

מיאלומה נפוצה, עקרונות אבחון וטיפול

ד"ר יבגני צ'ובר,
מנהל בנק הדם

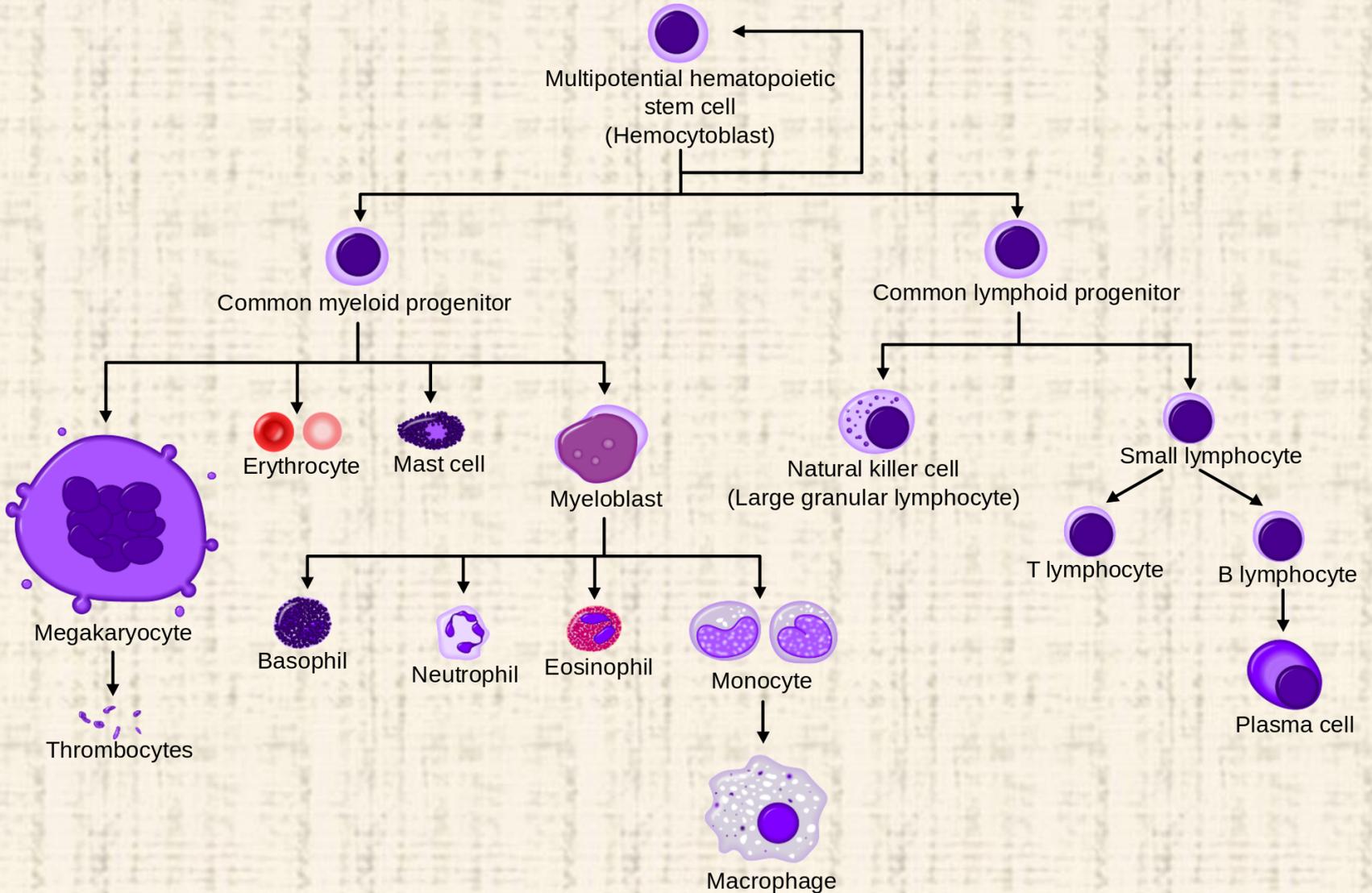
בית החולים 'העמק' עפולה

מח עצם

חומר ספוגי הממלא את העצמות ומייצר תאים הנקראים תאי גזע, מהם מתפתחים שלושה סוגים של תאי דם:

- תאי דם אדומים, הנושאים חמצן לכל התאים בגוף;
- תאי דם לבנים, החיוניים למלחמה בזיהומים;
- טסיות, המסייעות בקרישת הדם ועוצרות בכך דימומים.

ייצור תאי הדם



מיאלומה – מחלת תאי הפלסמה

תאי פלסמה, מהווים חלק מתאי הדם הלבנים, הפועלים להגן על הגוף מפני זיהומים.

תאים אלו מייצרים חלבונים מיוחדים הנקראים נוגדנים או אימונוגלובולינים.

נוגדנים אלה נישאים במחזור הדם, מוכנים לתקוף כל ירוס או חיידק שיפלו לגוף.

במקרה של זיהום, נוצרים יותר תאי פלסמה, המייצרים יותר נוגדנים שתוקפים את הגורם לזיהום.

מיאלומה – מחלת תאי הפלסמה

תאי המיאלומה בדרך כלל מייצרים סוג אחד של נוגדן לא תקין בכמות גדולה. נוגדן זה נקרא פאראפרוטאין או חלבון M. חלבון זה אינו יכול להילחם ביעילות בזיהומים ובדרך כלל מפחית את ייצור הנוגדנים התקינים.

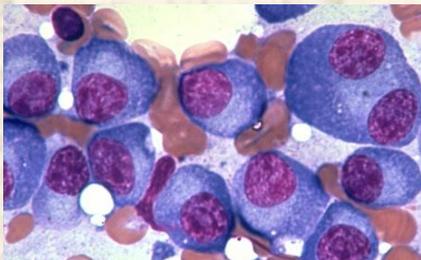
תאי מיאלומה מסוגלים להתפשט במח העצם ולתוך המעטפת הקשיחה של העצמות בחלקים שונים של הגוף. מיאלומה יכולה להפוך את העצם החיצונית לדקה מאוד ולגרום לכאבים בעצמות.

אפידמיולוגיה

- מיאלומה בדרך כלל לא מופיעה לפני גיל 50 ונדיר מאוד למצוא אותה בקרב אנשים צעירים מגיל 40.
- מחלה אחת מבין סוגים רבים של הפרעות בתאי הפלסמה.
- שתי המחלות השכיחות ביותר אשר נוטות להתפתח למיאלומה הן גאמופתיה מונוקלונלית בעלת משמעות לא ידועה (MGUS) ומיאלומה רדומה או זוחלת (Smoldering)
- לאחר אבחנה של אחת המחלות הללו, יש להישאר תחת מעקב של בדיקות דם, אך ללא טיפול, אלא אם כן המחלה מתקדמת.

מהם התסמינים?

- עייפות מוגברת וחוסר מרץ, בגלל מחסור בתאי דם אדומים (אנמיה);
- אירועים חוזרים של הצטננות וזיהומים אחרים (במיוחד דלקות ריאות), בגלל חוסר בנוגדנים תקינים;
- תאי המיאלומה עלולים לגרום להיחלשות של העצמות, וכתוצאה מכך לכאבי עצמות וגם לסיכון מוגבר לשברים בעצמות;
- פציעות לא מוסברות ודימומים חריגים (דימום מהאף או מהחניכיים) הנובעים מירידה במספר הטסיות בדם;
- נירופתיה (קושי בהנעת הגפיים או נימול) או תחושה של דקירות, חוסר תחושה או חולשה בכפות הרגליים או ברגליים.



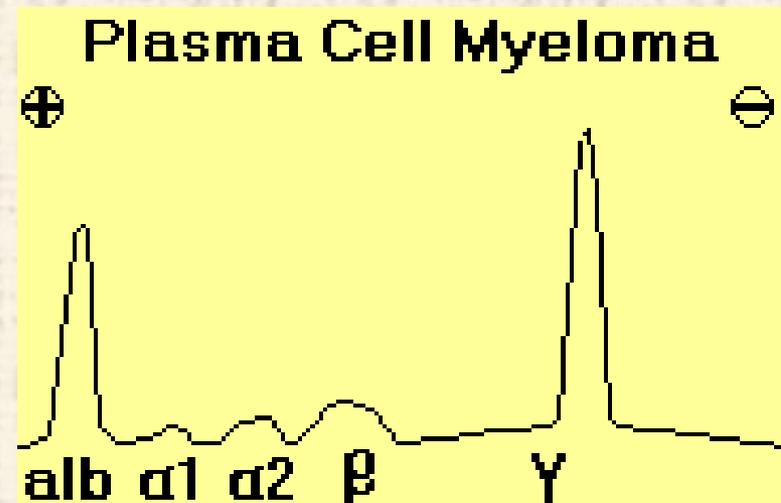
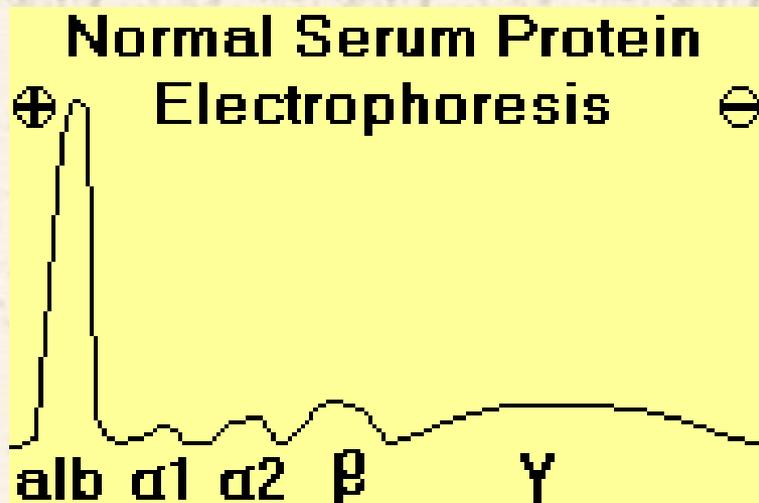
כיצד מאובחנים?

- דגימת מח עצם (שאיבה וביופסיה)
- ציטוגנטיקה ובדיקת FISH
- צילומי רנטגן והדמיה נוספת
- בדיקות דם ושתן

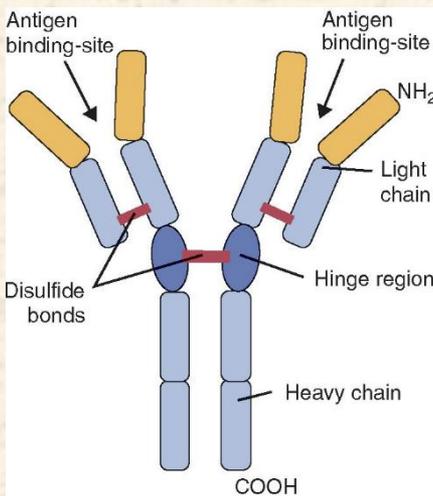
בדיקות נוספות לאבחון ומעקב

- ✓ Serum protein electrophoresis:
אלקטרופורזה של חלבונים בדם
Immunoglobulines quantitation : אימונוגלובולינים
רמת אימונוגלובולינים
- ✓ Urine electrophoresis (Bence-Jones protein):
אלקטרופורזה של חלבונים בשתן
- ✓ Serum free light chains:
שרשראות חופשיות בדם

Serum protein electrophoresis(SPE)



Serum free light chains



■ שרשראות קלות וכבדות מיוצרות בנפרד בתאי פלסמה ובהמשך מתחברות כדי להרכיב את האימונוגלובולין

■ יש 5 סוגים של שרשראות כבדות: IgA, IgG, IgM, IgD, IgE

■ יש שני סוגים של שרשראות קלות: (kappa) λ (lambda), κ

■ במיאלומה יש ריבוי שרשראות קלות חופשיות: Free light chains

■ יחס לא תקין בין Free kappa ו-Free lambda באבחנה וגם במעקב.

בדיקות הדמיה

- באבחנה – צילומי רנטגן - סקירת שלד (מגלה מעורבות עצמות – שכיחות: חוליות, צלעות, גולגולת). ניתן לחזור על הבדיקה בעת הישנות המחלה.
- MRI של עמוד השדרה כולו - אם יש חשד ללחץ על חוט השדרה או קיימת פלסמהציטומה בעצם כלשהיא בגוף.
- PET-FDG - אם יש חשד לפלסמהציטומה מחוץ לעצמות.

הטיפול במיאלומה מתי?

- המחלה עשויה להתפתח באופן איטי: חלק מהמטופלים שאינם חווים כל תסמינים לא יזדקקו לטיפולים, אלא יערכו מעקב הכולל בדיקות דם ושתן.
- טיפול במחלה ניתן במידה וחלה החמרה במצב או שהחלו להופיע תסמינים (אנמיה, כאבי עצמות, ירידה בתפקוד כלייתי, עליה ברמת סידן בדם).

מדוע ניתן טיפול?

- במטרה לשלוט על המחלה ולגרום לה לנסיגה (הגדרה זו מתייחסת למצב בו הטיפול הצליח לסלק את כל תאי המיאלומה ואין עדות להימצאותם בדם או במח העצם, ומח העצם התחדש ונמצא תקין).
- כטיפול אחזקה, במצב בו המחלה נמצאת בשליטה או כדי להאריך את מצב ההפוגה.
- אם המחלה שבה ומופיעה (הישנות) בכדי לשלוט על התסמינים ועל בעיות הנגרמות בשל המחלה.

טיפולים במיאלומה

- 1) טיפולים לעצירת המחלה: מלפּלן, תלידומיד, רבלימיד, וולקיד, פומלידומיד, קיפרוליס, סטראוידים, השתלה עצמית של תאי האב/
- 2) טיפול בסימפטומים: ארדיה, הקרנה.

תלידומיד

- מסוגלת למנוע מתאי מיאלומה לפתח כלי דם חדשים ולקבל אספקת חמצן וחומרי הזנה, ובכך לעצור את התפשטות המחלה.
- ניתנת כגלולה לבליעה מדי יום, בדרך כלל בערב.
- תופעות לוואי: עצירות, נמנום, עלייה בסיכון לפתח קרישי דם בוורידים הרגליים – DVT, פגיעה בעצבים מסוימים העלולה לגרום לתחושת דגדוג בגפיים (תופעה הנקראת נורופתיה פריפריאלית).
- הוכיחה את יעילותה כקו טיפול ראשון, במקרים של מחלה שנשנתה וגם כטיפול תחזוקה.

בורטזומיב (וולקיייד)

- סוג חדש של תרופה הנקראת מעכבת פרוטאזום.
- פרוטאוזומים הינם קבוצה של אינזימים המצויים בכל תאי הגוף, בעלי תפקיד חשוב בתפקוד והתפתחות התאים.
- בורטזומיב ניתנת בעירווי לווריד או באמצעות זריקה תת-עורית בדרך כלל ב- 4 מנות במשך שלושה שבועות, לעיתים קרובות בשילוב עם סטרואידים או תרופה אחרת.
- תופעות לוואי: עייפות, בחילות והקאות, חוסר תחושה או דגדוג בידיים וברגליים (נוירופתיה פריפריאלית) ונטייה להיפצע או לדמם ביתר קלות (כתוצאה ממספר טסיות דם נמוך).

לנלידומיד (רבלימיד)

- תרופה הפועלת על מערכת החיסון ודומה בשיטתה לתלידומיד.
- גלולה לבליעה, לוקחים בתדירות של פעם ביום במשך שלושה שבועות ולאחר מכן שבוע אחד מוקדש למנוחה.
- ניתנת למטופלים שמחלתם עמידה או נשנית לאחר לפחות קו טיפול אחד שכלל בורטוזומיב ותלידומיד.
- תופעות הלוואי העיקריות הן עלייה בסיכון לזיהום (בשל הפחתה במספר תאי הדם הלבנים), אנמיה, נטייה להיפצע או לדמם בקלות (בשל הפחתה במספר טסיות הדם) ולעיתים נדירות עצירות, פריחה וישנוניות.

קיפרוליס

- מסוגלת לעכב פרוטאזום, כמו וולקיייד.
- בניגוד לוולקיייד, העיכוב הוא בלתי הפיך.
- לרוב ניתן כקו טיפול מתקדם, לאחר שטיפולים אחרים (תלידומיד, רבלימיד, וולקיייד) כשלו.
- ניתן פעמיים בשבוע דרך הווריד.
- תופעות לוואי עיקריות: ירידה בספירות הדם, עייפות, קוצר נשימה.

פומלידומיד

- דור שלישי של תרופות: תלידומיד, רבלימיד, פומלידומיד.
- שימוש כקו טיפול מתקדם.
- ניתן בכדור למשך 3 שבועות, כל חודש.
- תופעות לוואי: ירידה בספירת דם לבנה.

טיפול בסטרואידיים

- סטרואידיים הן תרופות נפוצות בטיפול במיאלומה הניתנות בנפרד או בשילוב עם כימותרפיה, בדרך כלל כגלולות לבליעה או נוזל לשתיה.
- תופעות הלוואי עלולות לכלול תחושת עצבנות, תאבון מוגבר, מרץ רב, צרבת, בעיות עיכול וקשיי שינה.
- נטילת סטרואידיים לתקופה ממושכת עלולה לגרום לתופעות לוואי נוספות: אגירת נוזלים בגוף, לחץ דם גבוה, עלייה בסיכון לזיהומים, עלייה ברמת הסוכר בדם.
- תרופות מהקבוצה: פרדניזון ודקסקורט.

השתלת תאי גזע

- אם המחלה נסוגה לאחר מתן הכימותרפיה הראשונית, מטופלים שמצבם הבריאותי טוב יכולים להתחיל לקבל כימותרפיה במינון גבוה כדי להשמיד את תאי המיאלומה שנותרו בגופם.
- כימותרפיה במינון גבוה משמידה את תאי המיאלומה, אך גם פוגעת במח העצם. לכן, לרוב נלווית לטיפול השתלת תאי גזע.
- במקרה של השתלה עצמית (השתלה אוטולוגית) מוציאים מהגוף את תאי הגזע לפני הטיפול, מאחסנים אותם במהלכו ומחזירים לגוף לאחר מכן.
- בעבר הוציאו את תאי הגזע ממח העצם. כיום, אוספים אותם ישירות מהדם, בהליך פשוט יותר שאינו מחייב הרדמה מלאה.

השתלת תאי גזע - מי לא מתאים

- גיל מעל 75 + (תלוי במצב הגופני).
- הפרעה בתפקודי כבד - רמות בילירובין מעל 2 מ"ג/ד"ל (מחשש שהכבד לא יוכל לעמוד בטיפול כימי במינון גבוה).
- הפרעה בתפקוד הכליתי - רמת קריאטינין מעל 2.5 מ"ג/ד"ל.
- תפקוד יום-יומי מוגבל.
- הגבלה משמעותית מבחינת תפקוד לבבי.

ביספוספונאטים - Aredia, Zomera

- ניתנות במטרה להפחית את תסמיני המחלה.
- הן מסייעות בהפחתת רמות הסידן הגבוהות בדם ובחיזוק עצמות חלשות.
- תופעות הלוואי לטיפול זה בדרך כלל קלות וכוללות בעיות עיכול ובחילה.
- תופעה נדירה מאד היא נמק בעצם הלסת, תופעה הגורמת לפגיעה והרס עצם הלסת.
- תופעה זו מתרחשת בעיקר אם קודם, או במהלך נטילת ביספוספונאטים, החולה עבר טיפולי שיניים.

טיפול קרינתי לעצמות

- טיפול בקרינה ניתן על ידי מכונה הדומה למכונת רנטגן, המפיקה קרני אנרגיה המכוונות ישירות לעצמות בהן נוצרו אזורים חלשים כתוצאה מפגיעת תאי המיאלומה.
- הטיפול עשוי להיות יעיל מאוד בהקלת הכאב ומאפשר לעצמות להחלים.
- ההקלה על הכאב תורגש כשבועיים עד שלושה לאחר מכן.

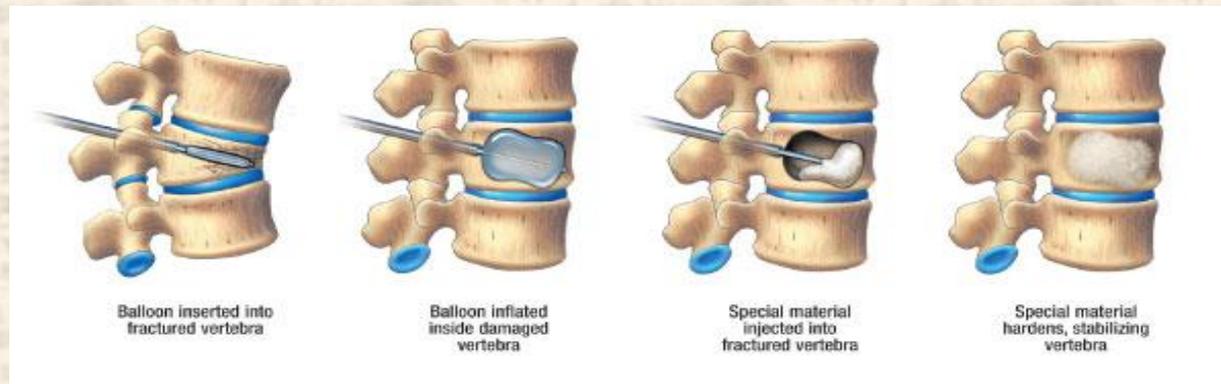
טיפולם ניתוחיים

- אם עצמות (חוליות) עמוד השדרה נחלשו בעקבות המחלה, הן עלולות להתמוטט (מצב הנקרא שבר דחיסה).
- מצב זה עלול לגרום לכאבים, קשיים בתפקוד ובתנועה ואובדן גובה.
- מצב זה מטופל בדרך כלל על ידי משככי כאבים, מנוחה ממושכת וחבישת חגורת גב התומכת בעמוד השדרה.

(Balloon kyphoplasty)

קיפופלסטיה הנעזרת בבלון

- זוהי שיטה בה נעשה שימוש במטרה לחזק את עצמות עמוד השדרה, להקל על הכאב ולאפשר להתנועע בקלות.
- בשיטה זו מוחדר מכשיר דמוי בלון גמיש, הנקרא "עצם דחוסה מתנפחת" לתוך החוליה ולאט לאט מנפח אותה.
- ברגע שהעצם חוזרת לגודלה התקין, ניתן להזריק לה צמנט.



טיפול במטופל החדש

- תלוי בגיל, בבריאות כללית וביכולת לעבור טפול כימי במינון גבוה והשתלה עצמית של תאי האב.
- מי שמועמד להשתלה עצמית – פרוטוקול ראשוני יכלול 2 או 3 תרופות: וולקיייד, דקסקורט עם או ללא ציקלופוספמיד.
- לאחר 3-4 חודשי טיפול, בהשגת תגובה טובה, מתקדמים להשתלה עצמית.
- מי שלא מועמד להשתלה עצמית, יקבל פרוטוקול : וולקיייד, דקסקורט או מפלפולן, פרדניזון, תלידומיד למשך 6 - 9 חודשים עד להשגת – "שלב מישור": מחלה יציבה וללא סימני התקדמות.

טיפול במחלה חוזרת

- לרוב המחלה חוזרת אחרי תקופה מסוימת, למעט אנשים שאצלם המחלה עמידה לטיפול ראשוני.
- אם המחלה חזרה מעל 6 חודשים לאחר הסיום טיפול ראשוני, ניתן לתת קו טיפולי קודם, אולם משך התגובה הוא קצר יותר מאשר בפעם הראשונה.
- אם מטופל עמיד לטיפול קו ראשון, עדיין יש סיכוי טוב שיגיב להשתלה עצמית.
- התקדמות ניכרת בטיפול במיאלומה הושגה בעזרת מחקרים קליניים שבהם נבדקים תרופות חדשות בצורה מבוקרת.

סיבוכים של מיאלומה - רמת סידן גבוהה בדם

- מופיעה כתוצאה של איבוד עצם. מומלץ לקיים פעילות גופנית סדירה כדי למנוע זאת.
- טיפול – בשלב חריף - עירוי נוזלים ופרדניזון.
- אם לא יעיל - נותנים ביספוספונטים: ארדיה או זומרה.

סיבוכים של מיאלומה - החמרה בתפקודי כליות

- קיימת ברמה זו או אחרת ב- 50% המטופלים.
- טיפול - עירוי נוזלים, פרדניזון (מוריד רמת סידן בדם). זילול-אלופורינול (מוריד חומצת שתן בדם - תוצר פירוק של תאי פלסמה ממאירים שיכולה לפגוע בכליות).
- מומלץ על שתיה מרובה, להימנע מתרופות מקבוצת NSAIDS (שיכולות לפגוע בכליות).
- אם יש התקדמות לאי ספיקת כליות – יש צורך בטיפול על ידי דיאליזה.
- אי ספיקת כליות מתקדמת לא הפיכה, בדרך כלל, גם אם המיאלומה מגיבה לטיפול היטב.

סיבוכים של מיאלומה - זיהומים

- הביטוי השכיח - חום גבוה
- דורש טיפול אנטיביוטי מהיר
- חלק מהמטופלים זקוקים לטיפול מניעתי: רספרים
- (מניעת דלקת ריאות – PCP), זווירקס - מניעת הרפס זוסטר
- זיהומים חוזרים - דורשים טיפול מניעתי בפניצילין או מתן עירוי אימונוגלובולינים
- מומלץ על חיסון נגד פנאומוקוק (יכול לגרום לדלקת ריאות ושפעת).

סיבוכים של מיאלומה - כאבי עצמות ושברים

- מומלץ על פעילות גופנית ותשומת לב למניעת חבלות.
- כאבי עצמות מטופלים על ידי משככי כאבים, טיפולים כימיים/ ביולוגיים, הקרנות או תרופות שמחזקות את העצם-ארדיה.
- ארדיה ניתנת פעם ב- 4 שבועות, למשך שנתיים, לפחות.
- לחץ על עמוד השדרה - דחיפות רפואית. דורש טיפול דחוף - סטרואידים והקרנות.

סיבוכים של מיאלומה - אנמיה

- דורש מתן עירווי דם או תרופות מקבוצת EPO (חומר שמזרז ייצור תאי דם אדומים).
- ניתן בזריקה פעם בשבוע.

תודה רבה!

