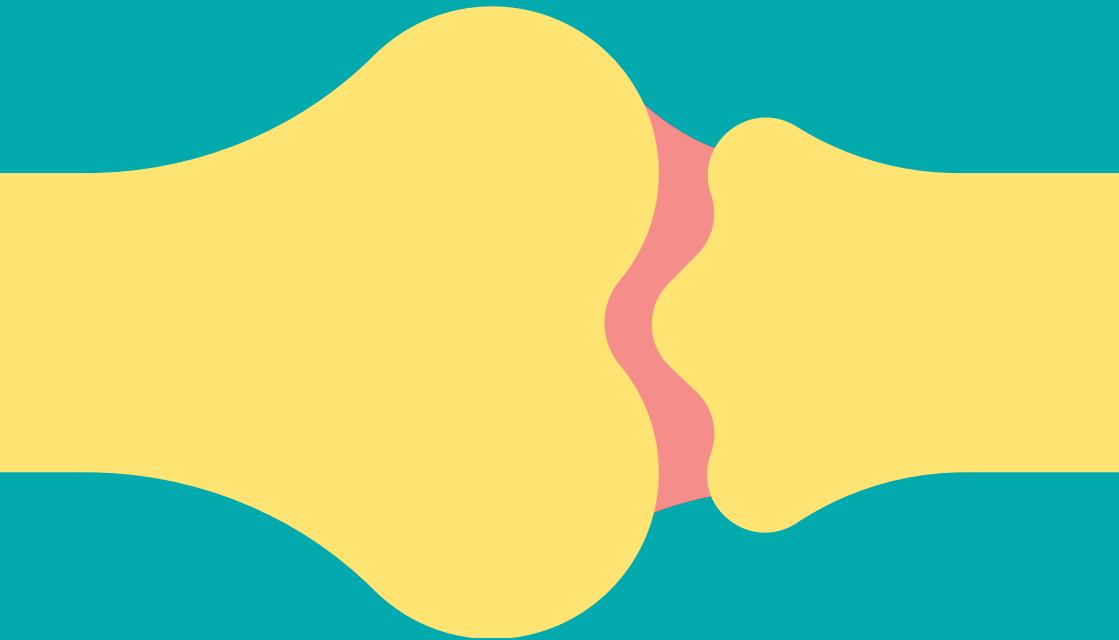


השתלות מח עצם מתורם חוברת מידע למטופלות

פרופסור רון רם, היחידה להשתלות מח עצם וטיפולים תאיים,
מרכז רפואי סוראסקי תל אביב



התהליך הסרטני וממגרת אותו,
עוד כאשר הוא בראשיתו.

מדוע מתפתח סרטן של מערכת הדם, כדוגמת לויקמיה?

יש סוגים רבים של סרטני מערכת הדם – סוגים אלה כוללים מחלות לימפופרוליפרטיביות כדוגמת לימפומה, לוקמיה, כרונית לימפוציטרית ומילומה, ומחלות מיאלואידיות כדוגמת לוקמיה מיאלואידית כרונית, מחלות מיאלופרוליפרטיביות (כדוגמת מיאלופיברוזיס) ולוקמיות חריפות. ההשערה המקובלת היא שבמחלות אלה, ובעיקר בלויקמיות חריפות, מערכת החיסון לא זיהתה את המוטציות בתאים הקדם סרטניים ולפיכך הסרטן התפתח.

מה הוא מח עצם ומהם תאי האב?

מח העצם מצוי בכל העצמות הארוכות בגופינו (כדוגמת עצמות הגפיים והאגן) ובו נוצרים תאי מערכת הדם שלנו. תאי הדם בגופנו מורכבים משלוש קבוצות עיקריות – התאים האדומים הנושאים את החמצן באמצעות ההמוגלובין, התאים הלבנים הנקראים גם תאי מערכת החיסון – החשובים למלחמה בזיהומים שונים, וטרומבוציטים (טסיות) הקשורים בקרישת דם ובמניעת דימומים. כל התאים הללו נוצרים מתאי אב. תאים אלה מלווים אותנו החל מהחיים העובריים ולאורך כל שנות חיינו. תאי מערכת החיסון, התאים הלבנים הנוצרים גם הם מתאי האב, בנוסף לתפקידם בפעילות כנגד זיהומים שונים, פעילים גם כנגד תאים שעברו שינויים לא תקינים (שינויים אלה נקראים מוטציות) אשר במהלך הזמן יכולים להפוך לתאים סרטניים. לפיכך, פעילות תאי מערכת החיסון מונעת את התפתחות

מהי השתלת מח עצם מתורם וכיצד היא מסייעת לטיפול בסרטן?

השתלת מח עצם היא תהליך בו מוחלפים תאי מח העצם המקוריים של המטופל בתאי אב חדשים. תאי אב אלה משגשגים ומתחלקים בתוך מח העצם של החולה, מייצרים את כל תאי הדם, וביניהם, גם את תאי הדם הלבנים הכוללים תאי מערכת חיסון אשר אמורים לזהות התאים הסרטניים ולייצר תגובה חיסונית נגדם. תופעה זו נקראת אפקט השתל-נגד-המחלה (Graft vs. Malignancy). כאשר תאי האב החדשים מקורם בתורם, התהליך נקרא השתלת מח עצם מתורם.

מתי מבצעים השתלות מח עצם מתורם?

השתלת מח עצם מתורם מומלצת כטיפול בלויקמיה מיאלואידית חריפה בדרגת סיווג גבוהה ולעיתים גם בדרגת סיכון בינונית כבר לאחר טיפול ראשוני (אינדוקציה). כאשר לא

בוצעה השתלה בשלב הראשון, במידה והלויקמיה חזרה, תבוצע בשלב זה השתלת מח עצם. גם בלויקמיה מיאלואידית חריפה אשר אינה מגיבה היטב לכמותרפיה, תבוצע השתלת מח עצם. עד לפני מספר שנים, בלויקמיה לימפובלסטית חריפה בוצעה השתלת מח עצם במרבית המקרים, היום, לעומת זאת, מקובל לקבל את ההחלטה אם לבצע או לא השתלה מח עצם, בהתאם לתגובה המחלה לטיפול והשתלת מח עצם מתורם מתבצעת לרב, רק בלויקמיות בהן לא תהיה תגובה מוחלטת לטיפול. השתלת מח עצם מתורם מבוצעת גם בתסמונת מיאלודיספלסטית, לימפומה, מיאלומה ומחלות מיאלופרוליפרטיביות כדוגמת מיאלופיברוזיס – אולם במטופלים עם מחלות אלה, מערך השיקולים הוא מורכב ולא בכל מקרה תתבצע השתלת מח עצם מתורם. השתלות מח עצם מתורם מבוצעות גם במחלות חיסוניות מולדות ומחלות אגירה בילדים.

מהם מקורות התאים להשתלת מח עצם וכיצד מתבצעת הבדיקה להתאמת התורם?

על גבי מרבית תאי הדם שלנו מצויים אתרים חלבוניים הנקראים HLA ומאפשרים לתאי מערכת החיסון לתקוף או לא להגיב כנגד התאים המבטאים חלבונים אלה. מערכת החיסון אשר תזזה אתרי HLA אשר מוכרים לה, לא תתקוף את התאים בהם מבוטאים אתרים אלה. כאשר כל אתרי החלבונים הללו זחים, התורם מתאים בהתאמה מלאה למטופל. כאשר רק חלק מהאתרים זהה, התורם מתאים בהתאמה חלקית. התורם האידיאלי בכל השתלה יהיה אח או אחות עם התאמת HLA מלאה. גם תורם זה, אשר נמצא במאגרים בינלאומיים, ואתרי ה HLA שלו בהתאמה מלאה יהיה תורם מועדף. בשנים האחרונות, עם התפתחות טכנולוגיית השתלה, נמצא שגם תורם בן משפחה עם התאמה חלקית (בד"כ חצי התאמה – הפלו) הוא תורם מועדף. כאשר לא נמצא תורם

מתאים, ניתן לשקול השתלת תאי אב מחבל טבור. בעבר, איסוף תאי האב התבצע על ידי קצירתם (שאיבה שלהם) ישירות מתוך מח העצם של התורם. הליך זה בוצע בחדר ניתוח תחת הרדמה ונמשך מספר שעות. כיום מרבית איסופי תאי אב מהתורם מתבצעים מהדם ההיקפי לאחר שקיבל זריקות של גורמי צמיחה (GCSF) המניידים את תאי האב ממח העצם לדם ההיקפי. דם התורם עובר דרך מכונת הפרדה (אפרזיס) ותאי האב מופרדים מהדם. מקור נוסף לתאי אב הוא דם טבורי. היתרון המשמעותי של תאי אב שמקורם בדם טבורי הוא העובדה שלא נדרשת התאמה מלאה וניתן לבצע את ההשתלה גם מתורם אשר יש לו התאמה חלקית בלבד.

איזה בדיקות הערכה מבוצעות טרם ההשתלה?

לפני ההשתלה המטופל והתורם עוברים הערכה הכוללת סקירת מערכות כדי לזהות מחלות נלוות, בדיקה כללית ובדיקות דם לסוג דם ונוגדנים ולזיהוי וירוסים ומחוללים זיהומיים שונים. מחוללים זיהומיים אלה הם במרבית המקרים מעידים על הדבקה שהיתה בגיל צעיר. וירוסים שונים, כדוגמת נגיף ציטומגלו (CMV) ונגיף אפשטיין-בר (EBV), גורמים לרב בגיל צעיר למחלה קלה (כדוגמת מחלת הנשיקה) אולם נשארים חבויים בגוף, ועשויים לחולל מחלה משמעותית כאשר הם הופכים לפעילים מחדש. נוכחות וירוסים אלה, לעיתים משפיעה על בחירת התורם. המטופל יעבור גם אקו לב, תפקודי ריאות, הערכת שיניים, הערכת הצורך בשימור פוריות, ובדיקות נוספות להערכת תפקוד איברים לפני ההשתלה.

כיצד מתבצעת השתלת מח עצם מתורם?

ההליך כולל מספר שלבים. השלב הראשון הוא טיפול כמותרפי שלעיתים גם כולל קרינה כל גופית. טיפול זה יכול להיות עוצמתי אשר הורס כליל את התאים במח העצם (מיאלואבלטיבי) או במינון כמותרפי מופחת (מופחת מינון או לא-מיאלואבלטיבי). ההחלטה באיזה פרוטוקול טיפולי לבחור תלויה בגיל המטופל, מחלות הרקע, סוג המחלה והאם היא בהפוגה או לא, וסוג התורם שנבחר. שלב זה נמשך מספר ימים. בתום שלב זה יינתן שתל תאי האב מהתורם. מתן התאים מתבצע לוריד בדרך כלל דרך עירוי מרכזי (פיקליין או היקמן) ונמשך מספר שעות בודד. הוא אינו כרוך בתופעות לוואי. השלב השני הוא פרק הזמן ממתן השתל ועד לעליית ספירות הדם. במהלך השבועות שלאחר מתן השתל, תאי האב של התורם יתחילו להתחלק ולשגשג במח העצם של המטופל עד שיחליפו לחלוטין את התאים הקודמים.

מהי מחלת השתל כנגד המאכסן?

כאשר השתל משגשג וספירות הדם עולות, בכמחצית מהמטופלים תופיעה פעילות יתר של השתל כנגד רקמות הגוף של המטופל. תופעה זו קרויה מחלת השתל כנגד המאכסן (GRAFT vs. HOST DISEASE – GVHD). תופעה זו מופיעה בכ 50% מהמטופלים והיא מהווה גורם משמעותי לתחלואה ותמותה לאחר השתלת מח עצם מתורם. אנו מבדילים בין מחלת השתל נגד המאכסן בצורתה החרیפה (ACUTE GRAFT vs. HOST DISEASE) אשר מופיעה בחודשים הראשונים לאחר ההשתלה ויכולה לערב את המעי, העור והכבד, ומחלת השתל כנגד המאכסן בצורתה הכרונית (CHRONIC GRAFT vs. HOST DISEASE) אשר מופיעה לרב כ-6-4 חודשים לאחר ההשתלה ויכולה לערב רקמות רבות בגוף (השכיחות הן העיניים, הפה, העור והתת-עור, ובנשים - הנרתיק). למעשה, למחלת השתל כנגד המאכסן

במהלך שבועות אלה שכיח שמופיעות תופעות לוואי אשר העיקריות בהן הן זיהומים חיידקים ופטרייתיים, מוקוזיטיס (דלקת של ריריות מערכת העיכול), הפרעה לתפקוד הכבד, ונשירת שיער. עם התפתחות הטיפול התומך חל שיפור משמעותי בטיפול בכל תופעות הלוואי ובמניעת הסיבוכים. במצבים קיצוניים תופעות לוואי אלה עשויות לסכן את חיי המטופל. השלב השלישי מתקיים לאחר שתאי האב של התורם משגשגים וספירות הדם עולות. בשלב זה הסיכון לזיהומים פוחת ולרב בשלב זה המטופל ישוחרר לביתו להמשך מעקב אדוק במסגרת טיפול/אשפוז יום.

בצורתה הכרונית יש מגוון רחב מאוד של הסתמנויות קליניות, המזכירות מאוד את אלו של מחלות "אוטואימוניות" (כדוגמת לופוס או מחלות מפרקים כרוניות). לתחלואה הקשורה במחלת השתל כנגד המאכסן בצורתה הכרונית יש השלכות בריאותיות וכלכליות משמעותיות ביותר. לדוגמא, זמן החציון לטיפול במטופל הוא בין שנתיים לשלוש שנים, ולמעשה בכ-15% מהחולים יידרש טיפול תרופתי ממושך מעבר לשבע שנים. במטופלים אלה, שכיחות הופעת זיהומים וחומרתם גבוהות יותר בהשוואה לחולים מושתלים שלא לקו במחלה. מחלת השתל נגד המאכסן בדרגה חמורה גורמת לירידה באיכות החיים, ירידה משמעותית ביכולות התפקודיות של החולים, ולעליה בתחלואה הקשורה להשתלה. יחד עם זאת, למחלת השתל כנגד המאכסן בצורתה הכרונית, השפעה מיטיבה מבחינת הפחתת שיעורי ההישנות של מחלת הבסיס, הממאירה לאחר ההשתלה,

בהשוואה לחולים שלא פיתחו את מחלת השתל נגד המאכסן. יחד עם עירוי השתל מהתורם, המטופל מקבל טיפול שתכליתו למנוע את הופעת מחלת השתל נגד המאכסן או, לפחות, להקטין את עוצמתה. הטיפול הזה מבוסס על שילוב תרופות כדוגמת ציקלוספורין, טקורולימוס, מטוטרקסט וסלספט. אפשרות נוספת למניעת המחלה היא על ידי מתי עירוי ציקלופוספאמיד לאחר ההשתלה. הטיפול במחלה מבוסס על סטרואידים ובמידה ואין תגובה מהירה, על תרופות כדוגמת רוקסוליטיניב (ג'קבי), בלמוסדיל (רזורוק), איברוטיניב (אימברוביקה), והקרנת לימפוציטים (ECP). ישנם כיום מספר טיפולים מחקרניים כדוגמת תרופות המונעות פעילות ספציפית של תאי השתל וטיפולים תאיים סגוליים כדוגמת תאים מזנכימלים אשר נבדקת יעילותם במחלת השתל כנגד המאכסן.

מהם הזיהומים השכיחים במהלך השתלת מח עצם מתורם?

זיהומים הינם שכיחים במהלך כל הליך ההשתלה, אולם אופייני שמחוללים זיהומיים שונים יופיעו בתקופות שונות לאחר ההשתלה. לאחר עירוי התאים ועד לעליית ספירות הדם שכיחים זיהומים חידקיים ופטרייתיים (כדוגמת קנדידה). לפיכך, מקובל לתת טיפול מונע באנטיביוטיקה ובטיפול מונע פטריות. זיהומים ויראליים נדירים בשלב זה, יחד עם זאת כבר בשלב זה ניתן טיפול מונע באציקלוביר כדי למנוע הופעה של זיהומים מסוג הרפס זיהומים מסוג שלבכת חוגרת (או אבעבועות רוח).

במטופלים בהם מופיעה מחלת השתל נגד המאכסן אופייניים זיהומים ויראליים ופטריית בשלב ראשוני, ובשלב הכרוני אופייני גם זיהומים חידקיים. הזיהום הויראלי השכיח בחולים אלו הוא נגיף הציטומגלו. באוכלוסיה זיהומים נוספים שכיחים הינם נגיפים עונתיים כמו נגיף השפעת, נגיף רינו ועוד.

מהו נגיף הציטומגלווירוס ומהם הטיפולים השונים?

עד 70% מהאוכלוסיה הישראלית חיוביים לנגיף הציטומגלו (CMV). כאמור, בזמן הדיכוי של מערכת החיסון בהשתלה, הנגיף הופך ממצב ישן (לטנטי) לפעיל (אקטיבי). אנו מבדילים בין זיהום ב-CMV כאשר יש עליה ברמות הנגיף בדם, לבין מחלה – כאשר במקביל לעליה ברמות הנגיף בדם מופיעים גם סימנים מערכתיים. החל מהשבועות הראשונים לאחר ההשתלה, מנטרים את הנגיף בדם על ידי בדיקת דם פשוטה כדי להתחיל טיפול ייעודי כבר במצב שיש זיהום, ועוד לפני שמתפתחת מחלה.

כיום, המטופלים העוברים השתלת מח עצם מקבלים טיפול מונע להופעת הנגיף בחודשים הראשונים לאחר ההשתלה בלטרמוביר (פרבימיס). טיפול זה מונע את הזיהום בורוס במהלך 3 החודשים הראשונים לאחר ההשתלה. ברם, עם הפסקת הטיפול לאחר כשלושה חודשים, יש להמשיך ולעקוב

אחר רמות היורוס הדם, מכיון שעדיין תתכן הופעה שלו. עבודות שבוצעו בשנים האחרונות הראו ייתרון משמעותי בהשרדות לאחר ההשתלה במטופלים שקיבלו את הטיפול המונע. מתקיימים מחקרים נוספים של הארכת מתן טיפול זה לששת החודשים הראשונים לאחר ההשתלה. לתרופה אין תופעות לוואי משמעותיות, אבל ישנן אינטרקציות בין תרופתיות ועל הרופא לשנות מינון תרופות נוספות הניתנות במהלך ההשתלה.

כאשר מופיע זיהום בנגיף, הטיפול התרופתי האפשרי הוא באמצעות גנציקלוביר לוריד, וולגיניציקלוביר בכדורים או פוסקרנט לוריד. משך הטיפול הוא למספר שבועות, תוך מעקב אחר רמות הנגיף בדם והפסקת הטיפול כשבוע לאחר שרמות הנגיף יורדות. לתרופות אלה תופעות לוואי משמעותיות – גנציקלוביר וולגניציקלוביר גורמים לירידה בספירות הדם ופוסקרנט גורם להפרעה כלייתית ושינויים במלחים בדם. תרופה חדשה

אשר צפויה להכנס לשימוש בזמן הקרוב היא מריבביר. השימוש בתרופה זו הוא כאשר הנגיף אינו מגיב לתרופות אחרות או כאשר מופיעות תופעות לוואי משמעותיות לתרופות שפורטו למעלה.

כאשר אין מדובר רק בזיהום, אלא יש מחלה המערבת פגיעה באיברים (כדוגמת מערכת העיכול, עיניים, מערכת העצבים, והכבד), הטיפול התרופתי הוא ממושך וניתן במשך שבועות ארוכים ולעיתים גם חודשים. הופעה של מחלה ב CMV היא נדירה היום, אולם כאשר קיימת, גורמת לתחלואה נלווית משמעותית ואף לתמותה.

כיצד מתנהל מעקב ארוך טווח לאחר מושתלי מח עצם?

- בכל בית חולים יש יחידה למעקב ארוך טווח אחרי מושתלי מח עצם מתורם. במסגרת זו מתנהל מעקב אחר התחומים הבאים –
1. מחלת הבסיס – מבוצעת בדיקת מח עצם סדרתית מדי מספר חודשים ובדיקות הדמייה בהתאם למחלה הבסיסית אשר בעטייה בוצעה השתלת מח העצם. מטרת המעקב לאתר הישנות מחלה כבר בשלב מוקדם כדי להתערב בזמן באמצעים תרופתיים.
 2. תפקוד השתל – כל מספר חודשים מתבצע ניטור של תפקוד השתל שכולל, מעבר לבקרה שגרתית של ספירת הדם, מעקב אחר אחוז תאי התורם ותאי המטופל (בדיקת כימריזם) ובדיקה שגרתית מורפולוגית של מח העצם לוודא שכל שורות הדם מתפתחות בצורה תקינה.
 3. ניטור זיהומים וביצוע חיסונים

- בשנים הראשונות, בייחוד במטופלים אשר מפתחים את מחלת השתל כנגד המאכסן, שכיחים זיהום שונים. כשנה לאחר ההשתלה המטופל מופנה לפי נהלי משרד הבריאות לביצוע תוכנית חיסונים שגרתית. חיסונים עונתיים לשפעת ולדלקת ריאות מומלצים ביותר לאוכלוסיית המטופלים. עם הפסקת הטיפול התרופתי המונע (לנגיף הציטומגלו) יש לעיתים הופעה מחודשת של הנגיף בדם, דבר הדורש ניטור ולעיתים גם טיפול תרופתי.
4. תפקוד אנדוקריני – הפרעות בבלוטת התריס ובמשק הסיידן והעצמות בגוף הם שכיחים לאחר השתלת מח עצם. גם פגיעה בתפקוד מיני אינה נדירה. המעקב אחר סיבוכים אלה מתבצע לרב בשיתוף פעולה עם המרפאה האנדוקרינית המקומית.
 5. הפרעות מטבוליות – עקב הטיפול מדכא מערכת חיסון והטיפול בסטרואידים, שכיחה

התפתחות סוכרת והפרעות
מטבוליות הכוללות הפרעה
בשומני הדם ומחלות כלי
דם שונות. יש חשיבות רבה
לאבחנה מוקדמת והתערבות
טיפולית במחלות אלה.
6. מתן טיפול תומך הכולל ייעוץ
פסיכולוגי, תזונאי, עבודה
סוציאלית, ופיסיותרפיסט כדי
לאפשר התמודדות והסתכלות

כוללת על הבעיות ופתרון.
7. התייחסות מיוחדת למערכת
המין הנשית – הפגיעה
בה היא מושלבת הן עקב
השינויים ההורמונליים והן עקב
מחלת השתל נגד המאכסן.
יש חשיבות מרובה לבדיקה
שגרתית על ידי מומחה המכיר
את הסיבוכים השונים לאחר
השתלת מח עצם.

יש חשיבות רבה למעקב ארוך טווח לאחר ההשתלה, כדי לאבחן, למנוע,
ולטפל בתופעות הלוואי הקשורות להשתלה, ובכך, לשפר את איכות החיים
ומשך החיים של המטופל.



חוברת מידע זו הופקה על ידי עמותת חלי"ל האור (הבית של חולי מחלות הדם בישראל), והינה חלק מסדרת חוברות בנושא לוקמיה, לימפומה, MPN ומחלות דם נלוות. עותקים מחוברת זו ניתן להשיג מעמותת חלי"ל האור על ידי יצירת קשר עמנו. עמותת חלי"ל האור הינה ארגון שלא למטרות רווח התלוי בתרומות ובתמיכת הקהילה. אנא תמכו בפועלנו.

ניתן לתרום על ידי:

העברה לחשבון העמותה, בנק הפועלים, סניף 459, חשבון 566660.
או שליחת המחאה לכתובת למטה ביצירת קשר

ליצירת קשר

טל' 054-6060422,
רחוב אהוד מנור 5 דירה 2703, נתניה, 4652100
info@halil.org.il www.halil.org.il