

לימפומה, והרי החדשות

מהי לימפומה וכיצד מטפלים בה? הסברים וחידושים | ד"ר זוה פרי וד"ר נדב שריד



ד"ר זוה פרי



ד"ר נדב שריד

והיא השכיחה ביותר בין הלימפומות. התסמינים השכיחים הם הגדלה מהירה של בלוטות לימפה, ירידה חדה במשקל, חום והזעות קשות בלילה (תסמיני B).

הטיפול בלימפומה אגרסיבית של תאי B גדור לים הוא שילוב של כמותרפיה עם נוגדן המכוון כנגד החלבון CD20 שנמצא על פני תאי B. הנו"ר נדן RITUXIMAB (Mabthera) משולב לרוב עם משלב כמותרפי שנקרא CHOP.

חולים שמחלתם לא הגיבה לטיפול או שני-שנתה לאחר סיום הטיפול מטופלים בכמותרפיה אגרסיבית יותר ומועמדים להשתלת מח עצם עצמית.

לימפומות אינדולנטיות ("זוחלות") מהוות כ-35-40% מה-NHL והן מתפתחות כתוצאה משינויים גנטיים נירכשים, שפוגעים ביכולת התאים למות ופחות גורמים להתרבות מהירה, דבר המסביר את ההתקדמות האיטית המא-פינת לימפומות אלו.

לימפומה פוליקולרית היא הלימפומה האינ-דולנטית השכיחה ביותר ומהווה כחמישית מה-לימפומות המאובחנות במדינת ישראל. המחלה מתפתחת באיטיות ומאובחנת ב-70-80% מה-

מקרים בשלב מתקדם, כשרק במיעוט החולים המחלה מאובחנת בשלב מוקדם. הגדלה קלה של בלוטות לימפה תתכן חודשים ואף שנים טרם האבחנה, **בהיעדר** תסמיני B.

יש שונות רבה במהלך הקליני בין החולים: חלקם נהנים ממהלך מחלה איטי לאורך שנים רבות, בעוד אחרים סובלים מלימפומה שמתקדמת במהירות ואף מהתמרה (טרנספורמציה) של מחלתם ללימפומה אגרסיבית.

ההחלטה לגבי הצורך בטיפול נשענת על שלב המחלה (מעורבות אתר בודד לעומת את-רים רבים), תסמיני המטופל, היקף המחלה וקצב התקדמותה.

לימפומה פוליקולרית בשלב מוקדם מגיבה היטב לקרינה מקומית, אך בשלב מתקדם, הלי-מפומה לרוב אינה ניתנת לריפוי. לא הוכח שטי-פול מידי בחולים ללא תסמינים מביא לשיפור בהישרדות (בהשוואה לחולים שטופלו רק בעת התקדמות מחלתם), לפיכך, מקובל לעקוב אחר חולים אלו (watch & wait) ולטפל רק במידה ומ-פתחים תסמינים או שמסת מחלתם גדולה/גדלה במהירות.

הטיפול בלימפומה פוליקולרית בשלב מתקדם מבוסס על שילוב של כמותרפיה עם נוגדן המכוון כנגד החלבון CD20, כגון - Rituximab (MabThera) או-Obinutuzumab (GAZYVA) שהוכנס לאחר-נה לשימוש בחולי לימפומה פוליקולרית. חולים שהשיגו תגובה לטיפול ימשיכו בטיפול משמר (maintenance) בנוגדן בלבד, למשך שנתיים.

חידושים בקווי טיפול מתקדמים ל-NHL **תרופות "ביולוגיות"** שנמצאו יעילות בטיפול בלימפומה ומשמשות בעיקר במחלה עמידה או נישנית, הן Revlimid (Lenalidomid) המשרה הרג תאי הגידול לצד שיפועול תאי מערכת החיסון שבסביבתם, ו-Zydelig (Idelalisib) ו-Venetoclax

לביופסיית מחט קטנה, שעלולה לפספס את תאי ריד-שטרנברג.

שלב המחלה נקבע בעזרת בדיקת PET-CT. בשלבים המוקדמים (1-2) ה"ל מוגבלת לב-לוטות לימפה בצד אחד של הסרעפת, ואילו בשלבים מתקדמים (3-4) היא נמצאת מעל ומתחת הסרעפת ו/או מערכת איבר שאינו ל-ימפטי, למשל הכבד. בדיקת ה-PET נותנת אינ-דיקציה טובה גם לגבי מעורבות מח העצם, ובכך היא מייצרת את הצורך בביצוע ביופסיה של מח העצם.

כאשר ה"ל מתגלה בשלב מוקדם הטיפול מבוסס בדר"כ על שילוב של כימותרפיה עם קרי-נה, בעוד שהטיפול בשלבי מחלה מתקדמים הוא בכימותרפיה בלבד. הפרוטוקול הכימותרפי המ-קובל בה"ל נקרא ABVD (ראשי תיבות של ארבע התרופות) ונמצא בשימוש עוד מ-1975.

הטיפול בה"ל הוא אחד מסיפורי ההצלחה של מקצוע האונקולוגיה עם אחוזי ריפוי גבוהים. מכיוון שחלק ניכר מהמטופלים מאובחנים בגיל צעיר והם צפויים לתוחלת חיים ארוכה, מושם דגש על מני-עת סיבוכים מאוחרים הנובעים מהטיפול עצמו.

בשנים האחרונות נכנסו לשימוש תרופות ביולוגיות חדשות, אשר ניתנות לחולים אשר מח-לתם טופלה אך לא הגיבה או נישנתה:

BRENTUXIMAB VEDOTIN (ADCETRIS), הפועלת בדומה לסוס טרויאני, היא נוגדן המ-כוון ספציפית כנגד חלבון על פני מעטפת תאי ריד-שטרנברג הנקרא CD30 שצומד לרעלן. לא-חר שהנוגדן נקשר למטרון, הוא מוכנס אל התא והרעלן המצומד אליו גורם להרג התא הסרטני.

פרס נובל בשנת 2018 ברפואה ניתן לגיימס אלי-סון וטסוקו הונג'ו על תגליתיהם בתחום ריפוי סר-טן באמצעות שפעול מערכת החיסון. לימפוציטים מסוג T הם תאים של מערכת החיסון שאחראים בין השאר להגנה מפני התפתחות סרטן. תאים ממאירים "לומדים" לבטא חלבונים שונים (כגון PD-L1) אשר מדכאים את פעילות תאי ה-T כנגדם. שני נוגדנים (NIVOLUMAB ו-PEMBROLIZUMAB) המבטלים את דיכוי תאי ה-T המושרה ע"י תאי הסרטן נמצאים כיום בשימוש בה"ל.

לימפומות שאינן הודג'קין (NHL) הלימפומות מסוג NHL נחלקות ללימפומות שגדלות במהירות וצריכות להיות מטופלות מיד עם אבחנתן (לימפומות אגרסיביות-aggressive lymphoma) ולימפומות שגדלות לאט יותר ואינן בהכרח מצריכות טיפול מידי (לימפומות "זוח-לות" - Indolent lymphoma).

האבחנה נעשית ע"י ביופסיה, לרוב מבלו-טת לימפה. בדיקות נוספות כמו CT/PET או CT וביופסית מח עצם נעשות להערכת שלב המחלה. שלב המחלה, זיהוי מאפיינים של תאי הלימפומה (בעזרת צביעות ובדיקות מולקולריות שמבוצעות על הביופסיה), גיל החולה, מצבו הטיפודי וב-דיקות דם יסייעו להערכת סיכויי התנהגות הלי-מפומה והצלחת הטיפול.

לימפומה של תאי B גדולים (diffuse large B cell lymphoma) היא לימפומה אגרסיבית

לימפומה היא סרטן של בלוטות הלימפה. מערכת הלימפה היא אחת מן הדרכים הטבעיות של הגוף להגן על עצמו מפני זיהומים, "הגנה" זו נקראת גם-תגובה חיסונית.

מערכת הלימפה בנויה כרשת המחברת בין בלו-טות הלימפה הממוקמות בכל רחבי הגוף, וכוללת בלוטות הממוקמות בצוואר, בכתי השחי ובמ-פשעות, אותן ניתן למשש, ובלוטות רבות בבית החזה בבטן ובאגן.

לימפומות מתחוללות כאשר לימפוציטים מסוג B או-T עוברים שינוי ממאיר בעת התפתחותם-שינוי הנובע מליקוי בצופן הגנטי, ליקוי שמתורגם לכך שהתאים מתרבים בצורה בלתי מבוקרת ולעי-תים אף "שוכחים" למות. לימפוציטים פגומים אלה יוצרים מקבצים של תאים סרטניים בקשרי (בלו-טות) הלימפה וחלקי גוף אחרים.

מה גורם ללימפומה?

לרוב, הגורם המדויק ללימפומה בלתי ידוע אך מעריכים כי הן נגרמות כתוצאה מנזק לגנים שאחראים לבקרה על תהליכי התפתחות תאי הדם. שינויים במערכת החיסון עשויים לשחק תפקיד בחלק מהמקרים: לאנשים בעלי מערכת חיסונית מוחלשת (כתוצאה מזיהום בוירוס ה-HIV או תרופות שנלקחות כדי למנוע דחייה של איבר מושלת) יש סיכון מוגבר לפתח לימפומה. וירוסים מסוימים, כגון וירוס אפשטיין-בר ("מח-לת הנשיקה"), מעורבים בהתפתחות לימפומה וכנראה גורמים סביבתיים.

לימפומות יכולות להתרחש בכל גיל אך הן שכיחות יותר אצל מבוגרים מעל גיל 50, המהווים מעל 70% מכל המקרים.

סוגי לימפומות: את הלימפומות מחלקים ללימפומות ע"ש הודג'קין, המהוות כ-15-10% מכלל הלימפומות, ולימפומות שאינן הודג'קין (Non-Hodgkin's Lymphoma, NHL), שמהוות כ-85% ממקרי הלימפומה. ישנם עשרות סוגים של לימפומות של תאי B ו-T, כשהרוב המכריע הוא לימפומות של תאי B. הלימפומות פוגעות בגוף בדרכים שונות ומגיבות באופן שונה לטיפול.

לימפומה ע"ש הודג'קין הודג'קין לימפומה (ה"ל) קרויה על שמו של דר' תומס הודג'קין, שתיאר אותה לראשונה בש-נת 1832.

ה"ל מהווה כ-10% מכלל הלימפומות. גיל הפועתה הוא "דו-דבשתי" עם שיא ראשון בק-רב אנשים צעירים סביב שנות העשרים לחייהם, ושיא שני במבוגרים מעל לגיל שישים.

המחלה מסתמנת בדרך כלל בהגדלת בלוטות לימפה לא כואבת. כשליש מהחולים יסבלו גם מחום, הזעות לילה או ירידה במשקל (הנקראים תסמיני B).

האבחנה של ה"ל נעשית על ידי ביופסיה מרקמה מעורבת במחלה (בדר"כ בלוטת לי-מפה). התאים הממאירים בה"ל נקראים תאי ריד-שטרנברג. שפזורים בדלילות בבלוטה הנגו-עה, וסביבם מתהווה תגובה דלקתית ערה. בשל כך, לצורך אבחנה של ה"ל יש חשיבות מיוחדת ליטול ביופסיה מלאה של הבלוטה, בניגוד

ד"ר זוה פרי, מנהלת יחידת לימפומה, ד"ר נדב שריד, רופא בכיר במרפאה, המרכז הרפואי איכילוב, תל-אביב