



HEBREW

הבנת המחלה תסמונות מיאלודיספלסיות: מדריך לחולה

מהדורה ששית

mds foundation
the myelodysplastic syndromes foundation, inc.

פורסם על ידי ה-Myelodysplastic Syndromes Foundation, Inc.



נתמך באמצעות מענקים חינוכיים מאת החברות Eisai, Celgene, Novartis

הבנת המחלה תסמונות מיאלודיספלסיות: מדריך לחולה

נערך על ידי פרופ' ג'ון מ. בנט

ג'ון מ. בנט
פרופסור אמריטוס לרפואה ואונקולוגיה
רפואה מעבדתית ופתולוגיה
אוניברסיטת רוצ'סטר
בית הספר לרפואה ולרפואת שיניים
רוצ'סטר, ניו יורק
פרופ' בנט מכהן בתפקיד יושב ראש מועצת המנהלים
של קרן MDS

תוכן העניינים

4	מהי מחלת MDS?
5	ההשפעה על תאי הדם האדומים
5	ההשפעה על תאי הדם הלבנים
6	ההשפעה על טסיות הדם
6	מהו הגורם למחלת MDS?
7	מהם התסמינים של מחלת MDS?
7	ספירה נמוכה של תאי דם אדומים (אנמיה)
7	ספירה נמוכה של תאי דם לבנים (נויטרופניה)
7	ספירה נמוכה של טסיות דם (תרומבוציטופניה)
8	איזה בדיקות משמשות לאבחון MDS?
8	בדיקות דם
8	בדיקת מח עצם
9	הסיכונים הכרוכים בבדיקת מח עצם
9	ההליך הרפואי המשמש לבדיקת מח עצם
10	עד כמה חמורה מחלת ת-MDS שלי?
11	שיטת הסיווג הצרפתית-אמריקאית-בריטית (FAB)
11	שיטת הסיווג של ארגון הבריאות העולמי (WHO)
13	שיטת הדירוג האבחוני הבינלאומית (IPSS)
15	כיצד מטפלים ב-MDS?
15	מטרות הטיפול
16	אפשרויות הטיפול ב-MDS
16	טיפול תומך
16	עירוים של תאי דם אדומים
17	אינדוקציה על ידי כימותרפיה
17	תרופות קושרות ברזל

18	Desferal® (דפרוקסמין)
18	Exjade® (דפרסירוקס)
18	Ferriprox® (דפריפרון)
19	טיפול אנטיביוטי
19	עירויים של טסיות דם
19	פירידוקסין (ויטמין B ₆)
20	גורמי גדילה של תאי דם
20	אריתרופויאטין או EPO (Eprex®, Recormon®) וכן דרבפואטין (Aranesp)
21	פילגרסטים (Neupogen®) וסרגרמוסטים (Leukine®)
21	אופרלבקין (Neumega®)
21	רומיפלוסטים (Nplate™)
21	Promacta®
22	טיפולים ל-MDS שאושרו על ידי מינהל המזון והתרופות (FDA)
22	Vidaza® (אזאציטידין)
22	Revlimid® (לנלידומיד)
23	Dacogen® (דציטאבין)
24	השתלת דם או מח עצם
25	האם ישנן גישות טיפוליות אחרות?
25	טיפול באמצעות ויטמינים
25	טיפולים ניסיוניים
27	סיכום
28	מקורות מידע נוספים

מהי מחלת MDS?

תסמונות מיאלודיספלסטיות (תמ"ד) הן קבוצה של מחלות שונות של מח העצם, המתאפיינות בכך שמח העצם אינו מייצר כמות מספקת של תאי דם בריאים. מחלת MDS מכונה לעתים קרובות "מחלת כשל של מח העצם". MDS היא מחלה שמופיעה בעיקר אצל קשישים (רוב החולים הם מעל גיל 65), אולם MDS יכולה להתגלות גם אצל חולים צעירים יותר. על מנת לסייע לכם להבין טוב יותר את מחלת MDS, כדאי לבחון תחילה מספר דברים בסיסיים בכל הקשור למח העצם ולדם. מח העצם מתפקד כבית חרושת שמייצר שלושה סוגים של תאי דם: תאי דם אדומים, תאי דם לבנים, וטסיות דם. מח עצם בריא מייצר תאי דם צעירים, בלתי בשלים – הנקראים תאי גזע, תאי אב, או בלסטים – שבדרך כלל מתפתחים לתאי דם אדומים, תאי דם לבנים וטסיות דם בוגרים, שמתפקדים באופן מלא. במקרה של MDS, תאי גזע אלה עשויים שלא להתפתח לכדי תאים בוגרים ולהצטבר במח העצם, או שאורך החיים שלהם עשוי להיות קצר, וכתוצאה מכך יש מספר נמוך מהרגיל של תאי דם בוגרים נורמאליים במחזור הדם.

ספירות נמוכות של תאי דם, הנקראות ציטופניות, הן סימן ההיכר המובהק של MDS, והן הגורמות לאחדים מהתסמינים המופיעים אצל חולי MDS – דלקת, אנמיה, דימום ספונטני או רגישות לחבלות. אנמיה (ספירה נמוכה של תאי דם אדומים), נויטרופניה (ספירה נמוכה של תאי דם לבנים) ותרומבוציטופניה (ספירה נמוכה של טסיות) הם שלושת הסוגים העיקריים של ציטופניות של תאי דם, כמפורט בהמשך.

בנוסף להפחתה במספרם של תאי הדם, תאי הדם הבוגרים הנעים במחזור הדם עשויים שלא לתפקד בצורה נאותה בגלל דיספלסיה. ההגדרה הרשמית של דיספלסיה היא צורה או מראה, או מורפולוגיה, חריגים של תא. התחילית מיאלו- מקורה ביוונית, ופירושה מח עצם; מכאן שהמונח מיאלודיספלסיה מתייחס לצורה או מראה – או מורפולוגיה – חריגים של תאי הדם הבוגרים. גם המלה סינדרומים (תסמונות) מקורה ביוונית, ופירושה סדרה של תסמינים שמופיעים בצוותא.

הכשל של מח העצם לייצר תאים בוגרים בריאים הוא תהליך הדרגתי, ולפיכך MDS אינה בהכרח מחלה סופנית. עם זאת, חולים מסוימים אכן נופלים קורבן להשפעות הישירות של המחלה: הספירות הנמוכות של תאי דם ו/או של טסיות דם עלולות להיות מלוות באיבוד היכולת של הגוף להילחם בזיהומים ולשלוט בדימום. בנוסף על כך, אצל כ-30% מהחולים המאובחנים כסובלים מ-MDS, סוג זה של תסמונת כשל של מח העצם יתפתח לכדי ליקמיה מיאלואידית חריפה (AML).



תאי דם אדומים בוגרים, בריאים



תאי דם אדומים לא-תקינים ("דיספלסטיים")

ההשפעה על תאי הדם האדומים

מח העצם מייצר באופן רגיל תאי דם אדומים (כדוריות דם אדומות) בוגרים שנושאים חמצן אל רקמות הגוף. תאי דם אדומים בריאים אלה מכילים חלבון דם שנקרא המוגלובין. השיעור של תאי הדם האדומים בנפח הכולל של הדם נקרא המטוקריט. אצל נשים בריאות, ההמטוקריט הוא 36% עד 46%, ואילו אצל גברים בריאים, ההמטוקריט הוא 40% עד 52%. כאשר ההמטוקריט יורד מתחת לטווח הנורמלי, פירוש הדבר שאין די תאי דם אדומים בוגרים בריאים כדי לספק ביעילות חמצן לרקמות הגוף. מצב זה של מספר תאי דם אדומים נמוך מהרמה הנורמלית, רמות המוגלובין נמוכות ורמת חמצן נמוכה מכונה אנמיה. האנמיה יכולה להיות קלה יחסית (המטוקריט של 30% עד 35%), בינונית (25% עד 30%), או חמורה (פחות מ-25%). אנמיה יכולה להיגרם גם כתוצאה מהובלה לא-יעילה של חמצן על ידי תאי דם אדומים דיספלסטיים (בוגרים אך בעלי צורה מעוותת).

ההשפעה על תאי הדם הלבנים

בנוסף לתאי דם אדומים, מח העצם מייצר תאי דם לבנים (כדוריות לבנות), שלהם תפקיד מפתח במערכת החיסונית של הגוף שמונעת ונלחמת בזיהומים. מח העצם מייצר בדרך כלל בין 4,000 ל-10,000 תאי דם לבנים לכל מיקרוליטר של דם; אצל אפריקאים-אמריקאים (ואצל יהודים יוצאי תימן ויוצאי אתיופיה), הטווח הוא נמוך יותר, בין 3,200 ל-9,000 תאי דם לבנים למיקרוליטר. ישנם מספר סוגים של תאי דם לבנים, לרבות נוטרופילים (המכונים גם גרנולוציטים) שנלחמים בעיקר בזיהומים חיידקיים, וכן לימפוציטים, שנלחמים בעיקר בזיהומים נגיפיים.

אצל חולי MDS מסוימים מתפתח נוטרופניה, או ספירה נמוכה של תאי דם לבנים. לחולי MDS שסובלים מנוטרופניה יש בדרך כלל מעט מידי נוטרופילים. נוטרופניה מגבירה את הסיכון ללקות במחלות זיהומיות ממקור חיידקי, כגון דלקת ריאות ודלקות של דרכי השתן. ישנם חולי MDS שעל אף שלא פיתחו נוטרופניה, עדיין סובלים מזיהומים חוזרים ונשנים. הדבר עשוי לנבוע מאיכותם של התאים, ולא דווקא מכמות התאים. במקרים אלה, על אף שספירת תאי הדם הלבנים נורמאלית, תאי הדם הלבנים של החולה אינם מתפקדים כפי שהם מתפקדים אצל אדם שאינו חולה ב-MDS. חוקרים בוחנים היום את התפקיד שממלא "ליקוי חיסוני" בהתפתחותה של מחלת MDS.

ההשפעה על טסיות הדם

גם טסיות הדם מיוצרות על ידי מח העצם וממלאות תפקיד קריטי בקרישת הדם ובהיווצרותם של קרישי דם לעצירת דימום. מח עצם בריא מייצר בדרך כלל בין 150,000 ל-450,000 טסיות לכל מיקרוליטר של דם; עם זאת, לחולי MDS רבים יש ספירה נמוכה של טסיות, או תרומבוציטופניה. אצל חולים עם תרומבוציטופניה, משך הזמן עד לעצירת דימום הנגרם מחבלות או מחתכים קטנים עשוי להיות ארוך מהרגיל. תרומבוציטופניה חמורה, שאינה שכיחה, מוגדרת כספירת טסיות נמוכה מ-20,000, וכרוכה בבעיות דימום חמורות יותר.

מהו הגורם למחלת MDS?

למעט במקרים חריגים מעטים, לא ידוע מה הם הגורמים המדויקים ל-MDS. ישנן ראיות אחדות לכך שאנשים מסוימים נולדים עם נטייה לפתח MDS. אפשר לתאר נטייה זו כמתג שמופעל על ידי גורם חיצוני. במקרים שבהם לא ניתן לזהות את הגורם החיצוני, המחלה נקראת "MDS ראשונית".

הקרנות וכימותרפיה לטיפול בסרטן הם בין הגורמים המעוררים הידועים להתפתחות MDS. חולים שנוטלים תרופות כימותרפיות או מקבלים הקרנות לטיפול בסוגי סרטן עם פוטנציאל לריפוי, כגון סרטן שד או סרטן אשכים, מחלת הודג'קין ולימפומה שאינה מחלת הודג'קין, נמצאים בסיכון לפתח MDS במשך עד 10 שנים אחרי הטיפול. מחלת MDS שמתפתחת בעקבות שימוש בכימותרפיה או בהקרנות לטיפול בסרטן נקראת "MDS משנית" וקשורה, בדרך כלל, לריבוי פגמים כרומוזומליים בתאים במח העצם. סוג זה של MDS מתפתח לעתים קרובות במהירות לליקמיה מיאלואידית חריפה (AML).

גם חשיפה ארוכת טווח לכימיקלים סביבתיים או תעשייתיים מסוימים, כגון בנזן, יכולה לעורר MDS. בעוד שהשימוש בבנזן נתון היום לפיקוח הדוק, לא ברור איזה כימיקלים אחרים עלולים להגביר את הנטייה של בני אדם לפתח MDS, אם כי עיסוקים מסוימים סווגו כ"גורמי סיכון" להתפתחות של MDS או AML (לדוגמה, צבעות, כריית פחם, חניטה). לא ידוע על מאכלים או מוצרים חקלאיים שגורמים ל-MDS. בעוד שצריכת אלכוהול על בסיס יומיומי עשויה להקטין את ספירת תאי הדם האדומים וטסיות הדם, אלכוהול אינו גורם ל-MDS. אין די נתונים כדי לקבוע אם עישון מגביר את הסיכון לפתח MDS. עם זאת, ידוע שהסיכון לפתח AML גדול פי 1.6 בקרב מעשנים לעומת מי שאינם מעשנים.

חולים ובני משפחותיהם מעלים לעתים קרובות את החשש ש-MDS עלולה להיות מחלה מדבקת. אין כל ראיות שמצביעות על כך שנגיף כלשהו גורם ל-MDS; לפיכך, לא ניתן להדביק אנשים קרובים ב-MDS.

MDS אינה מחלה תורשתית. למעשה, רק לעתים נדירות קורה שבני משפחה, לרבות אחים ואחיות, מאובחנים כחולי MDS.

מהם התסמינים של מחלת MDS?

בשלבים המוקדמים של מחלת MDS, החולים עשויים שלא לחוות תסמינים כלשהם. בדיקת דם שגרתית עשויה לגלות ספירה נמוכה של תאי דם אדומים, או המטוקריט נמוך, לעתים בלתי נמוכה של תאי דם לבנים ו/או טסיות דם. במקרים מסוימים, ספירות תאי הדם הלבנים וטסיות הדם עשויות להיות נמוכות, בעוד שההמטוקריט נותר ברמה נורמאלית. עם זאת, חולים מסוימים, ובמיוחד חולים עם ספירות תאי דם נמוכות באופן משמעותי מהנורמה, חווים תסמינים מוגדרים. הופעת תסמינים אלה, כמתואר בהמשך, תלויה בסוג תאי הדם המעורבים, כמו גם ברמה של ספירת תאי הדם.

ספירה נמוכה של תאי דם אדומים (אנמיה)

אצל רוב בני האדם מתגלה אנמיה בעת שהם מאובחנים לראשונה כחולי MDS. אנמיה מתאפיינת ברמה נמוכה באופן מתמיד של המטוקריט (מדד של תאי הדם האדומים בגוף), או ברמות נמוכות באופן תמידי של המוגלובין (חלבון בדם שמוביל חמצן לרקמות הגוף). חולים אנמיים סובלים בדרך כלל מעייפות, ומדווחים שהם חשים עייפים וחסרי אנרגיה במשך חלק גדול מהזמן. אנמיה משתנה מבחינת חומרתה. במקרים של אנמיה קלה, החולה עשוי להרגיש טוב או לחוש עייפות קלה. במקרים של אנמיה בינונית, כמעט כל החולים חשים עייפות ברמה כלשהי, שעשויה להיות מלווה בדפיקות לב, קוצר נשימה ועור חיוור. במקרים של אנמיה חמורה, כמעט כל החולים נראים חיוורים ומתלוננים על עייפות כרונית רבה ועל קוצר נשימה. מכיוון שאנמיה חמורה מפחיתה את זרימת הדם ללב, חולים מבוגרים עשויים בסבירות רבה יותר לחוות תסמינים קרדיו-וסקולאריים, לרבות כאבים בחזה. אמנם רק לעתים נדירות אנמיה כרונית נחשבת כמסכנת חיים, אולם היא יכולה לפגוע באופן דרסטי באיכות החיים של החולה.

ספירה נמוכה של תאי דם לבנים (נויטרופניה)

ספירת תאי דם לבנים נמוכה מקטינה את עמידות הגוף בפני זיהום חיידקי. חולים הסובלים מנויטרופניה עשויים להיות רגישים לזיהומים בעור, לזיהומים בסינוסים (התסמינים כוללים גודש באף), לזיהומים בריאות (התסמינים כוללים שיעול, קוצר נשימה), או לזיהומים בדרכי השתן (התסמינים כוללים כאבים בעת מתן שתן והשתנה תכופה). זיהומים אלה עשויים להיות מלווים בחום.

ספירה נמוכה של טסיות דם (תרומבוציטופניה)

אצל חולים הסובלים מתרומבוציטופניה מבחינים בנטייה מוגברת להיחבל ולדמם, אפילו בעקבות חבטות או שפשופים קלים. דימום מהאף הוא תופעה שכיחה, וחולים חווים לעתים דימום מהחניכיים, במיוחד אחרי טיפול שיניים. לפני פנייה לטיפול שיניים מומלץ להתייעץ עם הרופא ההמטולוג שלכם, שעשוי להורות על טיפול אנטיביוטי מונע, מכיוון שזיהום ודימום מהווים סיכון עבור רוב החולים ב-MDS.

איזה בדיקות משמשות לאבחון MDS?

בדיקות דם

הצעד הראשוני לאבחון MDS וא ביצוע בדיקת דם באמצעות דגימת דם שנלקחת מהזרוע. דגימת הדם נבדקת לקביעת ספירות הדם (תאי דם אדומים, תאי דם לבנים וסוגי-המשנה שלהם, וטסיות דם), צורה וגודל של תאי הדם האדומים והלבנים, תכולת הברזל בדם (רמות פריטין בנסיוב), ובדיקה של רמת החומר הנקרא אריתרופויאטין (OPE) בנסיוב. OPE הוא חלבון שמיוצר על ידי הכליות בתגובה לרמת חמצן נמוכה ברקמות הגוף. חלבון זה ממריץ את ייצור תאי הדם האדומים (הנקראים גם אריתרוציטים) במח העצם.

אם בדיקת הדם מגלה שתאי הדם האדומים הם בעלי צורה מעוותת (דיספלסטיים), ייתכן שהחולה סובל ממחסור בוויטמין B₁₂ או ממחסור בחומצה פולית. בדומה ל-MDS ול-AML, מחסור בוויטמין זה גורם לדיספלסיה (עיוות צורה) של תאי הדם האדומים, ומפחית את יעילותם בהובלת חמצן לרקמות הגוף. כדי לשלול את החסר בוויטמין B₁₂ ובחומצה פולית בתור הגורמים לאנמיה, נבדקות גם הרמות של ויטמינים אלה בדם.



מח עצם בריא



מח עצם פגום עם תאי דם דיספלסטיים וקרומוזומים פגומים

בדיקת מח עצם

תוצאות של בדיקת דם שמצביעות על כך שהחולה אנמי, עם או בלי ספירה נמוכה של תאי דם לבנים ו/או ספירת טסיות נמוכה, עשויות להנחות את הרופא להורות על בדיקת מח העצם של החולה. בדיקת מח עצם יכולה לגלות פגמים בתאים של מח העצם (לדוגמה, תאים דיספלסטיים), וכן פגמים כרומוזומליים, כגון כרומוזומים חסרים או עודפים. בדיקות אלה מספקות מידע נוסף שיכול לסייע בקביעת האבחנה. בדיקת מח עצם כוללת שני חלקים: שאיבת מח עצם, שבה נלקחת דגימה מהחלק הנוזלי של מח העצם, וביופסיה של מח העצם, שבה נלקחת דגימה מהחלק הגרמי של מח העצם. בדרך כלל מבצעים את השאיבה ואת הביופסיה באותו מועד.

הרופא או הפתולוג נעזר במיקרוסקופ כדי לבדוק את התאים בדגימת מח העצם שנשאבה או הוצאה באמצעות ביופסיה, ובכלל זה את אחוזי הבלסטים (תאים לא-בוגרים) ותאי הדם הדיספלסטיים. כרומוזומים עשויים מ-DNA ונמצאים בגרעין התא. מכיוון שה-DNA מכיל את ההוראות לבניית חלבונים ומולקולות ביולוגיות חיוניות אחרות הנחוצים לצורך תפקוד תקין של התא, לכרומוזומים חסרים או פגומים יכולות להיות השלכות חמורות. מח העצם נבדק גם לגילוי פגמים בכרומוזומים, כגון כרומוזומים חסרים או עם מקטעים חסרים, או כרומוזומים שעברו שינוי, או כרומוזומים או חלקי כרומוזומים עודפים בתא הדם.

פגמים בתאי הדם מתוארים בדו"ח של ממצאים המטולוגיים, ופגמים בכרומוזומים מתוארים בדו"ח של ממצאים ציטוגנטיים. חולי MDS עשויים לעבור בדיקות מח עצם תקופתיות כדי לברר אם חלה החמרה במחלתם.

הסיכונים הכרוכים בבדיקת מח עצם

בדומה לכל ההליכים הרפואיים, ישנם סיכונים מסוימים שנלווים לבדיקת מח עצם; בין הסיכונים האלה ניתן למנות זיהום, חבלה ודימום, ותחושת אי-נוחות. בכל פעם שמחדירים מחט מבעד לעור, קיימת אפשרות של זיהום. עם זאת, הסיכון ללקות בזיהום הוא נמוך ביותר, מכיוון שההליך מבוצע לכל אורכו בתנאים סטריליים ותוך שימוש בטכניקות סטריליות.

אם כי חולים רבים חשים חרדה או חוששים מההליך של בדיקת מח עצם, ניתן להפחית את החשש אם מבינים שבדיקת מח עצם דומה להליך של עקירת שן. למעשה, "ניקור" העצם כמעט ואינו כרוך בכאב, מכיוון שהבדיקה מבוצעת בהרדמה מקומית.



חתך רוחב של מפרק הירך

ההליך הרפואי המשמש לבדיקת מח עצם

את בדיקת מח העצם ניתן לבצע במרפאה של הרופא, בדרך כלל בתוך כ-20 דקות, כשהחולה נתון תחת השפעה של תרופת הרגעה או משככי כאבים קלים. בעת שהחולה שרוע על משטח הבדיקה, בשכיבה על הבטן או על הצד (לפי התנוחה הנוחה לו ביותר), הרופא מאתר את רכס הכסל האחורי, בליטה גרמית בצד האחורי הימני או השמאלי של מפרק הירך. אתר זה, ולא עמוד השדרה או עצם החזה, משמש לנטילת הדגימה של מח העצם. הרופא מחטא את העור ביוד ומניח מגבת וכיסוי סטריליים מעל האזור המטופל, כדי למנוע זיהום.

לעתים, יעדיף הרופא לבצע רק שאיבה של חומר ממוח העצם וזה יכול להתבצע מעצם החזה.

מחט קטנה יותר מהמחט המשמשת לנטילת דגימת דם מהזרוע מוחדרת באיטיות מתחת לעור, כדי להזריק חומר הרדמה מקומית; לאחר מכן נעשה שימוש במחט ארוכה יותר ומעט גדולה יותר כדי להזריק חומר הרדמה לתוך העצם עצמה. החולים בדרך כלל חווים תחושת צריבה קלה בעת החדרת המחט הראשונה, ודקירה של כאב בעת החדרת המחט השנייה. ברגע שהמחט באה במגע עם העצם, החולה אמור לחוש לחץ קל בלבד, בדומה ללחיצה על העור באגודל.

לאחר כחמש דקות, או כאשר כיסוי העצם, או קרום העצם, מאלחש היטב (ניתן להזריק חומר הרדמה נוסף לאזור אם לחולה יש עדין תחושה), הרופא ממשיך בהליך בעזרת מחט שלישית מיוחדת, גדולה יותר, שמוחדרת מבעד למעטפת החיצונית הצפופה של העצם אל תוך מח העצם. (מכיוון שאין קצות עצבים במח העצם, שלב זה של ההליך אמור להיות נטול כאבים). ברגע שהמחט נמצאת בתוך העצם, החולה מתבקש לנשום באיטיות מספר נשימות עמוקות, בעת שהרופא מסיר את החלק המרכזי של המחט. הרופא מחבר לקצה המחט מזרק, ומושך, או שואב, את החלק הנוזלי של מח העצם (כמות כוללת של כף אחת בערך). במהלך השאיבה, החולה חווה בדרך כלל תחושה של משיכה קצרה, שעשויה לנוע במורד הרגל למשך שבריר שנייה. לעתים קרובות מבצעים שאיבה שנייה על מנת ליטול מח עצם נוסף, הן לצורך בדיקה של אחוז התאים הבלסטיים והן לצורך בדיקה ציטוגנטית.

לבסוף, מוחדרת מחט גדולה יותר כדי ליטול פיסה קטנה של העצם לצורך ביופסיה. בעת שהמחט מוחדרת לתוך העצם, החולה אמור לחוש לחץ מעומעם או תחושת משיכה. כשהרופא מנתק את פיסת העצם ומסיר אותה, החולה חש משיכה פתאומית. בדומה לשאיבת מח עצם, הליך הביופסיה נמשך דקות מעטות בלבד.

מכיוון שהחתך שנעשה בעור לביצוע ההליך הוא בדרך כלל קטן מאוד, עם השלמת בדיקת מח העצם אין צורך בתפרים, והאתר נחבש בחבישת לחץ בלבד. אצל חולים מסוימים, במיוחד חולים עם ספירת טסיות נמוכה, עשויים להתפתח פצע או נפיחות מתחת לעור.

כאב קל או תחושת אי-נוחות עשויים להופיע באתר שבו בוצע ההליך במשך יומיים או שלושה אחרי בדיקת מח העצם. למען הבטיחות, החולה צריך להיות מלווה בחבר, בבן משפחה או במטפל בעת החזרה לביתו; על החולה להימנע מנהיגה.

עד כמה חמורה מחלת ה-MDS שלי?

מכיוון שמסלול ההתקדמות של מחלת MDS יכול להיות שונה מאוד מחולה לחולה, פותחו שיטות סיווג כדי לקבץ יחד "טיפוסי-משנה" של MDS. שיטת הסיווג העדכנית ביותר שהוצעה, המכונה "שיטת הסיווג של ארגון הבריאות העולמי (WHO)", מבחינה בין טיפוסי-משנה של MDS בהתבסס על מערכי נתונים כלל-עולמיים גדולים של חולים, ועל הבנה מעמיקה יותר של תהליכי המחלה המעורבים ב-MDS.

השיטה שקדמה לשיטה זו נקראת "שיטת הסיווג הצרפתית-אמריקאית-בריטית (FAB)". ישנם המטולוגים שעדיין משתמשים בשיטה זו.

שיטה נוספת שמתארת את התקדמות מחלת ה-MDS ואת הפרוגנוזה של החולה היא "שיטת הדירוג האבחוני הבינלאומית (IPSS)". שיטה זו נבחנת עתה מחדש במטרה להגביר את מידת הדיוק שלה לצורך בחירת הטיפול המתאים עבור חולי MDS.

שיטת הסיווג הצרפתית-אמריקאית-בריטית (FAB)

שיטת הסיווג FAB פותחה בשנות ה-80 המוקדמות על ידי קבוצה של רופאים שצברו מומחיות באבחון MDS. אלה היו מומחים מצרפת (F), מאמריקה (A) ומבריטניה (B); קריטריון הסיווג המרכזי על פי שיטת FAB היה אחוז התאים הבלסטיים במח העצם, כאשר שיעור בלסטים נמוך מ-2% נחשב נורמאלי עבור מח עצם בריא. שיטת הסיווג FAB הבחינה בין חמישה טיפוסים-משנה של MDS:

- אנמיה רפרקטורית (RA)
- אנמיה רפרקטורית עם סידרובלסטים טבעתיים (RARS)
- אנמיה רפרקטורית עם עודף תאים בלסטיים (RAEB)
- אנמיה רפרקטורית עם עודף תאים בלסטיים הנמצאים בתהליך שינוי (RAEB-t)
- ליקמיה מיאלומונוציטית כרונית (CMML)

שיטת הסיווג של ארגון הבריאות העולמי (WHO)

שיטת הסיווג של ארגון הבריאות העולמי (WHO) למחלת ה-MDS בקרב חולים מבוגרים שימרה אחדים מהאלמנטים של שיטת הסיווג FAB, והרחיבה את הקטגוריות של טיפוסים-משנה של MDS. המאפיינים העיקריים של טיפוסים-המשנה של MDS שווהו על פי שיטת הסיווג WHO מוצגים בטבלה.

RA/RARS: אנמיה רפרקטורית (RA) ואנמיה רפרקטורית עם סידרובלסטים טבעתיים (RARS). החולים המשתייכים לקטגוריות אלה סובלים מאנמיה רפרקטורית, כלומר – אנמיה שאינה מגיבה לטיפול בברזל או בוויטמינים. האנמיה עשויה להיות מלווה בתרומבוציטופניה ונויטרופניה בדרגה קלה עד בינונית. סידרובלסטים הם תאי דם אדומים שמכילים חלקיקי ברזל; סידרובלסטים "טבעתיים הם תאים חריגים, ומכילים משקעי ברזל בתבנית דמוית "מחרוזת לצוואר."

אנמיה רפרקטורית עם או בלי סידרובלסטים טבעתיים (RARS/RA) נחשבות לטיפוסים-המשנה השפירים ביותר על פי שיטת הסיווג WHO. על פי שיטת סיווג זו, חולי MDS עם RA או RARS סובלים ממחלה שמוגבלת לתאי דם אדומים, או אריתרוציטים. הדיספלסיה בטיפוס-משנה זה של MDS היא מינימאלית.

ציטופניה רפרקטורית עם דיספלסיה רב-קווית (RCMD). בקטגוריה זו נכללים חולים הסובלים מציטופניה רפרקטורית (ספירות נמוכות באופן מתמיד של סוג כלשהו מסוגי תאי הדם; לדוגמה, נויטרופניה רפרקטורית (ספירת תאים לבנים נמוכה) או תרומבוציטופניה רפרקטורית (ספירת טסיות נמוכה) ודיספלסיה מינימאלית ביותר מסוג אחד של תאי דם ופחות מ-5% בלסטים או פחות מ-15% סידרובלסטים טבעתיים. כאשר יש לחולה עם RCMD יותר מ-15% סידרובלסטים טבעתיים, האבחנה היא RCMD-RS.

אנמיה רפרקטורית עם עודף תאים בלסטיים (RAEB). קטגוריה זו מחולקת לשני טיפוסים-משנה, שמאובחנים על פי מספר הבלסטים במח העצם. חולים עם RAEB-1 הם חולים עם 5 עד 9% בלסטים, ולחולים עם RAEB-2 יש 10 עד 19% בלסטים.

תסמונת 5q- (5q מינוס). חסר של מקטע בכרומוזום 5q או 5q מינוס (-5q) מופר עתה כטיפוס-משנה אמיתי של MDS. התסמונת תוארה לראשונה לפני למעלה מ-30 שנה. חסר בתוך הזרוע הארוכה של כרומוזום מס' 5 עשוי להיות הפגם הכרומוזומלי היחיד אצל חולי MDS שאובחנה אצלם תסמונת 5q-. לחולי MDS עם חסרים בתוך הזרוע הארוכה של כרומוזום מס' 5 ופגמים כרומוזומליים נוספים אין תסמונת 5q-.

חולים עם 5q- סובלים מאנמיה רפרקטורית שמחייבת טיפול תומך. התסמונת מופיעה בדרך כלל אצל נשים, עם אנמיה בדרגה קלה או עד בינונית וספירות נמוכות של תאי דם לבנים (לויקפניה), ולעתים קרובות עם ספירות טסיות דם נורמאליות עד גבוהות.

MDS לא מסווגת. בקטגוריה זו של MDS לא מסווגת יכלול, כפי הנראה, לא יותר מ-1% או 2% מכלל מקרי ה-MDS. הקטגוריה נוצרה כדי לתת מענה לחולים המעטים עם ציטופניה של סוג אחד בלבד של תאי דם (לדוגמה, תרומבוציטופניה או נויטרופניה) ומאפיינים חריגים (לדוגמה, לייפת במח העצם).

סיווג WHO של טיפוס MDS	
תיאור	טיפוס-משנה של MDS
	אנמיה רפרקטורית (RA)
דיספלסיה מינימאלית בסוג אחד של תאי דם (תאי דם אדומים או אריתרוציטים) ופחות מ-5% בלסטים במח העצם	בלי סידרובלסטים טבעתיים (RA)
אותה RA ובנוסף יותר מ-15% סידרובלסטים טבעתיים במח העצם	עם סידרובלסטים טבעתיים (RARS)
	ציטופניה רפרקטורית עם דיספלסיה מינימאלית (RCMD)
דיספלסיה (יותר מ-10%) ב-2 או 3 סוגים של תאי דם ופחות מ-5% בלסטים ופחות מ-15% סידרובלסטים טבעתיים במח העצם	בלי סידרובלסטים טבעתיים (RCMD)
כנ"ל ובנוסף יותר מ-15% סידרובלסטים טבעתיים	עם סידרובלסטים טבעתיים (RCMD-RS)
	RA עם עודף בלסטים (RAEB)
נוכחות של 5% עד 9% בלסטים במח העצם	RAEB-1
נוכחות של 10% עד 19% בלסטים במח העצם	RAEB-2
	תסמונת 5q-
חולים ללא פגמים בכרומוזומים מלבד חסר בזרוע הארוכה של כרומוזום מס' 5	
כולל חולים עם ציטופניה בסוג אחד של תאי דם שאינה אנמיה (כלומר, נויטרופניה או תרומבוציטופניה) וכן מאפיינים חריגים (לדוגמה, לייפת במח העצם)	MDS לא מסווגת

שיטת הדירוג האבחוני הבינלאומית (IPSS)

שיטת הדירוג האבחוני הבינלאומית (IPSS) (International Prognostic Scoring System) היא שיטה המשמשת לדירוג חומרת ה-MDS. לאחר עריכת בדיקות לחולה (הממצאים מהבדיקה הגופנית ומבדיקות הדם), ניתן "ציון" למחלה מבחינת הסיכון לחולה, כלומר – תוחלת החיים והסיכויים להתקדמות המחלה או להתפתחות המחלה ל-AML. פעולה זו נקראת "פרוגנוזה". ציון IPSS הוא ציון שמוקצה לערכים מסוימים. ראשית, אחוז הבלסטים במח העצם; שנית, הממצאים הציטוגנטיים (זיהוי פגמים כרומוזומליים) בתאי הדם במח העצם, ושלישית, ספירות תאי הדם ומצאי בדיקת דם נוספים.

קביעת ציון IPSS	
ציון IPSS: הסיכום של ערכי הציון האינדיבידואליים שנקבעו לבלסטים, ממצאים ציטוגנטיים וממצאי בדיקת דם	
בלסטים במח העצם	ערך הציון
5% או פחות	0.0
5-10%	0.5
11-20%	1.5
*21-30%	2.0
ממצאים ציטוגנטיים [†]	
טובים	0.0
בינוניים	0.5
גרועים	1.0
ממצאי בדיקת דם [‡]	
0 או 1 מהממצאים	0.0
0 או 2 מהממצאים	0.5

*חולים שמה העצם שלהם מכיל יותר מ-30% בלסטים סובלים מלויקמיה מילואידיית חריפה (AML)

[†]ממצאים ציטוגנטיים "טובים" כוללים: מערך נורמאלי של 23 זוגות של כרומוזומים, או מערך עם איבוד חלקי חלקי בלבד של הזרוע הארוכה של כרומוזומים מס' 5 או מס' 20, או איבוד של כרומוזום Y. ממצאים ציטוגנטיים "בינוניים" כוללים: ממצאים שאינם נכללים בקטגוריה "טובים" או "גרועים". ממצאים ציטוגנטיים "גרועים" כוללים: איבוד של אחד מבין שני הכרומוזומים מס' 7 ("מונוזומיה 7"), תוספת של כרומוזום מס' 8 ("טריזומיה 8"), או שלושה או יותר פגמים בסך הכל.

[‡]ממצאי בדיקת דם מוגדרים כדלקמן: נוטרופילים > 1,800 למיקרוליטר; המטוקריט > 36% תאי דם אדומים בסך כל הנפח בגוף; טסיות דם > 100,000 למיקרוליטר

ציון IPSS נקבע על ידי סיכום הציונים האינדיבידואליים עבור אחוז הבלסטים ועבור הממצאים הצוטוגנטיים וממצאי בדיקת הדם, ומשמש לאומדן התוצאה עבור חולה ה-MDS. ציון IPSS מצביע על קבוצת הסיכון שאליה משתייך החולה מבין קבוצות הסיכון הבאות:

- קבוצת סיכון נמוך: ציון IPSS של 0
- קבוצת סיכון בינוני-1: ציון IPSS של 5.0 עד 0.1
- קבוצת סיכון בינוני-2: ציון IPSS של 1.5 עד 2.0
- קבוצת סיכון גבוה: ציון IPSS מעל 0.2

טבלת תוצאות הבדיקות וחומרת המחלה		
פרמטר (יחידות)	תוצאה נורמאלית	התוצאה שלי
המטוקריט (% התאים האדומים בדם)	36–52%	_____
ספירת תאי דם לבנים (תאים למיקרוליטר דם)	3,200–10,000	_____
ספירת טסיות דם (טסיות למיקרוליטר דם)	150,000–450,000	_____
רמת אריתרופויאטין בנסיוב (יח' ב"ל/ליטר)	10–20	_____
שיעור בלסטים (% מתאי מח העצם)	> 2%	_____
ממצאים ציטוגנטיים*		
(טובים, בינוניים, גרועים)	טובים	_____
סיווג WHO	לא ישים	_____
סיווג FAB	לא ישים	_____
סיווג IPSS	לא ישים	_____
חוסר בוויטמין B ₁₂ ו/או בחומצה פולית (לא, כן)	לא	_____

* ראו הערות שוליים לטבלה "קביעת ציון IPSS"

הרופא יבחן את הנתונים שנאספו מבדיקות הדם ומבדיקת מח העצם, ואז יישם את שיטת הסיווג WHO או את שיטת הסיווג FAB ואת שיטת IPSS כדי לקבוע מהי חומרת המחלה ומהי הפרוגנוזה של החולה. (השתמשו בתיבה "טבלת תוצאות הבדיקות וחומרת המחלה" כדי לתעד את הנתונים האישיים שלכם). הרופא שלכם ימליץ על תוכנית טיפול שמבוססת על מצב בריאותכם הכללי ועל ההיסטוריה הרפואית שלכם (ציון ביצועים או הכושר או המצב התפקודי – Performance) על המידה שבה ניתן להקל על התסמינים, להפחית את החריגות בממצאי בדיקות הדם, ולמזער את הסיכון של c התפתחות המחלה ל-AML.

כיצד מטפלים ב-MDS?

הטיפול ב-MDS תלוי בתסמינים של החולה, בשלב שבו נמצאת המחלה, בקטגוריית הסיכון של המחלה, בגיל החולה, ובמצבים רפואיים קיימים. לרשות חולי MDS עומדות מספר אפשרויות טיפול; עם זאת, לא כל האפשרויות מתאימות לכל חולה ב-MDS.

בקרב ילדים וחולים צעירים יותר, ניתן לבחון את הזמינות של תורם מח עצם מתאים (עדיפות לקרוב משפחה) לצורך השתלת מח עצם (הנקראת גם השתלת תאי גזע המטופויאטיים), מכיוון שזהו טיפול היחיד הקיים היום שיכול להביא להחלמה מ-MDS).

נמשך המחקר במספר גדול של טיפולים תרופתיים מבחינת יכולתם להשמיד או לדכא את הבלסטים הדיספלסטיים הפגומים במח העצם ו/או להמריץ את הבשלתם של תאים בריאים. הטיפול ב-MDS כולל את אסטרטגיות הטיפול הבאות, שאותן ניתן ליישם בנפרד או במשולב:

- טיפול תומך, שכולל (1) שימוש בעירוויים של תאי דם אדומים להשגת שליטה בתסמינים של אנמיה, וטיפול בתרופות קושרות ברזל כדי לשלוט בעודף ברזל; (2) עירוויים של טסיות דם לטיפול בתרומבוציטופניה; ו- (3) טיפול אנטיביוטי נגד זיהומים נמשכים או חוזרים ונשנים
- גורמי גדילה מיאלואידיים (קשורים לדם) (כדוגמת אריתרופויאטין), כדי לעורר בלסטים בריאים במח העצם לייצר תאי דם אדומים ולבנים, כמו גם טסיות דם
- טיפולים תרופתיים חדשים ל-MDS שמתמקדים באחד או יותר מהמנגנונים הביולוגיים המעורבים בהתפתחות של מיאלודיספלסיה

מטרות הטיפול

עבור הרוב המכריע של חולי MDS, מטרות הטיפול כוללות שיפור מצב האנמיה, שליטה בזיהומים נמשכים או חוזרים ונשנים, שליטה ברגישות-היתר לפציעה ולדימום, שיפור איכות החיים והארכת השרידות.

מכיוון שרוב החולים ב-MDS חווים תסמינים של אנמיה, הקלה בתסמינים של תשישות ועייפות כללית היא אחת המטרות החשובות של הטיפול. ההתמודדות עם התסמינים הגופניים המתלווים לאנמיה יכולה גם להיות מלווה במחיר פסיכולוגי. חולים שחשים עייפות רבה מידי מכדי לעסוק בפעילויות היומיום, או עייפים מכדי לצאת מהמיטה, עלולים, בסבירות גבוהה, ללקות בדיכאון כעבור פרק זמן.

ניתן לטפל באנמיה באמצעות עירוויים של תאי דם אדומים, וחולי MDS שסובלים מאנמיה וזקוקים לעירוויים רבים של תאי דם אדומים מכונים "תלויי-עירוויים". לעירוויים חוזרים ונשנים יש השפעה שלילית ברורה על איכות החיים של החולה – ביקורים נוספים אצל הרופא או במרפאה – ועירוויים חוזרים ונשנים עלולים גם להשפיע לרעה על התקדמות המחלה ועל שרידות החולים. אי-תלות בעירוויים היא, לפיכך, מטרה מרכזית של הטיפול. קיימים היום מספר טיפולים תרופתיים חדשים יחסית, שמפחיתים או מונעים את הצורך בעירוויים בקרב חולי MDS עם אנמיה סימפטומאטית. טיפול באמצעות גורמי גדילה ותרופות, כגון אזאציטידין (Vidaza®), דציטאבין (Dacogen®) ולנאלידומיד (Revlimid®) הביא להשגת אי-תלות בעירוויי עבור חולי MDS רבים.

אפשרויות הטיפול ב-MDS

טיפול תומך

הטיפול המקובל הניתן לחולי MDS הוא בעיקרו טיפול תומך, שכולל עירוים של תאי דם אדומים לטיפול באנמיה, טיפול אנטיביוטי נגד זיהומים, ועירוים של טסיות דם לטיפול בתרומבוציטופניה.

עירוים של תאי דם אדומים. טיפול תומך באמצעות עירוים שגרתיים או תקופתיים של תאי דם אדומים עשוי להתאים לחולים אנמיים שסובלים מעייפות או מתסמינים אחרים שנלווים בדרך כלל לאנמיה. חולים אנמיים שהם מועמדים מתאימים לעירוים דם שגרתיים או תקופתיים כוללים חולי MDS שמשתייכים לקבוצות הסיכון הנמוך או הבינוני-1 על פי דירוג IPSS שסובלים מאנמיה חמורה, עם המטוקריט נמוך באופן תמידי מ-25% או רמות המוגלובין נמוכות מ-10 גרם לדציליטר דם. עירוים תקופתיים מתאימים גם לחולים שמסוגלים על פי שיטת הסיווג של ארגון הבריאות העולמי או על פי שיטת הסיווג הצרפתית-אמריקאית-בריטית כמי שסובלים מאנמיה סידרובלסטית. אנמיה סידרובלסטית היא מצב רפואי שמתאפיין בתאי דם אדומים שלא מסוגלים לנצל ברזל לצורך ייצור המוגלובין. ניתן להשתמש בעירוים של תאי דם אדומים גם כטיפול תומך עבור טיפוסים-משנה אחרים של MDS.

תדירות מתן העירוים לחולים אנמיים שסובלים מעייפות ו/או מקוצר נשימה משתנה מחולה לחולה. ישנם חולים שעשויים להזדקק לעירוים של תאי דם אדומים בתכיפות של אחת לשבוע עד שבועיים, בעוד שחולים אחרים עשויים להזדקק לעירוים אחת ל-6 עד 12 שבועות. תדירות מתן העירוים תלויה בתסמינים של החולה, בהמטוקריט ו/או ברמת המוגלובין בדמו של החולה. בדרך כלל, חולי MDS שזקוקים לעירוים תקופתיים של תאי דם אדומים מקבלים שתי מנות מידי 2 עד 6 שבועות.

טיפול תומך באמצעות עירוים שגרתיים של תאי דם אדומים יכול להביא תועלת רבה לחולים הסובלים מאנמיה. עם זאת, ישנן מספר בעיות שקשורות לסוג זה של טיפול – תאי דם אדומים נושאים ברזל, ולאחר עירוים חוזרים ונשנים החולה יכול להגיע למצב של רמות ברזל גבוהות בדם וברקמות אחרות, או "עודף ברזל". זהו מצב שעלול להיות מסוכן, מכיוון שגוף האדם אינו מסוגל להיפטר מעודף ברזל, והברזל מצטבר באיברים כגון הכבד והלב. למרבה המזל, ניתן לטפל בכך באמצעות תרופות קושרות-ברזל (ראו בהמשך). לקבלת מידע נוסף בנושא עודף ברזל והטיפול בו, פנו אל ה-Myelodysplastic Syndromes Foundation.

בעיות נוספות שקשורות לעירוים של תאי דם אדומים כוללות את הסיכון של הצטברות עודף נוזלים בגוף, שעלולה לגרום או להחמיר מצב של קוצר נשימה. למרבה המזל, ניתן בדרך כלל לשלוט בהצטברות הנוזלים באמצעות מתן תרופה משתנת, כגון פורוסמיד (Lasix®). (Fusid).

בעיה נוספת היא החשש מהעברת נגיפים דרך עירוים הדם. עם זאת, מנות דם שנתרמו עוברות בדיקות ניפוי לגילוי נגיפים, על מנת לשמור על אספקת דם בטוחה ככל האפשר. הסיכון של מעבר נגיפים, כגון נגיף האיידס, נגיף דלקת כבד מסוג B או נגיף דלקת כבד מסוג C, נחשב לזעום ביותר.

על אף הבעיות והסיכונים, הוכח שטיפול תומך באמצעות עירוים שגרתיים של תאי דם אדומים מביא לשיפור באיכות חייהם של חולים הסובלים מאנמיה סימפטומאטית. תוכנית תמיכה ללא-תשלום עומדת לרשות חולים שמקבלים עירוים דם לטיפול באנמיה (ראו בהמשך).

אינדוקציה על ידי כימותרפיה

בקרב חולי MDS שמחלתם סווגה כמשתייכת לקבוצת סיכון גבוה או בינוני-2 על פי דירוג IPSS, קיימת הסתברות גבוהה יותר להתפתחות המחלה לכדי AML. מסיבה זו, רופאים עשויים להמליץ על טיפול כימותרפי אינטנסיבי, במינון גבוה, הנקרא "אינדוקציה על ידי כימותרפיה", שיכול "להשרות" השגת שליטה ב-MDS על ידי הריגת התאים המיאלודיספלסטיים. אינדוקציה על ידי כימותרפיה או כימותרפיה אינטנסיבית לטיפול ב-MDS פירושה מתן שילובים של תרופות ציטוטוקסיות ("קוטלות-תאים"), בדומה לתרופות הניתנות לטיפול ב-AML.

בנוסף לחולים נבחרים שמשתייכים לקבוצת סיכון גבוה או בינוני-2, טיפול כימותרפי אינטנסיבי עשוי גם להתאים לחולים בקבוצת סיכון נמוך ובינוני-1 עם מחלה מתקדמת, שגילם עד 60 וכושרם הגופני טוב.

טיפול כימותרפי כרוך בתופעות לוואי משמעותיות. בין תופעות הלוואי המוכרות והנפוצות ניתן למנות נשירת שיער, הופעת פצעים בפה, בחילה והקאה, וכן שלשול. אולם בנוסף על תופעות אלה, כימותרפיה משפיעה לרעה על תאים בריאים, לצד התאים המיאלודיספלסטיים. נערכים מחקרים במספר גדול של תרופות כימותרפיות בשילובים שונים ובמינונים שונים, כדי לבחון את יכולתן לטפל ב-MDS ולהבין את תופעות הלוואי של תרופות אלה. חוקרים וקלינאים להוטים למצוא תרופות אפקטיביות עם תופעות לוואי מזעריות.

בגלל האיבוד של תאי דם נורמאליים הנלווה לכימותרפיה, החולה נותר באשפוז למשך מספר שבועות ומקבל עירויים של תאי דם אדומים וטסיות דם, בנוסף לטיפול אנטיביוטי המיועד להילחם בזיהומים. אם האינדוקציה על ידי כימותרפיה מביאה לשליטה נאותה בתאים המיאלודיספלסטיים, תאי דם נורמאליים יחסית אמורים לשוב ולגדול בתוך מספר שבועות. ככל שהתאים הנורמאליים מתרבים, תפחת התדירות של מתן העירויים ויקטן הסיכון של זיהום.

לרוע המזל, הסיכוי לרסן את ה-MDS באמצעות אינדוקציה על ידי כימותרפיה הוא בסביבות 30% בלבד. גם במקרים שבהם נרשמת הצלחה, לעתים קרובות המחלה חוזרת בתוך פרק זמן של שנים עשר חודשים. לפיכך, טיפול כימותרפי אגרסיבי ניתן למיעוט של חולי MDS **תרופות קושרות-ברזל**. אצל חולים תלויי-עירוי שנוקקים לעירויי דם באופן שגרתי לטיפול באנמיה עשויה להתגלות התופעה של עודף ברזל. תרופות שמבצעות קלאציה, כלומר – נקשרות לברזל, מסייעות לסילוקו מהגוף. נכון להיום, קיימות שתי תרופות מרשם שאושרו לשימוש על ידי מינהל המזון והתרופות של ארה"ב (FDA) לטיפול במקרים של עודף ברזל תלוי-עירויים: דפרוקסמין (Desferal®) ודפרסירוקס (Exjade®). התרופה דפרסירוקס ותרופה קושרת-ברזל נוספת, דפריפרון (Ferriprox®) מורשות לשימוש באירופה ובארצות אחרות לטיפול בחולים הסובלים מעודף ברזל. התרופה דפרסירוקס (אקסג'יייד) רשומה בארץ אך טרם הוכללה בסל התרופות (2009).

הוכח שטיפול בתרופות קושרות-ברזל משפר את השרידות הכוללת בקרב חולי MDS תלויי-עירויים. בארה"ב, הנחיות רשת הקשר הלאומית המקיפה בנושא סרטן (NCCN) כוללות המלצה למתן טיפול קושר-ברזל לחולים שמקבלים יותר מ-20 עד 30 מנות של תאי דם אדומים, והנחיות טיפולי קלאציה של קרן ה-MDS כוללות המלצה למתן טיפול קושר ברזל לחולי MDS עם רמות פריטין בנסיוב שגבוהות מ-1,000 ננוגרם למיליטר, או

לחולים שקיבלו יותר מ-20 מנות של תאי דם אדומים, וכן על מעקב שגרתי, במיוחד לחולים שמחלתם בדרגת סיכון נמוך. המלצות דומות כלולות בהנחיות הטיפול האירופיות ב-MDS, וגם הנחיות של האיגוד הישראלי להמטולוגיה.



משאבת עירוי רציף למתן התרופה Desferal® (דפרוקסמין)

Desferal® (דפרוקסמין)

התרופה דפרוקסמין יכולה לעכב במידה משמעותית את ההשפעות הרעילות של הצטברות ברזל או עודף ברזל. טיפול קושר-ברזל בתרופה דפרוקסמין מונע קריסת איברים אצל חולי MDS שמקבלים עירווי דם באופן שגרתי ומאריך את חייהם.

התרופה דפרוקסמין ניתנת בנוסף לעירווי דם, באמצעות זריקה, בדרך כלל 3 עד 7 פעמים

בשבוע. חולים מסוימים מקבלים זריקות תת-עוריות של דפרוקסמין פעמיים ביום. חולים אחרים מקבלים עירווי תוך-ורידי איטי של התרופה באמצעות משאבה ניידת, הפועלת על סוללות, שהחולה נושא על גופו במשך פרק זמן של כ-8 שעות, לעתים קרובות במשך הלילה. (ראו אזור). ניתן לתת את התרופה דפרוקסמין גם באמצעות זריקה לשריר (מתן תוך-שרירי) או בעירווי תת עורי.

Exjade® (דפרסירוקס). דפרסירוקס היא התרופה קושרת-הברזל המסחרית היחידה הזמינה לנטילה דרך הפה. דפרסירוקס אושרה לשימוש הן על ידי ה-FDA והן על ידי הרשות האירופית לפיקוח על תרופות (הסוכנות האירופית לבחינת מוצרים רפואיים – EMEA), כאמור, התרופה טרם הוכללה בסל התרופות של ישראל ל-2009. דפרסירוקס היא תרופה פומית שניטלת פעם ביום. הטבליות מומסות במים, במיץ תפוזים או במיץ תפוחים, והחולה שותה את הנוזל. דפרסירוקס ניתנת בדרך כלל במינון התחלתי של 20 מיליגרם לקילוגרם משקל גוף ליום. בניסוי קליני שלב II נמצא שדפרסירוקס הפחיתה במידה משמעותית את עודף הברזל בקרב חולי MDS בסיכון נמוך או בינוני-1 לאחר טיפול במשך שנה אחת. במסגרת ניסוי זה, שעדיין מתנהל, תיבחן ההשפעה של דפרסירוקס על שרידות החולים. ניסויים אחרים שמתנהלים עתה בוחנים את הבטיחות ארוכת-הטווח של השימוש בדפרסירוקס, וכן את ההשפעות של התאמות מינון על רמות הברזל בנסיוב. היצרנית של דפרסירוקס, חברת Novartis, פיתחה עבור החולים תוכנית שנקראת EPASS™ (ראשי תיבות באנגלית של "שירותי תמיכה וסיוע לחולים הנוטלים Exjade), שכוללת חידוש מרשמים, תמיכה באמצעות חומר לימודי וסיוע בהחזר הוצאות.

Ferriprox® (דפריפרון)(LI). דפריפרון היא תרופה פומית קושרת-ברזל שמורשית לשימוש באירופה ובארצות אחרות מחוץ לארה"ב, עבור חולים עם עודף ברזל שאינם יכולים להשתמש בדפרוקסמין בגלל אי-סבילות או היעדר יעילות. התרופה אינה מקובלת בארץ. במחקרים קליניים ובשימוש קליני בפועל הוכח שהתרופה דפריפרון יעילה בסילוק ברזל מהגוף. פרופיל תופעות הלוואי של דפריפרון דומה לזה של התרופה דפרוקסמין, והיא נבחנת היום לשימוש כתרופה יחידה או בשילוב עם דפרוקסמין במסגרת ניסויים קליניים שנערכים בארה"ב בקרב חולים תלויי-עירוויים שסובלים מעודף ברזל.

טיפול קלאציה לעודף ברזל			
תרופה קושרת-ברזל			
תכונה	Desferal	Exjade	Ferriprox
אופן נטילת התרופה	תוך שרירי (IM) תת-עורי (SC)	פומי	פומי
מנה יומית כוללת*	10–20 (IM) 20–40 (SC)	20–30	75–100
מינון	ימים/שבוע (SC) 5–7, 8–12 שעות	פעם ביום	שלוש פעמים ביום

*מיליגרם לקילוגרם משקל גוף

טיפול אנטיביוטי

מכיוון שתאי דם לבנים אינם מגיבים היטב למתן בדרך של עירוי, הטיפול התומך כולל בעיקר טיפול אנטיביוטי. האנטיביוטיקה משמשת לטיפול בזיהומים חיידקיים או למניעת הישנות של זיהומים חיידקיים.

עירוים של טסיות דם

עירוים של טסיות דם ניתנים לעתים נדירות בלבד אם ספירת טסיות הדם אינה נמוכה מ-10,000 למיקרוליטר דם (ספירות תקינות הן בטווח של 150,000 עד 450,000), מכיוון שהחולים יפתחו בסופו של דבר עמידות לטסיות שניתנות בעירוי. לכן, עירוים של טסיות דם ניתנים באופן תקופתי, ורק בהתאם לצורך.

פירידוקסין (ויטמין B₆)

אם בבדיקת משטח של מח עצם שנלקח בביופסיה מתגלים משקעים של ברזל בתאי הדם האדומים – דבר המצביע על אנמיה סידרובלסטית – מומלץ שהחולה ינסה לקחת 100 מ"ג ויטמין B₆ פעמיים ביום. רמות בלתי-מספיקות של פירידוקסין עשויות להיות קשורות בנטיה גנטית, תוצאה של ספיגה לקויה של הויטמין מהמזון, או תופעת לוואי של תרופות מסוימות. רמות נמוכות של ויטמין B₆ יכבידו על השימוש שעושה הגוף בחומצות אמיניות – אבני הבניין של החלבונים החיוניים למבנה התאים ולתפקודם. הטיפול בפירידוקסין יכול לעזור במקרים של אנמיה סידרובלסטית על ידי הגדלת ספירת תאי הדם האדומים אצל כ-5% מהחולים ב-MDS. יש לשים לב שפירידוקסין במינונים שעולים על 001 מ"ג פעמיים ביום יכול לגרום לתופעות לוואי, כגון תחושת עקצוץ באצבעות.

גורמי גדילה של תאי דם

אריטרופויאטין או EPO (Eprex®, Recormon®) וכן דרבפויאטין (Arnasep®). הצורה ה"רקומביננטית" של גורם גדילה טבעי זה משמשת לטיפול בתסמינים הקשורים לאנמיה; הוא ממריץ ייצור של תאי דם אדומים על ידי מח העצם. הטיפול יועיל, קרוב לוודאי, לחולים שרמת ה-EPO הטבעי (בנסיוב הדם) שלהם נמוכה מ-500 יחידות בינלאומיות לליטר ושאיןם נזקקים לעירויים תכופים. חולים שאינם מגיבים ל-EPO בלבד יכולים להפיק תועלת נוספת משילוב של EPO עם גורמי גדילה אחרים שמעודדים ייצור של תאי דם לבנים על ידי מח העצם (ראו גורמי גדילה של תאי דם לבנים, בהמשך). נמצא שהשילוב של EPO עם גורם גדילה של תאי דם לבנים, המכונה גורם מעודד יצירת מושבות גרנולוציטים (G-CSF), מביא תועלת רבה לחולי MDS אנמיים המשתייכים לקבוצות סיכון נמוך או בינוני-1 לפי דירוג IPSS.

EPO רקומביננטי, אפויאטין, משווק כשתי תרופות בעלות שמות מותג שונים: Eprex® ו-Recormon®. התרופה דרבפויאטין (Aranesp®) היא צורה קשורה אך שונה של אריטרופויאטין, בעלת פעולה ממושכת יותר. משטר המינון של דרבפויאטין הוא נוח יותר (פעם בשבוע – שבועיים) מאשר משטר המינון של Eprex® או Recormon® (1-3 פעמים בשבוע), ובדומה לתרופות אלה, יעילותו היא הגבוהה ביותר בקרב חולים עם MDS בסיכון נמוך ורמות EPO נמוכות בנסיוב הדם (>500 יחידות לליטר). הוכח שכל שלוש התרופות מגדילות את ספירת תאי הדם האדומים אצל חולי MDS. בסקירה שיטתית של מחקרים שנערכו בין השנים 1990 ל-2008 בקרב חולי MDS שטופלו באפויאטין או דרבפויאטין נמצאו שיעורי תגובה דומים של תאי הדם האדומים לשתי הצורות השונות של EPO (למעלה מ-50%).

בשנת 2007 פרסם ה-FDA גילוי-דעת בנושא הבטיחות של השימוש באפויאטין ובדרבפויאטין לטיפול בחולי סרטן שסבלו מאנמיה, אך לא קיבלו טיפול כימותרפי פעיל. ה-FDA פרסם גם המלצות בנוגע לשימוש במוצרים אלה לטיפול בחולי סרטן, ושינה את הסיווג של מוצרים אלה. חשוב לציין שהחולים שהושפעו מכך לא היו חולי MDS, וכי **המחקרים ששימשו כסימוכין לשינויים אלה נחשבים על ידי מרבית הקלינאים למחקרים שנפלו בהם פגמים או שאינם חד-משמעיים.**

במוצרים אלה נעשה שימוש באופן בטיחותי לטיפול במספר גדול של חולי MDS, והנתונים ארוכי-הטווח לא הצביעו על השפעה שלילית כלשהי על השרידות או על התפתחות המחלה לכדי AML. במסגרת מחקר שנערך לאחרונה בקרב חולי MDS נעשתה השוואה בין 121 חולים שטופלו ב-EPO עם G-CSF, לעומת 237 חולים שלא טופלו במוצרים אלה, ונמצא שיעור תגובה של 39% בקבוצת ה-EPO עם G-CSF. לא נמצא הבדל כלשהו בין שתי הקבוצות מבחינת שיעור ההמרה של המחלה לליקמיה מיאלואידית חריפה (AML), ומסקנת החוקרים הייתה שמתן EPO עם G-CSF לטיפול באנמיה הנלווית ל-MDS עשוי להשפיע באופן חיובי על התוצאות בקרב חולים שאינם זקוקים לעירויים או עם צורך נמוך בעירויים, ללא השפעה על הסיכון להתפתחות ליקמיה (Jädersten, 2008). עמותות רפואיות, כדוגמת העמותה האמריקאית לאונקולוגיה קלינית והעמותה האמריקאית להמטולוגיה, כמו גם ההנחיות לטיפול ב-MDS מטעם רשת הקשר הלאומית המקיפה בנושא סרטן, ממשיכות להמליץ על שימוש באפויאטין ובדרבפויאטין להשגת שליטה באנמיה סימפטומאטית בקרב חולי MDS, אולם קובעות את רמות היעד של ההמוגלובין לנמוכות או שוות ל-12 גרם לדציליטר.

פילגרסטים (Neupogen®) וסרגרמוסטים (Leukine®). אם לחולה יש ספירת תאי דם לבנים נמוכה והתגלה אצלו לפחות מקרה אחד של זיהום, אחת מאפשרויות הטיפול היא מתן גורמי גדילה של תאי דם לבנים. ישנם שני סוגים של גורמי גדילה שבהם ניתן להשתמש: גורמי עידוד של מושבות גרנולוציטים (G-CSF) וגורמי עידוד של מושבות גרנולוציטים-מקרופגים (GM-CSF). שניהם ניתנים במתן תת-עורי, בין פעם אחת בשבוע לשבע פעמים בשבוע. אצל רוב החולים (כ-75%) שמשמשים בגורם הגדילה G-CSF (פילגרסטים, Neupogen®) או בגורם הגדילה GM-CSF (סרגרמוסטים, Leukine®) נמצא ייצור מוגבר של תאי דם לבנים, שעשוי לסייע להקטין את הסיכוי להתפתחות זיהום נוסף. פילגרסטים וסרגרמוסטים אינם גורמים לתופעות לוואי משמעותיות, והחולים מתלוננים רק לפרקים על פריחות בעור ו/או על כאבי עצמות.

אופרלבקין (Neumega®). התרופה אופרלבקין, גורם גדילה רקומביננטי של תסיות דם, מאושרת לשימוש לטיפול בחולים הסובלים מתרומבוציטופניה חמורה. אופרלבקין מגבירה את ייצור תסיות הדם על ידי זירוז הגדילה של תסיות דם בוסריות במח העצם. אופרלבקין היא בעלת פעילות מוגבלת בקרב חולי MDS מסוימים. במחקר שלב II בקרב 32 חולי MDS שקיבלו אופרלבקין במינון של 10 מיקרוגרם/קילוגרם/יום, נרשמו אצל 9 חולים (28%) ספירות תסיות מוגברות, אולם רק 5 מבין תגובות התסיות האלה היו בעלות משמעות מבחינה קלינית. הגידול בספירות התסיות נמשך בממוצע 9 חודשים. השימוש בתרופה אופרלבקין כרוך בתופעות לוואי, כשהשכיחות ביותר מביניהן הן בצקת, חולשה כללית וחום נמוך, תופעות בעייתיות עבור חולי MDS הסובלים מאנמיה סימפטומטית.

רומיפלוסטים (Nplate™). התרופה רומיפלוסטים (Nplate™) אושרה לאחרונה לשימוש על ידי ה-FDA לטיפול בתרומבוציטופניה בקרב חולים הסובלים מארגמנת תרומבוציטופנית חיסונית כרונית, מחלה שמתאפיינת בהרס מוגבר של תסיות דם או בייצור לקוי של תסיות. התרופה רומיפלוסטים היא חלבון רקומביננטי, שניתנת באמצעות זריקה תת-עורית שבועית. היא שייכת לקבוצה של תרופות המכונות אגוניסטים לקולטן תרומבופויאטין ופועלת על ידי המרצה של קולטנים אלה, שממוקמים על תאים ספציפיים במח העצם שנקראים מגקריוציטים, וגורמת לספירות תסיות מוגברות. במחקר שנערך בקרב חולי MDS בסיכון נמוך הסובלים מתרומבוציטופניה, התרופה רומיפלוסטים גרמה לתגובת תסיות יציבה אצל 18 חולים (41%), למשך פרק זמן של 23 שבועות בממוצע. מספר מחקרי שלב II שנערכים עתה בקרב חולי MDS בוחנים את התועלת של השימוש ברומיפלוסטים לטיפול בתרומבוציטופניה. נכון להיום, התרופה איננה מומלצת לשימוש עבור חולים הסובלים מסרטן דם או ממצב רפואי קדם-סרטני, כדוגמת MDS. רומיפלוסטים עלולה להחמיר את מצבם של חולים אלה.

גם התרופה אלטרומבופג (**Promacta®**) שנבחנת היום בניסויים קליניים שייכת לקבוצת התרופות המכונות אגוניסטים לקולטן תרומבופויאטין ופועלות על ידי המרצה של קולטנים שממוקמים על מגקריוציטים, להגדלת ספירות תסיות הדם. נמצא שהיא משפרת במידה משמעותית את ספירות התסיות בקרב חולים הסובלים מתרומבוציטופניה חריפה. אלטרומבופג היא תרופה פומית שניתלת בצורת טבלית, פעם ביום. היא נבחנת היום בניסויים קליניים שלב III לצורך טיפול בחולים הסובלים מארגמנת תרומבוציטופנית אידיפתית כרונית.

טיפול ל-MDS שאושר על ידי מינהל המזון והתרופות (FDA)

Vidaza® (אזאציטידין). אזאציטידין הייתה התרופה הראשונה שאושרה על ידי ה-FDA באופן ספציפי לטיפול ב-MDS. באירופה ניתן לאזאציטידין מעמד של תרופה יתומה על ידי ה-EMA. (תרופות יתומות נחשבות לתרופות ניסיוניות אך מותרות לשימוש לטיפול בחולים, מכיוון שאין בנמצא טיפול מאושר במחלה). אזאציטידין מאושרת לשימוש עבור חולים בכל טיפוס-המשנה של MDS. היא ניתנת באמצעות זריקה תת-עורית או זריקה תוך-ורידית. משטרי המינון זהים במתן תת-עורי ובמתן תוך-ורידית. לנוסחה הפומית של התרופה, שנמצאת בתהליך פיתוח, ניתן על ידי ה-FDA מעמד של 'תרופה הנבחנת במסלול המהיר', והיא נכנסה לשלב הניסויים הקליניים.

במספר ניסויים קליניים נמצא כי בהשוואה לחולים שלא קיבלו אזאציטידין, אצל חולי MDS שטופלו בזריקה תת-עורית אחת ביום של אזאציטידין במשך 7 ימים מידי ארבעה שבועות נראו שיפורים יציבים במצב ההמטולוגי: עליות בספירות תאי הדם האדומים ואי-תלות בעירוים, עלייה בהמוגלובין, עלייה במספרי תאי הדם הלבנים או במספרי סטיות הדם, ו/או ירידה באחוזי הבלסטים במח העצם. כל החולים שהשתתפו בניסויים הקליניים קיבלו טיפול תומך, בין אם קיבלו אזאציטידין ובין אם לאו. באחדים מהניסויים הקליניים, משך הזמן עד להופעת AML היה ארוך במידה משמעותית בקרב חולים שטופלו באזאציטידין בהשוואה לחולים שלא קיבלו אזאציטידין. הממצאים של מחקר שלב III גדול בקרב 358 חולי MDS בסיכון גבוה (דירוג IPSS בינוני-2 או גבוה) הראו שבהשוואה לטיפול קונבנציונאלי (כימותרפיה במינון נמוך בתוספת טיפול תומך או כימותרפיה סטנדרטית בתוספת טיפול תומך), הטיפול באזאציטידין האריך במידה משמעותית את השרידות הכוללת (24.4 חודשים לעומת 15 חודשים). משטרי מינון נוחים יותר (משטרי מתן תת-עורי בני 5 ימים) ועירו תוך-ורידית קצר של אזאציטידין נבחנו במחקרים שעדיין נמשכים היום. תוצאות הביניים של המחקר שבדק משטרי מתן תת-עורי בני 5 ימים מצביעים על תגובות דומות מבחינת השיפור ההמטולוגי ואי-התלות בעירוים של תאי דם אדומים בהשוואה לתוצאות של משטר המינון בן 7 הימים שאושר על ידי ה-FDA. אזאציטידין משתייכת לקבוצת תרופות שנקראת 'חומרי היפומתילציה של DNA'. אזאציטידין מפחיתה את המתילציה של DNA (כלומר, הוספת קבוצה מתילית למולקולת DNA). מתילציה של DNA מעורבת בחסימת ההתבטאות של גנים מסוימים שתורמים להתפתחות סרטן (לדוגמה, הגנים המכונים גנים מעכבי גידולים Tumor Suppressor Genes). על ידי הפחתת המתילציה של DNA, התרופה אזאציטידין גורמת ל"הפעלה-מחדש" של הגנים מעכבי הגידולים, וכך לעיכוב ההתפתחות של MDS. התרופה הוכללה בסל הבריאות של ישראל במרס 2008.

Revlimid® (לנלדומיד). התרופה לנלדומיד מאושרת לשימוש בארה"ב לטיפול בחולי MDS בדירוג סיכון נמוך או בינוני-1, ובמיוחד חולים עם 5q- שנחשבים תלויי-עירו. לנלדומיד היא תרופה פומית וניתן להשיגה בצורת כמוסה.

הממצאים של מחקר הנחשב לציון-דרך שנערך בקרב חולי MDS עם אנמיה סימפטומטית וחסר במקטע של כרומוזום 5q שטופלו בתרופה לנלדומיד, מראים כי 67% מהחולים שהיו קודם-לכן תלויים בעירוים של תאי דם אדומים השיגו אי-תלות בעירוים, ואצל 9% נוספים ההיזקקות לעירוים פחתה בשיעור של 50% או יותר. כמו כן, אצל 45% מהחולים הושגה תגובה ציטוגנטית מלאה (כלומר, לא התגלו כבר פגמים כרומוזומליים). במחקר זה, התגובה לטיפול בלנלדומיד הייתה מהירה, עם משך זמן יציב של 4.6 שבועות עד לתגובה. רוב החולים קיבלו מינון יומי קבוע של 10 מ"ג לנלדומיד.

רוב החולים שהשתתפו במחקר סבלו מנויטרופניה ותרומוציטופניה. אצל חולים אחדים הופיעו תופעות לוואי, כגון פריחה, גירוד, עייפות, שלשול ובחילה. מכיוון שהתרופה לנלידומיד היא אנלוג (חומר דומה מבחינה כימית) של תלידומיד, השימוש בה כרוך בפוטנציאל קטן להופעת פגמים מולדים. בגלל הפוטנציאל הזה, הגדירה יצרנית התרופה, חברת Celgene Corp., תוכנית הפצה מוגבלת שנקראת RevAsisstSM. אך ורק חולים שנרשמים לתוכנית ועומדים בכל התנאים של התוכנית יכולים לקבל את התרופה.

במחקר שנערך בקרב חולי MDS ללא כרומוזום 5q- נמצא שהתרופה לנלידומיד הפחיתה את הצורך בעירוי של תאי דם אדומים אצל 43% מהחולים, וביטלה את הצורך בעירוי אצל 26% מהחולים. רוב החולים היו נתונים לעומס עירוויים כבד (שתי מנות או יותר של תאי דם אדומים בחודש). מממצאים אלה עולה שהשימוש בלנלידומיד עשוי להוות אסטרטגיה טיפולית חלופית עבור חולי MDS שאינם מפיקים תועלת מטיפול בגורמי גדילה של תאי דם אדומים, השערה שנחקרת במסגרת מחקר שעדיין מתנהל.

התרופה לנלידומיד פועלת על ידי המרצת המערכת החיסונית ומסווגת כחומר אימונומודולטורי. עם זאת, ייתכן שפעולות אחרות של לנלידומיד – עיכוב גדילתם של כלי דם חדשים וזירוז מוות של תאים – תורמות להשפעתה. למרבה הצער, התרופה עדיין אינה כלולה בסל התרופות בישראל ב-2009.

Dacogen® (דציטאבין). התרופה דציטאבין מאושרת לשימוש בארה"ב לטיפול בכל טיפוסים- המשנה של MDS בקבוצות הסיכון בינוני-1, בינוני-2 וגבוה, על פי דירוג IPSS. באירופה הוקנה לתרופה דציטאבין מעמד של תרופה יתומה. התרופה ניתנת באמצעות זריקה תוך-ורידית ממושכת. ממצאים חיוביים מניסוי קליני שלב III גדול שהשווה בין דציטאבין לבין טיפול תומך בקרב חולי MDS הראו שמתוך 170 חולים עם MDS בסיכון בינוני עד גבוה שהשתתפו בניסוי, אצל חולים שקיבלו דציטאבין נמצא שיעור תגובה כוללת גבוה יותר במידה משמעותית, עם משך תגובה של כעשרה חודשים: 17% תגובה אצל חולים שטופלו בדציטאבין, לעומת 0% אצל חולים שקיבלו את הטיפול המקובל. חולים שהגיבו לדציטאבין פיתחו או שמרו על אי-תלות בעירוויים. בנוסף על כך, אצל חולים שהגיבו (באופן מלא או חלקי) לדציטאבין, משך הזמן עד להתפתחות AML היה ארוך יותר והשרידות ממושכת יותר בהשוואה לחולים שקיבלו טיפול תומך בלבד. משטרי מינון נוחים יותר של דציטאבין נבחנים היום בקרב חולי MDS עם סיכון בינוני-1, בינוני-2 וגבוה על פי דירוג IPSS. תוצאות של מחקר אקראי בקרב 95 חולים שבחן שלושה משטרי מינון שונים של דציטאבין הראו שאצל חולים שקיבלו 20 מ"ג/יום, במתן תוך-ורידית במשך שעה 1 מידי יום במשך 5 ימים, במחזורים של פעם ב-4 שבועות, שיעור התגובות המלאות היה גבוה יותר במידה משמעותית (39%) בהשוואה לשני משטרי המינון האחרים (21%-24%). במחקר אחר בקרב 99 חולים נמצא שמשטר מינון זה יעיל ובטוח מבחינה קלינית.

התרופה דציטאבין (שנקראת גם 5-deoxyazacytadine), היא חומר היפומתילציה של DNA, בדומה לאזאציטידין, ואופן הפעולה שלה דומה לזה של אזאציטידין. במלים אחרות, דציטאבין מפחיתה את המתילציה של DNA ומחזירה את התפקוד הנורמאלי של גנים מעכבי גידולים אצל חולי MDS. התרופה הוכללה בסל התרופות ל-2009.

השתלת דם או מח עצם

השתלת דם או מח עצם, שנקראה בעבר השתלת מח עצם, כרוכה בעירוי של תאי אב של דם (תאי גזע) ממח עצם או ממחזור הדם של תורם, או של דם מחבל הטבור. השתלת דם או מח עצם היא מונח נרדף למונח השתלת תאי גזע המטופויאטיים ולמונח השתלת תאי גזע פריפריאליים. (תאי גזע פריפריאליים פירושה תאי גזע בדם המחזורי, או ההיקפי).

לפני השתלת דם או מח עצם ניתנת לחולה סדרה קצרה יחסית של טיפולי כימותרפיה נגד סרטן (במינון גבוה סטנדרטי, או כימותרפיה אינטנסיבית, או כימותרפיה בעוצמה-מופחתת). כימותרפיה אינטנסיבית מכונה מיאלואבלטיבית, ופירושה הרס של תאי מח העצם של החולה. חובה להרוס תאים אלה (לחסל את תאי ה-MDS) לפני שנותנים לחולה עירוי של תאים חדשים ובריאיים מהתורם. כימותרפיה בעוצמה-מופחתת, או כימותרפיה לא-מיאלואבלטיבית, נדונה בהמשך.

סדרה קצרה של טיפול שמדכא את המערכת החיסונית ניתנת לחולה לפני הליך ההשתלה, ולעתים אחריו, על מנת למנוע דחייה של תאי התורם.

אם כי השתלת דם או מח עצם מציעה ריפוי פוטנציאלי למחלת MDS, הליך זה זמין רק לשיעור קטן מחולי ה-MDS הבוגרים, בגלל גיל מתקדם והיעדר תורם מתאים. הליך זה כרוך גם בסיכונים משמעותיים. נכון להיום, השתלת דם ומח עצם כטיפול ב-MDS מוגבלת בעיקר להשתלה אלוגנאית, שפירושה עירוי דם מתורם זר של מח עצם. באופן אידיאלי, נעשה שימוש במח עצם מתורם מתאים קרוב (בן משפחה עם סוג דם ואנטיגנים תואמים, כלומר – תאימות רקמות). עם זאת, ניתן להשתמש במח עצם מתורם שאינו קרוב משפחה אך הוא בעל סוג דם ואנטיגנים תואמים, אם כי מידת ההצלחה של השתלות מסוג זה נמוכה, בדרך כלל, מזו של השתלות שבהן התורם והנתרם הם קרובי משפחה. האנטיגנים של תורמים ונתרמים פוטנציאליים נבדקים לגילוי תאימות ("התאמה") על ידי שימוש בבדיקת HLA – אנטיגנים ליקוציטים אנושיים. בהקשר של ניסוי קליני, ניתן לשקול השתלת דם או מח עצם אוטולוגית, שבה עושים שימוש בדם של החולה עצמו.

השתלת דם או מח עצם מומלצת לחולים שמסווגים כסיכון נמוך או בינוני-1 על פי דירוג IPSS, שסובלים מציטופניות משמעותיות ומבעיות קשורות, שגילם נמוך מ-60 שנה, בעלי כושר גופני טוב, ואינם מגיבים לטיפול MDS אחרים. חולים מסוימים שמסווגים כסיכון בינוני-2 או סיכון גבוה על פי דירוג IPSS עשויים להיות מועמדים להשתלה, במיוחד אם הם מועמדים לאינדוקציה באמצעות כימותרפיה (ראו בהמשך).

שימוש במשטרי כימותרפיה בעוצמה-מופחתת לפני הליך ההשתלה עשוי להציע סיכוי לריפוי למספר גדול יותר של חולי MDS. משטרי כימותרפיה בעוצמה-מופחתת עם השתלת דם או מח עצם (הנקראים לעתים "מיני" השתלות) נבדקים היום במסגרת ניסויים קליניים. השתלות בעוצמה-מופחתת אלה כרוכות בפחות תופעות לוואי, והן עשויות להוות אפשרות טיפול נוספת עבור חולים מבוגרים יותר. עם זאת, קיים חשש שהכימותרפיה בעוצמה-מופחתת לא תקטול את כל התאים המיאלודיספלסטיים, וקיים סיכון גבוה יותר להישנות המחלה. האטרקטיביות של גישה זו נובעת מהשכיחות הנמוכה יותר של תופעות לוואי, שפירושה סבילות גבוהה יותר לטיפול אצל חולים מבוגרים יותר, ולפיכך סיכוי גבוה יותר להצלחת ההשתלה. (חולים צעירים יותר, שבאופן כללי חסונים יותר, מסוגלים בדרך כלל לשאת

את המנה הסטנדרטית של כימותרפיה שהורגת את כל התאים המיאלודיספלסטיים). נכון להיום, השתלה אלוגנאית בעוצמה-מופחתת של תאי גזע המטופויאטיים נבחנת במסגרת ניסויים קליניים.

מספר גדול של חומרים המדכאים את המערכת החיסונית, בשילובים ובמינונים שונים, נחקרים היום מבחינת יכולתם למנוע באופן אמין את דחיית השתל, מבלי להותיר את החולה פגיע לזיהומים.

עד היום, מאות חולי MDS עברו השתלה של דם או מח עצם, וכמעט כולם היו מתחת לגיל 40. לחולים ששורדים את הסיבוכים יש סיכוי גבוה להחלים מהמחלה. לקבלת מידע נוסף בנושא השתלת דם או מח עצם, פנו אל הקרן לתסמונות מיאלודיספלסטיות.

האם ישנן גישות טיפוליות אחרות?

טיפול באמצעות ויטמינים

אחד התחומים הפעילים במחקר מחלת MDS בשני העשורים האחרונים היה הטיפול באמצעות ויטמינים. במחקרים במעבדה נצפתה לעתים קרובות נורמליזציה של תאים מיאלודיספלסטיים בעקבות חשיפה לויטמינים כגון ויטמין D₃ וויטמין A (חומצה רטינואית). באופן כללי, עם זאת, הניסויים הקליניים היו מאכזבים. נכון להיום, תחום מחקר מרכזי מוקדש לשילוב של ויטמינים עם מינונים נמוכים של כימותרפיה ו/או גורמי גדילה, כגון EPO ו-GM-CSF. כדאי להתיעץ עם הרופא המומחה שלכם לגבי מחקרים כלשהם שמתנהלים היום.

טיפולים ניסיוניים

מספר גדול והולך של תרופות ניסיוניות, או מחקריות, נבחנות היום מבחינת פוטנציאל השימוש לטיפול ב-MDS. אף כי ישנם טיפולים ניסיוניים חדשים רבים עם מטרות חדשות, כגון מעכבי פרנסיל טרנספראז, מעכבי גלוטתיון-s-טרנספראז, מעכבי טירוזין קינאז ומעכבי היסטון דאצטילאז, אחדים מהטיפולים אינם בדיוק חדשים, אולם המחקר בהם נמשך בגלל ההבטחה הטמונה בהם. אחת הדוגמאות היא החומר האימונומודולטורי אנטי-תימוציטי גלובולין (Thymoglobulin®, Atgam®), שנמצא כיעיל בקרב חולים נבחרים עם מאפיינים ספציפיים, דהיינו תקופה קצרה של תלות בעירויים, פנוטיפ HLADR15 וגיל נמוך מ-60. בצוותא, חומרים אלה מהווים מערך מגוון של תרופות ותרופות עם אופני פעולה שהם לעתים שונים ולעתים חופפים.

הגישה לטיפול במחלת MDS משתנה באופן הדרגתי. בנוסף לגישות טיפוליות שעושות שימוש בחומר יחיד מתוך קבוצת תרופות אחת, נחקרים היום שילובים שונים של תרופות מקבוצות שונות. אחת הדוגמאות לשילוב של תרופות שנבחן היום בניסויים קליניים הוא השילוב של אזאציטידין עם החומר מעכב היסטון דאצטילאז MS-275. התקווה היא שבאמצעות שימוש בשילובים של תרופות שפועלות על יותר מאתר מטרה אחד, ניתן יהיה לייצר טיפול אפקטיבי יותר מאשר באמצעות שימוש בלבד בכל אחד מהחומרים. תרופות ניסיוניות, שטרם אושרו על ידי ה-FDA לטיפול ב-MDS, עשויות לעמוד לרשות חולים שמתפתים בניסויים קליניים. אחדות מהתרופות האלה, שהתגלו כמבטיחות בטיפול בחולי MDS בסיכון נמוך ובסיכון גבוה, רשומות בטבלה. *[למידע נוסף אודות תרופות אלה, או למידע נוסף אודות ניסויים קליניים, נא לפנות אל ה-MDS Foundation, Inc.]*

טיפולים ניסיוניים ל-MDS לפי סוג התרופה*

מעכבי אנגיוגנזה

Trisenox® (ארסניק טריאוקסיד); Thalomid® (תלידומיד); Avastin™ (בוואציזומאב)

ויסות אפופטוזה

p38á MAPK (SCIO-469); Bcl-2 family BH3-binding Grover Inhibitor (obatoclax, GX15-070)

מעכבי ציטוקין

Enbrel™ (אתאנרסטט); Remicade™ (אינפליקסימאב)

אנלוגים של דאוקסיאדנוזין

Troxatyl® (טרוקסציטאבין); Clolar® (קלופראבין)

מעכבי פרנסיל טרנספראז

Zarnestra® (טיפיפריניב); Sarasar® (לונפרניב)

טרנספראז-s מעכבי גלוטתיון

Telintra (TLK199)

מעכבי היסטון דאצטילאז

MS575; חומצה ולפרואית; MG0103 (MGCD0103); SAHA (וורינוסטאט, suberoylanilide hydroxamic acid)

חומרים אימונומודולטוריים

Atgam®, Lymphoglobulin®, Thymoglobulin®, ATG-Fresenius S (אנטי-תימוציט גלובולין)

מעכבי טופאיזומראז-1

Hycamtin™ (טופוטקן); Orathecin™ (רוביטקן)

מעכבי טירוזין קינאז

PTK787/ZK222584 (וטלאניב)

* לטיפולים אלה עשויים להיות מספר מנגנוני פעולה ולפיכך הם עשויים להשתייך ליותר מסוג תרופות אחד.

סיכום

נכון להיום, הטיפול ב-MDS חורג מעבר לטיפול תומך המיועד לטפל בתסמינים, וכולל שלושה טיפולים שאושרו על ידי ה-FDA במהלך ארבע השנים האחרונות. נרשמה התקדמות גדולה בהבנת מנגנוני המחלה שמובילים להתפתחות MDS, כמו גם התקדמות בזיהוי המאפיינים של החולים ובזיהוי החולים שעשויים, בסבירות הרבה ביותר, להפיק תועלת מטיפול מסוים. למרות התקדמות זו, אין עדיין אפשרות ריפוי שמתאימה לכל החולים. אף על פי כן, טיפולים ניסיוניים רבים נוספים נבחנים במסגרת למעלה מ-400 ניסויים קליניים שמתנהלים כיום ברחבי העולם.

בעת בחירת אפשרות טיפול, יש צורך לשקלל את היתרונות ואת הסיכונים של כל הגישות הטיפוליות על בסיס אינדיבידואלי. תופעות לוואי של טיפולים אחדים עשויות להיות בלתי נסבלות עבור חולים מסוימים, או שתופעות הלוואי עלולות להשפיע לרעה על איכות החיים של החולה. תהא אשר תהא אסטרטגיית הטיפול שתיבחר בסופו של דבר, מעל הכל היא צריכה לשקף את העדפות החולה, ולהביא בחשבון את נושא איכות החיים. ההתמודדות של חולי MDS עם מחלתם כוללת את הצורך בבדיקות דם תכופות, עירויים של תאי דם אדומים או של טסיות דם, ביקורים אצל הרופא וטיפולים שונים, כמו גם עייפות מתישה שיכולה לגרום לדיכאון.

ישנה היום הכרה בהשפעות כבדות המשקל של מחלת MDS על מי שחיים עם המחלה. בנוסף לסדרה מדכדכת של בעיות גופניות ורפואיות – גיל, מצבי תחלואה נלווים, עייפות, קוצר נשימה, זיהומים, דימום וסיבוכים כתוצאה מהטיפולים – ישנם גם קשיים רגשיים, פסיכולוגיים, כלכליים וחברתיים. ההכרה מצד הגורמים המטפלים בקשיים העצומים שכרוכים במחלה הביאה לא רק לשיפור התקשורת עם החולים, אלא גם לשיפור איכות הטיפול הניתן לחולים המתמודדים עם MDS.

מקורות מידע נוספים

לקבלת מידע נוסף, הפניות מועדפות או חוות-דעת שניות ממרכזי המצוינות שלנו, נא לפנות אל הקרן לתסמונות מיאלודיספלסטיות:

בארה"ב, נא לפנות אל אשת הקשר לחולים של קרן MDS:

MDS Foundation, Inc.

P.O. Box 353, 36 Front Street

Crosswicks, NJ 08515

טל: 800-MDS-0839 (בתחומי ארה"ב בלבד)

609-298-1035 (מחוץ לארה"ב)

פקס: 609-298-0590

אתר אינטרנט: www.mds-foundation.org

באירופה, נא לפנות אל אשת הקשר לחולים של קרן MDS:

MDS Foundation, Inc. – European Office

The Rayne Institute, Denmark Hill Campus

123 Coldharbour Lane

London SE5 9NU UK

טל: +44 (0) 20 7733 7558

פקס: +44 (0) 7733 7558

מקורות אחרים:

Transfusion-Dependent Iron Overload and MDS: A Handbook for Patients.
The MDS Foundation, Inc. 2009.

A Caregivers Guide to MDS: What Can You Do to Help?
The MDS Foundation, Inc. 2009.

What Does My Bone Marrow Do? The MDS Foundation, Inc. 2009.

Myelodysplastic Syndromes in Children: A Family Handbook.
The MDS Foundation, Inc. 2009.

Bennett JM (ed). *The Myelodysplastic Syndromes: Pathobiology and Clinical Management.* New York: Marcel Dekker, Inc. 2008.

Greenberg PL. *Myelodysplastic Syndromes: Clinical and Biological Advances.*
New York: Cambridge University Press, 2005.

Steensma DP (ed). *Myelodysplastic Syndromes, Second Edition: Pathobiology and Clinical Management.* New York: Informa HealthCare, 2009.

Raza A; Mundle SD (ed). *Myelodysplastic Syndromes & Secondary Acute Myelogenous Leukemia: Directions for the New Millennium.* Springer Science+Business Media, Inc. 2001.

פורסם על ידי ה- 2009 Myelodysplastic Syndromes Foundation, Inc.,