטיפי המפורט איבד את ערכו הפרוגנוסטי הבלתי תלוי ומשמש כיום בעיקר לקביעת מקור תא הליקמיה ולאחרונה גם כמעקב אחרי שיירי מחלה במח-העצם. מקור הליקמיה ברובו (כ-85 אחוז) מה-B-lineage וכולל 4 שלבי הבשלה עיקריים: הקדם ביותר CD19 חיובי, CALLA שלילי, ומצוי בעיקר בתינוקות לעתים עם t(4;11), וסרוך בפרוגנוזה גרועה ביותר. אחריו ה-Pre-B-Early, הנרשאת את ה-CALLA/CD10 השכיח בילדים ובעל הפרוגנוזה הטובה יחסית, ה-Pre-B בו נמצא בציטופלסמה התא אימונוגלובלינים והפרוגנוזה דומה לשלב הקודם. השלב הבשל ביותר, B-cell Leukemia בו התא נושא אימונוגלובלינים ע"פ קרום התא, טרנסלוקציה t(8;14), הטיפול בו כ-Burkitt Lymphoma.

T cell Leukemia מופיעה בכ-15 אחוז מהחולים, שכיחותה בארץ גבוהה יותר, כ-20 אחוז וברוב המרכזים בעבר יחד ל-T-lineage מסלול טיפולי נפרד ואינטנסיבי, וכיום משתוות התוצאות ב-T-cell leukemia לאלו של ה-Non-T ופרמטרים כמו תגובה לטיפול מקבלים משנה חשיבות בקביעת הפרוגנוזה. לשינויים הגנטיים הספציפיים בראי הליקמיה

השפעה מכרעת על התנהגות המחלה וחומרתה ועל פיהם נקבעות קבוצות הסיכון (טבלאות 1,2). בילדים עם ליקמיה משורת ה-B, שכיחות גבוהה של שני תת-סוגים הכרוכים בפרוגנוזה טובה יחסית; ליקמיה עם t(12;21) ואיחוי הגנים TEL-AML1 וליקמיה היפרדיפלואידית עם DNA Index מעל 1.16. 50-65 כרומוסומים נדירים יחסית הם כרומוסום פילדלפיה t(9;22), טרנסלוקציות המערבות את 11q23, והליקמיה ההיפרדיפלואידית בה יש בתאים מתחת ל-45 כרומוסומים. בשורת ה-T-cell לא נמצאה משמעות פרוגנוסטית לטרנסלוקציות השונות אולם ע"פ קבוצות הגנים המתבטאים, ניתן היה לאחרונה להוות תת סוגים שנבדלו בפרוגנוזה (ראה טבלה 1).

לאחרונה, נפתח אפיק חדש בחקר הגנטיקה של הליקמיה בו ע"Oligonucleotide microarrays ניתן לבדוק את ההתבטאות של אלפי גנים בו-זמנית ולהכיר את פרופיל ההתבטאות הייחודי לליקמיה של החולה. בעיבוד 360 דגימות ALL מילדים, הצליחו להרכיב פרופיל ייחודי ל-6 תת-קבוצות הגנטיות הידועות: T-ALL, E2APBX1, MLL, Hyperdiploid, BCR-ABL, TEL-AML1 ובנוסף קבוצה חדשה ללא אברציה כרומוסומלית, שניתנה להגדרה רק ע"פ קובץ הגנים המתבטאים. בנוסף לכך, בחלק מתת הקבוצות, ניתן היה לזהות כבר בעת האבחנה התבטאות גנים שנמצאו קשורים בכישלון הטיפול בהמשך. כך שיש לצפות בעתיד להגדרה מדויקת יותר של קבוצות הסיכון, להכוונת טיפול מתאימה יותר.

גורמים נוספים המשפיעים על התגובה לטיפול הינם פקטורים גנטיים במטבוליזם של החולה המשפיעים על פינוי ועיבוד התרופות הכימותרפיות. מחקרים פרמקוגנטיים חושפים לאחרונה את הקשר בין פולימורפיזם גנטי בחולה של אנזימי מטבוליזם של תרופות, לבין הסיכוי להכחדת המחלה, הסיכון לפתח ממאירות משנית וסיכויי טיפול.

מדד מצוין נוסף לחיזוי הפרוגנוזה, המשלב גורמי מחלה וחולה, הינו התגובה הראשונית לטיפול. מהירות העלמות הבלסטים בדם היקפי לאחר 8 ימי טיפול בפרדניזון נמצאה כבר בתחילת שנות השמונים ע"י הקבוצה הגרמנית BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) כמדד פרוגנוסטי בלתי תלוי, משמעותי ביותר. ומאז, החולים המגיבים לאט (Poor prednison responders), דהיינו הנותרים עם מעל 1000/ μ l בלסטים בדם ביום השמיני מוגדרים כ-High risk ומותווים לטיפול מרבי. קבוצה זו מהווה כ-10 אחוז מהחולים. נסיגה איטית של הבלסטים ממח-העצם לאחר שבוע או שבועיים של טיפול כימותרפי משולב נמצאה כגורם סיכון חמור בקבוצת ה-CCG האמריקאית וה-BFM

האירופאית.

לאחרונה, משתלבות שיטות מולקולאריות, להערכת מהירות נסיגת הבלסטים ממח-העצם, ואומדן שיירי מחלה מזעריים MRD (Minimal Residual Disease) בשלבים שונים של הטיפול, כמדד לקבוצות סיכון. בטכניקת ה-RQ-PCR (Real time Quantitative Polymerase Chain Reaction) ניתן לזהות בעת האבחנה את ארגון (Rearrangement) הגן לאימונוגלובלין ו/או הגן לרצפטור של תאי T המאפיינים את שבט תאי הליקמיה של החולה, והמאפשר לאחר מכן, בשלבים שונים של הטיפול לאתר ריכוז מינימאלי; 10^{-4} - 10^{-5} של תאי הליקמיה, מכלל התאים הברורים. גם בטכניקת ה-Flow-cytometric Immunophenotyping מזהה בעת האבחנה, בעזרת שילוב בו-זמני של מספר נוגדנים שונים, האפיין האברנטי, הייחודי לתאי הליקמיה של החולה, אחריו ניתן לעקוב במהלך הטיפול, ולאחר ריכוז מזערי 10^{-3} - 10^{-4} של תאים חולים.

בשתי השיטות הנ"ל במרכזים השונים ניתן היה להוכיח כי ריכוז בלסטים נמוך ($\leq 10^{-4}$) במח-העצם, לאחר האינדוקציה, היה קשור לשיעור התלקחויות מינימלי (10% <) לעומת חולים עם ריכוז בלסטים גבוה יחסית ($\geq 10^{-2}$) בהם שיעור ההתלקחויות היה גבוה ביותר (56-78 אחוז). שיפוע העלמות הבלסטים בחודשים הראשונים לטיפול כפי שנמדד ב-RQ-PCR הוכנס לאחרונה בפרוטוקול ה-ALL-BFM 2000 כמדד כמעט בודד בהתוויה לקבוצות הסיכון.

במהלך השנים האחרונות יושמה שיטת הבדיקה המולקולארית כמעבדה לביולוגיה מולקולארית של ממאירויות בילדים במרכז שניידר לרפואת ילדים בישראל ואיכות הביצוע והתוצאות נבדקו במרכזים המובילים בעולם ועברו אישור והסמכה. כיום, המעבדה מספקת שירות זה לכל הילדים החולים עם ALL בישראל המטופלים במסגרת הפרוטוקול הארצי.

הטיפול ותוצאותיו

השיפור בתוצאות ההחלמה לשיעור של כ-70-80 אחוז בילדים חולי ALL (גרף 1 וטבלה 3) והשיפור באיכות החיים של המבריאים, הינם תוצאה של טיפול במסגרות פרוטוקולים קליניים נרחבים שתוכננו היטב במהלך השנים. הגישה הבסיסית שהתגבשה כוללת דרוג הטיפול על פי קבוצות הסיכון ושימוש בתשלובות תרופות בשלבי הטיפול השונים: השריית הפוגה (induction), קונסולידציה, אינטנסיפיקציה מאוחרת, אחזקה ממושכת לשנתיים עד שלוש, וטיפול המכוון למחלה תת-קלינית במ.ע.מ.

הפוגה בעזרת שלוש תרופות בלבד: סטראידים; פרדניזון/דקסהקורט, Vincristine

טבלה 1. שכיחות ופחוגנות תת הקבוצות הגנטיות ב-ALL בילדים

Genes Involved	Chromosome Involvement	Frequency %	5yrs EFS %
B cell Precursor			
Hyperdiploidy	>50 chromosomes	25	80-90
TEL-AML ₁	t(12;21)	22	85-90
E2A-PBX1	t(1;19)	5	75-85
E2A-HLF	t(17;19)	<1	0-50
BCR-ABL	t(9;22)	3	20-40
MLL-Rearg	t(11;19), t(9;11), etc	5	30-50
MLL-AF ₄	t(4;11)	2	20-35
Hypodiploidy	<45 chromosomes	1	25-40
B cell			
MYC rearrg	t(8;14), t(8;22), t(2;8)	2	75-85
T cell			
TAL 1	1p32	6	30-40
HOX 11 (Like)	t(5;14)	2	
HOX 11	t(10;14)	0.5	80-90
LYL1	19p13	1	30-40
MLL-ENL	t(11;19)	0.5	85-95

טבלה 2. סווג קבוצות הסיכון במשטרי הטיפול ב-St. Jude Inter-Continental BFM

IC-BFM 2002	Size	Risk Factors
Standard	33%	B or T lineage and WBC <20x10 ⁹ /L and age 1-6 yrs and blast d8 <1.000 and BM d15 M1/2 and BM d33 M1
Intermediate	48%	All non-standard or non-high or Standard + BM d15 M3
High	19%	t(9;22), or t(4;11), or blast d8 ≥ 1000, or IR-BM d 15 M3, or BM d33 M2/3
St. Jude Total XV		
Standard	45%	B lineage and WBC <50 x10 ⁹ /L, and age 1-9.9 yrs, or DI ≥ 1.16, or TEL-AML1, and BM blasts <10 ⁻⁴ on completion of induction
High	50%	All T- cell, or non-standard non-high-risk B lineage
Very high	5%	BCR-ABL, or ≥ 10 ⁻² BM blasts on completion of remission

טבלה 3. תוצאות משטרי הטיפול של שנות התשעים בקבוצות הגדולות בעולם המטפלות ב-ALL בילדים

years	Study	No. of Pts	% Five-Year Event Free Survival			
			Overall	B- Lineage		T-Lineage
				Standard*	High	
90-95	BFM 90	2178	80	87	66	61
89-95	CCG 1800	5121	75	80	67	73
86-94	POG	3828	71	77	55	51
	UK-ALL XI	2090	63	74	59	51
95-03	INS-98	302	80	81		74

Standard risk (by NCI): age 1-9 years and leukocyte count <50x10⁹/L at diagnosis

BFM=Berlin, Frankfurt Munster (Germany). CCG= Children's Cancer Group, USA, POG=Pediatric Oncology Group, USA, UK-ALL, United Kingdom

נבדקת יעילותם של תכשירי L-Asparaginase השונים.

לאחר השגת הפוגה יש להמשיך בטיפול הסיסמי לחיזוקה. סוג החיזוק (Intensification) שונה במרכזים השונים והוא מותאם לקבוצות הסיכון. אינטנסיפיקציה מאוחרת (Delayed intensification) בהרכב תרופות כבאידוקציה (Reinduction), הוכחה כיעילה ביותר ע"י קבוצת ה-BFM, ולאחר מכן גם ע"י קבוצות ה-CCG האמריקאית וה-UK-ALL. מתן כפול של אינטנסיפיקציה מאוחרת (Double delayed intensification) אף שיפר את התוצאות בחולים בסיכון הגבוה (כולל אלו שהגיבו איטית לטיפול ראשוני), כפי שהראתה קבוצת ה-CCG בפרוטוקול BFM Augmented.

הקונסולידציה/אינטנסיפיקציה כוללת לרוב גם מטורקסאט תוך ורידי במינונים מוגברים 1-5g/m².

טיפול האחזקה היעיל ב-ALL בילדים הינו טיפול המשיכי (Continuous) עם 6-MP יום יומי, ומטורקסאט אחת לשבוע במינון נמוך דרך הפה. המינונים מותאמים לחולה עפ"י השפעתם על ספירת הדם ותפקודי הכבד. לתוספת Pulses של Vincristine ו-Dexacort בעת האחזקה נמצא יתרון בטיפול של ה-CCG האמריקאי אך לא ב-BFM.

סה"כ משך הטיפול כשנתיים, ולעיתים בכנים, שנה נוספת עקב הפרוגנוזה הפחות טובה.

הטיפול המוקדם ה"מונע" לאזורים המוגדרים כ-Sanctuary sites במערכת העצבים המרכזית הוכח כבר בשנות השבעים המוקדמות כמרכיב חשוב ביותר ב-"Total Therapy" של Pinkel וחבריו מ-St. Jude. קרינה לגולגולת במינון של 2,400 ראד נמצאה יעילה ביותר בהפחתת שיעור ההתלקחויות במ.ע.מ. ושיפור ההבראה. אולם תופעות הלוואי המאחרות; הנוזקים הנאורופסיכולוגיים והחסר הקוגניטיבי, הנוק הנאורואנדוקריני וההפרעות בגלילה, והסיכון לגידולי מח משניים (טבלה 4) הובילו לחיפוש אחר דרכי טיפול אחרות.

גם טיפול זה מדורג עפ"י קבוצות הסיכון ונמצא שבטכחות טיפול סיסטמי מתוגבר, ניתן להמיר את הקרינה לגולגולת בתוספת של כימותרפיה אינטרסקלית. בתחילה ניתן טיפול זה רק לקבוצות הסיכון הנמוכות ובמהלך השנים התרחב לקבוצות סיכון גבוה יותר.

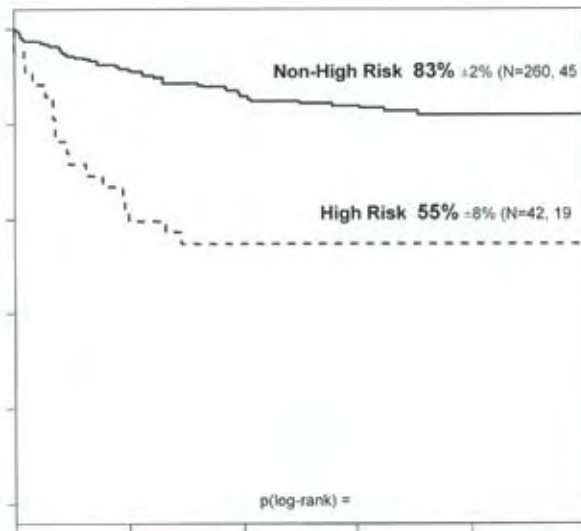
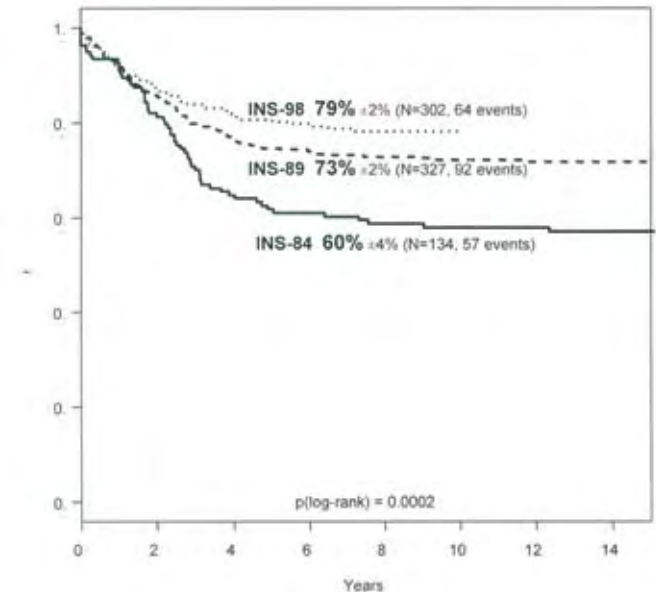
גם בפרוטוקול הארצי שיוחמתי הייתה פרופ' רנה זייצוב ז"ל, כלת פרס ישראל לרפואה, ונהל משך כל השנים על ידי פרופ' בניה שטרק-INS (INS-84, Israel National Study), בין השנים 1984-1989 הוכח ע"י רנדומיזציה פרוספקטיבית כי בקבוצת הסיכון הנמוך יחסית; שורת ה-B עם ספירות בלסטים נמוכות, ניתן

מכן במשך 4 שבועות נוספים, 3 תרופות נוספות Cyclophosphamide, Low-Dose - ARA-C ו-6-MP, במגמה למנוע מלכתחילה התפתחות תאים עמידים, ובכך להוריד את שיעור ההתלקחויות לאחר מכן.

במספר מרכזים נבדק יתרונן של Dexacort על Prednisol, עקב חזירתו הטובה יותר למ.ע.מ. אולם לתרופה זו חסרונות הקשורים בסיכון מוגבר לזיהומים, ונמק אוסקולרי של העצמות. כמו כן,

ו-L-Asparaginase מושגת ב-95 אחוז מהילדים. בארה"ב, ברוב המרכזים, מסתפקים בתשלובת זו לטיפול בקבוצות הסיכון הנמוך, עם תוספת Anthracyclines לקבוצות הסיכון הגבוה.

בפרוטוקול הגרמני BFM המופעל בארצות שונות באירופה ובדרום אמריקה ומשנות התשעים גם בארץ, הגישה תקיפה יותר מלכתחילה והאידוקציה כוללת בכל החולים את ארבע התרופות, במהלך 4 השבועות הראשונים (פרוטוקול IA) כשמיד לאחר



טבלה 4. סיבוכים מאוחרים של קרינה למ.גמ.
וכימותריה אינטנסיבית

סיבוכים	נורמים
בדולי מח משניים -	קרינה
ליקמיה משנית -	אפידמיולוגיה של תופעות מאלקלות אנטרופיקליים
קרדיומיופטיה -	אנטרופיקליים
אנצפלופטיה -	קרינה, מוטורקסאט וגלוקוקורטיקואידים
קומה נמוכה -	קרינה, גלוקוקורטיקואידים
השמנה -	קרינה
אוסטאופורוזיס -	קרינה, גלוקוקורטיקואידים, אטימטבוליים
נמק אוסקולרי לצמח	גלוקוקורטיקואיד

היה להשיג השתלטות על המחלה הסיסטמית ובמ.ע.מ ע"י תוספת כימותריה אינטרטיקלית משולשת (מטורקסאט, ציטוזר והידרוקורטיזון), במידה וזה לא שטופל בקרינה במינון של 1,800 ראד.

בפרוטוקול הארצי העוקב INS 89 (1998-1989) שהתבסס הפעם על הפרוטוקול הסיסטמי אינטנסיבי של ה-ALL-BFM-86 והכולל מטורקסאט תוך וירידי במינון גבוה החדר למח, הורחבה הקבוצה ללא קרינה לכלל ה-Non-High Risk המהווים 85 אחוז מהילדים. תחת טיפול זה חל שיפור בתוצאות ההבראה ב-INS 89 לעומת קודמו INS 84 עם EFS (Event Free Survival) 84 yrs של 73 אחוז לעומת 57 אחוז (גרף 1) וירידה בשיעור ההתלקחות המבודדת במ.ע.מ מ-10 ל-2.5 אחוז.

כיום, נותרה ההתוויה לקרינה לגולגולת כטיפול

"מונע" רק בקבוצת הסיכון הגבוהה ביותר. הקרינה ניתנת בכמויות מופחתות כ-1,200 ראד, ובמספר מרכזים נבדקת האפשרות להשטמת קרינה כטיפול מונע מכלל החולים. שיעור ההחלמה כיום במרכזים הגדולים בעולם נע בין 70-78 אחוז 5yrs EFS (טבלה 3). שיעור החלמה דומה, 74 אחוז, הושג בארץ עם פרוטוקול ה-BFM-86-modified, בו השינוי הישראלי כלל השטמת קרינה לגולגולת באחוז גדול יותר של ילדים מאשר בפרוטוקול ה-BFM המקורי (גרף 1). בקבוצת ה-Non HRG (Non-High Risk Group) שלא הוקרנה (85 אחוז מהחולים), שיעור ההחלמה ל-5 שנים היה 80 אחוז (גרף 2) כאשר מתוכם ל-Standard Risk ול-Medium Risk המהווים 23 אחוז ו-62 אחוז בהתאמה, הושג שיעור החלמה של 91 אחוז ו-76 אחוז. לעומתם, בקבוצת ה-HRG (High Risk Group) (15 אחוז מהחולים) הכוללת את בעלי התגובה האיטית לסטרואידים, כרומוזום פילדלפיה ו-t(4:11), שיעור ההחלמה, עדיין היה נמוך: 38 אחוז. השתלת מח-עצם לנשאי כרומוזום פילדלפיה משפרת את התוצאות, אך לא כך בחולי t(4:11). לאחרונה הושג גם שיפור בבעלי התגובה האיטית ע"י הכפלת האינטנסיפיקציה המאוחרת, עם וללא השתלה.

בחולים בהם חזרה המחלה לאחר טיפול ראשוני אינטנסיבי סיכויי ההבראה קטנים ביותר, ולכן יש להשקיע את המאמץ המרבי להוותם מלכתחילה, בעיקר מתוך קבוצת ה-Non-High Risk הגדולה. כיום יש לקוות כי באמצעות השיטות החדשות

לזיהוי שיירי מחלה - Flow cytometry, RQ-PCR, והכרת מקבצי הגנים המתבטאים בתא הליקמי, ניתן יהיה להתאים ביתר דיוק את הטיפול לדרגת הסיכון ולכשיוכרו המנגנונים הגנטיים המופעלים בו, ניתן יהיה לפתח תרופות המכוונות ספציפית נגדם, ולהתאימן לחולה הספציפי ע"י נתוני הפרמקוגנטיים.

בפרוטוקול הטיפול הארצי הנוכחי משולבות חלק מהשיטות הנ"ל, כולל מעקב אחרי שיירי מחלה, במגמה לשפר את תוצאות הטיפול על ידי התאמתן לתגובת החולה הבודד.

שיטות אלה מאפשרות להגביר טיפול באותם חולים שלמרות שהינם בהפוגה מורפולוגית כמות התאים הממאירים בגופם בנקודות זמן מוגדרות עדיין גדולה, ובכך לשפר את סיכויי החלמתם. לא פחות חשובה הורדת עוצמת הטיפול מחולים שהגיבו מהר לטיפול, ובכך לחסוך מהם חלק מתופעות הלוואי המאחרות של הטיפול.

לסיכום: שיפור שיעור החלמה מ-57 אחוז ל-80 אחוז, כפי שנצפה במהלך העשורים האחרונים, כאשר כ-10 אחוז בלבד מקבלים קרינה לגולגולת ופחות מ-5 אחוז מותווים להשתלת מח-עצם, התאפשר הודות להתארגנות הארצית ושינוף הפעולה של כל המרכזים בארץ המטפלים בילדים חולי ALL ותמיכת האגודה למלחמה בסרטן. יש לצפות, כי בעתיד התוצאות תמשכנה להשתפר.

**ד"ר יצחק ניב, מנהל המערך ההמטולוגי
אונקולוגי, מרכז שניידר לרפואת ילדים
בישראל והפקולטה לרפואה ע"ש סאקלר,
אוניברסיטת תל אביב**



השתלות תאי אב

השתלות מחקור לא עצמי בגידולים המטואונקולוגיים ומחלות שפיריות - מבט לעתיד

ד"ר אביחי שמעוני, פרופ' ארנון נגלר

השתלת תאי אב המטופריטיים או מח-עצם הינה טיפול המציע ריפוי או הארכת חיים לשורה ארוכה של חולים עם מחלות המטולוגיות ממאירות, שאינן ברות ריפוי באופן אחר.

בשנים האחרונות, אנו עדים להתקדמות מהפכנית בשטח ההשתלות, כך שניתן להציע היום השתלה כמעט בכל גיל, בכל אינדיקציה ומתורמים בעלי התאמה חלקית לחולה במערכת סיווג ותיאום הרקמות. במרכז הרפואי ע"ש שיבא, אנו מבצעים כיום השתלות רבות לא רק מתורמים מתאימים בני משפחה, אלא גם מתורמים בהתאמה חלקית ומתורמים זרים. החולים המבוגרים ביותר בהם בצענו השתלה מוצלחת, מבין משפחה או מתורם זר, הינם בני 75 ו-74, בהתאמה.

עד לפני מספר לא רב של שנים, רוב ההשתלות היו השתלות עצמיות והשתלות מאחים או אחיות הזחים לחולה במערכת סיווג ותיאום הרקמות (השתלות אלוגנאיות). בדרך-כלל, לא ביצעו השתלות אלוגנאיות מעל גיל 55. בשנים האחרונות, הודות לפיתוחים חשובים בתחום ובעיקר הודות לטיפול מכין קטן מינון המבוסס על תרופות חרישות וספציפיות, נגזרות חדשות של תרופות קיימות, מניפולציות מתוחכמות של מערכת החיסון ומינונים נמוכים של כימותרפיות חרישות, ניתן לבצע השתלות גם מתורמים זרים מתאימים (השתלות מתורם זר) ומתורמים בני משפחה בהתאמה חלקית (השתלה בהתאמה חלקית של מערכת סיווג ותיאום רקמות - השתלות הפלו-Haploidentical).

בנוסף, מקור השתל, שהיה בעבר בעיקר מח-עצם שנשאב בחדר ניתוח בהדרמה, הוא כיום במקרים רבים תאי אב מדם פריפרי הנלקח כמו כל תרומת דם רוטינית בבנק הדם או לחילופין דם חבל הטבור, הנאסף בלידה. מאידך, למח-עצם יש עדיין יתרון מסוים וזאת בשל תאי התשתית (סטרומה) של מח-עצם, ששימורם נמוכה במקורות האחרים.

פיתוחים אלו ואחרים, הקטינו באופן דרסטי את התמותה והתחלואה בהשתלה, דבר המאפשר השתלות עד גיל שמעל ל-70 שנה. כמו כן, ההצלחות בהשתלות מתורמים זרים אינן נופלות מאלו המבוצעות מבני משפחה מתאימים.

בחולים המופנים להשתלה כאשר הם לא בהפוגה (מחלתם לא דוכאה באופן מלא ע"י הטיפולים הכימותרפיים הרגילים) ניתן להוסיף כיום, לפני או אחרי ההשתלה, טיפולים אימונולוגיים מתוחכמים כדי לשפר ולמקד את ההתקפה החיסונית של התאים האימונולוגיים של השתל כנגד הגידול. נוגדנים מונוקלונליים ייחודיים כנגד לימפומה וליקמיה ותרופות חרישות כנגד מילומה, כמו גם ציטוקינים וחיסון אנטי גידולי מהווים, על כן, כיום, חלק אינטגרלי של ההשתלה, שהיא למעשה חוד החנית של הטיפול התאי המודרני.

מתן לימפוציטים מסוג תאי T - הפועלים ספציפית כנגד הליקמיה או תאים קוטלים טבעיים (NK), הינם טיפולים חרישים המחזקים עוד יותר את התגובה האימונולוגית האלוגנאית של השתל כנגד הגידול.

לפיתוחים אימונולוגיים אלו חשיבות מיוחדת בהשתלות הפלו (Haplo), המבוססות על מתן מספר גבוה של תאי אב המטופריטיים והשראת סבילות חיסונית, דבר המאפשר קליטה ברוב החולים ומונע את מחלת השתל נגד מאכסן.

השתלות מדם חבל טבור, הנאסף ומוקפא בבנקי הדם הטבורי, מאפשרות השתלה עם שכיחות נמוכה של מחלת שתל נגד מאכסן - מחלה, המהווה עדיין (לפחות בצורתה החמורה) סיכון קשה של ההשתלה.

תאי אב המטופריטיים - השתל

תאי האב (הגזע) הם תאי המקור הן למערכת הדם (המערכת ההמטופויטית) 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 ההמטופויטיות השונות: השורה האדומה (האריטרואידית), השורה הלבנה (המילוארית) והשורה המגקרוציטרית. תא האב נראה מבחינה מורפולוגית כלימפוציט (תא עגול עם גרעין התופס את רוב התא) והוא מהווה עד אחוז אחד מתאי מח-העצם. תא האב הוא גם המקור לתאי מערכת החיסון, הכוללים את תאי ה-B האחראים על ייצור הנוגדנים, 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 הפלו). בעזרת גורמי גידול המטופריטיים כדוגמת G-CSF (גורם הגידול ההמטופויטי של התאים הלבנים - גרנולוציטים), GM-CSF (גורם מקביל המשפיע גם על המונוציטים), אריטרופואטין (גורם הגידול של השורה האריטרואידית) ו-SCF (גורם גידול ראשוני הפועל על תא האב בשילוב עם גורמי גידול נוספים), ניתן לנייד תאי אב ממח-העצם לדם הפריפרי. לתהליך הניוד קוראים מוביליזציה. הוא נגרם על ידי חיתוך מולקולות תאחיזה מטיפוס VLA-4 וסלקטינים בעזרת אנזימים פרוטאוליטיים כדוגמת אלסטאז ומטריקס מטאלופרוטאינזות (MMPs). לכימוקנים כדוגמת SDF-1 והליגנד שלו CXCL12 ו-CXCL8 (IL-8) תפקיד חשוב במהלך המוביליזציה של תאי האב ממח-העצם לדם הפריפרי. בשנות השבעים המאוחרות, נמצא שמתן כימותרפיה מעלה את מספר תאי האב בצירקולציה, ממצא שהביא לכך שרוב ההשתלות העצמיות המבוצעות כיום, מבוצעות עם תאי אב מדם פריפרי (עייין ערך השתלה עצמית). היכולת לנייד תאי אב לדם פריפרי בעזרת G-CSF מספר פעמים חוזרות, הביא

ליכולת להגיע למספר רב ביותר של תאי אב בשתל, עובדה המאפשרת כיום ביצוע השתלות Haploidentical. מקור נוסף לתאי אב הוא דם חבל הטבור (עייך ערך בנק דם חבל הטבור). את תאי האב מהצירקולציה 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°C /דקה). ניתן לשמר שתלים ותאי אב בצורה זו לפחות למשך 12-15 שנה. בשתלים שהוקפאו למשך זמן ארוך כדאי לבדוק חיות ומספר מושבות המטופריות (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 צטרפוגנציות, קולונות ועוד.

השתלות תאי אב מח-עצם או דם פריפרי

השתלת מח-עצם פותחה כאמצעי טיפולי תומך, כדי לאפשר מתן מנות גבוהות של קרינה ואימונוסופרסיה. דיכוי מח-עצם הינו תופעת הלוואי המגבילה של תרופות כימותרפיות רבות ושל קרינה. בממאיריות רבות נמצא יחס ישיר בין מינון הכמותרפיה והקרינה והרג תאי גידול ועלייה במנה עשויה להביא להגדלה ניכרת בהרג הגידול. על ידי החזרה של מח-עצם, ניתן להביא להתאוששות של ייצור הדם לאחר טיפול בכימותרפיה במינון גבוה ולאפשר עלייה עד פי 3-5 במינון מעבר לזה הנסבל, ללא תמיכה במח-עצם. עם זאת, הסתבר שמתן כימותרפיה בלבד במינון גבוה אינו מוביל, במקרים רבים, להשמדה מוחלטת של הגידול ואילו האפקט המאפשר ריפוי קשור בפעילות המערכת החיסונית של התורם נגד הממאירות. ישנן עדויות קליניות ומעבדתיות רבות לקיומו של GVL. GVL הודגם במספר מודלים ניסיוניים בחיות ניסוי. קיימת שכיחות מוגברת של הישנות המחלה הממארת לאחר השתלה מתאום זהה, שכן זהות המערכת החיסונית בתורם ובמקבל אינה מאפשרת GVL יעיל. תופעה דומה תוארה בעקבות השתלות מח-עצם שבהן הוסרו תאי T מהשתל. הסרת תאי T הינה שיטה יעילה למניעת GVHD לאחר ההשתלה, אולם מביאה לאובדן אפקט GVL הרצוי. שיטה זו לא הביאה לשיפור ההישרדות לאחר ההשתלה, עקב עלייה בשיעורי הישנות המחלה. תופעה זו בולטת בעיקר בחולי ליקמיה מיאלואידית כרונית (CML), שבהם שיעור ההישרדות לאחר השתלה מתאום זהה או הסרת תאי T הינו 50-60 אחוז לעומת 10-20 אחוז בהשתלה מאח עם סיווג

רקמות זהה. תופעה דומה אך פחות בולטת תוארה גם בממאיריות אחרות.

חולים המפתחים GVHD חריפה או כרונית לאחר ההשתלה, הינם בסיכון מופחת להישנות, דבר המלמד על הקשר ההדוק בין GVHD לבין GVL.

לחולים שקיבלו שתל מתאום זהה או שהוסרו ממנו תאי T יש סיכון גבוה יותר להישנות מאשר לחולים שקיבלו שתל עם תאי-T ושלא פיתחו GVHD, דבר המלמד כי GVL ו-GVHD הן תופעות קשורות אך ייתכן שהן ניתנות להפרדה.

הדגם של היעלמות ממאירות שאריתית לאחר ההשתלה, מלמד גם הוא על קיום תהליך הדרגתי מתמשך. תבחין ה-PCR לזיהוי מחלה שאריתית בלימפומות מדרגת ממאירות נמוכה, במיאלומה וב-CLL, עלול להישאר חיובי במשך חודשים רבים לאחר ההשתלה, עד להיעלמותו ההדרגתית.

מידע נוסף התקבל מטיפול בחולים עם הישנות לאחר השתלת מח-עצם אלוגנית. לעיתים, הפסקת הטיפול מדכא-החיסון הניתן לאחר ההשתלה למניעת GVHD מספקת כשלעצמה כדי לעודד GVL ולאפשר השגת הפוגה נוספת במחלה. העדות הישירה ביותר לקיומו של GVL הודגמה בהשריית הפוגה חוזרת בחולים עם הישנות לאחר השתלה בעזרת עירוי לימפוציטים מהתורם DLI (Donor Lymphocyte Infusion). GVL בולט במיוחד ב-CML, אך הודגם גם ב-AML, מיאלודיספלזיה, CLL ולימפומות מדרגת ממאירות נמוכה, מיאלומה, ואף במספר גידולים סולידיים כגון Renal cell carcinoma וגידולים אחרים.

אתרי הפעולה של GVL ו-GVHD אינם ברורים חד-משמעית. אנטיגנים המבוטאים על רקמות רבות כגון Major and minor histocompatibility antigens עשויים להיות אתרי מטרה לשני האפקטים ולכן החפיפה ביניהם. ייתכנו אנטיגנים המוגבלים למערכת ההמטופואטית בלבד. פעילות המכוונת לאתרים אלה מסבירה GVL בהיעדר GVHD ואת התופעה הידועה של אפלזיה של מח-העצם לאחר DLI. כמו-כן, ייתכנו אנטיגנים ספציפיים לממאירות, שעשויים לשמש אתרים לאימונותרפיה נגד הגידול. פיתוח היכולת להפריד GVL מ-GVHD הינה מטרה של מחקר נרחב ושלב חיוני בפיתוח העתיד של השתלת מח-עצם.

השתלת מח-עצם: הכנה לא-אבלטיבית

השימוש בהשתלת מח-עצם עם הכנה סטנדרטית

מוגבל לחולים צעירים במצב גופני כללי טוב, בגלל הסיכון המוגבר לרעילות, העולה עם הגיל, במיוחד בחולים עם פגיעה באחת ממערכות הגוף. חולים שעברו טיפול כימותרפי נרחב קודם להשתלה מתקשים אף הם לעמוד בהכנה על-ידי כימו-רדיותרפיה במינון גבוה. גם הסיכון ל-GVHD עולה עם הגיל, כמו גם היכולת לעמוד בתוצאותיו. בשנים האחרונות חל שיפור ניכר בטיפול התמיכתי הניתן לחולים לאחר ההשתלה כמו גם ביכולת למנוע זיהומים, כללל זיהומים כגון CMV, שהיו אחראים בעבר לתמותה של מושתלים רבים, ולטפל בהם. כמו כן, חלה התקדמות רבה בשיטות למניעת GVHD וטיפול בה ופיתוחו תכשירים פחות רעילים. התקדמות זו הביאה להעלאת הגיל המרבי להשתלה במרכזים רבים אולם רק מרכזים מעטים רואים בחולים בגיל גבוה מ-55-60 מועדים כשירים להשתלה אלוגנית.

ליקמיה וממאיריות המטולוגיות רבות שכיחות יותר באנשים מבוגרים. כמו כן, הפרוגנוזה של מבוגרים גרועה יותר. למשל, בחולי ליקמיה מיאלואידית חדה (למ"ח) מבוגרים שכיח יותר למצוא הפרעות כרומוזומיות החוזות תגובה גרועה לטיפול, או שהלמ"ח התפתחה בעקבות מחלה המטולוגית קודמת, דבר המלמד גם הוא על פרוגנוזה גרועה. דווקא חולים אלה, שתיאורטית היו יכולים להיות מועדים טובים לטיפול אגרסיבי על ידי השתלת מח-עצם, אינם יכולים לעמוד בטיפול ויש צורך למצוא שיטות טיפול חדשניות עבורם.

התגלית ש-GVL הוא המרכיב העיקרי האחראי לאפקט הטיפולי של השתלת מח-עצם הביא לפיתוח שיטה טיפולית חדשנית. פותחו פרוטוקולים להכנה שהינם במינון נמוך יותר, יחסית לא רעיל, שניתן לתת גם לחולים מבוגרים או לחולים עם פגיעה מערכתית. הכנה זו אינה מיועדת להרג שלם של הגידול, אלא בעיקר להשריית דיכוי חיסוני מספיק אצל המקבל, אם לא ניתן שתל או אם הוא נדחה צפויה התאוששות עצמונית של מח-העצם של המקבל. שכיח לקבל לאחר ההשתלה מצב המכונה Mixed chimerism, שבו חלק מייצור הדם הוא ממקור של תאי התורם וחלק הינו מקור של תאי המקבל. צפוי, שבחלק מהחולים המטופלים בשיטה זו לא תתקבל השמדה מלאה של הגידול בתקופה המיידית שלאחר ההשתלה. לפיכך, החולים מקבלים טיפול מדכא חיסון מניעת GVHD לתקופה קצרה מהמקובל.

לאחר הטיפול, נזקקים חלק מהחולים לעירוי לימפוציטים מהתורם (DLI), להחשת האפקט של GVL. באופן מעניין, חולים שהיו במצב Mixed chimerism לאחר ההשתלה עשויים לעבור, בעקבות DLI, עם התפתחות

מקור השתל, שהיה בעבר בעיקר מח-עצם שנשאב בחדר ניתוח בהרדמה, הוא כיום במקרים רבים תאי אב מדם פריפרי הנלקח כמו כל תרומת דם רוטינית בבנק הדם או לחילופין דם חבל הטבור, הנאסף בלידה

יחסית נמוכה, שבעקבותיהם תתיכן התאוששות עצמית של מח-העצם אם השתל יידחה. כדוגמה: השילוב של פלודרביץ עם ציטאראבין ואידרוביצין (Flag/Ida) ששימש לטיפול בליקמיה מיאלואידית, או השילוב של פלודרביץ עם ציקלופוספמיד (FC) או עם ציטאראבין ופליטניס (PFA) ששימש במחלות לימפופרוליפרטיביות. פרוטוקולים אלה נמצא משרי דיכוי חיסוני מספיק גם לצורך הכנה להשתלת מח-עצם לא-אבלטיבית. ניסיונות קליניים הראו, שהרעילות בשימוש בהם הייתה יחסית נמוכה גם בקבוצת חולים קשישים עד גיל 75, עם תמותה הקשורה לטיפול נמוכה מ-20 אחוז. קיים גם פרוטוקול אינטנסיבי יותר, המשלב פלודרביץ עם מלפלן (FM). פרוטוקול זה לא נוסה ללא תמיכה על ידי שתל, וההתאוששות ללא שתל עשויה להיות ממושכת. מסיבה זו, פרוטוקולים מסוג זה ראו לכנות פרוטוקולים עם הכנה במינון מופחת ולא לא-אבלטיביים. גם פרוטוקול זה שימש בטיפול בחולים מבוגרים, עד גיל 70, אך היה רעיל יותר מהקודם. איסוף השתל מתורמים שהיו גם הם באופן טבעי בגיל מקביל היה בטוח וללא סיכונים. פרוטוקול נוסף הוא פרוטוקול המתבסס על פלודרביץ ו-ATG בתוספת ביסלפן במינון שהוא חצי מהמינון האבלטיבי. בדומה ל-FM, פרוטוקול זה לא נוסה ללא תמיכה שתל. הוא נוסה בהצלחה ונסבל היטב בקבוצה של חולים צעירים יותר, שחלקם היו יכולים להיות מועמדים גם להשתלה אבלטיבית. פרוטוקול נוסף משתמש במתן קרינה לכל הגוף במינון נמוך (200 ראד) ומתן טיפול מדכא חיסון אינטנסיבי על-ידי ציקלוספורין ו-Mycophenolate mofetil לפני ההשתלה ואחריה למניעת דחייתו של השתל ו-GVHD. פרוטוקול זה הינו בעל רעילות נמוכה במיוחד והוכנס לאחרונה לניסיונות קליניים. לבסוף, יש המבצעים את ההשתלה האלוגנאית בשני שלבים. השלב הראשון כולל מתן כימותרפיה במינון גבוה עם תמיכה בתאי אב עצמיים. בשלב השני ניתנת הכנה לא-אבלטיבית עם מינון כימותרפי קטן במיוחד, שלאחריה ניתן השתל האלוגני. השלב הראשון מאפשר מתן כימותרפיה במינון גבוה להשגת הורדה בנפח המחלה, אולם שלב זה מנותק מהשתל האלוגני ולכן בטוח יותר. השלב השני מסתמך על האפקט מדכא החיסון של ההשתלה העצמית הראשונה בעידוד קליטת השתל והשריה של GVL.

GVHD או בלעדית, למצב שבו כל ייצור הדם הוא על-ידי תאי התורם. זאת בשל הקשר הדוק בין GVL ואפקט אנטי-המטופיטי כפי שנידון לעיל. באופן תיאורטי, שיטה זו עשויה להוריד את הסיכון ל-GVHD. הפתוגנזה של GVHD, קשורה בחלקה לנזק הרקמתי בעקבות הכימותרפיה הניתנת כהכנה להשתלה. נזק זה מביא לשחרור ציטוקינים, להגברת הביטוי של מולקולות HLA על פני התאים, דליפה של LPS ממערכת העיכול ויצירת מצב המעורר דלקת בנוכחות תאי-T. מצב זה מעודד התפתחות GVHD. מניעת הנזק הרקמתי הראשוני עשויה להגביל את התפתחות GVHD או את חומרתה. המצב של Mixed chimerism מהווה הגנה מסוימת מפני GVHD, שכן, מלמד על סבילות אימונית הדדית של תאי התורם והמקבל. הרושם מניסיונות קליניים בשיטה טיפולית זו הוא כי שכיחות GVHD נמוכה מהצפוי בגיל המתקדם של החולים שטופלו. עם זאת, GVHD ממשיכה להיות בעיה משמעותית גם לאחר השתלות במינון הכנה נמוך במיוחד לאחר ניסיונות למניפולציה אימונית, כגון הפסקה מוקדמת של טיפול מדכא חיסון מניעתי, או DLI שהם חלק חשוב מהמסכת הטיפולית. בדומה למצב לאחר השתלה עם הכנה אבלטיבית, חולים המפתחים GVHD הינם בסיכון מופחת להישנות המחלה. היכולת לקבל GVL ללא GVHD או לתת אימונתרפיה ספציפית לגידול מהווה שלב הכרחי בפיתוח שיטה טיפולית בטוחה יותר. יתרון תיאורטי נוסף הינו שבהכנה לא-אבלטיבית אין הכחדה של כל המערכת החיסונית של המקבל וייתכן שנותרים לימפוציטים העשויים לתת הגנה, חלקית לפחות, מפני זיהומים כגון CMV, דווח, עם זאת, על שכיחות-יתר של זיהומים פטרייתיים, וזיהומים אופטיוניסטיים ממשיכים להיות מכשול להצלחת טיפול זה בחולים רבים.

השתלת תאי אב לאחר טיפול מכין קטן מינון

רוב הפרוטוקולים להכנה להשתלה לא אבלטיבית משתמשים בפלודרביץ כמרכיב עיקרי. פלודרביץ משתייך לקבוצת האנלוגים של פורנים. יש לו אפקט מדכא חיסון חזק, נוסף לאפקט הכימותרפי נגד מספר גידולים המטולוגיים. ייתכן סינרגיזם עם תרופות כימותרפיות מקבוצת גורמי אלקליזיה. תרופות אלו משוות נזק ל-DNA ואילו פלודרביץ הודגם כמעכב מנגנוני התיקון של נזק זה. קיימים כיום מספר פרוטוקולים המשלבים פלודרביץ עם מרכיבים נוספים. קבוצה זו השתמשה בפרוטוקולים טיפוליים שנוסו קודם לכן בחולים עם מחלות דומות ללא החזר שתל. אלה פרוטוקולים לא-אבלטיביים, עם רעילות

השתלה לא אבלטיבית במחלות המטבוליות שונות

ליקמיה מיאלואידית

במאמר מוביל טופלו 116 חולים שנחשבו בלתי כשירים לעמוד בהשתלה אבלטיבית סטנדרטית עקב גילם (מעל 55 בהשתלה מאח זה או מעל 50 בהשתלה מאח זה או מעל 50 בהשתלה מתורם זר), או עקב פגיעה מערכתית כלשהי שמנעה טיפול זה. הגיל הממוצע היה 57 (24-75) כאשר 44 חולים (38 אחוז) בגיל 60 ומעלה, ו-8 חולים בגיל 70 ומעלה (7 אחוז). קבוצת החולים כללה חולים מחלה בסיכון גבוה. חולי AML היו בשלב מחלה מעבר לרמיסה ראשונה או עם ציטוגנטיקה גרועה. חולי CML היו עמידים לאינטרפרון או מעבר לשלב הכרוני. ההישירות הממוצעת ל-3 שנים של קבוצת החולים כולה היתה 30 אחוז. התוצאות היו דומות בחולי AML ו-CML. הברל ניכר הודגם בין חולים עם מחלה רגילה לכימותרפיה ונפח מחלה נמוך לחולים עם מחלה עמידה ו/או נפח מחלה גבוה. ההישירות הממוצעת היתה 69 אחוז ו-17 אחוז, בהתאמה.

השוואה בין חולים שקיבלו הכנה לא-אבלטיבית קלאסית (Flag/Ida) לאלה שקיבלו הכנה אינטנסיבית יותר אך במינון מופחת (FM) הראתה שלא היה הבדל בקרב החולים עם מחלה רגילה לכימותרפיה, אולם היה הבדל ניכר בחולים עם מחלה עמידה או פעילה. בקבוצה השנייה הישרדותם של חולים שקיבלו הכנה כ-FM היתה 26 אחוז, אולם אף חולה שקיבל Flag/Ida לא שרד 3 שנים. לפיכך, שיטה זו יעילה במיוחד לחולים שהגיבו לטיפול קודם, אולם הינם בסיכון גבוה להישנות. יעילות השיטה מוגבלת יותר במצב של מחלה פעילה. חולים עם מחלה עמידה נזקקים להכנה יותר אינטנסיבית כדי לאפשר הפוגה זמנית במחלה עד להתפתחות אפקט GVL שיל.

נצפו גם תוצאות טובות בטיפול בצירוף של פלודרבין, ATG וביוסלפן. קבוצת החולים כללה 70 חולים צעירים יותר מהקבוצה הקודמת (גיל חצויני 38), עם מחלות שונות. 42 מתוכם עם ליקמיה מיאלואידית. ההישירות ל-3 שנים של כל קבוצת החולים היתה 68 אחוז וההישירות ללא מחלה 48 אחוז. שתי הקבוצות דיווחו גם על הצלחה בקליטת שתל מתורמים זרים.

CLL ולימפומות אינדולנטיות

מחלות אלו הינן מחלות אטרקטיביות במיוחד לטיפול בשיטה זו. במחלות אלו הודגם אפקט GVL בולט וכן התקדמותן איטית ומאפשרת זמן רב להתפתחות GVL אפקטיבי לאחר

ההשתלה. בקבוצת החולים הראשונה של 15 חולים שטופלו בשיטה זו הרוב סבלו ממחלה עמידה או מתקדמת. 11 קלטו את השתל ו-8 השיגו רמיסה מלאה, כאשר השגת שיא התגובה ארכה עד שנה לאחר ההשתלה. תוצאות ראשוניות דרמטיות דווחו לאחרונה בקבוצה שנייה של 10 חולים, רובם עם מחלה רגילה. כל החולים השיגו רמיסה מלאה, אף אחד לא נפטר או פיתח הישנות במשך מעקב ממוצע של כשנה. השתלה לא-אבלטיבית מהווה אופציה טיפולית טובה, עם פוטנציאל לריפוי, בחולים עם מחלה חוזרת מגיבה לכימותרפיה. במאמר נוסף נצפו תוצאות מעודדות גם בחולים עם לימפומה אגרסיבית ומחלת הודג'קין, רובם עם מחלה פעילה ועמידה. בקרב 23 חולים ההישירות ל-3 שנים היתה 40 אחוז.

מיאלומה

השתלה מח-עצם אלוגנאית בחולי מיאלומה כרוכה בתחלואה ובתמותה גבוהות במיוחד. חולים רבים נחשבים מועמדים להשתלה אלוגנית רק לאחר כשל של השתלה עצמית קודמת וטיפול קודם נרחב. אפקט של שתל נגד מיאלומה תואר והודגם גם לאחר DLI. במאמר מוביל ראשוני דווח על תוצאות השתלה אלוגנית מאח תורם או מתורם זר כ-18 חולי מיאלומה בעזרת השילוב של פלודרבין ומלפלן. 15 הגיבו ו-8 השיגו תגובה מלאה. ההישירות בקבוצה זו של חולים עם סיכון גבוה במיוחד היתה 33 אחוז בשנה הראשונה. במרכז הרפואי שיבא הושתלו בסוג השתלה זה כ-40 חולי מיאלומה במצב מתקדם עם 25-30 אחוז קיום ללא מחלה במשך מעקב של שלוש שנים ויותר. יש לשקול שיטה טיפולית זו בחולים עם הישנות לאחר השתלה עצמית, בטיפול ראשוני במחלה עמידה או במסגרת שיטת ההשתלה הכפולה, מקודם עצמית וכ-3 חדשים לאחר מכן השתלה אלוגנאית.

גידולים סולידיים

הצלחות בטיפול בשיטה זו תוארו בסרטן כליה גוררת.

בחירת פרוטוקול טיפולי להשתלה לא-אבלטיבית

ההחלטה לטפל בחולה בהשתלה אלוגנית במינון לא-אבלטיבי ובחירת סוג ההענה (מינון לא-אבלטיבי קלאסי או כימותרפיה אינטנסיבית במינון מופחת) תלויה במספר גורמים.

● גיל החולה וקיום פגיעה באחת ממערכות הגוף: חולים מבוגרים או עם פגיעה מערכתית אינם מועמדים להשתלה מח-עצם עם הכנה

אבלטיבית. חולים אלה, עם מחלות שהפרוגנוזה שלהם גרועה, עשויים ליהנות מטיפול לא-אבלטיבי. תוצאות טובות תוארו בקבוצת קשישים בני 60 ויותר, עם מחלות שההישירות הצפויה בהן היתה של חודשים ספורים בלבד. אנו תקווה שגם בחולים צעירים, שיטה זו תביא להורדת התמותה הקשורה בטיפול ותשפר את ההישירות. מחקרי השוואה בין שיטה זו לשיטה הסטנדרטית נערכים זה עתה.

● תגובה לטיפול קודם: כפי שהודגם לעיל, חולים עם מחלה רגילה לכימותרפיה ונפח מחלה קטן הינם מועמדים טובים להשתלה לא-אבלטיבית. בחולים אלה נפח המחלה הקטן מאפשר זמן מספיק להתפתחות GVL יעיל וכן ייתכן שיש התאמה בין תגובה טובה לכימותרפיה לתגובה לאימונותרפיה. חולים עם מחלה פעילה, עמידה לכימותרפיה, או בנפח מחלה גבוה אינם מועמדים טובים. בקבוצה זו המחלה מתקדמת כרגיל מוקדם לאחר ההשתלה, לפני בקרה של המחלה על-ידי GVL יעיל. בחולים אלה יש לשקול מתן הכנה יותר אינטנסיבית או, אם אפשר, הכנה אבלטיבית סטנדרטית.

● אגרסיביות המחלה היסודית ורגישותה ל-GVL: מחלות אינדולנטיות כגון CLL, CML, מיאלומה ולימפומות אינדולנטיות הינן מחלות אטרקטיביות לשיטה טיפולית זו בשל איטיותן ותגובתן היחסית טובה לאימונותרפיה.

● סוג התורם ומצבו החיסוני של המקבל: לצורך השתלה מתורם זר יש לבצע הכנה יותר אינטנסיבית. הפרוטוקולים של הכנה אינטנסיבית במינון מופחת, כדוגמת אלה שעושים שימוש במלפלן או ביוסופלן, מאפשרים קליטת שתל מתורם זר. בחולי CLL שקיבלו טיפול קודם בפלודרבין או חולי הודג'קין שיש בהם דיכוי חיסוני תיתכן קליטת שתל גם בהכנה מינימלית.

השתלות מדם חבל טבור

דם חבל טבור הינו מקור עשיר לתאי אב המהווים מקור לתאי מח-עצם מהם נוצרים תאי הדם: התאים הלבנים, האדומים, הטסיות ותאי מערכת החיסון, הנמצאים בקו הראשון של הלחממה של הנרף כנגד זיהומים ושינויים ממאירים. תאי האב בדם חבל הטבור צעירים יותר מהתאים המקבילים להם במח-עצם או בדם ההיקפי ולכן הם תאים אידיאליים להשתלה ולתרפיה גנטית. חולים בהם ביצעו השתלות בהן נעשה שימוש בתאי דם חבל טבור במקום בתאים מח-עצם פיתחו פחות סיבוכים אימונולוגיים הכוללים את מחלת השתל נגד מאכסן, המהווה נקודת התורפה העיקרית של השתלת מח-עצם מתורם זר שאינו בן משפחה. יתרון ניכר זה בהשתלות מדם חבל הטבור הביא

לאחרונה לפריצת דרך ולתופה רבה בפיתוח הנשא ולהרחבה ניכרת במעגל התורמים. לדם חבל הטבור יתרונות רבים נוספים: איסופו קל ללא כל סיכון לילוד, הוא אינו מזוהם ואין בו שירי ממאידות. יתרה מכך, ניתן לבצע את ההשתלה ללא עיסבים שעלולים לעלות בחייו של החולה וניתן לבצע השתלה בחולים רבים אשר לא אותר עבורם בזמן שתל מתאים ממקור מז-עצם או דם היקפי. זאת, מאחר ובהשתלות מדם חבל טבור אין צורך להקפיד על התאמה מלאה בין השתל לחולה דבר שמבטיח מציאת שתל לכל חולה במחלה גנטית או ממאידה הוקה להשתלה.

ההשתלה הראשונה מדם חבל טבור בוצעה ב-1998, תוך שימוש בדם טבורי מכן משפחה, בילדה עם מחלה תורשתית של הדם - אנמיה ע"ש פנקוני. שנתיים מאוחר יותר, בוצעה השתלה מדם טבורי תוך שימוש בדם טבורי **מתורם זר** מבנק דם טבורי בילד שסבל מליקמיה מיאלואידית. שני הילדים חזרו לפעילות מלאה.

למען ביצוע השתלות אלו, הוקם לאחרונה במרכז הרפואי ע"ש שיבא בתל השומר, כמו גם בשאר ארצות העולם, מערך של בנקים להקפאת רקמות למטרת טיפול תאי מתקדם הכולל בנק דם חבל טבור, בנק עצמות, בנק מסתמים ובנק עור. הבנק הטבורי מציע את שירותיו לכל רחבי המדינה הן למשפחות בהן ילדים עם מחלה גנטית או ממאידה ואשר יתכן ויזדקקו בעתיד להשתלה והן כבנק לתורמים זרים. בבנק נאספות ומוקפאות מדי יום דגימות דם חבל טבור על פי סטנדרטים ופרוטוקולים בינלאומיים קפדניים של בקרת איכות (NMDP-1-AABB). הבנק נמצא בקשרי דיווח יומיומיים עם בנקים ברחבי אירופה וארה"ב דרך רשת בנקי חבל הטבור NetCord/FAHCT בה הוא חבר. במרכז הרפואי שיבא ביצעו 30 השתלות מדם חבל הטבור, 9 מהן השתלות כפולות של דם חבל טבור במבוגרים עם מחלה ממארת, בתוצאות טובות. 7 מהמבוגרים שקיבלו 2 יחידות של דם חבל הטבור כל אחד, נותרו בחיים ללא עדות למחלה במעקב של עד שנה וחצי לאחר מכן. בנוסף, דם חבל הטבור אקטיבי גם מבחינת נוספות והן:

- היכולת לגדל מתאי אב של מערכת הדם תאים של רקמות אחרות כדוגמת אנדותל (תאים המצפים את כלי הדם), סחוס, עצם, שריר, תאי מערכת העצבים ואף תאים הקשורים למערכת הקרדיואלית שישמשו בעתיד למחלות דגנרטיביות וריפוי רקמות.

- היכולת להרבות את תאי דם חבל הטבור במעבדה, פיתוח שאנו מקווים כי יביא ליכולת להגיע לכמויות גדולות ביותר של תאי אב שיאפשרו השתלה אופטימלית, עם קליטה מהירה וללא סיכונים. באם שיטת הרביית תאי האב הטבוריים שפותחה בתרבות רקמה, ובכ"ח ולאחרונה גם בחולים,

תוכיח את עצמה, הרבר עשוי להפוך את דם חבל הטבור למקור העיקרי להשתלות ואולי גם לטיפול תאי באיברים אחרים בעתיד.

השתלת תאי אב המטופיטיים במחלות אוטואימוניות (חיסון עצמי)

מניפולציות של מערכת החיסון מהוות את הבסיס לטיפולים החדשים במחלות אוטואימוניות. דיכוי יצור הוגדנים העצמאיים על ידי תרופות ציטוטוקסיות כדוגמת ציקלופוספמיד ונוגדנים מונוקלונליים ואחרים נגד תאי מערכת החיסון מסוג B ו-T, מהווים הן את הטיפול המכין להשתלה והן את הטיפול המתקדם במחלות אוטואימוניות. עד היום ברצו כמה מאות השתלות במחלות אוטואימוניות. כ-80 אחוז מהחולים הגיבו וסרעו השינוי הפונה מלאה. יש להבהיר, שטיפול מוקדם יותר בקבוצת חולים ללא פגיעה רב מערכתית יביא לשיפור התוצאות והורדה בשיעור הרעילות. לדוגמה, ברצו עד היום כ-50 השתלות בזאת אדמונית. מחלת הלופוס היא מחלה אוטואימונית טיפוסית עם שכיחות של 15 עד 50 ל-100,000. הקיום החייוני של 10 שנים הוא כ-80 אחוז. הטיפול המקובל הוא על ידי סטרואידים ותרופות המדכאות את מערכת החיסון, כגון ציקלופוספמיד ואימורן. המחלה נבעת מיצור פתולוגי של תאי מערכת החיסון מסוג T שבשילוב עם תאי B ונוגדנים עצמאיים תוקפים רקמות ואיברים עצמאיים של הגוף. לכן, הטיפול הוא דיכוי מערכת החיסון. דיכוי תרופתי כפי שמקובל היום הוא דיכוי כללי, לא ממוקד, שמלווה לכן בתופעות לוואי ושכיחות גבוהה של סיכונים. השתלת תאי אב לאחר טיפול מכין מדכא חיסון, מטרתה להביא לחזרה על ההתפתחות העוברית של מערכת החיסון ולהשגת סבילות חיסונית נגד רקמות עצמאיות, כך שמערכת החיסון תתקוף שוב רק חלבון זר ולא חלבון עצמי. בחיות מעבדה, בחולים עם מחלות ממאידות מסוג לימפטי או עם מחלה אוטואימונית שלוחה מחלה ממאידה, נמצא לאחרונה שהשתלת תאי אב יכולה להביא לריפוי המחלה האוטואימונית. תאי מערכת החיסון שמתפתחים מתאי האב הצעירים המוערים בהשתלה, מפתחים סבילות חיסונית לחלבון העצמי, בעוד שתאי ה-T והנוגדנים העצמאיים הפתולוגיים שגרמו למחלה מושמדים במהלך הטיפול המכין להשתלה. זהו הבסיס התאורטי והמדעי להשתלות המבוצעות במחלות אוטואימוניות בכלל ובמחלת הלופוס בפרט.

אימונותרפיה בעזרת ציטוקינים לאחר השתלת תאי אב

השתלת תאי אב המאטופיטיים מהווה טיפול מקובל המציע ריפוי והארכת חיים בחולים עם ממאירויות המטואנקלוגיות, אשר מיצו את

הטיפול הקונבנציונאלי הסליל בר"כ כימותרפיה והקרנה וכיום גם נוגדנים מונוקלונליים, או חולים שהם בסכנה גבוהה להישנות מחלתם.

בהשתלה מערים לחולה תאי אב המאטופיטיים המהווים גם תאי אב למערכת חיסון חדשה. מערכת חיסון זו מסוגלת להכיר בשורדים המזעריים של הגידול, הנשארים לאחר ההשתלה (MRD) כתאים זרים ולדחות אותם. לכן, האפקט האנטי גידולי בהשתלה הוא סינרגיטי ומורכב הן מהאפקט של הכימותרפיה הניתנת בשלב המכין להשתלה והן מההתקפה של מערכת החיסון החדשה כנגד תאי הגידול.

לאחרונה, פותחו אסטרטגיות טיפוליות בכדי להגביר את תגובת מערכת החיסון נגד הגידול, כפי שתואר לעיל. גישה נוספת מבקשת ליצור מצב של תגובת השתל נגד הגידול במסגרת ההשתלה העצמית וזאת ע"י שפעול מערכת החיסון של החולה המדוכאת לאחר ההשתלה, בעזרת ציטוקינים ו/או מתוך עירויים של תאים אמנוקומפסנטים של מערכת החיסון לאחר ההשתלה. הציטוקינים המובילים לשימוש זה הם ציטוקינים הידועים כמשפיעים את המערכת החיסון ובעיקר מאקטיבים תאים ציטוקסיים מטיפוס T או תאים קוטלים טבעיים כגון אינטרלוקין-2 ואינטרפרון- α . ציטוקינים או גורמי גידול אחרים בשימוש הם ציטוקינים שמגבירים ביטוי של אנטיגנים, סיווג ותיאום רקמות או מולקולות תאחזה על פני תאי גידול (דבר, ההופך אותם ליותר זמינים להתקפה של מערכת החיסון) כדוגמת אינטרפרון- γ . הציטוקינים הפועלים באופן ישיר כנגד תאי גידול כדוגמת TNF- α ו/או ציטוקינים וגורמי גידול החשובים ביצור ובבילוגיה של תאים דנדרטיים ובהצגת האנטיגן הגידולי לתאים הציטוטוקסיים כגון אינטרלוקין-4, TNF- α , GM-CSF וכדומה.

לסיכום: כמובן שאנו רק בתחילת הדרך. עדיין עומדות בפנינו בעיות רבות כדוגמת התאוששות איטית של מערכת החיסון לאחר השתלת Haplo או מספר יחסי נמוך של תאים וקליטה מעט איטית בהשתלה מדם חבל טבור. אך, המחקר הענף בתחום ודאי יעזור בפתרון בעיות אלו. עם זאת, כבר כיום, השתלת תאי אב מודרנית היא תהליך טיפולי המציע כיום ריפוי לשורה ארוכה של חולים עם ליקמיה, לימפומה וממאירויות המטולוגיות אחרות ועל כן היא פותחת פתח של תקווה ועידוד לחולים ומשפחות רבים.

ד"ר אביחי שמעוני ופרופ' ארנון נגלר,
המערך ההמטולוגי, השתלת מז-עצם ובנק
דם חבל טבור, המרכז הרפואי ע"ש שיבא,
תל השומר

רפואת עירויי דם

עקרונות וחידושים נבחרים

ד"ר אברהם קלפפיש,
ד"ר נעמי רחמי-לוין

כבר בעת העתיקה סקרו הדם את האנשות ויחסו לו תכונות מאגיות שונות לאורך ההיסטוריה. הניסיון הראשון למזן דם למטרת ריפוי תואר ב-1492, כשבצעת רופאי רומא ניתן בשתייה דם שהוקו משלושה נערים בני 10, לאפיפיור אינצנט השמיני. האפיפיור הנערס נפטור. ב-1818, ביצע מילד בריטי עירוי של דם מבעל לאשתו בניסיון מוצלח להצילה מדמם בלידה. לפני 140 שנים נולד סויה קארל לנרשטייט, רופא יהודי, אשר תיאר ב-1901 את קבוצות הדם ABO ונאחזר יותר, את מערכת Rh. גילויי הנדור את היסוד המדעי האמיתי לרפואת עירויי הדם של היום. כיום, רפואת עירויי דם (Transfusion Medicine) הינה תחום חשוב ברפואה ובהמטולוגיה, המשלב טכנולוגיות חדשניות עם טיפול תאי ומולקולארי. כתבה זו סוקרת את רפואת העירויים בת זמננו, על עקרונותיה החידושים שהתרחשו בה.

הגדרה

בנק דם בבית חולים הוא יחידה קלינית-מעבדתית, אשר תפקידה הם שימור מרכיבי דם לצורך עירוי למטופלים הזקוקים לכך ויערין לקבלת החלטות בתחום רפואת עירויי דם.

התרמת דם

גיוס ומיון תורמי דם הינו תהליך של הליכה על גבול דק בין הצורך להגדיל את מאגר התורמים על מנת לספק את הביקוש הגובר למרכיבי דם לבין שמירה על בטיחות מכסימלית במזן דם. לדוגמא, ירידה משמעותית בהעברת הפטיטיס B הושגה על ידי איסור תשלום עבור תרומת דם זאת לפני גילוי הבריקה למחלה.

מזת הדם מופרדת למרכיבים: כדוריות אדומות וחסות (כ"ד), טרומבוציטים, פלסמה, ומשקע-קור (cryoprecipitate), המכיל את רוב הפקטור VIII, פברינוגן ו-VWF. מזת כ"ד נשמרת בטמפרטורה של 4°C במשך 35 עד 42 ימים בהתאם לסוג האנטיקואולנט. פלסמה ומשקע-קור נשמרים בהקפאה למשך שנה. טרומבוציטים נשמרים בטמפרטורת החדר בטלטול עד 5 ימים מזת התרומה.

סד ייזויא חוזה



עקרונות חתן דם

התאמת דם לעירוי נעשית באופן סטנדרטי ע"פ קבוצת ABO ו-Rh, למטע מטופלים שפיתחו נוגדנים (סרצאה מקבלת עירוי דם בעבר או הריץ) לקבוצת דם אחרת כגון Kell, Duffy, Kidd, Lutheran ועוד. נוגדנים מסוג אנטי-A ואנטי-B מתפתחים בדרך כלל תוך 6-3 חודשים מהלידה. הופעתם אינה תלויה בחשיפה לכ"א בלתי תואמת, כי האנטיגנים A ו-B נפוצים בחיידקי מעיים ובמרכיבי מזון שונים. נוגדנים אלה, בדומה מסוג IgM, נקשרים בחשיפה לכ"א נשאות אנטיגן לא תואם במערכת ABO (כפי שקורה בעירוי דם לא תואם) לאנטיגנים על פני כ"א, גורמים לשפעול מרכיבי המשלים (complement) ולהמוליזה תוך-כלית (Intravascular hemolysis) מהירה וקשה, הגורמת להתמוטטות המדיצינמית, DIC בלתי-נשלט ואי-ספיקת כליות, העלולים להסתיים במוות. תמונה קלינית זו נקראת תגובה המוליטית חריפה לעירוי (Acute hemolytic transfusion reaction) ומניעתה על ידי התאמת המנה המועדה לסוג דמו של המקבל במערכת ABO, היא תנאי בסיסי לעירוי דם בטוח.

קיימות קבוצות דם נוספות רבות, שהנוגדנים כנגד האנטיגנים שלהם אינם נוצרים בדרך כלל ללא חשיפה ביותר הנשאות אותם. הקבוצה החשובה ביותר מביניהן היא מערכת ה-Rh (Rhesus). האנטיגנים של קבוצה זו הם DCcEe. אנטיגן D הוא האנטיגן האימונוגני ביותר בקבוצה זו ועל פי נכחותו או היעדרו על פני הכ"א, ייקבע סוגה כ-Rh-positive או Rh-negative בהתאמה. כ-15 אחוז מהאוכלוסייה הלבנה נעדי D על כ"א שלהם, יפתחו נוגדנים מסוג אנטי-D בעת חשיפה לכ"א נשאות אנטיגן D. עקב העובדה שבהריון ובעיקר בלידה (או בפעולות פולשניות הקשורות בהריון, כגון דיקור מי שפיר, הפסקת הריון בשלב מאוחר יחסית) קיימת זליגה של דם עוברי למחזור הדם של האם, יפתחו נשים Rh-שליליות, הנשאות עובר Rh-חיובי, נוגדנים כנגד D. בהריון הבא עלולים נוגדנים אלה, המסוגלים לעובר את השליה, לגרום להמוליזה אצל העובר. תופעה זו, הנקראת מחלה המוליטית של הילוד HDN (Hemolytic Disease of the Newborn), מסכנת את העובר ובצורתה הקשה עלולה לגרום למותו בתמונה של Hydrops fetalis. תהליך זה ניתן למניעה ע"י מתן טגון כנגד D לנשים Rh-שליליות בשלבי הריון מוגדרים ובסמוך לפעולות פולשניות. נוגדנים אלה יגרמו להרס הכדוריות העובריות שזוג לדם האם בטרם תספיק האם לפתח תגובה חיסונית כנגד D וימנעו HDN.

מטופל המקבל עירוי דם חוזרים או אישה העוברת היריונות רבים, חשופים לאנטיגנים שונים סרצאה מההבדלים האנטיגניים בין מקבל העירוי (או האישה הרהר) לבין תורם הכדוריות (או העובר) ועלולים לפתח נוגדנים כנגד (נוגדנים כנגד אנטיגנים זרים - allo-antibodies). נוגדנים אלה מסוגלים לגרום להמוליזה בעת מתן כדוריות אדומות חיוניות

לאנטיגנים שכנגדם התפתחו הנוגדנים. על מנת למנוע תופעה זו, נערכת לפני כל עירוי דם בוסף לבדיקת סוג דם על פי ABO ו-Rh גם בדיקת סקר נוגדנים (Antibody screening). אם הסקר מגלה נוכחות נוגדן, מבצעים בדיקות המיועדות לזהות את האנטיגן שכנגדו נוצר הנוגדן (השכיחה בבדיקות אלה נקראת panel ומבססת על חשיפת נסיוב של המטופל הזקוק לעירוי עם מנזן כד"א בעלות הרכב אנטיגני ידוע). עזרה נוספת בתהליך זה (העלול לעיתים לזהות מורכב ביותר) באה מקביעת ההרכב האנטיגני (phenotype) של כד"א של המטופל (allobodies אינם נוצרים בטף כנגד האנטיגנים העצמיים). המנה המועדת לעירוי תימצא כמתיאמה סופית אם היא "שלילית בהצלחה", כלומר, חשיפת הכד"א של המנה עם הנסיוב של המטופל אינה גורמת להצמחה של הכד"א, דבר המוכיח את היעדר הנוגדנים, שלא זיהו בבדיקות שותאור.

המבנה המולקולארי של רוב קבוצות הדם ידוע. ניתן לקבוע את סוג הדם ברוב הקבוצות בשיטות מולקולאריזציה, שזן מדידות יותר בזיהוי תת-קבוצות של האנטיגנים ומשפרות זיהוי הסיבות ל-HDN ולתגובות המוליטיות ומניעתן. כמו כן, מתאפשרת הקמת מאגר נוגדנים לאיתור מנות תואמות למטופלים עם נוגדנים. זמינותה של טכנולוגיה זו נמוכה יחסית בשל עלות גבוהה.

בטיחות חתן דם - בעיות ופתרונות נבחרים

שאית הרפואה המודרנית בעולם המערבי נתחם רפואת העירויים היא מצב של "אפס סיכון", שכמובן אינו בה-השגה, אך קיימת התקרבות לעברו.

מניעת זיהומים המועברים בדם

נגיפים - למרות ברידה קפדנית של התורמים, מעקב אחר בריאותם של תורמים קבועים הוצאת קבוצות סיכון מהמאגר, זיהומים עלולים לעבור בדם. יסלחו לזהות דם נשא זיהום תלוי במשך "זמן החלון", פרק הזמן החולף בין מועד הידבקות התורם לבין המועד בו אמצעי הגילוי מסוגלים לזהות את ההידבקות בדמו.

בשנים האחרונות, פותחו שיטות המקטינות את ה"חלון" בזיהומים הנגיפיים הרלוטניים למינימום. ברוב מדינות המערב (ובישראל מ-2008) בדיקים את מנת הדם לשלושת הנגיפים החשובים ביותר - נגיף הכשל החיסוני הנרכש (HIV) ונגיף דלקת הכבד B ו-C בשיטה מולקולאריזציה, המסמנת NAT (Nucleic Acid Testing). בדיקה זו, מצמצמת את ה"חלון" לגבי הנגיפים האלה לימים ספורים ומורידה את הסיסי להידבק ממנת דם לערך נמוך מאוד (קרוב ל-12,000,000 ל-HIV ול-1200,000 ל-HCV). פותחו גם שיטות יעילות לסטריליזציה של מוצרי דם שמקורם במאגר של אלפי מנות (כגון תרכיבי פקטורי קרישה

האימוטולוגלינים).

חיידקים - לאחרונה התברר, כי ההצלחה המרשימה במניעת זיהומים נגיפיים פסחה על זיהומים חיידקיים, ששכיחותם גבוהה יותר, מאשר של הנגיפים. אלה-דם יורחש כ-1,500,000 של עירוי כד"א וב-1:50,000 של מנת טסיות (המאוחסנות בטמפרטורת החדר ולכן נטות לזהודם יותר). שכיחות של מציאת מנת טסיות חיובית סרבתית חיידקית מגיעה ל-1:1,500-1:2,000. פיתוח שיטות יעילות לגילוי ולחיסול יעיל בזמן-אמת של זיהום חיידקי במרכיבי-דם הוא מטרה שטרם הושגה. כיום, בבדיקות בנסיים קליניים שיטות המבססות על קשירת חומרים העוברים אקטיבציה בחשיפה לאור אולטרא-סגול (כגון psoralen ו-riboflavin) ומסוגלים לפגוע ב-DNA/RNA לא רק של חיידקים, אלא גם של נגיפים ולמפוצצים (החשובים למניעת TA-GVHD - ראה בהמשך).

אחרים - זיהוי מנת דם נטעות בפריונים (prions - מחוללי מחלת יעקוב-קוריצפולד בלתי-טיפוסית) עדיין קשה לביצוע ומסתמך על שלילת תורמים מאוחרים נטעים. זיהומים טפיליים נדירים ביותר בישראל.

מניעת טעויות בעירוי (mis-transfusion)

עירוי של דם בלתי מותאם מתרחש לרוב בשל טעות אנוש בלתי-מודעת בזיהוי המטופל בעת לקיחת הדם לסוג ו/או בעת חיבור המנה. במערכת בטיית בה מרווח על סיבכים רציניים של עירוי דם (SHOT) מהווה mis-transfusion כ-66 אחוז. במחקרים שונים הראו ש-mis-transfusion מרווח כ-1:14,000-1:12,000 של עירוי דם, אם כי דוח גם המספר המדויק של 1:400. שכיחותו האמיתית כנראה גבוהה מזו המדווחת, בין היתר בגלל שבניגוד לאמונת הרוחות אידוע זה אינו תמיד פטאלי: מתוך כ-300 מקרים, "רק" 5.5 אחוז הסתיימו במות ו-45 אחוז - בנזק בלתי הפך לאיבר חיוני. בניגוד לתהליכי הכנת דם ומוצרי המושתתים על מיטב הבטי-טכנולוגיה המודרנית, מתן עירוי למטופל דתי, ללא בקרה אלקטרונית ומועד, אם כן, לטעות אנוש. רק לאחרונה חודרה עובדה זו להכירה ופיתוח אמצעים אלקטרוניים אמינים לזיהוי המטופלים ולבדיקה על התאמת ומתן המוצרים למטופל המיועד, נמצא במחקרים קליניים.

חלופות לחתן דם חתורם (Allogeneic blood) (transfusion)

עירוי דם עצמי (Autologous blood) (transfusion)

רוב האנשים הבריאים מסוגלים לתרום דם לעצמם במצבים שונים, כגון לפני ניתוחים מתוכננים. הדבר יוצר בעיות לוגיסטיות לא מעטות לוגיסטיות

(שימור מנות, שלפחות 50 אחוז מהן לא תינתנה), רפואיות (כגון גרימת אנמיה שלא לצורך לפני ניתוח, הגורמת לצורך בעירוי דם לאחריו, בגר "נבואה המגשימה את עצמה") ובטיחותיות (שמירה של מאגר מנות עצמיות במקביל למנות מתורמים).

אפשרויות נוספות הן החזרת דם מתוך מנקזים בניתוחים לא מזוהמים, התרמת מנה בתחילת הניתוח עם החזרת נוזלים והחזרת המנה בסיום הניתוח. כמו כן, ישנן עבודות עם התרמת המטופל ומתן אריתרופואטין וריכוז לפני הניתוח, אולם מנתחים שאינם אנמיים לא ירדו מפרוצדורה זו ורוב החולים עם אנמיה משמעותית לא ישרו את האנמיה לכדי התרומה.

תחליפי דם

פותחו שלוש קבוצות של תחליפי דם: פרפלורוכימיקלים (perfluorochemicals), נשאי-חמצן מבוססי-המוגלובין (hemoglobin-based oxygen carriers) והמוגלובין עטוף בליפוזומים. אף אחד מהמוצרים המתוארים לא הגיע עד כה לרמות הבטיחות, הזמינות והיעילות הנדרשות. אין כיום חלופה אמיתית לשימוש מושכל בדם מתורם במצבים של חסר דם חריף או כרוני.

עקרונות מתן דם ומוצרי במצבי טראומה המלווים בדם מאסיבי

טראומה היא גורם העולה בשכיחותו בתחלואה ובתמותה. בין הסיבות למות היא החמישית בשכיחותה בעולם ובארצות הברית - הראשונה בגילאים 5 עד 45. דמם ונוק טרידולוגי הם הסיבות העיקריות למות בנפגעי טראומה גם בשטח הפגיעה וגם במהלך הטיפול בבית-החולים. זוהי, אם כן, בעיה חשובה ברפואת עירויים בעולם המודרני ומהווה סיבה ל-15 אחוז מצריכת עירויי הדם בארצות הברית. הטיפול המשולב בנפגעים באתר האירוע ובעת הפינוי למרכזי טראומה חורג ממסגרת הסקירה הנוכחית ויתרכו בעקרונות מתן דם במצבי דם מאסיבי בבית-החולים.

יש לציין, כי אין מידע המבוסס על מחקרים קליניים מבוקרים בנושא. העקרונות האלה וההמלצות של האיגודים המקצועיים הקשורים לנושא, כגון ASA (איגוד המרדמים האמריקאי) או ABC-T (כוח המשימה האירופי לטיפול מתקדם בדמם בטרומה) מבוססים על סקירות

טרנספוזיטיות וריכוזי מקרים בלבד. קידום חשוב של יעילות עירויי דם בטרומה הושג עם ההבנה של הגורמים הרבים המובילים להפרעת הקרישה המלווה אובדן דם מאסיבי: היפותרמיה, חמצת מטבולית, חשיפה מאסיבית של אנדותליום פגוע, פברילטילזיס מוגברת, דילול מאגר גורמי קרישה וטסיות וחוסר איזון בהם, הנובע משימוש תת-מיטבי במוצרי דם. מומלץ כיום להשתמש ביותר FFP ויותר טסיות בשילוב עם מנות כ"ד משהיה נהוג בעבר.

יש לציין, כי מתן כ"ד מתחיל בדמם מאסיבי כ"כ במנות מסוג O (מצב ביחס ל-Rh נקבע ע"י מצאי המנות ומודרך ע"י מין, גיל ומצבו הקליני של הנפגע) במטרה לחסוך את הזמן הנדרש לביצוע קביעת סוג, סקר נוגדנים והצלבה (עבודה זו תיעשה בבנק הדם, במקביל להתקדמות בטיפול בנפגע ותאפשר לעבור לשימוש בדם בעל סוג זהה ברוב המקרים). תשומת לב מיוחדת יש להקדיש לסימון זהותם המדויק של הנפגעים, בייחוד בעת ריכוז נפגעים והמצאות נפגעים אנטימיים ביניהם.

ייתכן, כי במקרים מיוחדים טיפול בפקטור VII משופעל יתרום לעצירת דמם בטרומה מורכבת. אין עדיין מחקר מבוקר שבחן שאלות בהקשר זה. למשל, האם השימוש בו יעיל יותר משימוש מושכל במשקע-קור.

TRALI (Transfusion Related Acute Lung Injury)

זהו אירוע המתרחש עד 6 שעות מקבלת עירוי מרכיב דם, שסימניו קוצר נשימה, טכיקרדיה, ירידה בלחץ-דם, דיפיקסיה, חום ותמונה רנטגנית דמוית בצקת ריאות, ללא אי ספיקת לב. הטיפול הוא חמצן, נוזלים, הורדת חום והנשמה. התמותה עלולה להגיע ל-20 אחוז. יש לזכור, שהאבחנה עלולה להיות קשה בשל סימנים חופפים של מצוקה מסיבית אחרות, כגון אי-ספיקת לב, ARDS ועוד. הפאנוגזה של TRALI מיוחסת כיום לתגובה בין תגודנים לליקויצטים (חלקם ל-HLA) לבין הליקויצטים המתרחשת בנימי הריאות של המקבל. שחרור ציטוקינים הנובע מכך גורם לדלק מנימי הריאות ולקוצר הנשימה. לפעמים גם מריאטורים ליפדיים במנה המעוררת תורמים לתמונה. מוצרי דם עשירי פלסמה (כגון FFP ותרכיזי טסיות) גורמים ל-TRALI בשכיחות גבוהה יותר. אין שיטה

מעשית כיום לסקור תורמים לטוגנים או מריאטורים שומניים. נוגדי HLA שכחים יותר בנשים ולדנות ובבריטניה לא מערים פלסמה מנשים. תורם שמרכיב דם שלו חשוד כטרם ל-TRALI יותר מפעם אחת יוצא מהמאגר.

מחלת שתל-כנגד-המאכסן-שמעירוי-דם (Transfusion-Associated Graft-Versus-Host Disease)

GVHD נגרמת ע"י קליטת תאים בעלי יכולת חיסונית מפרט אחד בטפו של פרט אחר. היא תוארה בשנות ה-70 בחולים שעברו השתלת לש-העצם. המחלה פוגעת במערכת רבות, כולל העור, המעי, הכליה, הכבד ועוד. היא מופיעה בחומרה שונה בעשרות אחוזי מושתלי לש-העצם. מחלת-שתל-כנגד-המאכסן-שמעירוי-דם (TA-GVHD) היא סיכון גיד מאוד של עירוי דם, המהווה פחות מאחוז אחד מהסיכונים המדווחים באירופה. לעומת זאת, התמותה ממחלה זו מגיעה לקרוב ל-100 אחוז. מניעת הופעת TA-GVHD, המושגת ע"י הקרנה של מוצרי דם תאים, היא תנאי בטיחותי חשוב. מקובל להקרין מוצרי דם תאים (כ"ד וטסיות בעיקר) ע"מ למנוע מהלימפוציטים שבמנה יכולת להיקלט בטפו של המקבל וזאת במטופלים בסיכון ל-TA-GVHD: מדוכאי חיסון (כגון מושתלי לש-עצם, מקבלי תרופות מוכרות הפעילות של תאי T כגון Fludarabine) ומקבלי עירויים מקרובי משפחה (קירבה באנטיגנים של סיווג רקמות מקלה על הקליטה של לימפוציטים של התורם בטפו של המקבל).

ליסיום: רפואת עירוי דם היא אחד התחומים החשובים ברפואה קלינית ומעברתית. מגמות ההתקדמות העיקריות מסוותות ליצירת מוצרי דם ספציפיים ככל אפשר למטרה הקלינית המיועדת ולהעצמת הבטיחות (שאפה למצב של "אפס סיכון") במתן טיפול זה, תוך הפעלה של מיטב האמצעים של ביטכנולוגיה מודרנית.

ד"ר אברהם קלפפיש, בנק הדם, מרכז רפואי ע"ש א. וולפסון, חולון
ד"ר נעמי רחמי-לוי, בנק הדם, מרכז רפואי אסף הרווא, צריפין

1. Agbaht K, Altintas ND, Topeli A, Gokoz O, Ozcebe O. Transfusion-associated graft-versus-host disease in immunocompetent patients: case series and review of the literature. Transfusion 2007, Aug;47(8):1405-11.
2. British Committee for Standards in Haematology: Writing Group: Stainsby D, MacLennan S, Thomas D, Isaac J and Hamilton PJ. Guidelines on the management of massive blood loss. British Journal of Haematology 2006, 135:634-641.
3. Dzik WH. Technology for Enhanced Transfusion Safety. Hematology 2005, 475-482.

4. Hess JR, Blood and Coagulation Support in Trauma Care. Hematology 2007, 187-191.
5. Klein HD and Anstee DJ, editors. Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine. 11th edition. Blackwell Publishing 2005.
6. Mintz P, editor. Transfusion Therapy, clinical principle and practice. 2nd edition. AABB 2005.
7. Triulzi DJ, Transfusion-Related Acute Lung Injury: An Update. Hematology 2006, 497-501.

רשימת מקורות

אנמיות דיסאריטרופואטיות תורשתיות

המאפיינים ואמצעי האבחון של כל אחת מהמחלות בקבוצת המחלות אדת (Congenital dyserythropoietic anemias)

פרופ' יוסף קפלונשיק

אדת הינה קבוצת מחלות תורשתיות (ממוספרות I-VII) של יצירה בלתי תקינה של תאי דם אדומים (דיסאריטרופואזיס), המאופיינת באריטרופואזיס בלתי יעילה כמנגנון העיקרי של חסר הדם (אנמיה). האתילוגיה אינה ידועה. קיימת שונות בין הסוגים השונים של המחלה מבחינת מורפולוגית תא האב האריטרואידי (אריטרובלסט) במח-העצם. קיימים שישה סוגים עיקריים של אדת ומספר תיאורי מקרה של צורות מיוחדות נוספות. אדת II הינה הצורה השכיחה ביותר, אדת III הינה הצורה הלא משפחתית הנדירה ביותר. הגנים האחראים לסוגים השונים מופו, כפי שניתן לראות בטבלה הבאה:

מיקום	הגן
15q15.1-q15.3	CDAN I
20q11.2	CDAN II
15q21-q25	CDAN III

לצורך החלטה טיפולית, יש להגדיר את סוג האדת ולהעריך את חומרת חסר הדם והסיכון לסיבוכים בחולה הבורד. האפשרויות הטיפוליות הינן:

- טיפול תומך
- מעקב אחר מחסני הברזל על מנת להחליט על טיפול בסופחי ברזל
- אינטרפרון אלפא באדת I
- כריתת הטחול (ספלנקטומיה) באדת II

אדת I (CDA I)

דווחו כ-200 חולים בספרות הרפואית, 70 מהם בדרום הארץ, באזור באר-שבע. כמו כן, תוארו מספר מקרים במערב אירופה ואגן הים התיכון, בערב הסעודית, הודו ויפן. התמונה הקלינית כללית: חסר דם חמור אשר לעיתים מתפתח מוקדם בתקופה הניאונטלית (60 אחוז), צהבת המוליטית, הגדלת טחול (ספלנומגליה), הגדלת כבד (הפטומגליה), דיסמורפים בעיקר של

האצבעות ועודף ברזל (IRON OVERLOAD) עם התפתחות המוסידרוזיס משנית שסיבותיה: ספיגה עודפת של ברזל במעי ומתן מוצרי דם. תוארו מספר ילדים עם לחץ ריאתי מוגבר.

במשטח דם היקפי, ניתן לראות תאי דם אדומים בגדלים שונים ובצורות שונות (Anisopoikilocytosis). בכ-13 אחוז מהמקרים יכולה להופיע ירידה במספר טסיות הדם (טרומבוציטופניה), אשר חולפת לאחר מספר שבועות. רמת הרטיקולוציטים נמוכה ביחס לאנמיה. ניתן לראות גרגור בזופילי בתוך תאי הדם האדומים - basophilic stippling.

בבדיקת מח-העצם ניתן לראות גשרי כרומוסין בין גרעיני האריטרובלסטים, היפרפלזיה של השורה האדומה עם שינויים דיספלסטיים. במיקרוסקופ אלקטרוני הכרומוסין של האריטרובלסט מופיע בצורת "גבינה שוויצרי" (swiss cheese).

באלקטרופורזה של חלבוני ממברנת התא האדום, נמצאה ירידה ב-band 4.1. כפי שנאמר לעיל, הגן למחלה ממוקם על

כרומוסום 15q14.1-15.3.

בחולים בדרום הארץ נמצאה מוטציה נקודתית C>T.3238. באזורים שונים בעולם נמצאו מוטציות שונות.

האבחנה באוכלוסיה החשודה נעשית ע"י זיהוי הגן המוטנטי למחלה CDAN I (בארץ, מבוצעת הבדיקה במעבדה של ד"ר חנה תמרי, במרכז הרפואי שניידר). ילדים עם אדת I נזקקים לעירוי דם. בגיל הילדות והבגרות צריכת הדם יורדת והצורך בעירוי דם יורד.

אדת II (CDA II)

בספרות הרפואית דווחו כ-300 חולים, רובם בדרום איטליה, צפון מערב אירופה, אפריקה והודו. התמונה הקלינית כללית: אנמיה בינונית, צהבת המוליטית לסירוגין, ספלנומגליה, הפטומגליה והתפתחות פרוגרסיבית של עודף ברזל (המוסידרוזיס משנית), עם שחמת הכבד (כ-20 אחוז מהחולים). בניגוד לאדת I, דיסמורפים הוא נדיר. דווח על פגיעה בעמוד השדרה ופיגור שכלי במקרים נדירים. אבני כיס

סוג I	סוג II (HEMPAS)	סוג III
תורשה	אוטוזומאלי רססיבי	אוטוזומאלי רססיבי
מיקום המוטציה הגנטית	15q15.1-15.3 CDAN1	15q15.21-25
גודל כדורית דם אדומה	מקחצטים MCV גבוה	מקחצטים MCV גבוה
רמת המוגלובין	8-12	6-7
רטיקולוצטים	1.5	2
מוח עצם	מגולבלסטי תאים דו גרעיניים 1-3%, גשרי כרומוסין בן תאי דם אדומים	מגולבלסטי תאים דו גרעיניים 10-15%
מיקרוסקופ אלקטרוני	צורת "גבינה שוויצרי", הממברנה עוספת הגרעין	ממברנה כפולה, עודף הרטיקולום האמזופלסמטי
מבחן ע"ש HAM	שלילי	חיובי
Anti-I agglutinability	נורמאלי	נורמאלי, חזק

אדת VII (CDA VII)

תוארו 3 חולים עם אנמיה קשה, המחייבת עירוי דם כבר בלידה.

במח-העצם השורה האדומה היפרפלסטית. במיקרוסקופ אלקטרוני נראים גופיפים המזכירים שקיעת שרשרות אלפא בטא-טלסמיה. במקרים אלו, יש לשלול נשאות לטלסמיה אצל ההורים.

טיפול

כמוזכר לעיל, הטיפול הוא בעיקרו תומך ע"י מתן מוצרי דם. מומלץ לתת מוצרי דם רק כאשר ישנה ידידה משמעותית ברמת ההמוגלובין. כמו כן, יש לעקוב אחר מחסני הברזל על מנת להחליט על מתן טיפול בתרופות סופחות ברזל, באותם מקרים בהם קיימת עלייה פרוגרסיבית של רמות הברזל. זאת, בכדי למנוע התפתחות המוסידרוזיס משנית. התרופה סופחת הברזל המוכרת ביותר הינה דפרוקסמין. טיפול בדפרוקסמין במחלות אלו לא דווח בספרות אך ברמה העקרונית ניתן להשתמש גם בתרופה זו, אשר יתרונה בכך שהיא ניתנת בכדורים דרך הפה.

באדת I מתן אינטרפרון אלפא הביא לעלייה משמעותית בהמוגלובין. באדת II כריתת הטחול במקרים מסוימים הביאה לשיפור חסר הדם ולירידה בצריכת הדם. הטבה דווחה גם במקרים מסוימים של אדת III. כריתת הטחול לא הועילה באדת I.

דווחו מספר מקרים של הצלחה בהשתלת תאי אב מתורם מבני המשפחה באדת I ובאדת II.

סיכום

מדובר בקבוצת מחלות הטרוגניות המתאפיינת בחסר דם המוליטי, כאשר הסיכך העיקרי והחשוב שלה הוא המוסידרוזיס משנית. הגן CDAN I באדת I זוהה והחלבון המקודד על-ידו זהה כ-codamin1.

אין עדיין הבנה של המנגנון המולקולרי האחראי למחלות אלו. זיהוי הגנים השונים החלבונים המקודדים על-ידם, יביא להבנה טובה יותר של תהליך התפתחות המחלה ותפקודו התקין של התא האדום.

פרופ' יוסף קפלושניק, מנהל מחלקה המטולוגית ואונקולוגית ילדים, המרכז הרפואי אוניברסיטאי סורוקה, באר שבע

עזרה בעריכת הכתבה ובצילום התמונות ו"ר תקוה ירמיהו, המעבדה ההמטולוגית, המרכז הרפואי אוניברסיטאי סורוקה, באר שבע

HAM הברזק הרס התאים האדומים בסביבה חומצית בנוכחות סרום נורמלי ולא עם סרום עצמי. מבחן זה חיובי באדת II. תגובה שלילית במבחן sucrose lysis test. אגלוטינציה של תאי הדם האדומים בנוכחות נוגדנים anti I. הגן למחלה נמצא על כרומוסום 20q11.2. בתקופה שלאחר הלידה, כ-10 אחוז יודקו לעירוי דם. במקרים מתאימים, ניתן להקטין את צריכת הדם ולשפר את חסר הדם ע"י כריתת הטחול.

אדת III (CDA III)

הגדרה מבין הצורות העיקריות VI-I. דווחו מספר חולים בספרות הרפואית

בשוודיה ובארה"ב. התמונה הקלינית מתבטאת באנמיה קלה, ללא עלייה משמעותית ברטיקולוציטים, לעתים ספלנומגליה. קיימת נטייה לניוון הרשתית וממאיריות (לימפומות מסוג HODGKIN'S-T).

חסר הדם הוא נרמוציטי. במח-העצם, קיימת היפרפלזיה של השורה האדומה ונוכחות של אריתרובלסטים ענקיים רב-גרעיניים (10-12 גרעינים).

במיקרוסקופ אלקטרוני נצפו שינויים לא ספציפיים.

מבחן HAM שלילי. אגלוטינציה עם anti I חיובית.

הגן האחראי למחלה נמצא על כרומוסום 15q22.

אדת IV (CDA IV)

סוג זה, מאופיין באנמיה קשה הדורשת עירוי דם כבר בלידה. התמונה הקלינית מצטיינת בספלנומגליה כבר בגיל הילדות. השינויים בשורה האדומה מתאפיינים בקריוקטס ושינויים מגלובלסטיים. התאחיה הגנטית איננה ברורה והתורשה הינה אוטוסומלית רסיבית.

אדת V (CDA V)

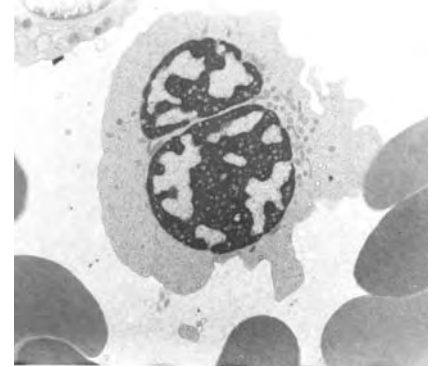
בסוג זה של אדת, אין למעשה חסר דם או חסר דם קל ביותר. MCV תקין או מעט גבוה. ספלנומגליה דווחה במספר משפחות. רמת הביילירובין הבלתי ישיר גבוהה במקצת. במח-העצם היפרפלזיה של השורה האדומה.

התורשה יכולה להיות אוטוסומלית רסיבית דומיננטית או קשורה לתאחיה בכרומוסום X. המקרים הראשונים דווחו בישראל. המחלה כותה בשם Primary shunt hyperbilirubinaemia.

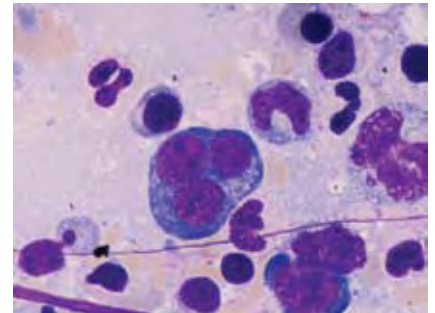
אדת VI (CDA VI)

צורה זו מאופיינת באריתרציטוס ניכרת ללא אנמיה.

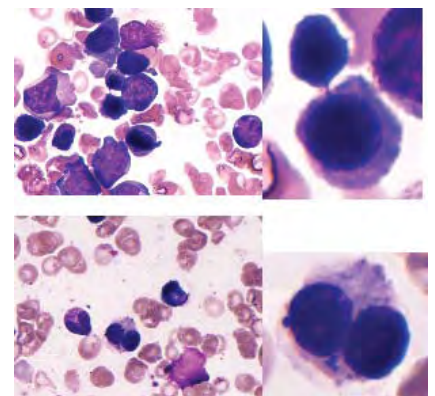
במח-העצם ניתן לראות שינויים מגלובלסטיים בשורה האדומה בנוכחות רמות תקינות של חומצה פולית וויטמין B12 בסרום.



מיקרוסקופ אלקטרוני של CDA I: אריתרובלסט דו גרעיני עם מעטפת הגרעין בצורת "swiss cheeses"



אריתרובלסט רב גרעיני ב CDA-II



אריתרובלסטים דו גרעיניים וגשרי כרומוסום בן גרעיני אריתרובלסטים ב CDA-I

מרה נדירות במחלה זו.

בדם היקפי, רמת הרטיקולוציטים נמוכה ביחס לאנמיה, אנאיופיקולוציטוזיס בינונית וגרטר בזופילי.

במח-העצם ניתן לראות היפרפלזיה של השורה האדומה עם אחוז גבוה של אריתרובלסטים דו-גרעיניים.

במיקרוסקופ אלקטרוני ניתן לראות שלפוחיות מאורכות לאורך הממברנה הפלסמטית של האריתרובלסטים, שהם למעשה שאריות של רטיקולום-אנדופלסמי.

באלקטרופורזה של חלבוני ממברנת התא האדום, נמצא band 3 צר.

מבחנים סרולוגיים המסייעים לאבחנה: מבחן