

## השתלת מח עצם (Hematopoietic stem-cell transplantation)

### מהו מח העצם

מח העצם (או לשד העצמות) נמצא בתוך העצמות ובו מיוצרי תאי הדם השונים. הוא נמצא בחלק הספוגי של העצמות, בפרט בירכיים, צלעות, עצם החזה ועמוד השדרה. מח העצם מכיל את תאי הדם הצעירים ביותר הידועים כתאי גזע המטו-פואטיים (תאי מקור). כאשר תא גזע המטו פואטי מתבגר, הוא מתמייין לתא לבן, תא אדום או טסית הדם. תאי גזע המטופואטיים מצויים במח העצם, בדם הפריפרי (זרם הדם) ובדם טבורי מחבל הטבור.

### מהי השתלת מח עצם

השתלת מח עצם מחליפה תאים חולים או תאים שניזוקו בתאי גזע בריאים, היכולים לייצר תאים חדשים ובריאים. השתלת מח עצם משמשת להתוויית רבות, ביניהן מחלות ממאירות ושפירות, לרוב, אך לא תמיד, כאשר הבעיה הראשונית היא של תאי המערכת ההמטופואטית.

במחלת ממאירות ההשתלה מחליפה את תאי הגזע המקוריים אשר נהרסו במהלך הטיפול הכימי או לחלופין, במצבים בהם הסיכוי להבראה עם טיפול כימי בלבד הוא נמוך, ההרס של תאי הגזע הוא במכוון ובהמשך אנו מחליפים את מח העצם ההרוס במח עצם בריא.

### סוגי השתלת מח עצם:

ישנם שני סוגים עיקריים של השתלת מח עצם, והסוג שילדך יקבל תלוי באבחנת הבסיס שלו:

- השתלה מתורם שאינו עצמי (אלוגנאית): השתלה אלוגנאית מבוצעת כאשר מח עצם או תאי דם מתקבלים מתורם שאינו המטופל עצמו. אלה יכולים להתקבל מתורם קרוב משפחה, תורם שאינו קרוב משפחה או מדם טבורי. סוג השתלה זו נמצא בשימוש בחולים המאובחנים עם לוקמיות וחלק מהלימפומות.
- השתלה עצמית (אוטולוגית) עצמית: השתלה עצמית היא דרך לתת כימותרפיה במינון גבוה. תאי מח עצם (או תאי גזע מהדם הפריפרי) נלקחים מהמטופל לפני קבלת טיפול כימי בעל פוטנציאל להרוס את מח העצם, התאים נאספים ומוקפאים, בהמשך, לאחר קבלת טיפול כימי במינון גבוה, התאים מופשרים ומוחזרים למטופל. סוג השתלה זו משמש מטופלים עם גידולים סולידיים כגון נירובלסטומה, מחלת הודגקין וגידולי מח.

### איסוף תאי מח עצם:

#### השתלה אלוגנאית:

השלב הראשון הוא איתור תורם שתאי הדם שלו דומים מאוד ותואמים לתאי המטופל. זאת באמצעות סיווג רקמות לתורמים פוטנציאליים. סיווג רקמות מבוצע על ידי דגימת דם ומכונה HLA typing (HLA-Human Lymphocyte Antigens).

ה HLA הינם סמנים (אנטיגנים) המצויים על פני השטח של תאי דם לבנים וממשיים לזיהוי התאמה בין תאים, לדוגמא, לאח של מטופל יש סיכוי של 25% להיות מתאים בסיווג רקמות באופן מלא למטופל. באופן פחות נפוץ, הורה יכול להתאים למטופל. לעיתים, נעשה שימוש בתורם קרוב משפחה שהוא מתאים באופן חלקי ולא מלא.

באם לא נמצא תורם מתאים קרוב משפחה, נערך חיפוש אחר תורם מתאים שאינו קרוב משפחה דרך מאגר ארצי ובמידת הצורך בינלאומי. תאי מח עצם מתורם שאינו קרוב משפחה יכולים להגיע מתורם חי או מתאי גזע בדם טבורי שהוקפא. הרופא המטפל יחליט מה המקור הטוב ביותר לתרומת תאי מח העצם עבור ילדך. זאת, בהתבסס על דחיפות ההשתלה, משקל המטופל, התאמת הרקמה הטובה ביותר. חיפוש אחר תורם מתאים שאינו קרוב משפחה עלול להמשך חודשים. דם טבורי ניתן להשגה בתוך מספר שבועות.

### השתלה אוטולוגית (עצמית):

תאי מח עצם מהדם הפריפרי (זרם הדם) נאספים לקראת השתלת מח עצם עצמית, אם כי לעיתים ניתן לאסוף אותם ממח העצם עצמו. האיסוף מתבצע לפני שהמטופל מקבל טיפול כימי או אחרי התאוששות מטיפול כימי. כדי לאסוף תאי מח עצם מזרם הדם, המטופל מקבל תרופות (כגון נופוגן או G-CSF) כדי להעלות את מספר תאי הגזע בזרם הדם. התאים נאספים בתהליך המכונה אפרזיס. למכונת האפרזיס יש יכולת לאסוף דם, להפריד ולאסוף תאים לבנים וביניהם תאי גזע ואז להחזיר למטופל תאים אדומים שנותרו לאחר ההפרדה. התהליך נמשך כארבע שעות ולעיתים יש לחזור על הפעולה במשך כיומיים או שלושה עד שנאסף מספר מספק של תאים. במחלות מסויימות, תאי הגזע מהדם הפריפרי יכולים לקבל טיפול נוגד ממאירות על מנת שלא להחזיר תאי סרטן לגוף המטופל.

### **ביצוע השתלת מח עצם**

#### לפני האשפוז ביחידה להשתלות מח עצם:

כאשר הצוות המטפל מחליט כי השתלת מח עצם היא קו הטיפול המועדף עבור ילדך, נקבעת שיחה ארוכה עם ההורים על מנת להסביר את התהליך. ניתן הסבר על הסיכונים הכרוכים בהשתלה, הכולל למה לצפות לפני, במהלך ולאחר ההשתלה.

ילדך ייבדק על מנת לוודא שהוא בריא דיו כדי לעמוד בתלאות ההשתלה. בכלל זה בדיקת אקו לב, ECG, בדיקת תפקודי ריאות (בהתאם לגיל הילד), תפקודי כבד וכליה והערכת סטטוס זיהומי. בתלות במחלה, יבוצעו שאיבת מח עצם וניקור מתני.

לאחר שימצא כי ילדך בריא דיו כדי לעמוד בהשתלה, הרופאים יורו על הכנסת עירוני מרכזי המאפשר גישה קלה לוריד גדול בבית החזה. צנתר זה ישמש לערות את שתל מח העצם החדש, כמו גם מוצרי דם, אנטיביוטיקה ותרופות נוספות במהלך הטיפול.

### **הכנות לפני השתלה:**

ילדך יקבל טיפול הכנה, המכונה התניה (Conditioning) לפני ההשתלה. ההכנה כוללת מינונים גבוהים של כימותרפיה ולעיתים קרובה כלל גופית. סוג ומטרת ההכנה תלויים באבחנת הבסיס של המטופל, אך יכולים לכלול:

- מיגור סרטן
- פינוי מקום במח העצם על מנת לאפשר לתאים בריאים לגדול
- דיכוי המערכת החיסונית כדי שתאים חדשים יוכלו להתקבל ולהיקלט

### תרופות שבשימוש באופן נפוץ:

- Cyclophosphamide
- Melphalan
- Busulfan
- Etoposide
- Thiotepa
- Carboplatin

## ההשתלה

לאחר השלמת ההכנה, תאי הגזע ניתנים דרך צנתר, בתהליך שדומה מאוד למתן דם. לאחר שהם נוסעים בזרם הדם למח העצם, תאי הגזע המושתלים מתחילים לייצר תאים אדומים, תאים לבנים וטסיות.

נדרשים כ-14-30 יום עד שמספיק תאי דם, ובפרט תאי דם לבנים, ייוצרו כדי שהגוף יוכל להלחם בזיהומים. זיהוי תאי דם חדשים ועליה בספירת הדם הלבנה לאחר השתלת מח עצם מכונה קליטה (Engraftment) עד אז, ילדך ימצא בסיכון גבוה לזיהום, אנמיה ודימום. ילדך יישאר בבית החולים עד שהוא יהיה בריא דיו על מנת להשתחרר.

## טיפים להורים:

לאחר השחרור נדרש מעקב במסגרת אשפוז יום, היות שהסיכון לזיהומים וסיבוכים נוספים נותר. הסיכון להישנות של מחלת הסרטן קטן מאשר לאחר כימותרפיה בלבד, אך הישנות עדיין תתכן. רוב מקרי הישנות קורים בתוך מספר שנים מההשתלה.

## מדוע ישנן תופעות לוואי להשתלה

תהליך השתלת מח עצם מציב מתח עצום על הגוף במהלך ההכנה, ההשתלה עצמה ובמהלך הימים שאחריה. המערכת החיסונית של ילדך תמחק כליל במהלך ההכנה. כתוצאה מכך, ילדך יהיה בסיכון גבוה לזיהום ותופעות הקשורות ברכיבי הדם מיד לאחר ההשתלה. ניטור הדוק, שימוש בתרופות כדי למנוע או לטפל בזיהומים וצורות נוספות של טיפול תומך יכולים לעזור לילדך להרגיש נוח ככל האפשר.

## תופעות לוואי שכיחות, מיידיות:

**זיהום:** נפוץ מאוד לפני, במהלך ואחרי השתלה

**אנמיה** (המוגלובין נמוך), **טרומבוציטופניה** (ירידת בטסיות הדם) והופעת נטיה לדמם. עירוי כדוריות אדומות וטסיות נדרשים עד שמספיק תאים חדשים ייצרו תאים אדומים וטסיות.

**מוקוזיטיס** (פצעים בפה, פצעים בלוע). הטיפול הכימי הניתן גורם לפגיעה בתאים המתחלקים מהר, ביניהם תאי רירית מערכת העיכול. התוצאה, מוקוזיטיס. הטיפול במוקוזיטיס כולל נוזלים תוך ורידיים או הזנה תוך ורידית ותרופות נגד כאב משמשים כדי לעזור למטופל עם התסמינים האלו. עם העליה במספר התאים הלבנים החדשים במטופל התופעה הולכת וחולפת.

**אובדן תאבון, בחילה, תופעות לוואי נפוצות לאחר טיפול כימיו לאחר ההשתלה, הטיפול כולל הזנה תוך ורידית או הזנה באמצעות צינורית הזנה/זונדה לתוך הקיבה על מנת להמנע מירידה במשקל כמו גם תרופות למניעת או הפחתת בחילה .**

## **סיכונים לטווח ארוך:**

### **זיהום :**

המערכת החיסונית של המטופל נהרסת לאחר ההכנה להשתלה, ולוקח חודשים רבים ולעיתים אף שנים עד שהיא נבנית מחדש. סוגי הזיהומים שייתכנו כוללים: זיהומים חיידקיים, ויראליים ופטרייתיים. טיפול אנטיביוטי מניעתי במסגרת ההכנה והתקופה שלאחר ההשתלה. יש לנקוט באמצעי זהירות מיוחדים כדי להמנע מזיהום, ובכלל זה הגבלת מספר המבקרים, המנעות מאיזורים הומי אדם (כגון חנויות) לאחר השחרור .

## **מחלת השתל נגד המאכסן: GVHD (Graft versus host disease)**

מצב זה מתרחש רק בהשתלה אלוגנאית של דם או מח עצם. סוג מסוים של תאים בשתל, תאי T (לימפוציטים מסוג T) מגיבים כנגד גוף המטופל ומזהים אותו כ"זר". תרופות הניתנות לאחר ההשתלה מיועדות למניעת תופעה זו, אך יתכן והיא תתרחש למרות זאת .

**GVHD אקוטי:** מתרחש לרוב עד 3 חודשים מההשתלה. העור, כבד ומעי עלולים להיות מעורבים.

מעורבות עורית מופיעה כפריחה אדומה שיכולה לגרד, יתכנו שלפוחיות. מעורבות כבדית עלולה לגרום לצהבת או עליה באנזימי כבד אחרים. מעורבות מעי עלולה לגרום לשלשולים חמורים מימיים. תרופות כגון סטרואידים משמשות לטיפול ב GVHD ומצליחות לרוב לשלוט במצב .

**GVHD כרוני:** יכול להופיע חודשים ואף שנים אחרי השתלה. לרוב זהו מצב המשכי לאחר GVHD אקוטי. אזורים רבים של הגוף עלולים להיות מעורבים, לחולים יתכנו נגעים אדומים קשקשיים על עור מעובה ונוקשה. יתכנו שינויים ברירית שסביב הפה, עיניים יבשות, פה יבש, נוקשות מפרקים, הגבלה בנפח הריאות, וקושי בספיגה של מוצרי מזון. בנוסף, המטופלים נמצאים בסיכון לזיהום בשל התרופות הניתנות לשליטה ב GVHD והאפקט של GVHD על מערכת החיסון .

**רעילות לאיברים:** הכנה להשתלה וטיפול מקדים בסרטן עלולים לפגוע בריאות, כבד, כליות ולב. השפעות אלו אינן ניתנות לחיזוי מראש והנזק לאיברים מסויימים יכול להיות בלתי הפיך.

## **סיבוכים מאוחרים:**

ישנו סיכוי ממשי שיהיו סיבוכים לטווח ארוך שאינם ניתנים לזיהוי אלא שנים רבות אחרי ההשתלה. ובכללם:

- הפרעה בגדילה והפרעות אנדוקריניות בתלות בסוג ההכנה שניתנת.
- עקרות
- נזק לאיברים (כבד, כליות, ריאות או לב).
- קטרקט עלול להתפתח ולגרם לעכירות של העדשה ולפגיעה בראיה .