



אגודה
למיאלומה
נפוצה (ע"ר)

אמ"ן | הבית של כל חולי המיאלומה

מידע רפואי מיאלומה נפוצה



"נהלו אתם את המיאלומה - אל תתנו לה לנהל אתכם"
פאולה אזולאי, ממייסדי אמ"ן

אמ"ן-אגודה למיאלומה נפוצה (ע"ר) | ת.ד. 18, סביון, מיקוד 5691501
קו חם טלפוני 052-2262326 | info@amen.org.il | www.amen.org.il

אנחנו בפייסבוק: "מיאלומה נפוצה - עמותת אמ"ן"
קבוצה (סגורה) בפייסבוק - "חיים עם מיאלומה"

תודות

לד"ר יעל כהן

מנהלת השירות למיאלומה במערך ההמטולוגי במרכז הרפואי תל אביב, יועצת רפואית של עמותת אמ"ן וחברה בקבוצה הישראלית למיאלומה, על עריכת מהדורה זו של החוברת, וכן על עדכון שוטף של מידע רפואי והנגשתו באתר האינטרנט ובחברות המידע של אמ"ן.

לרופאים חברי האיגוד להמטולוגיה ולחברי הקבוצה הישראלית למיאלומה

תודה על הסיוע השוטף בהנגשת מידע עבור ציבור העמיתים. תודה מיוחדת לד"ר משה גת, רופא בכיר במכון ההמטולוגי בבית החולים הדסה עין כרם בירושלים, על עדכון שוטף של מידע רפואי והנגשתו באתר האינטרנט ובחברות המידע של אמ"ן.

לארגון ה-IMF (International Myeloma Foundation)

על התמיכה, הסיוע וההכוונה, לכל אורך הדרך ובפרט בשנות פעילותנו הראשונות.

שלום חברים,

המיאלומה נכנסה אל חייכם או אל חיי קרוביכם. ניתן להניח שהראש מלא בשאלות וחששות, ושאתם תרים אחר מידע רלוונטי. הגעתם למקום הנכון.

עמותת אמ"ן הוקמה על ידי חולי מיאלומה ובני משפחותיהם – כדי שתמיד נהיה ביחד, כדי שיהיה לנו בסיס איכותי של מידע, כדי לקדם ביחד מחקר ופיתוח של תרופות וטיפולים, כדי לשפר את איכות חיינו לצד המיאלומה, כדי להביא את המרפא למחלה.

העמותה פעילה משנת 2005 ומהווה ארגון חולים חזק ומשמעותי אשר משפיע באופן ישיר על התפתחות הטיפול במיאלומה ועל שיפור איכות החיים של המתמודדים עם המחלה. העמותה מהווה בית לכל מי שהמיאלומה נגעה בחייו.

במסגרת פעילות העמותה אנו מגישים את המידע הרלוונטי עבור כל מי שהמיאלומה נגעה בחייו.

החוברת שלפניכם הנה מדריך מפורט שיאפשר לכם להכיר את המיאלומה ואת שלביה השונים טוב יותר, להבין למה היא גורמת, אילו חלופות טיפול קיימות עבורנו, מה תופעות הלוואי שלהן, אילו בדיקות עלינו לבצע לאורך הדרך ועוד.

החוברת תשרת אתכם בכל שלב משלבי המחלה. תמיד ניתן לחזור ולעיין בה, להיזכר או ללמוד דבר מה חדש ורלוונטי. היא מתאימה לחולים ותיקים כחדשים וכמובן לבני המשפחה המלווים. תמיד ניתן למצוא בה ערך ביחס לנושאים שמעסיקים אתכם בשלב הנוכחי של ההתמודדות עם המחלה.

שימו לב, המידע בחוברת מדויק ליום הדפסתה. ההתפתחות העצומה במחקר וטיפול במיאלומה, מביאים לשינויים מהותיים בסוגיות הטיפול וההתמודדות עם המחלה ולכן, מידע שוטף ועדכני ניתן למצוא תמיד באתר האינטרנט – www.amen.org.il.

עוד באתר, תוכלו למצוא מידע על פעילותנו, עדכונים אקטואליים בנושא מיאלומה, הטבות ייחודיות לעמיתי אמ"ן, סיפורים אישיים של חברים לדרך, מאמרים על איכות חיים ובריאות ועוד ועוד.

אנו מזמינים אתכם לקחת חלק פעיל בפעילויות העמותה. פרטים אודותיהן תוכלו למצוא באתר. כי ביחד – חיים טוב יותר עם מיאלומה.

תודתנו נתונה לד"ר יעל כהן, היועצת הרפואית של עמותת אמ"ן, לרופאים חברי הקבוצה הישראלית למיאלומה ולכל חברי האיגוד הישראלי להמטולוגיה ועירווי דם אשר עומדים מאחורי פעילויות העמותה, מסייעים, תומכים ויועצים בהתנדבות על חשבון זמנם הפרטי, שיתוף פעולה נדיר והדוק זה מאפשר לנו להנגיש לחברינו מידע אמין, איכותי ועדכני.

הרבה בריאות,
שלכם,
צוות אמ"ן

אין להתייחס למידע המובא כאן כהמלצה או ייעוץ ובוודאי שלא כתחליף להתייעצות עם הרופא המטפל, אלא כמידע כללי שעוזר להתמצא במונחים הרפואיים ובשיטות הטיפול השונות.

אנו עושים את מירב המאמצים על מנת שהמידע יהיה מדויק ומתנצלים מראש על כל טעות שיתכן ונעשתה (טל"ח). נשמח להתעדכן על כל טעות או אי בהירות על מנת שנוכל לשפר.

www.amen.org.il

מהדורה מס' 3 - 2017



מהי מיאלומה נפוצה?

מיאלומה נפוצה היא מחלת סרטן של תאי פלסמה, הנמצאים במח העצם.

המחלה שייכת לקבוצת הגידולים ההמטולוגיים ומטופלת במחלקות ההמטואונקולוגיות במרכזים הרפואיים.

במצב תקין, תאי הפלסמה מייצרים חלבונים (נוגדנים) מסוגים שונים. תאים אלו מופרשים לדם ומהווים חלק מהמערכת החיסונית.

במיאלומה, תא פלסמה בודד עובר שינוי שגורם לו להתרבות ללא בקרה בתוך מח העצם. תאים אלו הם תאי מיאלומה (ממאירים). ברוב המקרים, תאי הפלסמה הממאירים ממשיכים לייצר את החלבון (נוגדן) שיוצר על ידי אותו תא פלסמה בודד ממנו התפתחו תאי המיאלומה ולכן כל תאי המיאלומה אצל חולה מסויים מייצרים את אותו הנוגדן ממש. נוגדן זה נקרא 'חד-שבטי' או 'חלבון מונוקלונלי'. (=M-protein, M-spike, paraprotein).

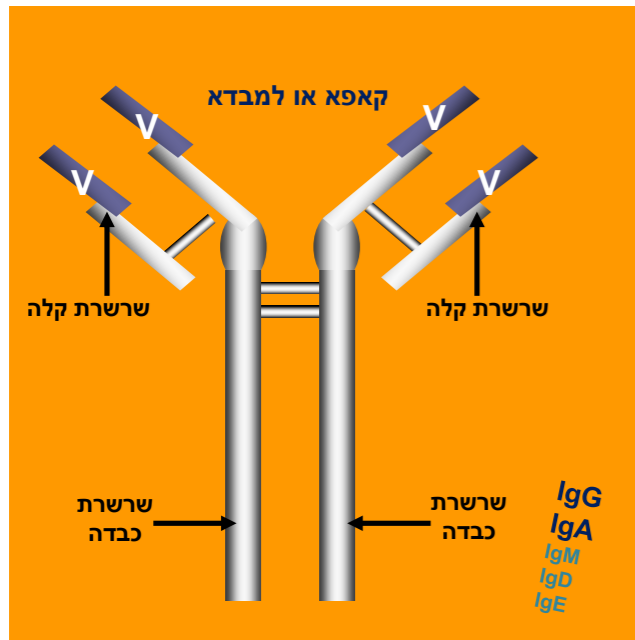
תוכן עניינים:

- 5..... מהי מיאלומה נפוצה?
- 8..... מצבים מקדימים ומצבים נלווים (מחלה משנית)
- 10..... סיבוכי המחלה: פגיעות הנגרמות ממיאלומה
- 12..... מתי צריך לטפל?
- 14..... בדיקות לאבחון המחלה ולמעקב
- 17..... הטיפול במיאלומה נפוצה: קו ראשון
- 21..... תהליך ההפוגה
- 22..... טיפול בהישנות המחלה
- 28..... טיפול תומך
- 31..... מה בעתיד?
- 32..... כללי עשה ועל תעשה במיאלומה נפוצה

מהו בכלל מח העצם? מה תפקידו? מהו תא פלסמה?

מח העצם הוא הרקמה שבתוך החלל הספוגי של העצמות, שבו נוצרים כל התאים המרכיבים את הדם. ניתן לקרוא למח העצם "בית חרושת" לכל מרכיבי הדם.

תאי הפלסמה הם חלק מתאי הדם הלבנים, הנמצאים במח העצם. כאמור, תפקידם לייצר נוגדנים – חלבונים המסייעים לגופינו להתגונן בפני זיהומים כמו חיידקים או נגיפים.



מבנה הנוגדן השלם כולל שתי שרשראות "כבדות" ושתי שרשראות "קלות". השרשרת הכבדה יכולה להיות מסוגים שונים. לרוב מדובר בשרשרת IgG – (אימונוגלובולין מסוג G) ובמצב כזה המחלה נקראת מיאלומה של IgG. לעיתים השרשרת הכבדה היא מסוג IgA, ובאופן נדיר יתכנו סוגים נוספים (IgM, IgD, IgE). השרשרת הקלה יכולה להיות מסוג "קאפא" או "למבדא".

לעיתים נדירות (2%-1% מהמקרים) תאי המיאלומה אינם מפרישים כמות חריגה של שרשראות כבדות או קלות, ובמקרים אלו המחלה מוגדרת כ-מיאלומה לא מפרישנית (Non Secreting Myeloma).

תמונה מס' 1 | מבנה הנוגדן שתי שרשראות כבדות ושתי שרשראות קלות

למה עלולה לגרום מחלת המיאלומה?

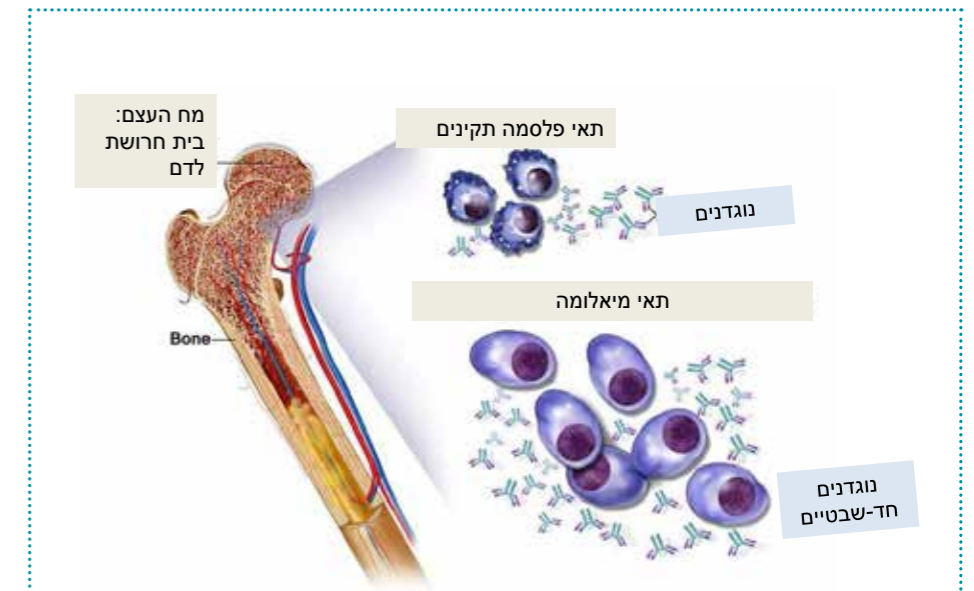
למחלה מהלך אינדיבידואלי השונה מאדם לאדם. כל חולה הוא מקרה פרטי, הן מבחינת פגיעת המחלה בגופו והן מבחינת הרקע הרפואי שלו, ולכן נדרשת התאמה אישית של הטיפול. בדרך כלל קצב התפתחות המחלה הוא איטי. יחד עם זאת, לעיתים היא עלולה להתפתח מהר ובאופן קיצוני יותר. בהתאם, גם השפעותיה שונות בין מטופל אחד למשנהו.

במצבים שונים עלולה המחלה לגרום להרס מוגבר של עצם ולפגיעה במבנה העצמות. עקב הרס העצם תתכן עליה ברמות הסיידן בדם (היפרקלצמיה). אצל חלק מהמטופלים מתפתחת אנמיה (ירידה בהמוגלובין) אשר גורמת לחולשה ולעייפות. תתכן פגיעה בתפקוד הכלייתי והפרשת חלבון ברמות מוגברות בשתן. בעקבות הפגיעה בתאי הפלסמה עלולה להיות ירידה בתנגודת החיסונית ונטייה לזיהומים.

ברוב המקרים המחלה מתבטאת רק בחלק מהתסמינים המפורטים למעלה וגם רמת חומרת הפגיעה שונה ממטופל אחד לאחר. ראו הסבר מפורט בעניין זה בפרק סיבוכי המחלה בהמשך.

בעבר הלא רחוק היתה המיאלומה "מחלה יתומה" שאיננה נחקרת ועם מעט מאד קווי טיפול. התפתחות עצומה במחקר הקליני ובהיצע התרופות והטיפולים שעומדים לרשות המטופלים (שאינן רבות כדוגמתה במחלות אחרות), הביאו לשיפור מתמיד במצב עד כי יש המתייחסים למיאלומה כאל מחלה כרונית. בנוסף, המדע והטכנולוגיה המתקדמים מאפשרים לנו להתקדם אל עבר קבלת טיפול מותאם אישית שרמת דיוקו הולכת ועולה.

ברוב המקרים ניתן לטפל במחלה ביעילות ולהשיג הפוגה ממושכת, וכאשר היא נשנית, ניתן לטפל בה שוב על מנת להשיג שליטה מחודשת במחלה. בזכות מגוון התרופות הקיימות היום לטיפול במיאלומה, תוחלת החיים של החולים עולה בהתמדה.



תמונה מספר 2 | תאי מיאלומה שמוצאם מתא פלסמה בודד שעבר שינוי ממאיר, מתרבים במח העצם ומייצרים נוגדנים חד שבטיים המופרשים לזרם הדם

נציין כאן את תרומתם של המדענים הישראלים פרופ' אברהם הרשקו ופרופ' אהרון צ'חנובר להתפתחות העצומה בטיפול במיאלומה נפוצה. מחקרם פורץ הדרך, שזיכה אותם בפרס נובל בשנת 2004 (ביחד עם המדען היהודי פרופ' אירווינג רוז), הביא לפיתוח של אחת התרופות המתקדמות למיאלומה – הוולקיד.

מהן הסיבות להתפתחות המחלה?

הסיבות להתפתחות מיאלומה אינן ברורות דיין, אולם נמצאו מספר גורמים שעלולים להגדיל את הסיכון לחלות, בהם חשיפה לחומרים כימיים רעילים (לדוגמא חומרים כימיים המשמשים בחקלאות) וקרינה (כולל קרינה גרעינית). המחלה לא עוברת בתורשה ולא נמצא קשר גנטי מובהק להתפתחות שלה. עם זאת, ישנם מקרים של משפחות עם נטייה מוגברת למיאלומה.

קצת סטטיסטיקה

מיאלומה נפוצה מהווה כ- 1% מכלל מקרי הסרטן וכ- 10% ממקרי מחלות הסרטן של תאי הדם והלימפה. בישראל מעריכים כי מתגלים בין 400 ל- 500 מקרים חדשים של מיאלומה נפוצה מדי שנה. השכיחות נעה בין 3 ל- 5 מקרים חדשים לשנה, ל- 100,000 נפשות.

המיאלומה שכיחה יותר בקרב מבוגרים. הגיל החציוני של הופעת מיאלומה הוא שנות ה- 60 המאוחרות. 10%-5% מהמטופלים הם מתחת לגיל 40. המחלה מופיעה בשכיחות גבוהה יותר אצל גברים.

מיאלו - מה?
אהה...
אני מתחיל
להבין



Handwriting practice lines consisting of multiple horizontal dashed lines.



מצבים מקדימים ומצבים נלווים (מחלה משנית)

כפי שהוסבר, מיאלומה פעילה מוגדרת כמצב שבו יש פגיעה באחד או יותר מהאברים הבאים:

- **הרס מוגבר של עצם** ופגיעה במבנה העצמות, הגורמים לכאבים. עקב הרס העצם תתכן עליה ברמות הסיידן בדם (היפרקלצמיה).
 - **אנמיה** – ירידה בהמוגלובין עקב הפרעה לייצור התקין של הכדוריות האדומות (האחראיות לשאת חמצן לרקמות הגוף) וכתוצאה מכך חולשה ועייפות.
 - **פגיעה בתפקוד הכלייתי** והפרשת חלבון ברמות מוגברות בשתן.
 - עקב פגיעה בתאי הפלסמה התקינים תתכן **ירידה בתנגודת החיסונית** ונטייה לזיהומים.
- פירוט והרחבה על הפגיעות של המיאלומה ראו בפרק על: "סיבוכי המחלה".
- היום אנחנו יודעים שהמיאלומה מתחילה ממצב של 'קדם מחלה', שמשמעו שקיים שבט קטן של תאי פלסמה, שאינו גורם לפגיעה כלשהי. מסיבות שאינן לגמרי ברורות, בחלק מהחולים השבט מתרבה ומתחיל לגרום לנזקים שונים ובכך גורם למחלה לעבור לשלב שבו היא פעילה.

קיימים שני סוגים של מצבים מקדימים, **שאינם נחשבים למיאלומה פעילה ואינם מחייבים טיפול**. מצבים אלה הם:

1. MGUS (Monoclonal Gammopathy of Undetermined significance)

במצב של MGUS מתגלית בבדיקות הדם הפרשה מעט מוגברת של חלבון חד-שבטי ללא כל תסמינים של מחלה. קיים ריבוי קל של תאי פלסמה שמוצאם מתא בודד, אך לא נגרמת פגיעה למערכות הגוף (מה שנקרא 'ללא פגיעה באיברי מטרה').

ב-MGUS תאי הפלסמה "שבטיים" מהווים פחות מ-10% מתאי מח העצם והתרבותם הקלה אינה גורמת לנזק לעצמות או נזקים אחרים.

במצב זה אין צורך בטיפול, אלא במעקב רפואי בלבד.

ברוב הגדול של המקרים MGUS לא מתפתח למצב שמחייב טיפול. מסיבות שאינן ברורות עד הסוף, בחלק קטן מאד מהמקרים, כ-1% לשנה, MGUS יכול להתפתח למיאלומה המחייבת טיפול.

נציין כי מצב זה של המצאות חלבון חד שבטי בדם, ללא פגיעה כלשהי ובאופן שלא מחייב טיפול, הוא אינו נדיר באוכלוסיה ושכיח יותר ככל שהגיל עולה.

2. מיאלומה רדומה / זוחלת (Smoldering Myeloma)

גם במיאלומה (רדומה או זוחלת) אסימפטומטית מאבחנים הפרשה מוגברת של נוגדן חד שבטי בדם או בשתן בלי שנגרם כל נזק לאיברי הגוף השונים.

במיאלומה רדומה / זוחלת מאבחנים 10% או יותר תאי מיאלומה במח העצם, או שרמות הנוגדן החד שבטי בדם או בשתן מוגברות משמעותית, ובמקביל לאלו, לא נגרם כל נזק לאיברי הגוף השונים.

אין צורך בטיפול אלא במעקב רפואי בלבד. מכיון שהסיכון להופעת מיאלומה גבוה יותר מאשר ב-MGUS נעשה מעקב תכוף יותר.

לאחרונה נערכים מחקרים שונים במסגרתם ניתן טיפול מוקדם עוד בשלב המיאלומה הזוחלת, אולם עדיין אין הוכחה ליעילות גישה זו ולכן ההנחייה היא עודנה לעקוב מקרוב אך לא לטפל (פרט לטיפול במסגרת מחקרית).

כאמור מצבים אלה הם מצבים מקדימים שאינם מחייבים טיפול.

החריג לכלל זה מתייחס לקבוצת חולים שאצלם טרם נגרמה פגיעה מהמיאלומה אך הסיכון לכך גבוה במיוחד ולכן הם מסווגים כבעלי מיאלומה פעילה המחייבת טיפול גם בלי שנגרמו נזקים. בשנת 2014 זוהו מספר סמנים המנבאים סיכון גבוה מאד לפגיעה באיברים תוך זמן קצר. חולים בעלי אבחנה כזו, מסווגים כבעלי מיאלומה פעילה המחייבת טיפול ולא כבעלי מיאלומה רדומה / זוחלת או MGUS, זאת **גם אם לא נגרמו נזקים לאברים**. הסיכון הגבוה להופעת פגיעות באברי המטרה מתבסס על סמנים שונים בבדיקת מח העצם, בהדמייה ומבבדיקות המעבדה.

פירוט על כך ראו בפרק: "מתי צריך לטפל?"

מצבים נוספים שיכולים להופיע כמחלה ראשונית או סיבוך של מיאלומה (מחלה משנית) הם:

1. פלסמציטומה (Plasmacytoma)

צבר של תאי מיאלומה שמופיע במקום אחד בגוף - בעצם או מחוצה לה. מצב זה מכונה **פלסמציטומה יחידה** (או יחידנית, באנגלית: solitary plasmacytoma). אצל חולים אלו אין תאי מיאלומה במח העצם, או שכמות תאי המיאלומה קטנה (מתחת ל-10%).

כאשר מתגלה פלסמציטומה במקום מסוים בגוף, מקובל לבצע בדיקת PETCT כדי לוודא שאכן מדובר בפלסמציטומה יחידה - כלומר שאין צברים נוספים של תאי מיאלומה במקומות נוספים בגוף.

הטיפול בפלסמציטומה יחידה הוא באמצעות קרינה. בקרב חלק גדול מהמטופלים הקרינה מרפאה את המחלה. אולם אצל אחדים תפתח בהמשך מיאלומה ולכן נדרש המשך מעקב.

מצב שבו מתגלים מספר צברים של תאי מיאלומה במקומות שונים בגוף נקרא **פלסמציטומה מרובה**.

פלסמציטומה מרובה בדרך כלל מלווה במיאלומה פעילה ולכן, בדרך כלל, הטיפול יהיה זהה לטיפול במיאלומה ולעיתים תתווסף גם קרינה. גם במקרים שישנם יותר מ-10% תאי פלסמה במח העצם, יש להתייחס למחלה כאל מיאלומה פעילה.

2. עמילואידוזיס (Amyloidosis)

עמילואידוזיס הוא שם כללי לקבוצת מחלות בהן השרשראות הקלות המופרשות על ידי תאי הפלסמה שוקעות בצורת סיבים ברקמות שונות בגוף ועלולות לגרום לנזק לאיבר בו הן שוקעות. השקיעה יכולה להיות באברים כגון: לב, עצבים, כליות, עור וכדומה.

עמילואידוזיס עשויה להופיע כסיבוך של מיאלומה אך לעיתים יכולה להופיע גם ללא מיאלומה אלא בנוכחות שבט קטן של תאי פלסמה, מה שנקרא עמילואידוזיס ראשונית של שרשראות קלות.

הטיפול בעמילואידוזיס דומה לטיפול במיאלומה, עם התאמות מסוימות.



.....

.....

.....

.....

.....

.....



זיהומים

תאי המיאלומה מדכאים את תפקוד תאי הפלסמה התקינים ובכך עלולים לגרום לירידה ברמות הנוגדנים התקינים ולחשיפה מוגברת לזיהומים. לעיתים, המיאלומה מאובחנת בעקבות אירועים חוזרים של דלקות ריאות או זיהומים אחרים.



חשוב להדגיש כי טיפול יעיל במיאלומה מאפשר "תיקון" חלקי או אפילו מלא של נזקים אלו בקרב מטופלים רבים. כמוכן שרצוי לטפל במיאלומה כשהנזקים עדיין מוגבלים, מה שמגביר את הסיכוי לתיקון הפגיעה.



סיבוכי המחלה: פגיעות הנגרמות ממיאלומה

המיאלומה עשויה לגרום לפגיעות מסוגים שונים ולכן מופע המחלה משתנה מחולה לחולה באופיו ובחומרתו. הפגיעה נגרמת מריבוי תאי המיאלומה במח העצם, המפריעים לפעילות התקינה של מח העצם, האחראי לייצור כדוריות הדם השונות.

עצמות השלד

חולים רבים סובלים מנזק לעצמות השלד כתוצאה מחומרים המופרשים על ידי תאי המיאלומה.

על מנת שהעצם תהיה קשה וחזקה ותוכל לשאת את משקל הגוף ולעמוד בעומסים היא מתחדשת כל הזמן. ישנם תאים בוני עצם (אוסטאובלסטים) ותאים מפרקי עצם (אוסטאוקלסטים) ותהליכי הבניה וההריסה מתבצעים כל הזמן לסירוגין. התאים הבונים והתאים המפרקים "עובדים" לסירוגין: בניה -> הריסה -> בניה -> הריסה... תהליך זה נקרא "התחדשות העצם" (remodeling). במצב תקין יש איזון בין הפעילות של התאים בוני ההרס לזו של התאים המפרקים.

במיאלומה, החומרים המופרשים על ידי תאי המיאלומה גורמים לפעילות יתר של התאים מפרקי עצם (אוסטאוקלסטים) ולדיכוי פעילותם של תאים בוני העצם (אוסטאובלסטים). כתוצאה מכך נוצרים אזורים חלשים שבהם רקמת העצם דלילה ביותר. אזורים אלו קרויים 'נגעים ליטיים'.

הנזק לעצם מתבטא בכאבים בעצמות ובנטייה לשברים ספונטאניים (ללא טראומה משמעותית של העצם) הנקראים: "שברים פתולוגיים". למעשה, במקרים רבים, המיאלומה אף מתגלית לראשונה כתוצאה משבר ספונטאני. האזורים בשלד שנפגעים יותר הם עמוד השדרה, האגן והעצמות. דוגמא אופיינית לפגיעה בעמוד השדרה היא שבר דחיסה של חוליה, אשר עלול לגרום לכאבי גב קשים, לאיבוד גובה ולשינויים מבניים בעמוד השדרה. בדרך כלל אין פגיעה בכפות הידיים, כפות הרגליים, האמות והשוקיים.

רמות מוגברות של סידן בדם (היפרקלצמיה)

הפירוק המואץ של העצמות גורם לשחרור מוגבר של סידן לזרם הדם וכתוצאה מכך לעיתים יש רמות מוגברות של סידן בדם ("היפרקלצמיה").

התופעה הזאת עלולה לגרום למספר תסמינים ביניהם: בלבול, התייבשות, עצירות, עייפות או חולשה.

אנמיה

אצל חלק מהחולים מתפתחת אנמיה כתוצאה מירידה בכמות כדוריות הדם האדומות, עקב הפרעת תאי הפלסמה לתפקוד התקין במח העצם.

אנמיה עלולה לגרום לעייפות ולחולשה.

צמיגיות יתר של הדם (hyper-viscosity)

עודף החלבון המונוקלונלי בדם יכול לגרום במקרים חריגים להיווצרות דם סמיך וצמיגי. תופעה זו נדירה למדי אך עלולה לגרום לטשטוש ראייה, כאבי ראש וסחרחורות.

פגיעה בכליות

לעיתים תגרם פגיעה בכליות עקב הכמות הגדולה של החלבונים - במיוחד השרשראות הקלות, להן יש נטייה לשקוע בצינוריות הכליה ולהפריע לתפקוד התקין.

הפגיעה הכלייתית עלולה לגרום לעייפות, חולשה, בחילה ובמקרים חמורים גם הפרעות באיזון מלחים ובחילוף חומרים.



מתי צריך לטפל?

לא תמיד מתחילים מיד בטיפול.

כפי שראינו בפרקים הקודמים, ישנם מקרים שונים של 'קדם מחלה' ומיאלומה זוחלת (smoldering myeloma) שבהם כמות המחלה קטנה יחסית ואין סימנים לנזקים באיברי הגוף השונים. במצבים אלו מקפידים על מעקב מסודר, לעיתים במשך שנים ארוכות, אך לא מקבלים שום טיפול.

בעבר, היו מתחילים לטפל כאשר היתה פגיעה ממשית באחד או יותר מאברי המטרה הבאים:

C - עליה ברמות הסיידן בדם - היפרקליצמיה. (hyperCalcemia)

R - פגיעה בתפקוד הכלייתי והפרשת חלבון ברמות מוגברות בשתן. (Renal failure)

A - אנמיה – ירידה בהמוגלובין עקב הפרעה לייצור התקין של הכדוריות האדומות וכתוצאה מכך חולשה ועייפות. (Anemia)

B - הרס מוגבר של עצם ופגיעה במבנה העצמות, הגורמים לכאבים. (Bone)

וחכמינו נתנו בהם סימנים: **"CRAB"**.

החיסרון העיקרי של גישה זו הוא שההמלצה להתחלת טיפול התייחסה רק לאנשים שכבר חוו נזק כלשהו באחד האיברים בגופם. בהרבה מקרים נזק כזה היה משמעותי ובלתי הפיך. אנשים עם מיאלומה זוחלת – ללא פגיעה באברים, לא קיבלו טיפול.

עם הזמן ותוצאות המחקרים הקליניים, פותחו קריטריונים מעודכנים לאבחון מיאלומה פעילה. קריטריונים חדשים אלו מזהים את המטופלים שיכולים להרוויח מטיפול בשלב מוקדם, עוד לפני שנגרם נזק לאחד האיברים בגופם, היות שהסמנים המקדימים מצביעים על סיכון גבוה במיוחד (מעל 80%) להתפתחות פגיעה ממשית באברי מטרה תוך תקופה של שנתיים או פחות מכך. בהתאם לזה, בשנת 2014 עדכנה קבוצת העבודה הבינלאומית למיאלומה (IMWG (The International Myeloma Working Group את הקריטריונים לאבחון מיאלומה נפוצה. (Rajkumar et al., 2014).

לקריטריונים הישנים נוספו קריטריונים חדשים, המכונים **"SLIM CRAB"**, המפורטים למטה:

S - המצאות של 60% (באנגלית Sixty) או יותר תאי פלסמה בביופסיה של מח עצם.

LI - מתייחס לשרשראות הקלות באנגלית (Light chains): היחס בין השרשרות הקלות המעורבות במיאלומה לאלו שלא, הינו 100 או יותר (השרשראות המעורבות במיאלומה: קאפה או למבדה, הן אלו שנמצאות מעל הטווח הנורמאלי. השרשראות שאינן מעורבות נמצאות בטווח הנורמאלי או מתחת לו).

M - מתייחס לבדיקת MRI – כאשר נמצא בבדיקה יותר מנגע פוקאלי אחד בגודל של 5 מ"מ ומעלה (לפי ההנחיות העדכניות מ-2017 ניתן להשתמש גם ב-PETCT).

על פי הגישה העדכנית, ההמלצה להתחלת טיפול תהיה בהופעת אחד או יותר מהסימפטומים הקלאסיים של ה-**CRAB** ו/או אחד או יותר מהקריטריונים הנוספים של **SLIM CRAB**.

CRAB זה 'איכסע' -
אנמיה, כליות,
סיידן, עצמות
(את ההברקה הזאת נגבנו
מפרופ' דינה בן יהודה)

לסיכום, הימצאות של לפחות אחד מהקריטריונים של CRAB או של SLIM CRAB, משמעו מיאלומה פעילה המחייבת טיפול, ללא קשר לנוכחות או היעדר פגיעה באברי המטרה המתוארים ב- CRAB.

ברוב המקרים הקריטריונים שלעיל מהווים מבחן ברור ומספק שעל פיו מחליטים אם להתחיל לטפל.

במקרים חריגים הקו המפריד בין מיאלומה המחייבת טיפול לבין מצב שאין צורך בטיפול אינו לגמרי חד משמעי. זה קורה כשקיימת פגיעה באיברי הגוף אבל לא ברור עד כמה היא קשורה למיאלומה. לדוגמא: פגיעה כלייתית עלולה להיגרם ממיאלומה אבל גם מסיבות אחרות, כמו למשל פגיעה כתוצאה מסכרת או מיתר לחץ דם. גם פגיעה בעצמות יכולה להיות קשורה לאסטאופורוזיס (כמו דחיסה של חוליה) ולא ממיאלומה.

במקרים אלו חשוב במיוחד הנסיון בטיפול בחולי המיאלומה וניתן לעיתים לעקוב מקרוב אחר מדדי המחלה ולהעריך מחדש בהתאם.



.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....



בדיקות לאבחון המחלה ולמעקב

אבחון המיאלומה מתבסס על בדיקות מעבדה והדמיה שונות, שנועדו לזהות את תאי המיאלומה ותכונותיהם, למדוד את החלבון המופרש על ידי תאי המחלה לדם ולשתן, ולזהות פגיעות במערכות הגוף השונות, הנגרמות כתוצאה מהמחלה. בפרק זה נפרט את סוגי הבדיקות המשמשות אותנו בשלבי האבחון והטיפול במחלה.

אם אתם, כמו רבים מאיתנו, נוהגים לעקוב אחר תוצאות בדיקות המעבדה שלכם ולעיתים נבהלים מחריגה בבדיקה כזאת או אחרת, זכרו שהגוף שלנו אינו מחשב, ישנן תנודות קטנות בבדיקות שאינן מצביעות בהכרח על התלקחות המיאלומה. חשוב לנתח את הממצאים בהקשר רחב ולאורך זמן על מנת להסיק מסקנות. וכמו ש"הצלצול הוא בשביל המורה" כך גם הבדיקות הן כלי עזר בידי הרופא לצורך אבחון המיאלומה ולקבלת החלטות טיפוליות.

בדיקות לזיהוי הנוגדן החד-שבטי - תוצר תאי המיאלומה

קיימות מספר בדיקות המשמשות לגילוי רמות הנוגדנים בעת האבחנה ולמעקב אחר הרמה שלהם בדם ובשתן במהלך המחלה:

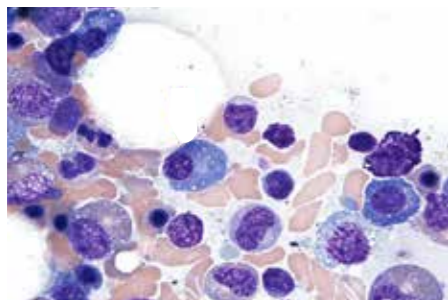
- בדיקות אלקטרופורזיס של חלבוני הנסיוב (serum protein electrophoresis) – שבהן מפרידים מולקולות לפי גודלן והמטען החשמלי שלהן. בדיקה זו מאפשרת מעקב כמותי על החלבון החד שבטי. לא ניתן לזהות באמצעותה את סוג הנוגדן.
- בדיקת אימונופיקסציה (immunofixation) – מאפשרת לזהות את סוג הנוגדן (למשל: IgG-Kappa או-IgA Lambda). זוהי בדיקה רגישה המשמשת גם לזיהוי עקבות מחלה בכמות מזערית אחרי טיפול.
- בדיקת נוגדנים כמותית (quantitative immunoglobulins) – מזהה את סה"כ הנוגדנים: גם תקינים וגם חד שבטיים.
- בדיקות שרשראות קלות בדם (free light chains).
- בדיקות חלבון חד שבטי בשתן (Urine protein electrophoresis, Bence Johns) – אצל חלק מהמטופלים השרשרות הקלות מגיעות לשתן וניתן לזהותן באמצעות איסוף שתן במשך 24 שעות.
- כפי שהוסבר, ישנם חולים שהפרשת הנוגדן אצלם הינה בעיקר נוגדן שלם (שרשראות כבדות + קלות), אצל אחרים רוב החלבון המופרש, או אפילו כולו, הינו שרשראות קלות בלבד.
- סוג השרשראות נשאר קבוע אצל כל מטופל. לעומת זאת, כמות הנוגדן משתנה ומשמשת אינדיקציה לכמות המחלה בגוף – כשיש יותר מחלה, מוצאים יותר נוגדן.
- בעקבות הטיפול במחלה אנחנו מצפים לראות ירידה ברמת הנוגדנים אשר מעידה על הרס תאי המיאלומה ומשמעה שהגוף מגיב היטב לטיפול.
- בדיקות אלה מיועדות לקבוע את כמות הנוגדן החד שבטי בגוף גם בעת האבחון הראשוני וגם בעקבות הטיפול. הרופא יבחר לכל מטופל את הבדיקות המתאימות לו ואת תדירות המעקב בהתאם למאפייני המחלה.

בדיקת מח עצם

בבדיקת מח העצם נשאבת דגימה מנוזל מח העצם (אספירציה) או נלקחת דגימת רקמה ממח העצם (ביופסיה) כדי לדגום את המחלה ולבדוק את כמות תאי המיאלומה וכן כדי ללמוד על התכונות הגנטיות שלהם וגם על הרזרבות של מח העצם התקיין.

הבדיקה נעשית תחת אלחוש מקומי, על ידי החדרת מחט לעצם האגן. דוגמא קטנה ממח העצם נלקחת לבדיקה במעבדה. הדגימה מועברת לבדיקת מיקרוסקופ המאפשרת זיהוי של סוגי התאים השונים.

לתאי הפלסמה התקינים ולתאי המיאלומה ישנה צורה (מורפולוגיה) אופיינית המבדילה אותם בבירור משאר סוגי התאים הנמצאים במח העצם. משום כך, בבדיקה תחת מיקרוסקופ, ניתן להעריך את כמותם בספירה פשוטה. לעיתים מלווה העלייה במספרם של תאי הפלסמה במיאלומה בשינויים צורניים בתאים. בדיקה זאת מאשרת את אבחנת המיאלומה.



תמונה מספר 3
מח עצם אופייני למיאלומה נפוצה

בדיקת FISH (Fluorescence In Situ Hybridization)

מלמדת על התכונות הגנטיות של תאי המיאלומה. ניתן לזהות באמצעותה שינויים ברמת הכרומוזומים (שברים, חוסרים או שחלופים) המנבאים את התנהגותה העתידית של המחלה ועשויים לכוון את הטיפול. ישנם שינויים הקשורים לסיכון מוגבר לחזרה של המחלה ובמקרים אלו חשוב להגיב בהתאם בתכנון הטיפול. נזכיר שני שינויים אשר אליהם מתייחסים במיאלומה גם בסל הבריאות: חוסר q17 וכן טרנסלוקציה 4:14. שינויים נוספים שנמצאו כמנבאים חזרה מהירה יותר כוללים שכפול של כרומוזום 1q21, וכן טרנסלוקציה 14:16.

בדיקת FACS (Fluorescence Activated Cell Sorting)

משמשת לאיתור סמנים על פני תאי המיאלומה אשר עשויים לסייע בקביעת שארית מחלה מינימלית לאחר הטיפול.

בדיקות מעבדה כלליות

הבדיקות הכלליות חשובות לגילוי הפרעות שהמיאלומה יוצרת במערכות הגוף השונות וסיבוכים אפשריים של הטיפול. הבדיקות כוללות ספירת דם (למעקב אחר ייצור כדוריות אדומות, רמת המוגלובין ומרכיבי דם נוספים), בדיקה כימית של הדם (למעקב אחרי תפקודי הכליה, רמות הסידן) ובדיקות שתן (דליפת חלבון לשתן מרמזת על פגיעה בכליה).

ספירת הדם

באמצעות בודקים אם יש פגיעה בייצור תאי הדם לסוגיהם, דבר המתבטא בערכי ספירת הדם כמפורט להלן:

RBC – ירידה בכמות תאי הדם האדומים מתחת לרמות הנורמה עקב פגיעת תאי המיאלומה במח העצם (אנמיה).

HGB – ירידה בריכוז ההמוגלובין בדם מתחת לרמות הנורמה עקב הפגיעה בייצור תאי הדם האדומים (אנמיה).

WBC – ירידה במספר תאי הדם הלבנים מתחת לרמות הנורמה עקב פגיעת תאי המיאלומה בייצור סוגי התאים הללו במח העצם (ליקופניה).

PLT – ירידה בכמות הטסיות בדם מתחת לרמות הנורמה עקב פגיעת תאי המיאלומה במח העצם שם מצויים התאים יוצרי הטסיות (טרומבוציטופניה) או עקב טיפול תרופתי.

Neut – ירידה במספרים האבסולוטיים של תאי הדם הלבנים מסוג נייטרופילים עקב הפגיעה של תאי המיאלומה ברקמת מח העצם או עקב טיפול, מעלה סיכון לזיהומים חיידקיים (נויטרופניה).

אפשר לקבל
במקום זה
Fish & Chips
?

הטיפול במיאלומה נפוצה: קו ראשון

ההחלטה לגבי טיפול היא ההחלטה הראשונה החשובה ביותר.

עם אבחון המחלה נערכות בדיקות לקביעת דרגת המחלה וחומרתה ובהתאם מתקבלות החלטות טיפוליות. ההחלטה על הצורך בטיפול קשורה, כאמור, באבחנה של **מיאלומה "פעילה"** בהתאם לקריטריונים שתוארו בפרק **"מתי צריך לטפל?"**

חשוב לברר עם ההמטולוג המטפל מה רמת הדחיפות להתחלת הטיפול. לעיתים לא ניתן ואף אסור לעכב את הטיפול הדחוף, בפרט אם נדרשת התערבות ניתוחית, קרינה מקומית או התערבות מיידית אחרת.

לאחר שהוחלט כי יש לטפל, עומדת השאלה של בחירת הטיפול המתאים ביותר. כפי שהדגשנו, מופע המיאלומה שונה במידה רבה מחולה לחולה וההחלטה לגבי הטיפול משתנה בהתאם.

שיקולים בבחירת הטיפול הראשון

כפי שצוין בפתחה של חוברת זו, המיאלומה הפכה בשנים האחרונות למחלה ממארת בעלת אופי כרוני ולכן תוכנית הטיפול כוללת התייחסות ותכנון של הטיפולים האפשריים בעת הישנות עתידית של מחלה.

במידה ומתעוררות שאלות או ספקות, חשוב לדבר עליהן עם ההמטולוג המטפל או / וגם לפנות להתייעצות נוספת במסגרת חוות דעת שנייה. תכנית טיפולית מתמשכת, עליה הוסכם יחד עם הרופא המטפל, היא בעלת חשיבות רבה.

חלק מחולי המיאלומה מסווגים, במהלך האבחון, כבעלי 'סיכון מוגבר' להישנות המחלה, כלומר, שלמחלתם יש נטייה לחזור מוקדם, בהשוואה לחולים בעלי 'סיכון רגיל' (= 'סיכון סטנדרטי').

איננו יכולים לדעת בביטחון מי החולים שמחלתם תישנה מוקדם, אך בעת נוכחות של 'גורמי סיכון', אנו יוצאים מנקודת הנחה שהסיכון גבוה יותר להישנות מוקדמת.

גורמי הסיכון שנכללו בהגדרת סל הבריאות כוללים:

- שינויים בכרומוזומים של תאי המיאלומה, כפי שמתגלה בבדיקת **FISH** (נכללו: **חסר 17q וכן טרנסלוקציה 4:14**).
- מדד שנקרא - סולם ה- **ISS**, המחושב על פי מספר בדיקות מעבדה (אלבומין, בטא-2-מיקרוגלובולין ו-LDH) ביחד עם מדדים מבדיקת ה- **FISH**.
- גם חולים שאצלם התפתחו פלסמציטומות שיצאו מגבולות מח העצם למשל ברקמות הרכות או בכבד מחלה אקסטרמדולרית, נחשבים בעלי סיכון גבוה.

כימיה

Creatinine (קראטינין) – מולקולה הנמצאת ברמות גבוהות בדם כאשר יש נזק לכליות. שרשראות הנוגדן המופרשות מתאי המיאלומה עלולות לשקוע בכליות ולגרום לפגיעה במערכת הסינון. כתוצאה מכך עולה רמת ה- **creatinine** בדם.

Calcium (סידן) – הסידן מהווה מרכיב חשוב ביותר במבנה העצמות. תאי המיאלומה עלולים לגרום לפירוק של העצם. תהליך זה גורם להופעת נגעים ליטיים או אוסטאופורוזיס מחד, ומאידיך לעליה בריכוז הסידן בדם.

Beta 2 Microglobulin / b2M – חלבון קטן הנמצא בדם. תאי מיאלומה מפרישים אותו ולכן רמתו גבוהה כשהמחלה פעילה. נחשב לסמן רגיש יחסית ומשמש באבחון, סיווג ובמעקב אחר חולי מיאלומה.

BUN / Blood Urea Nitrogen – מדד לאוריאיה בדם. אוריאיה מסולקת מהדם באופן נורמאלי על ידי הכליות. פגיעה בתפקודי הכליות בחולה מיאלומה (כמפורט לעיל) תגרום לעליה בערכי **BUN**.

LDH / Lactate dehydrogenase – אנזים המצוי בדם. משוחרר מתאים שונים בעת פירוקם. רמתו עשויה לעלות עם התקדמות המיאלומה.

בנוסף בדיקה של רמות החלבון הכללי בדם (**total protein**) ידגימו אם יש ירידה של האלבומין או עליה של הגלובולין.

בדיקות הדמיה

בדיקות ההדמיה נועדו לזהות פגיעה של המיאלומה בעצמות ולעיתים אף פגיעה ברקמות אחרות.

בדיקת **Low Dose Total Body - CT**

בעבר אובחנה פגיעה בעצמות באמצעות "סקירת שלד" שכללה סידרת צילומים של עצמות שונות בגוף. בשנים האחרונות הוחלפה בדיקה זו בבדיקת **CT** של כל השלד, אשר נותנת תמונה מדויקת יותר.

הבדיקה מבוצעת עם **מינון קרינה נמוך וללא חומר ניגודי**.

הבדיקה חשובה בעת אבחון המחלה וכן בחשד להישנות שלה ולפגיעות נוספות אולם אינה מהווה מדד לאיכות התגובה לטיפול, היות שתהליך ריפוי העצמות נמשך זמן רב ולכן לא בהכרח יבוא לידי ביטוי בבדיקה זו.

בדיקת **PETCT**

מיפוי המשתמש בסוכר המסומן עם חומר רדיואקטיבי (**FDG**) המצביע על פעילות של המיאלומה. בדיקה זו יעילה לזיהוי התגובה לטיפול וכן לאיתור מוקדי מחלה מחוץ לעצמות.

בדיקת **MRI**

חשובה במיוחד במקרה שבו יש חשד ללחץ על עצבים במיוחד של חוט השדרה, הנגרם כתוצאה ממוקדי מחלה בעמוד השדרה.

לא מספיק
שיש לי מיאלומה,
עכשיו גם שיעור
בכימיה!?



גורם סיכון נוסף אשר רלבנטי להמשך הטיפול ולא לטיפול הראשון: חולים עם **הישנות מהירה** של המחלה (כשהמחלה חוזרת תוך 12 חודשים מהטיפול הראשוני) או עם **עמידות** (העדר תגובה) ל**טיפול הראשוני** מסווגים כבעלי סיכון מוגבר.

הבנת דרגת הסיכון מסייעת לרופא המטפל לכוון את הטיפול. אמנם הטיפול הראשוני דומה אצל רוב המטופלים, אך הגישה לגבי משך הטיפול, טיפול אחזקתי וחשיבות השתלה, עשויה להשתנות בהתאם לדרגת הסיכון.

שיקולים נוספים העומדים לנגד עיניו של הרופא בבחירת הטיפול כוללים את מאפייני המחלה הספציפית של המטופל לרבות קצב התקדמות המחלה, חומרת הפגיעה באברי המטרה, גילו, מצבו הכללי של המטופל ומחלות נוספות מהן המטופל סובל וכמובן זמינותן של התרופות בסל הבריאות, לקו הטיפול המתאים.

בשעה שהטיפולים בעבר נשענו על תרופות כימותרפיות וסטרואידים בלבד, הרי שהטיפולים הניתנים כיום הינם טיפולים "חכמים" יותר, הפוגעים בצורה סלקטיבית יחסית בתאי המחלה, ולעיתים קרובות ניתנים במשולב עם מינונים נמוכים של סטרואידים וכימותרפיה – שילובים ששיפרו את משך ההפוגה ואת תוחלת החיים של חולי מיאלומה.

טיפול הכולל "השתלה עצמית"

במטופלים שגילם נמוך מ-70-65 שנים, ללא מחלות משמעותיות נוספות, המטרה הטיפולית בקו הראשון הינה להפחית משמעותית את כמות תאי המחלה באמצעות טיפול הניתן במספר שלבים.

שלב ראשון: "אינדוקציה" (Induction) - הטיפול כולל תרופות מהדור החדש הניתנות בשילוב עם כימותרפיה במינון נמוך יחסית וסטרואידים. הרופא בוחר את המשלב המתאים ביותר לכל מטופל.

על פי רוב ניתן וולקייד (בורטזומיב), במשולב עם כימותרפיה וסטרואידים, או וולקייד במשולב עם תלדומיד וסטרואידים. לחלופין, ניתן להתחיל בטיפול הכולל רבלימיד (לנלידומיד) וסטרואידים, אולם טיפול זה אינו נכלל בסל התרופות, נכון לשנת 2017.

הטבלה המצורפת בהמשך מפרטת את התרופות השונות הנהוגות וכן, את מעמדם בסל הבריאות.

שלב שני: "השתלה עצמית" - לאחר השגת תגובה לטיפול (על פי רוב, לאחר 4-6 מחזורי טיפול), החולה מופנה לטיפול כימותרפי אינטנסיבי (במינון גבוה) אשר נועד להוריד את מסת המחלה למינימום. אחת התרופות הוותיקות בטיפול במיאלומה בשלב זה היא מלפלן. זו תרופה שהורסת את תאי המיאלומה בצורה יעילה ביותר.

תופעת לוואי לשימוש בכימותרפיה במינון גבוה היא הרס של תאי האב במח העצם. כדי להתגבר על תופעת הרס תאי מח העצם בשלב הטיפול הכימותרפי האינטנסיבי, עורכים, בתום שלב האינדוקציה, איסוף של תאי האב ממח העצם של המטופל ושומרים אותם. רק לאחר האיסוף מתחילים בטיפול הכימותרפי האינטנסיבי. עם סיום הטיפול, מחזירים את תאי האב באמצעות עירוי, תאי האב נודדים למח העצם ומשחזרים שם את הפעילות התקינה שלו – כלומר – משקמים את מח העצם שנהרס. תהליך זה קרוי "השתלה עצמית" או "השתלת מח עצם עצמית" וזה השלב השני בטיפול בקו הראשון.

טיפול זה נועד להפחית את מסת המחלה עוד יותר, בתקווה שמערכת החיסון של המטופל תצליח להאט את קצב התרבותם של התאים שנותרו (ראה הרחבה במסגרת "השתלת מח עצם עצמית").

בעבר, רק אנשים שגילם מתחת ל-65 עברו את התהליך הזה. היום התהליך נחשב בטוח בצורה משמעותית גם לגילאים בוגרים יותר והרופאים מאמינים שעם מערכות התמיכה הנכונות, ניתן לבצע הליך זה בצורה בטוחה, תוך הגבלת תופעות הלוואי והארכה משמעותית של החיים.

FISH, CRAB
איזה עוד מאכלי
ים יש לכם?

כמה מילים על השתלה עצמית (השתלת מח עצם עצמית) ועל איסוף תאי אב

כאמור, השתלת מח עצם עצמית הינה עוד חוליה בשרשרת הטיפולים בחולי מיאלומה, שמטרתם להפחית במידת האפשר את היקף המחלה.

אחת התרופות הוותיקות בטיפול במיאלומה היא "מלפלן" (Melphalan), תרופה יעילה ביותר אשר מחד הורסת את תאי המיאלומה אולם מאידך, הורסת גם את תאי האב במח העצם ובכך מחלישה את המערכת החיסונית של הגוף.

כדי להתגבר על תופעת לוואי זאת, תאי האב ממח העצם של המטופל נאספים לפני מתן הכימותרפיה, בתהליך הנקרא "איסוף תאי אב", ורק לאחר מכן החולה מקבל טיפול במלפלן.

מיד לאחר עירוי התרופה, תאי האב שנאספו קודם לכן ניתנים בחזרה בעירוי לחולה כדי לשקם את מח העצם שנהרס. עד להתאוששות ספירות הדם והתחדשות מח העצם, יש תקופה של כ-10 בהם החולה מאושפז במחלקה בחדר שבו יש מערכות הגנה שונות, כדי להבטיח שבזמן שבו ספירות הדם נמוכות לא יופיעו תהליכים זיהומיים ורעילות הטיפול לא תהיה משמעותית. כל התהליך הזה נקרא השתלת מח עצם עצמית.

איסוף תאי אב - תאי האב נאספים (נשאבים) ממחזור הדם באמצעות צנתר המוחדר לווריד. על מנת לבצע את איסוף התאים יש צורך לגרום לתאי הגזע להגיע אל מחזור הדם בכמויות גדולות. מטרה זו מושגת על ידי הזרקת חלבונים מיוחדים שנקראים גורמי גדילה ומגדילים את כמות תאי הגזע במח העצם ובדם היקפי.

במטופלים מסוימים, בעיקר כאלו בסיכון גבוה, ובהתאמה למצב כללי ותופעות לוואי, ניתן לבצע השתלה כפולה Tandem – כלומר, השתלה חוזרת בתוך 3-6 חודשים מהקודמת. יש לציין כי קיימות גישות שונות ואין הסכמה בעולם באשר לנחיצות ההשתלה השנייה.

מאחר ובמרבית החולים נעשה איסוף בכמות כפולה של תאי אב, אין מגבלה לבצע השתלה חוזרת.

ההכנות להשתלה עצמית

השתלה עצמית הינה פרוצדורה רפואית שגרתיית ובטוחה ביותר, עם זאת זהו תהליך תובעני המחייב התארגנות מיוחדת של המטופל ושל סביבתו הקרובה.

ברוב המקרים התהליך כרוך באשפוז תחת בידוד לתקופה של כשבועיים עד שלושה שבועות. כדי שתוכל להתארגן היטב לתהליך ולעבור אותו בקלות, כדאי להצטייד במירב המידע על התהליך טרם האשפוז.

הצוות המטפל בבית החולים וכן חברים לדרך בעמותת אמ"ן יוכלו לספק לך את כל ההסברים הדרושים.

הליך הטיפול עשוי להיות שונה בבתי החולים השונים ולכן חשוב להכיר את הנהלים ואת הצוות בבית החולים שבו אמורה להתבצע ההשתלה.

עוד פרטים ועצות על ההכנות להשתלה ראו בפרסומים נוספים שלנו.

תקופת הפוגה

חלק גדול מהמטופלים משיגים תגובה טובה לטיפול, מצב זה נקרא "הפוגה". המחלה פוחתת לרמות נמוכות ולעיתים אף כאלו שאינן מדידות. למרות זאת, בדרך כלל המחלה אינה נכחדת לגמרי ולאחר תקופה מסוימת נוטה לחזור.

כיום מצטברות עדויות המצביעות על כך כי טיפול מתמשך ("אחזקתי") יכול להאריך את משך הפוגה ולדחות את מועד הישנות המחלה. יחד עם זאת, גם לטיפול מתמשך ישנן השלכות מבחינת תופעות הלוואי ואיכות חיים, זהו נושא שכדאי לדון עליו פרטנית עם הרופא המטפל.

בכל מקרה, ההמלצה היא על מעקב מתמשך אחר מטופלים שנכנסו להפוגה על מנת שניתן יהיה לזהות סימנים ראשוניים להישנות עוד טרם התפתחות נזקים לאברי מטרה, ולחדש טיפול שימנע נזקים שכאלו. הישנות המחלה מתבטאת לרוב לראשונה בעליה במדדי המחלה (ברמת החלבונים).

מחזורי טיפול נוספים בהמשך להשתלה (מיצוק = קונסולדציה, תחזוקה) - לאחר ההשתלה מקובל למצק (לחזק) את התגובה שהושגה באמצעות מתן מספר מחזורי טיפול, הדומה על פי רוב לזה שניתן בשלב האינדוקציה, וזאת במטרה "לנקות" שאריות תאים חולים שנותרו לאחר ההשתלה. בחלק מן המקרים, בפרט בחולים בהם הושגה תגובה חלקית, ובאלו אשר מחלתם מאופיינת כמחלה בסיכון גבוה, מומלץ להמשיך בטיפול תחזוקה לתקופה ארוכה יותר, לרוב שנתיים או יותר.

טיפול ללא השתלה

מטופלים אשר צפויים לפתח תופעות לוואי משמעותיות כתוצאה מהטיפול הכימותרפי האינטנסיבי לא יופנו למסלול של "השתלה עצמית" אלא לטיפול תרופתי. גם מטופלים אלה נהנים מטיפולים "חכמים", אשר פוגעים בצורה סלקטיבית יחסית בתאי המחלה. מומלץ לטפל למשך כ- 9-12 מחזורי טיפול (כשכל מחזור טיפול אורך כחודש), באמצעות משלב תרופות הכולל וולקיד וסטרואידים, יתכן בשילוב עם ציטוקסן או מלפאלן, או לחילופין באמצעות רבלימיד וסטרואידים.

לאחר הטיפול הראשוני ניתן לשקול המשך טיפול תחזוקתי בהתאם לתגובה שהושגה לטיפול (כמה מהמיאלומה סולקה) ובהתאם לסבילות לטיפול.

טיפולים נוספים

טיפול למניעת המשך הפגיעה בעצמות

אצל חלק ניכר מהמטופלים, תאי המיאלומה גורמים פגיעה בעצמות השלד (פגיעה גרמית). למטופלים אלו הטיפול כולל גם תרופות למניעת המשך הפגיעה הגרמית (הפגיעה בעצמות) אשר נגרמת על ידי תאי המיאלומה. הטיפול כולל תרופה (ממשפחת הביספוספונטים): ארדיה או זומרה, אשר ניתנת בעירוי לווריד, וכן ויטמין D.

טיפול בקרינה

במקרה של פגיעה בעצמות, לעיתים נדרש גם טיפול בקרינה המביא לעצירה מקומית מהירה של המחלה ולנסיגה לאחור באזור שהוקרן וגם מקל על כאבי העצמות.

בפלסמציטומה יחידה נהוג לטפל באמצעות קרינה לאזור בו נמצא גוש תאי הפלסמה. בחלק גדול מהמקרים הקרינה מרפאה את המחלה.

בפלסמציטומה מרובה בדרך כלל הטיפול יהיה זהה לטיפול במיאלומה ולעיתים תתווסף גם קרינה.



.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....



.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....



טיפול בהישנות המחלה

ישנם מטופלים שמחלתם אינה מגיבה לטיפול בקו ראשון במידה מספקת או שהיא נשנית (חוזרת) לאחר תקופת הפוגה.

בדומה למצב של מיאלומה רדומה – גם בהישנות אין חובה לטפל מיידית אם ישנה עליה איטית של המדדים (מה שנקרא "הישנות ביוכימית"), אך כאשר ההתקדמות מואצת ו/או קיימת פגיעה או חשש לפגיעה באברי מטרה, יש לחדש את הטיפול.

כיום ישנן אפשרויות מגוונות לטיפול בהישנות וקבלת ההחלטה מותאמת לכל חולה. השיקולים מתבססים על התגובה לטיפול הקודם, משך הזמן שעבר מאז הטיפול הקודם, מאפייני ההישנות (מהירה או מתונה), פרופיל תופעות הלוואי האפשריות לעומת מחלות הרקע והמצב התפקודי, וגם שיקולי נוחות נטילת הטיפול.

כמובן שבחירת הטיפול מותנית גם בזמינות מבחינת כיסוי סל הבריאות.

בעת חזרה ראשונה (טיפול קו שני), אם עבר הרבה זמן מאז הטיפול הראשון, ניתן להשתמש באותו הפרוטוקול ואף לבצע תהליך של כימוטרפיה אינטנסיבית והשתלה עצמית פעם נוספת. טיפול קו שני לרוב ימשך לאורך זמן.

טיפול בקו שני על בסיס רבלימיד ניתן לתת על פי סל התרופות לחולים בסיכון גבוה (כמוגדר למעלה: גורמי סיכון שנכללו בהגדרת סל הבריאות) בתשלובת עם איקסזומיב \ קרפילזומיב \ אלוטוזומאב.

בקווים מתקדמים יותר יעשה שימוש חוזר בתרופות שהועילו בעבר, אם עבר זמן רב מאז נעשה בהן שימוש, או בתרופות מתקדמות יותר מדור חדש.

כאמור, כמעט תמיד נעשה שימוש בשילוב של מספר תרופות מקבוצות שונות (פרוטוקול). כל פרוטוקול בנוי ממחזורים של טיפול (מספר תרופות למספר פעמים בשבוע) וכל מחזור ניתן מספר פעמים (לפעמים ללא הפסקה).

במקרים חריגים, יומלץ על **השתלת מח עצם מתורם** (השתלה אלוגנית) לצורך מיצוק וחיזוק השפעת הטיפול הכימותרפי וכדי לאפשר לגוף להחלים במהירות רבה יותר. תאי מח עצם אלו מהווים מקור מח עצם בריא עם מערכת חיסונית שונה, שיכולה לתקוף את המיאלומה. התורמים הטובים ביותר הם לרוב אח או אחות עם מח עצם בעל התאמה טובה. במקרים שבהם יש התאמה טובה של תאי הדם הלבנים, ניתן להשתיל תאי מח עצם של אדם שאינו קרוב משפחה. כאשר מטופל מקבל תאי גזע או מח עצם מתורם, עשויים תאים אלו להתקיף את תאי הסרטן, אך במקביל, עלולים ליצור תגובה נגדית הנקראת "מחלת השתל כנגד המאחסן". השתלה מתורם הינה הליך קשה ומסובך.

התרופות החדשות שעומדות לרשותנו

הצורך במציאת טיפול יעיל יותר לחולים שמחלתם חזרה (ופיתחה עמידות לטיפולים הקיימים), הביא לפיתוח של טיפולים חדישים. לשמחתנו, בשנים האחרונות נכנסו לשימוש מספר תרופות חדשות, שאף הוכללו בסל התרופות בישראל.

בהמשך פרק זה נפרט על התרופות המתקדמות הנהוגות במיאלומה.

התרופות מוכוונות המטרה העיקריות הנמצאות בשימוש במיאלומה כוללות תרופות מ-3 משפחות:

- מעכבי פרוטאזום
- תרופות אימונו-מודולטוריות (אימידים)
- נוגדנים ספציפיים (תרופות "ביולוגיות")

מה זה פרוטאזום? מעכבי פרוטאזום? תרופה אימונו - מודולטורית? תרופה מכוונת מטרה?

תרופה מכוונת מטרה – תרופות מסוג חדש הפועלות באופן ממוקד על מנגנון מסוים בתאי הפלסמה הסרטניים ומונעות מהם לגדול ולהתרבות. מכיוון שתרופות אלה פועלות על השינויים הגנטיים שקרו בתאי המיאלומה, הן גורמות פחות נזק לתאים הבריאים.

פרוטאזום – פרוטאזום הוא קומפלקס של אנזימים הממלאים תפקיד חשוב בתפקוד ובגדילה של התא. הפרוטאזומים מפרקים ומפנים חלבונים המסייעים לגדילה ולהתחלקות של התא וכך מווסתים את הרמה שלהם. תא המיאלומה זקוק מאד לפעילות תקינה של הפרוטאזומים ותלוי בהם ולכן כשמכבים את פעילות הפרוטאזום פוגעים באופן ספציפי בתאי מיאלומה.

מעכב פרוטאזום – חסימה של פעילות הפירוק שנעשית על ידי הפרוטאזום. הישרדותם של סוגים מסוימים של תאי סרטן תלויה בתפקוד הפרוטאזומים וחסימה שלהם גורמת לתהליך של הרס עצמי של תאי המיאלומה.

תרופה אימונו-מודולטורית – תרופה הפועלת על מערכת החיסון.

למעכב הפרוטאזום הראשון, **ולקייד** (Velcade) נוספה בשנת 2015 תרופה נוספת – **קיפרוליס** (Kyprolis). תרופה זו ניתנת בעירוי תוך ורידי והיא נמצאה יעילה גם בקרב מטופלים שפיתחו עמידות לוולקייד. יתרון נוסף של התרופה הינו שיעור נמוך יותר של נירופתיה (פגיעה עצבית הגורמת לנימול וכאבים בעיקר ברגליים), ביחס לוולקייד.

תרופה נוספת מאותה משפחה, שאושרה בנובמבר 2015 על ידי ה-FDA לשימוש בארה"ב הינה **הנילרו** (Ixazomib). הייחוד של מעכב פרוטאזום מתקדם זה הינו מתן דרך הפה, להבדיל מהדורות הקודמים שניתנו בזריקה, כך שניתן ליטול את התרופה בבית. גם כאן צפויים פחות סיבוכים מסוג נירופתיה. התרופה רשומה גם **בארץ וכלולה בסל לקו שני לחולים בסיכון גבוה**.

למשפחת ה"אימידים" (תרופות אימונומודולטוריות - תלדומיד, רבלימיד) נוספה נציגה חדשה: **אימנוביד** (pomalidomide). גם תרופה זו, הניתנת כקפסולה דרך הפה, נמצאה יעילה בקרב מטופלים שמחלתם עמידה לתרופות הקודמות, ובדומה לקיפרוליס.

התרופות הביולוגיות החדשות: בשנת 2015 אישר ה-FDA עוד שתי תרופות ממשפחה חדשה של תרופות ביולוגיות. מדובר בנוגדנים כנגד סמנים (חלבונים ייחודיים) על פני תא המיאלומה, הנקשרים לתא הסרטני וגורמים להרג ישיר שלו, או רותמים את מערכת החיסון של המטופל עצמו לביצוע המשימה. תרופות אלה מיועדות לטיפול במיאלומה נשנית (חוזרת).

התרופה הביולוגית **דרזלקס (דארטומומב, Daratumumab)** הדגימה יעילות כנגד מיאלומה נשנית ומתקדמת, הן כתרופה בודדת והן בשילוב עם תרופות אחרות, תרופה זו נקשרת לסמן CD38 הנמצא על פני תאי המיאלומה ומעודדת את מערכת החיסון של המטופל לזהות ולהרוס את תאי המיאלומה.

נוגדן נוסף שאושר לשימוש הינו **אלוטוזומאב (Empliciti, Elotuzumab)**, שניתן בתוספת לתרופות מוכרות למיאלומה. מדובר בנוגדן כנגד סמן נוסף על פני תאי המיאלומה (SLAMF7, CS1). נמצא כי טיפול משולב של אלוטוזומאב ביחד עם רבלימיד וסטרואידים, משפר את יעילות הטיפול, מפחית את התקדמות המחלה ומשפר את תוחלת החיים של מטופלים עם מיאלומה נשנית.

כמובן שלצד התועלת, לכל תרופה יתכנו גם תופעות לוואי ולכן דרוש מעקב רפואי קפדני והתאמת התרופות באופן פרטני למטופל.

כל התרופות החדשות המוצגות כאן אושרו במסגרת סל הבריאות בהתוויות שונות (קווי טיפול, מצבים, דרגות סיכון) – ראו פירוט בהמשך.

מה ניתן לעשות בנוסף?

קצב התקדמות המחקר במיאלומה מואץ, ולעיתים נוצר פער בין המידע המדעי המצטבר לזמינות תכשירים חדישים בסל הבריאות. יחד עם זאת, בזכות שיתוף הפעולה בין האיגוד ההמטולוגי ועמותת אמ"ן, ובזכות המחקר האינטנסיבי שמבוצע בכל רגע נתון, תמיד יש אופק לטיפולים חדשים ולתרופות חדשות. כמעט מדי שנה נכנסות תרופות חדשות לסל הבריאות, וכך גם תרופות קיימות שמאפשרות לקווי טיפול מוקדמים יותר. כך שגם כאשר נדמה כי אין עוד טיפול רלוונטי, ברבים מהמקרים בתוך חודשים ספורים תמונת המצב יכולה להשתנות.

חלופה אפשרית נוספת בחלק מהמקרים היא השתתפות במחקר קליני המאפשרת גישה לטיפולים חדישים שטרם אושרו לשימוש. במידת הצורך ניתן להתייעץ עם הרופא המטפל על זמינות של מחקר קליני מתאים, על הסיכויים והסיכונים הכרוכים בהשתתפות בו.

מחקרים קליניים משמשים לבחינת יעילותם ובטיחותם של תרופות ומשלבים חדישים. במרכזים הרפואיים בישראל מתבצעים מחקרים קליניים רבים במיאלומה, לרוב מדובר במחקרים בינלאומיים. המחקרים נמצאים בבקרה הדוקה של ועדות האתיקה המוסדיות בכל בית חולים, של משרד הבריאות ולרוב גם של רשויות רגולטוריות בינלאומיות (כמו FDA). הבקרה נועדה להבטיח את שלום המטופלים המשתתפים במחקרים.

התרופות הנהוגות במיאלומה ומעמדן בסל הבריאות

המידע אודות התרופות ומעמדן בסל הבריאות מתעדכן באופן שוטף באתר האינטרנט של אמ"ן, בפרק 'מידע רפואי', סעיף 'תרופות לטיפול במיאלומה'. אנחנו ממליצים להיכנס לאתר (www.amen.org.il) כדי לקרוא את המידע העדכני ביותר בתחום זה.

| תרופות בשימוש במיאלומה | רישום ומעמד בסל הבריאות 2017 |
|---|---|
| סטרואידים: prednison ,Dexamethasone | ללא הגבלה. |
| תלידומיד (Thalidomide) | לקו ראשון והלאה. |
| וולקייד (Velcade) Bortezomib | בקו ראשון והלאה. |
| רבלימיד (Lenalidomide) Revlimid | בקו שני או כטיפול מאוחר. (בחולים בסיכון גבוה בקו שני ניתן לשלב עם תרופה שלישית – קרפילזומיב, נינלרו או אמפיליסטי, ראו בהמשך). |
| קרפילזומיב (Kyprolis ,Carfilzomib) או פומלידומיד (Pomalidomide, Imnovid) | למי שטופלו בוולקייד, תלידומיד ורבלימיד ומחלתם נשנתה (חזרה) או שלא הגיבו לטיפול. מטופל יכול לקבל אחת משתי התרופות אך לא את שתיהן. (וכן, לשימוש בקו שני בתשלובת עם רבלימיד לחולים בסיכון גבוה*, ראו בהמשך). |
| רבלימיד בשילוב עם: איקסוזומיב, (נינלרו Ixazomib) אלטוזומאב (אמפיליסטי, Elotuzumab) או קרפילזומיב (Kyprolis ,Carfilzomib) | בקו שני עבור מי שאובחן עם מיאלומה בסיכון גבוה. ניתן לקבל מישלב של רבלימיד עם אחת מ-3 התרופות: איקסוזומיב, אלטוזומאב או קרפילזומיב. |
| דאראטומומב (דרזלקס, Daratumomab) | לשימוש בקו רביעי כתרופה יחידה (לא בתשלובת), לחולים אשר מיצו טיפול בתרופות ממשפחת מעכבי הפרוטאזום (ולקייד, קיפרוליס, נינלרו) וממשפחת האימידים (תלידומיד, רבלימיד, פומלידומיד). (בארה"ב נרשם גם בקו שני בתשלובת עם רבלימיד). |
| מלפלאן (אלקראן, Melphalan) | ללא הגבלה. |
| תרופות כימותרפיות (Cyclophosphamide) Doxorubicin בנדמוסטי ואחרים | ללא הגבלה (למעט בנדמוסטין). |

תרופת הרבלימיד הוכנסה לסל הבריאות בשנת 2010 כטיפול במיאלומה נפוצה, לאחר מאבק קשה שארך כשנתיים ואשר כלל עתירה לבג"ץ. משרד עורכי הדין אליעד שרגא ושות' נרתם לסייע לנו בהתנדבות. באותו מאבק זכינו לתמיכה של האיגוד הישראלי להמטולוגיה ועירויי דם ושל הקבוצה הישראלית למיאלומה. ראשי הקבוצה באותה עת, פרופ' דינה בן יהודה וד"ר יזהר הרדן, אף נכחו בדיון בבג"ץ והביעו את תמיכתם העזה במאבק החולים.

תרופות לטיפול במיאלומה

בטבלה הבאה מוצגות התרופות הנהוגות לשימוש במיאלומה, במצבים שונים ובמשלבים שונים אשר מותאמים לכל חולה על ידי הרופא המטפל. כל אחת מהן יכולה להינתן כתרופה יחידה או במסגרת שילוב של מספר תרופות.

| תופעות לוואי וסיבוכים אפשריים | מאפיינים | תרופות בשימוש במיאלומה |
|---------------------------------|---|-----------------------------------|
| אלרגיות, נטייה מוגברת לזיהומים. | תרופה ביולוגית. נוגדן ספציפי כנגד תאי המיאלומה, הניתן בעירוי תוך ורידי. | אלוטוזומאב (אמפיליטי, Elotuzumab) |

| | | |
|----------------------------|---|----------------------------------|
| אלרגיות, ירידה בספירות דם. | תרופה ביולוגית. נוגדן ספציפי כנגד תאי המיאלומה, הניתן בעירוי תוך ורידי. | דאראטומומב (דרזלקס, Daratumomab) |
|----------------------------|---|----------------------------------|

טיפולים כימותרפיים

| | | |
|---|--|----------------|
| יכול לגרום נזק לתאי הגזע של מח העצם ולכן נהוג לעשות איסוף תאי מח עצם (תאי אב) לפני השימוש במלפאלן לקראת השתלת מח עצם. | טיפול ותיק שהיה בשימוש נפוץ טרם עידן התרופות החדשות, ניתן לשלבו עם ולקייד או תרופות אחרות. | MP (Melphalan) |
|---|--|----------------|

| | | |
|---|--|---|
| התגובה מושגת באיטיות יחסית, לאחר מספר חודשים. | סבילות טובה לטיפול, שיעורי תגובה נמוכים ביחס לתרופות המכוננות בצורת מתן תוך ורידי. במינון גבוה משמש להשתלת מח עצם. | נירופתיה (פגיעה בעצבים) משנית לתלדומיד. עלול לגרום לפקקת בוורידים העמוקים (DVT) (נדרש טיפול מונע) עצירות, עייפות. |
|---|--|---|

| | | |
|---|---|---|
| בחילות, שלשול, ירידת ספירות דם וסיכון לזיהומים. במינון גבוה – נשירת שער | לרוב ניתנות בתשלובות שונות עם התרופות הביולוגיות למיניהן, כחלק מפרוטוקול VAD VCD MPR MPT VDTSPACE וכו' (כל אות מסמלת תרופה). במינונים נמוכים ניתנות כסיוע לפרוטוקול הבסיסי. במינונים הגבוהים ניתנות כטיפול בפני עצמו, כתרופה בודדת או תשלובת כימותרפית. | תרופות כימותרפיות (Cyclophosphamide) Doxorubicin ואחרים דוגמא חדשה: בנדמוסטין |
|---|---|---|

תרופות נוספות

| | | |
|--|--|--|
| טיפול ממושך בביספוספונטים יכול לגרום נמק של עצמות הלסת, בעיקר לאחר פעולה כירורגית בחלל הפה (עקירה, השתלה, ניתוח חניכיים). במקרים נדירים יכול גם לגרום לנזק בכליות. | ארדיה או זומרה ניתנים בעירוי ובנופוס בבליעה דרך הפה. להקלה על הכאבים ולהקטנת קצב הרס העצמות. הטיפול יעיל ולכן מתווה לכל חולי המיאלומה, למעט חולים עם פגיעה כלייתית משמעותית או עששת בלתי מטופלת. מקובל להגביל את השימוש בביספוספונטים לתקופה של כשנתיים. | תרופות ממשפחת הביספוספונטים: ארדיה / זומרה / בנופוס. |
|--|--|--|

| תופעות לוואי וסיבוכים אפשריים | מאפיינים | תרופות בשימוש במיאלומה |
|-------------------------------|----------|------------------------|
|-------------------------------|----------|------------------------|

תרופות שאינן כימותרפיות

| | | |
|--|---|--|
| סטרואידים: דקסה - Dexamethasone פרדניזון - prednison | השמנה, צבירת נוזלים, אוסטיאופורוזיס, חולשת שרירים, החמרת סכרת ויתר לחץ דם בעקבות מתן ממושך ואינטנסיבי. הפרעה בשינה ביום המתן. | סטרואידים: יחיד מייצר תגובה משמעותית גם בהשוואה לשיעורי התגובה במתן כימותרפיה. לרוב ניתן בתשלובת. פרדניזון מאופיין בתופעות לוואי מופחתות ביחס לדקסה, אך פחות פעיל. |
|--|---|--|

| | | |
|-----------------------|---|---|
| תלדומיד (Thalidomide) | תרופה מכוונת (targeted) – ניתנת דרך הפה. השילוב עם וולקייד וסטרואידים משיג תגובה אצל 85% מהמטופלים ומאפשר איסוף תאי אב. | נירופתיה (פגיעה בעצבים) משנית לתלדומיד. עלול לגרום לפקקת בוורידים העמוקים (DVT) (נדרש טיפול מונע) עצירות, עייפות. |
|-----------------------|---|---|

| | | |
|-------------------------------|---|---|
| וולקייד (Bortezomib, Velcade) | שיעורי תגובה טובים מאוד (80%-85% בקו ראשון בשילוב עם תלדומיד או אנדוקסן) תרופה מכוונת מאפשרת איסוף תאי אב להשתלה. | עלול לגרום לפגיעה עצבית (נירופתיה), על פי רוב הפיכה עם הפסקת הטיפול. עלול לגרום להתלקחות זיהומי הרפס. |
|-------------------------------|---|---|

| | | |
|----------------------------------|--|--|
| רבלימיד (Lenalidomide, Revlimid) | תרופה מכוונת שיעורי תגובה גבוהים יותר מהתלדומיד. | עלול לגרום לפקקת בוורידים העמוקים (DVT) (נדרש טיפול מונע) מתן ממושך עשוי לפגוע ביכולת לאסוף תאי אב. ירידה בספירות הדם, עייפות. |
|----------------------------------|--|--|

| | | |
|------------------------------------|---|---|
| קרפילזומיב (Kyprolis, Carfilzomib) | תרופה מכוונת בעלת מנגנון דומה לזה של הבורטזומיב (וולקייד) אך קשירה חזקה יותר לפרוטאזום. | החמרה בתפקודי כליות, קוצר נשימה, אי ספיקת לב, יתר לחץ דם, התלקחות של זיהום הרפס, ירידה בספירות דם |
|------------------------------------|---|---|

| | | |
|------------------------------------|---|--|
| פומלידומיד (Pomalidomide, Imnovid) | תרופה מכוונת בעלת מנגנון דומה ללנידומיד (רבלימיד) | הגברת הנטייה לקרישי דם, נירופתיה, ירידת ספירות דם. |
|------------------------------------|---|--|

| | | |
|------------------------------|---|---|
| איקסזומיב (בינלרו, Ixazomib) | תרופה מכוונת הניתנת בדרך הפה בעלת מנגנון דומה לבורטזומיב. | תופעות לוואי של דרכי העיכול (בחילה, שלשול, כאבי בטן), ירידה בספירות דם, התלקחות זיהום הרפס. |
|------------------------------|---|---|



טיפול תומך

בפרקים הקודמים תארנו את סיבוכי המחלה ואת דרכי הטיפול בה. כמו כן תארנו את תופעות הלוואי של הטיפולים עצמם. סיבוכי המחלה וגם תופעות הלוואי חולפים בדרך כלל לאחר סיום הטיפול ועם הירידה בכמות המחלה. עם זאת חשוב לטפל בהם על מנת להקל על הסבל הגופני והנפשי הנגרם בגינם.

כאב

הכאב הוא אחד הסיבוכים האופייניים למיאלומה נפוצה ולטיפול בה. הכאב יכול להיות קשור לפגיעות שונות של המחלה כמו פגיעה בעצמות, בכליות, בשרירים, בעצבים וכו'. לצד הטיפול במחלה חשוב לטפל גם בכאב.

הטיפול בכאבים חייב להיות מקצועי ויעיל, ניתן להיעזר גם במומחים לכאב ולטיפול תומך.

ניתן להיעזר בתרופות לשיכוך כאבים שאינן דורשות מרשם, כמו גם בתכשירים ממשפחת האופיאטים (מורפין וקודאין), תרופות נוגדות דיכאון ותרופות אנטי אפילפטיות המשמשות גם לשיכוך כאב נירופטי (ממקור עצבי).

עקב הנטייה של חולי מיאלומה לפגיעה כלייתית יש להימנע מנטילת תכשירים מקבוצת נוגדי דלקת לא סטרואידים (NSAIDs) למשל: איבופרופן, אדויל, נורופן, אטופן, סלקוקסוב, וולטרן ועוד.

קנביס רפואי גם הוא יכול לסייע באיזון כאבים.

כמו כן, לחולים רבים מומלץ על טיפולים נוספים, לרבות פיזיותרפיה, פעילות גופנית סדירה, היפנוזה ושיטות ברפואה משלימה כמו דיקור סיני ועיסוי. כל אלו יכולים להקל על הכאבים.

לעיתים ניתן להעזר בטיפול קרינתי, או ניתוחי (קיפופלסטי).

נירופתיה

נירופתיה הינה פגיעה בעצבים הקטנים של הידיים והרגליים. בצורתה הקלה נגרמת תחושת נמלול, ירידה בתחושה ("כפפות" או "גרביים"), במקרים חמורים יותר נגרם כאב (אופי "שורף") ואף הפרעה תפקודית מוטורית. במיאלומה לרוב נגרמת נירופתיה כתופעת לוואי של תרופות (למשל ולקיייד או תלדומיד). במקרים אלו יש לשקול להפחית מינון התרופה או אף להפסיקה. ניתן להיעזר בתרופות כמו ליריקה או סימבלטה, קנביס רפואי עשוי אף הוא להקל על התסמינים הנירופטיים. לחולים עם נירופתיה מסיבות אחרות (כמו סכרת למשל) נטיית יתר לסיבוך זה. חולים עם עמילואידוזיס עשויים לפתח נירופתיה על רקע המחלה עצמה.

כאבי עצמות ונזקים לעצמות

כפי שהוסבר בפרק על הטיפול במיאלומה, נהוג לתת טיפול בארדיה או זומרה (ביספוספונטים) אשר תורם לחיזוק העצמות שהדלדלו ובמקביל גם להקלה על כאבי העצמות. לטיפול זה עלולות להיות תופעות לוואי, בהן נמק אפשרי לעצמות הלסת בפרט בעקבות פעולה כירורגית בחלל הפה (עקירה, השתלה, ניתוח חניכיים).

לכן יש לעדכן את רופא השיניים לפני תחילת הטיפול בארדיה / זומרה או בסמוך לתחילת הטיפול ולוודא כי הוא מודע להשלכות הטיפול בביספוספונטים. יש לעבור בדיקת שיניים מקיפה במרפאת פה ולסת טרם תחילת הטיפול, ובמקרה הצורך להשלים עקירות וטיפולים פולשניים לפני תחילת הטיפול בביספוספונטים.

יש להקפיד לבצע בדיקות דם לרמות סידן וקריאטינין כדי לוודא שפעולת הכליות אינה נפגעת כתוצאה משימוש ממושך בתרופה. מומלץ לקחת תוסף ויטמין D וסידן (אלא אם יש היפרקלצמיה).

גם הקרנות ממוקדות המותאמות אישית לכל מטופל משמשות לעיתים לשיכוך כאבים והקטנת הנזק לעצמות.

במקרים של נזק קשה לעצמות ניתן לבצע ניתוחים אורטופדיים לתיקון העצם הפגועה, לרוב עצמות הגפיים או הגב, ולעיתים

גם לתיקון או הסרה של חוליות פגועות בעמוד השדרה.

כאשר מדובר בנזק לחוליות ניתן להיעזר בטיפולים מורכבים יותר כמו: הזרקת דבק עצמות, בלון קיפו-פלסטי ועוד.

הזרקת דבק עצמות (Bone Cement) - לייצוב העצם, לתיקון שברי דחיסה ולקיבוע חוליות בעמוד השדרה שנוטות להתמוטט. במהלך הטיפול מוזרק הדבק, תחת הרדמה מקומית, אל החוליה הפגועה.

קיפופלסטיה עם בלון (Balloon Kyphoplasty) - בהליך זה מחדירים סטנט גמיש דמוי בלון לתוך החוליה, מנפחים אותו עד שהעצם חוזרת לגודלה התקין. במצב זה מזריקים לעצם דבק עצמות.

עייפות וחולשה

עייפות וחולשה אצל חולי מיאלומה יכולות להיות תוצאה של אנמיה המתפתחת כחלק מהתבטאות המחלה או כתופעת לוואי של הטיפול.

הטיפול באנמיה הוא פשוט ויעיל. באנמיה קלה עד בינונית ניתן לטפל באמצעות תרופות ממשפחת האריתרופואטון (תכשירים: binocrit, eprex, recormon, aranesp) המזרזות את ייצור תאי הדם האדומים.

מה זה אנמיה? כדוריות דם אדומות? לימפוציטים?

אנמיה - מצב שבו אספקת החמצן לרקמות הגוף נמוכה. נגרם על ידי תכולה נמוכה של המוגלובין בדם או חוסר בכדוריות דם אדומות.

כדוריות דם אדומות - הם המרכיב העיקרי של הדם והם אחראים להעברת החמצן אל כל תאי הגוף ולסילוק הפחמן הדו חמצני מהם.

לימפוציטים - הם תאי הדם הלבנים, משלושה סוגים שונים, אשר ביחד מהווים את המערכת החיסונית.

במקרים של אנמיה קשה נהוג לתת עירוי דם, בדרך כלל נותנים עירוי של כדוריות דם אדומות דחוסות, לאחר הוצאת התאים הלבנים ובדיקה לנוכחות וירוסים. בגלל שמערכת החיסון של חולי מיאלומה חלשה נהוג לתת מנות דם שעברו הקרנה כדי לוודא ששרידי הלימפוציטים שנותרו במנת הדם שניתנת, לא יתקפו את המטופל.

לעיתים עלולה להופיע עייפות וחולשה שלא כתוצאה מאנמיה, בפרט בימים שלאחר הטיפול, במיוחד לאחר טיפול בסטרואידים. תופעות אלה חולפות בדרך כלל ללא טיפול. חשוב להקדיש זמן למנוחה ולבצע פעילות גופנית מתונה ומוותאמת.

חום ו/או עדות לזיהום

אצל חלק גדול מהחולים יש דיכוי של המערכת החיסונית, ירידה בייצור כדוריות הדם הלבנות ושל הנוגדנים התקינים ונטייה להתפתחות זיהומים / חום אשר מטופלים באמצעות אנטיביוטיקה. תופעה זו יכולה להיות תוצאה של המחלה או בעקבות הטיפולים.

עם כל עדות של חום (מעל 38 מעלות) יש לפנות מיידית ליעוץ רפואי. בהתפתחות זיהום מטפלים באנטיביוטיקה על פי הצורך. השיקולים לתחילת מתן אנטיביוטיקה אצל חולי מיאלומה שונים מאשר אצל אנשים בריאים - והנטייה הינה להתחיל טיפול מהר יותר עקב חולשת המערכת החיסונית.

במידה וספירת הדם נמוכה, מומלץ לתת טיפול על ידי גורמי גדילה מסוג G-CSF (למשל: נויפוגן) הגורמים להגברת ייצור תאי הדם הלבנים.

מה בעתיד?

ההתקדמות המרשימה ביכולות הטיפול במיאלומה מתבססת על מחקרים רבים המבוצעים ברחבי העולם, המנסים לחשוף את הביולוגיה של המחלה ולגלות תרופות ושיטות טיפול חדשות. המחקרים הקליניים מתקיימים גם בישראל ובאמצעותם ניתנת לנו ההזדמנות לקבל טיפולים חדישים עוד לפני שאושרו ונרשמו.

מה צופן לנו העתיד הקרוב?

- טיפולים חדישים מתחום האימונותרפיה, המפעילים את מערכת החיסון של המטופל כנגד המיאלומה. תרופות המסייעות למערכת החיסון של המטופל לזהות ולתקוף את תאי המיאלומה על ידי כך שהן מבטלות את "מנגנוני ההתחמקות" של המיאלומה ממערכת החיסון. נוגדן הנקשר לחלבון ה-PD1 שלו ביטוי על פני תאי מערכת החיסון, מונע מ"החלבון המשתק" (PD1) על פני תאי המיאלומה, את היכולת לשתק את מערכת החיסון וכך גורם להתעוררות תגובה חיסונית כנגד תאי המחלה.
- טיפול חדשני נוסף הינו אימונותרפיה תאית. משתמשים בתאים של המטופל שעברו במעבדה "חינוך מחדש" וכך גורמים להם לפעול נגד המיאלומה שלו (CAR-T). טכנולוגיה זו שלאחרונה הראתה תוצאות מבטיחות לטיפול בחולי לוקמיה (סרטן הדם), הראתה תוצאות ראשונות מעודדות גם למיאלומה.

טיפולים עתידניים אלו ואחרים מראים תוצאות ראשוניות מעודדות ויתכן שיובילו אותנו בעתיד **אף לריפוי המחלה!** יחד עם זאת, חשוב להדגיש כי אנו נמצאים בשלבי מחקר ראשוניים ודרושות עוד שנות מחקר קליני לפני שטיפולים אלו יוכנסו לטיפול השוטף. הטיפולים עלולים להיות כרוכים גם בסיבוכים ובאמצעות המחקר אנחנו לומדים איך לתת אותם בבטחה ולמי מהמטופלים הם יכולים להתאים.





בנוכחות זיהומים קשים ובדיקות המצביעות על רמת נוגדים נמוכה באופן משמעותי, לעתים נותנים עירוי מרוכז של חלבוני מערכת החיסון (אימונוגלובולינים) לתוך הווריד (IVIg). העירוי ניתן במסגרת אשפוז יום, אחת לחודש, בהזלפה איטית. לפני הטיפול מבצעים בדיקה של רמות האימונוגלובולינים בגוף. אם יש חסר מוחלט של IgA, לא מבצעים את הטיפול מחשש לתגובה אלרגית קשה.

מניעת זיהומים – עקב הנטייה להתפתחות זיהומים מקובל לתת טיפול מניעתי:

זוברקס (=אציקלור) – למניעת הדבקות בנגיף ההרפס זוסטר (שלבקת חוגרת), לחולים המטופלים בתרופות ממשפחת מעכבי פרוטאזום בכל תקופת הטיפול, וכן למשך שנה לאחר השתלה עצמית.

רספרים – למניעת התפתחות דלקת ריאות (מסוג "פנאומוציסטיס"), 2 - 3 פעמים בשבוע לחולים בטיפול בסטרואידים.

חיסונים נגד שפעת עונתית ונגד דלקת ריאות (פנאומווקס, פרבנר).

הפרעות מערכת העיכול

הטיפולים השונים גורמים לא אחת להפרעות שונות במערכת העיכול. למשל: עצירות, צרבת, בחילה.

הפרעות אלו מטופלות בתרופות מתאימות כמו: אומפרדקס – לצרבת; דופלקס, נורמלקס, לקסדין – לעצירות; פרמין, זופרן, סטרון – נגד בחילה.

טיפולים להפרעות במערכת הדם

מניעת היווצרות קרישי דם ופקקת בוורידים העמוקים

תרופות ממשפחת האימידיים עלולות לגרום ליצירת קרישי דם ואף לפקקת בוורידים העמוקים. מקובל לתת טיפול נוגד קרישה למניעה בהתאם לרמת הסיכון לקרישה. הטיפול המקובל: אספירין / קומדין / קלקסן. לעיתים ניתן לתת גם נוגדי קרישה מהדור החדש.

צמיגיות יתר בדם

העלייה ברמות החלבון החד שבטי בדם עלולה לגרום, במצבים נדירים, לתופעה של דם בעל צמיגיות גבוהה וזרימה איטית שנגרמת בעקבות העלייה בכמות החלבון החד שבטי בדם. הטיפול במצב הזה נעשה באמצעות תהליך שנקרא "פלזמה פרזיס" (חילופי פלזמה). זהו תהליך שדומה לדיאליזה שבמהלכו מוציאים דם, מעבירים אותו סינון והחלפה של פלזמה, ואז מחזירים לגוף המטופל.

מעבר לטיפול בסימפטומים הספציפיים, יש מגוון אמצעים תומכים משלימים שיכולים לסייע להתמודד עם תופעות הלוואי השונות ולשפר את איכות החיים. בין השאר: פעילות גופנית מותאמת אישית למצב, תזונה בריאה ותוספים, שינה טובה וצמצום המתחים באמצעים מגוונים.

יש להתייעץ עם הרופא המטפל לגבי כל טיפול תומך שבכוונתכם לאמץ, כדי לוודא שאין תגובות בין תרופתיות ושאינן סתירה בין הטיפולים השונים.



כללי עשה ואל תעשה במיאלומה נפוצה

במיאלומה נפוצה, כמו בכל מצב של מחלה, קיימים מספר כללי "עשה ואל-תעשה" שחשוב להקפיד עליהם.

ריכזנו כאן תמצית של כללים אלה. הרחבה תוכלו למצוא באתר אמ"ן וכן בפרסומים אחרים שעומדים לרשות המטופלים ובני המשפחה ובמפגשים עם חברים לדרך.

נושא תעודה זו חולה במיאלומה נפוצה (MM)

- המלצות וכללי זהירות**
- תרופות מסוג NSAID עלולות לגרום לפגיעה בכליות ויש להימנע משימוש בהן או בכל תרופה הפוגעת בתפקוד הכלייתי.
 - בדיקת CT יש לעשות ללא חומר ניגוד - אלא באישור המטולוג.
 - עירוי דם - בחלק מהמקרים, בעיקר לאחר השתלת מח עצם, יש לתת לחולה דם מוקרן.
 - בטיפולי שיניים חודרניים קיים סיכון למקבלי ביספוספונטים.
 - יש לבדוק עם רופא המשפחה אפשרות לקבלת חיסון לדלקת ריאות (כנגד חיידק הפנאומוקוקוס), אחת ל-5 שנים.
 - יש להימנע מהתייבשות.
 - יש להתריע על כל כאב עצמות חדש.

www.amen.org.il

THE CARRIER OF THIS CARD IS A MULTIPLE MYELOMA (MM) PATIENT

RECOMMENDATIONS

- NSAID-type medications may cause renal failure and should be avoided as should other medications that can cause renal failure.
- CT tests should be made without any contrast material, unless confirmed by the Hematologist.
- Blood Transfusion -In some cases, mainly after Bone Marrow Transplant, blood products should be irradiated prior to administration.
- Invasive dental procedures may be harmful to Bisphosphonates users.
- Consult your physician about getting a pneumonia vaccine once every 5 years.
- Prevent dehydration.
- Notify your Physician on any new bone pain.

www.amen.org.il

לנוחותכם הכנו כרטיס למטופל המיועד לנשיאה בארנק ובו הנחיות שחשוב למסור לגורמים מטפלים בעת חירום. אם עדיין לא הצטיידתם בכרטיס למטופל, אתם מוזמנים ליצור עמנו קשר ולקבל את הכרטיס.

1. אין להשתמש במשככי כאבים ממשפחת ה- NSAID (נוגדי דלקת שאינם סטרואידים) - תרופות ממשפחת NSAID, כמו וולטרן, אטופן, נורופן, ארקוקסיה, אדוויל, נפרוקסן, קספו ואחרות, עלולות לגרום במצבים מסוימים לנזק לכליות ואף לבעיות בקרישת דם.
כשאתם מקבלים מרשם לתרופה משככת כאבים או כשאתם קונים תרופה ללא מרשם, וודאו שאיננה שייכת למשפחת ה- NSAID.
2. בביצוע CT אין להשתמש בחומר ניגוד שניתן בהזרקה - החומר עלול לגרום לפגיעה כלייתית אצל חולי מיאלומה. יש להבדיל בינו לבין חומר ניגוד שניתן בשתייה לפני ביצוע הבדיקה, שאין בו סיכון. אין מניעה ממתן FDG - סוכר מסומן, בהזרקה תוך ורידית לפני בדיקת PETCT.
3. בעירוי דם יש להשתמש בדם שעבר הקרנה - חולי מיאלומה נפוצה אשר זקוקים לעירוי דם, ובפרט אלו שעברו השתלת מח עצם, צריכים לקבל את הדם לאחר שעבר הקרנה. מתן דם לא מוקרן עלול לגרום לסיבוכים מסכני חיים.
4. טיפולי שיניים למי שטופלו או מטופלים בארדיה / זומרה - מטופלים שקיבלו טיפול באמצעות תרופה לחיזוק העצמות (ארדיה / זומרה) עלולים לפתח נמק של עצמות הלסת בעקבות פעולה כירורגית בחלל הפה (עקירה, השתלה, ניתוח חניכיים). לפני כל טיפול שיניים יש לידע את רופא השיניים על מנת שינקוט אמצעי זהירות מתאימים. באופן כללי יש להקפיד על היגיינה של חלל הפה.
5. ביטוח נסיעות לחו"ל - יש להתייעץ עם הרופא המטפל ולקבל את אישורו לנסיעה. לאחר קבלת ברכת הדרך מהרופא, יש לטפל בביטוח נסיעות הכולל פוליסה מתאימה למצב הבריאותי. מספר חברות ביטוח מציעות פוליסות ביטוח לחולים אונקולוגיים הכוללים כיסוי לאירועים הקשורים למחלה.
6. חיסונים - מומלץ לחולי מיאלומה לקבל חיסון נגד שפעת ונגד דלקת ריאות. יש לקבל את החיסונים רק כשספירת הדם תקינה ובהתייעצות עם הרופא המטפל. במהלך טיפול או זמן קצר אחרי סיומו, יש להימנע מחיסונים באמצעות נוגד חי או מוחלש.
7. חום - במקרה של חום מעל 38 מעלות יש לעדכן את הרופא המטפל ולהתייעץ איתו באילו אמצעים לנקוט. במידה ולא ניתן ליצור קשר עם הרופא המטפל, מומלץ לפנות לחדר מיון.
8. התייעצות נוספת - בכל שלב של המחלה פתוחה בפני המטופלים האפשרות לפנות לקבלת חוות דעת נוספת. מומלץ לקבל מהרופא המטפל, דו"ח מצב רפואי ואיתו לפנות לגורם נוסף, רצוי המטולוג ממרכז רפואי אחר, כדי לבחון אפשרויות טיפוליות שונות.
9. פגישה עם הרופא - לקראת כל פגישה עם הרופא המטפל מומלץ להכין רשימת שאלות ונושאים שעליהם אתם רוצים לדבר. לפגישות חשובות, מומלץ להגיע עם בן משפחה מלווה, כדי שתהיה אוזן נוספת לוודא ששמענו הכול במדויק. ניתן, באישור הרופא, גם להקליט את השיחה.
10. ניהול המחלה - אנו מעודדים את המטופלים להביע במפורש את רצונם, להיות מעורבים בהחלטות ביחס לטיפול הרפואי.





A series of horizontal dotted lines for writing, with a small blue pen icon at the top right.





אמן | הבית של כל חולי המיאלומה

חברת מידע רפואי



אתר אינטרנט



קו חם טלפוני



ידיעון אינטרנטי חודשי



עלון חצי שנתי



מפגשי "חברים לדרך"



סדנאות העצמה "חיים טוב עם מיאלומה"



כרטיס אישי ובו כללי "עשה ואל תעשה"



הקרן לרווחת החולה ובני משפחתו, לתמיכה רגשית



כנסים אזוריים וארציים



מיזם "חיים עם מיאלומה" לצעירים



להצטרפות אנא פנו אלינו:

אמן-אגודה למיאלומה נפוצה (ע"ר) | ת.ד. 18, סביון, מיקוד 5691501
קו חם טלפוני 052-2262326 | info@amen.org.il | www.amen.org.il

אנחנו בפייסבוק: "מיאלומה נפוצה - עמותת אמן"

קבוצה (סגורה) בפייסבוק - "חיים עם מיאלומה"

ההצטרפות לאמן אינה כרוכה בתשלום או בכל מחוייבות אחרת