



מהי מיאלומה ?

מביולוגיה לתסמיני המחלה

מ. מיטלמן

פנ' א והמערך ההמטולוגי, המרכז הרפואי ת"א

15-03-2016



מיאלומה נפוצה: היסטוריה

- חולים ראשונים: 1300 לפנה"ס !
- Morse (1974): 4 שלדי אינדיאנים – שינויים אופייניים בעצמות
- חולה ראשונה בזמן החדש: **שרה ניוברי**
- סם סולי (1844): מחלת עצם ???
- 1846: ד"ר ווטסון לד"ר בינס-ג'ונס: שתן ?
- 1873: וון רוזיצקי: מולטיפל מיאלומה (גידולי עצם)
- 1896: קהל: מדובר בתאי פלסמה
- 1898: ד"ר רייט: צילומי רנטגן של צלעות
- 1917: ג'קובסון: חלבונים לא תקינים בדם ובשתן
- +1970: מלפלן, כמותרפיה – תוחלת חיים – 3 שנים
- +2000: טיפולים חדשים, מהלך המחלה השתנה !!!



מיאלומה נפוצה - הגדרה (60 שני')

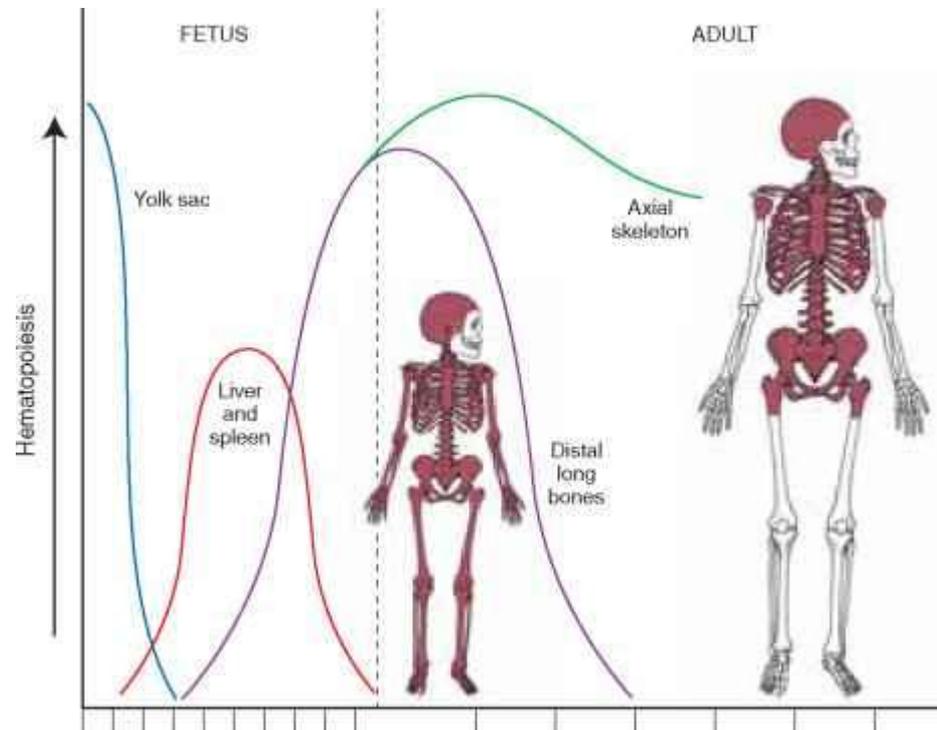
- שגשוג (ריבוי) של תאי פלסמה
 - (סוג של כדוריות לבנות)
- חלבון לא תקין בדם ו- / או בשתן
- ביטויים קליניים:
 - כאבי עצמות, שברים, אנמיה, זיהומים, פגיעה בכליה,



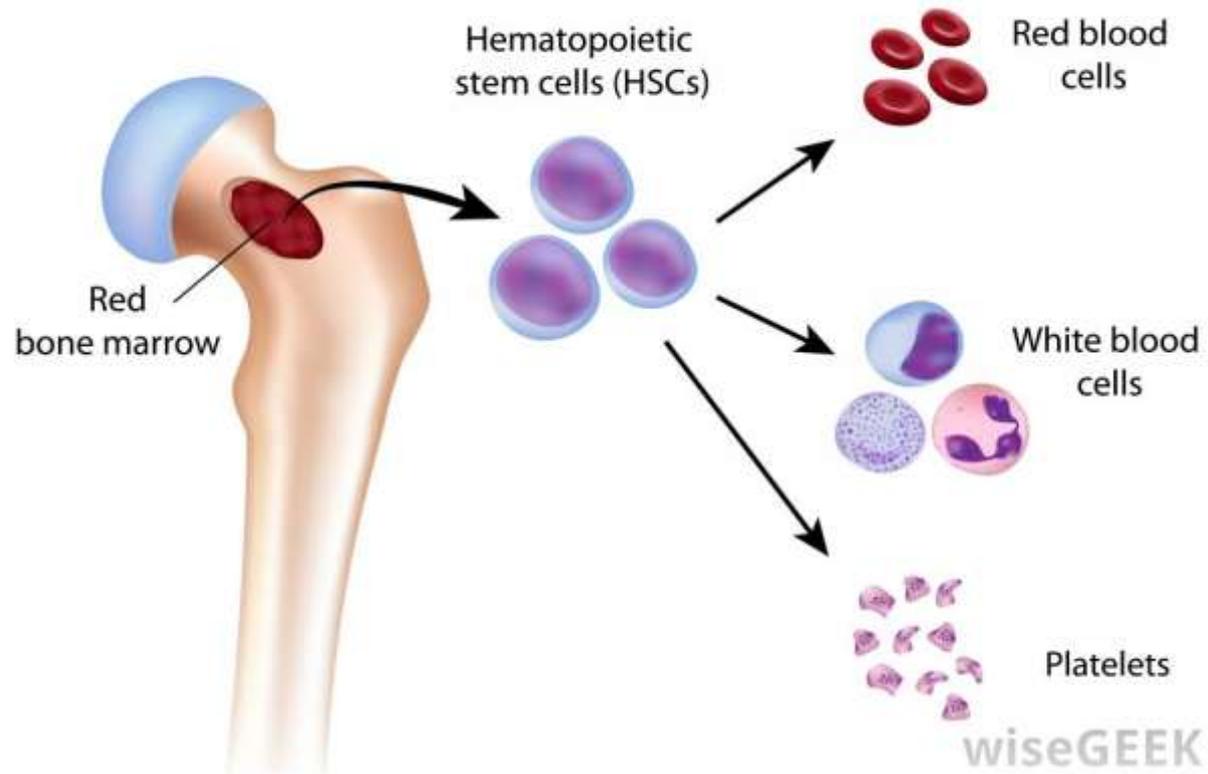
מיאלומה נפוצה – מספרים (אפידמיולוגיה)

- 1% מכלל הממאירויות
- 10% מכלל המחלות ההמטולוגיות הממאירות
- ארה"ב:
 - 3/100,000/yr (11,000 חדשים, 2005)
 - שכיח יותר באפרו-אמריקנים (פי 1.5)
- בעולם המערבי: 50,000 חולים חדשים לשנה
- בישראל < 200 חולים חדשים לשנה

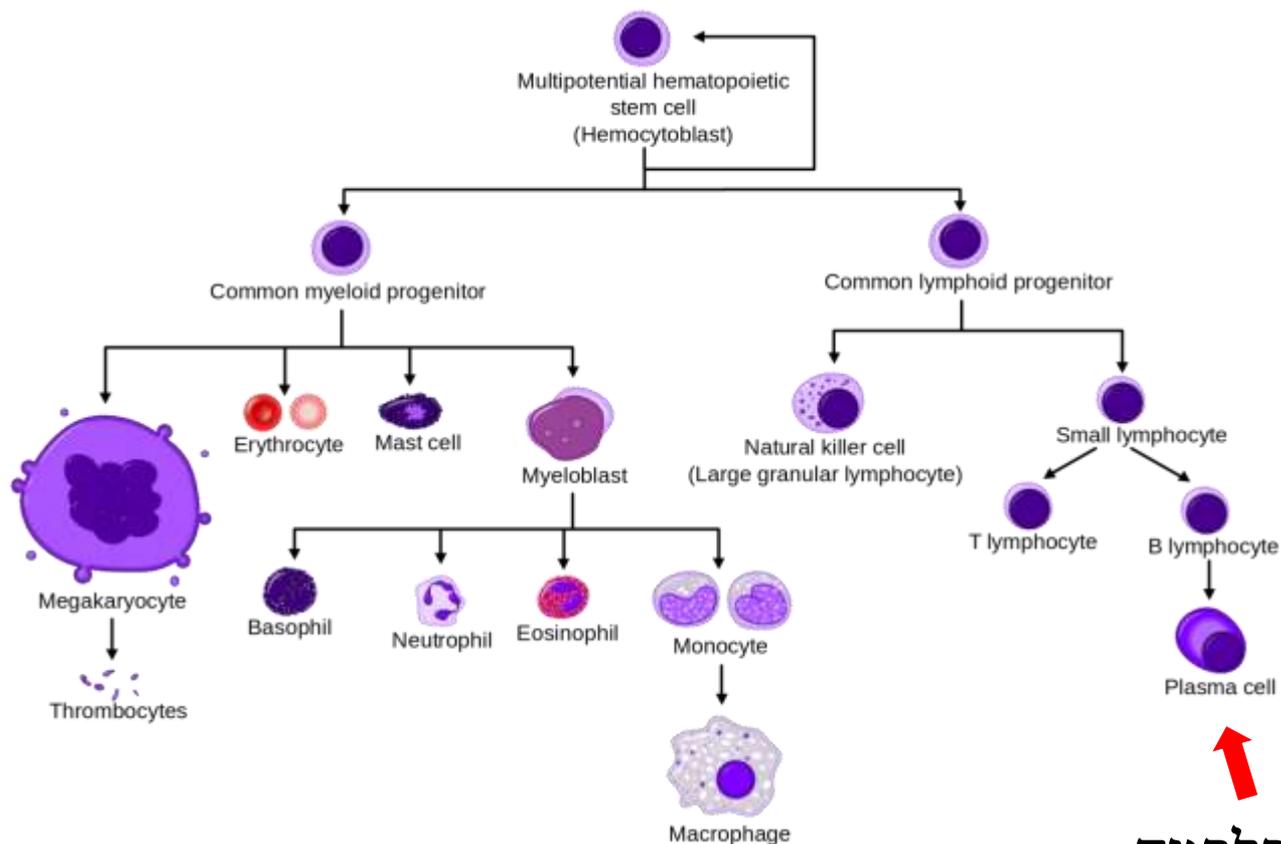
מוח העצם (1): "המפעל" לייצור (כדוריות) דם



מוח העצם (2) "המפעל" לייצור (כדוריות) דם

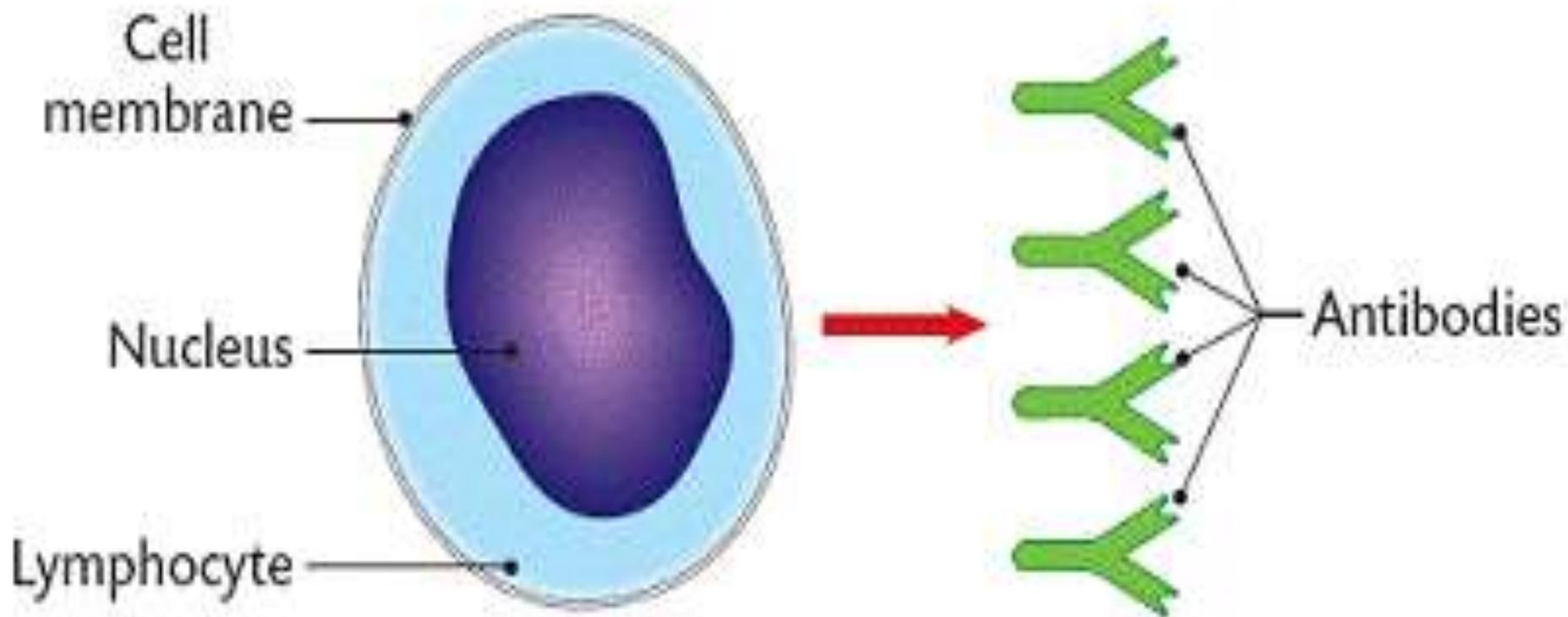


המטופוייזיס – ייצור כדוריות דם



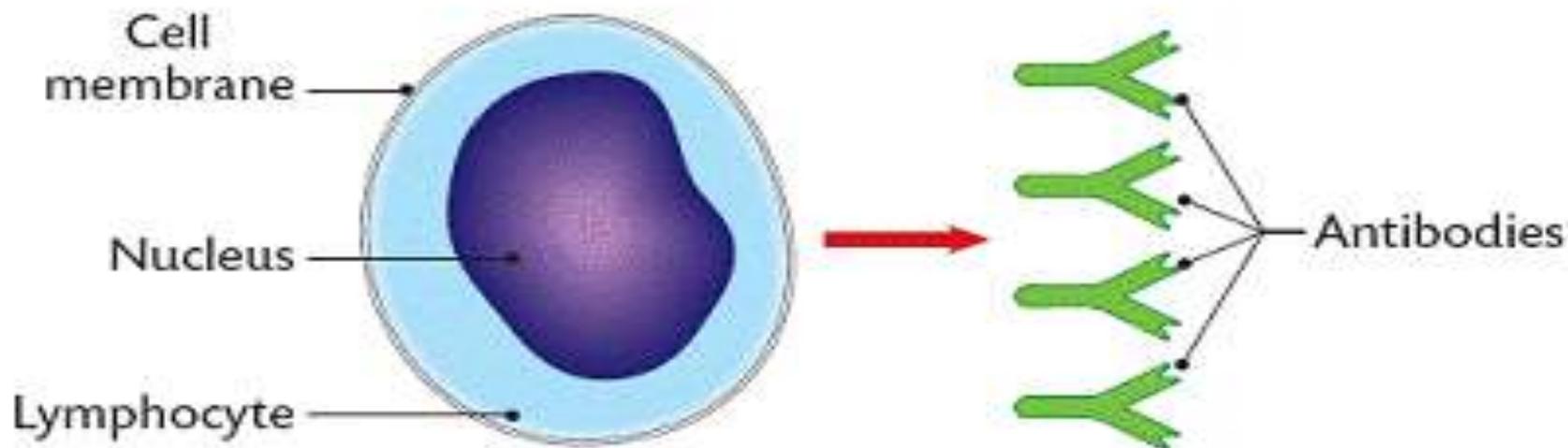
תאי פלסמה

תאי הפלסמה – מייצרים נוגדנים



תאי הפלסמה – מייצרים נוגדנים

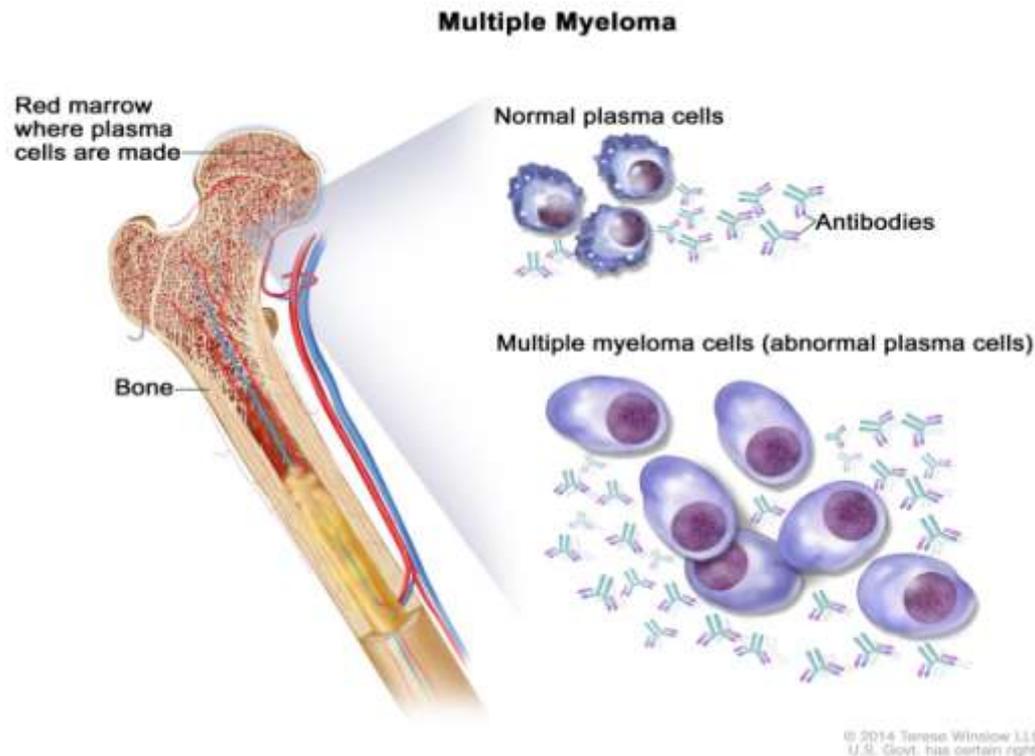
אז מה? מדוע זה חשוב?



מגוון רחב

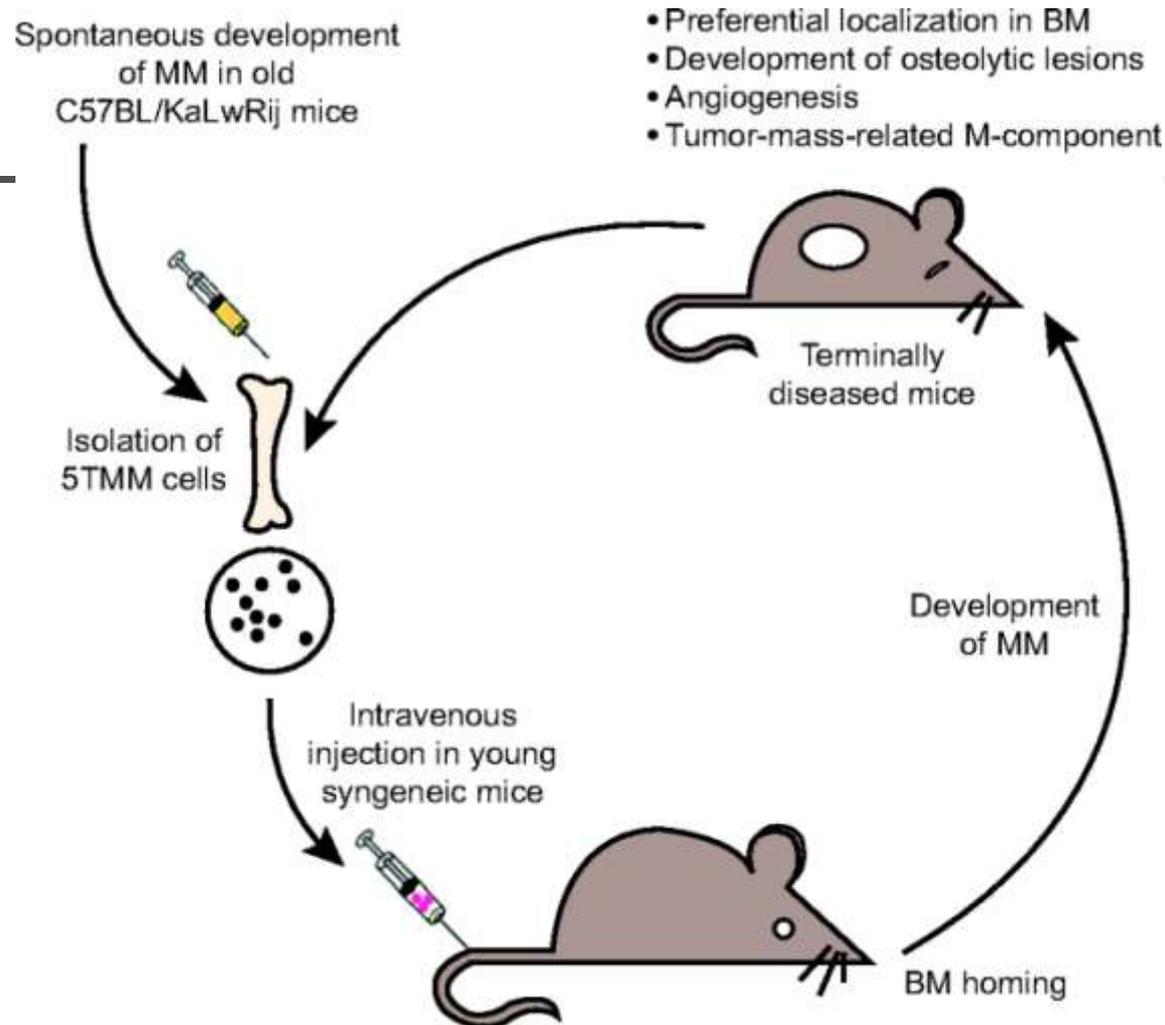


מיאלומה נפוצה – ריבוי תאי פלסמה



תאי פלסמה חד שבטיים
מדוע ? מה קרה ??

5TMM series: the natural model of MM. MM spontaneously develops in elderly mice of the C57BL/KaLwRij strain.



Hu J et al. Dis. Model. Mech. 2012;5:763-771

©2012 by The Company of Biologists Limited

מיאלומה – פתוגנזה (1)

(יצירת / התהוות המחלה)

- שגשוג (ריבוי) של תאי פלסמה
- תגובתי? גירוי דלקתי? שינויים גנטיים ראשוניים
- מייצרים ומפרישים חלבון חד שבטי
- גמופתיה מונוקלונלית (**MGUS**)
- Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance
- שנים ללא שינוי – מצב יציב (לא מחלה)
- לעתים מיאלומה זחלנית (Smoldering MM)
- לעתים שינויים (גנטיים) נוספים – התקדמות (1% לשנה) !

מיאלומה – פתוגנזה (2)

(יצירת / התהוות המחלה)

■ התאים מייצרים ומפרישים חומרים ציטוקינים (IL-6, TNF, IL-10)

■ שינויים גנטיים נוספים

■ Mitochondrial genes; Ras; NF-K-b; Bcl-2; Bcl-xl; Mcl-1

■ שינויים ציטוגנטיים (כרומוסומליים)

■ Chromosomal 13 abnormalities; t(4;14)

■ תגובה עם תשתית מוח העצם, מולקולות תאחיזה, דלקת (!), מ. חיסון

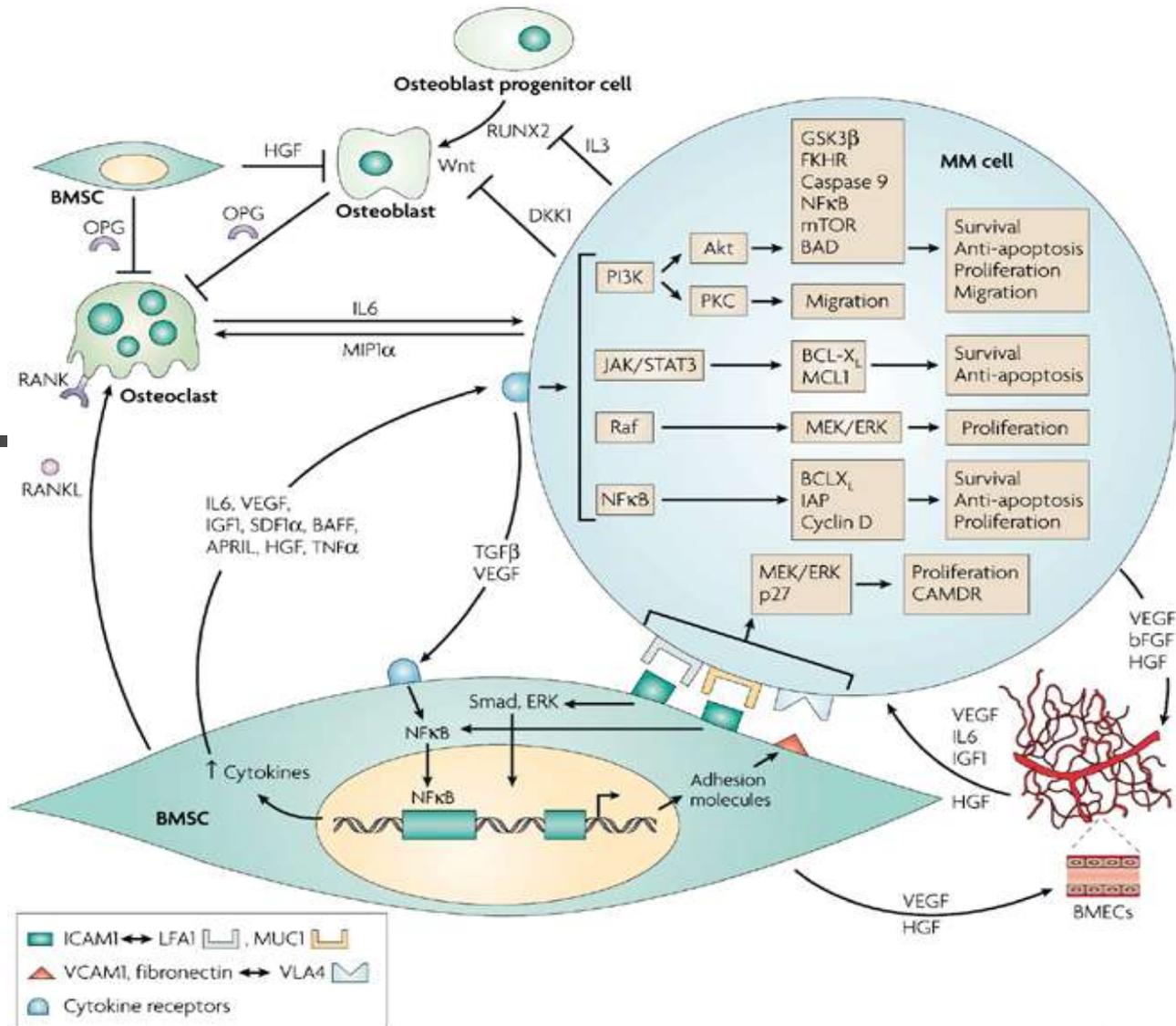
■ שגשוג כלי דם (אנגיוגנזה)

■ ציטוקינים פוגעים בעצם -

■ (OPG/RANKL axis; DKK1; MIP-1a)

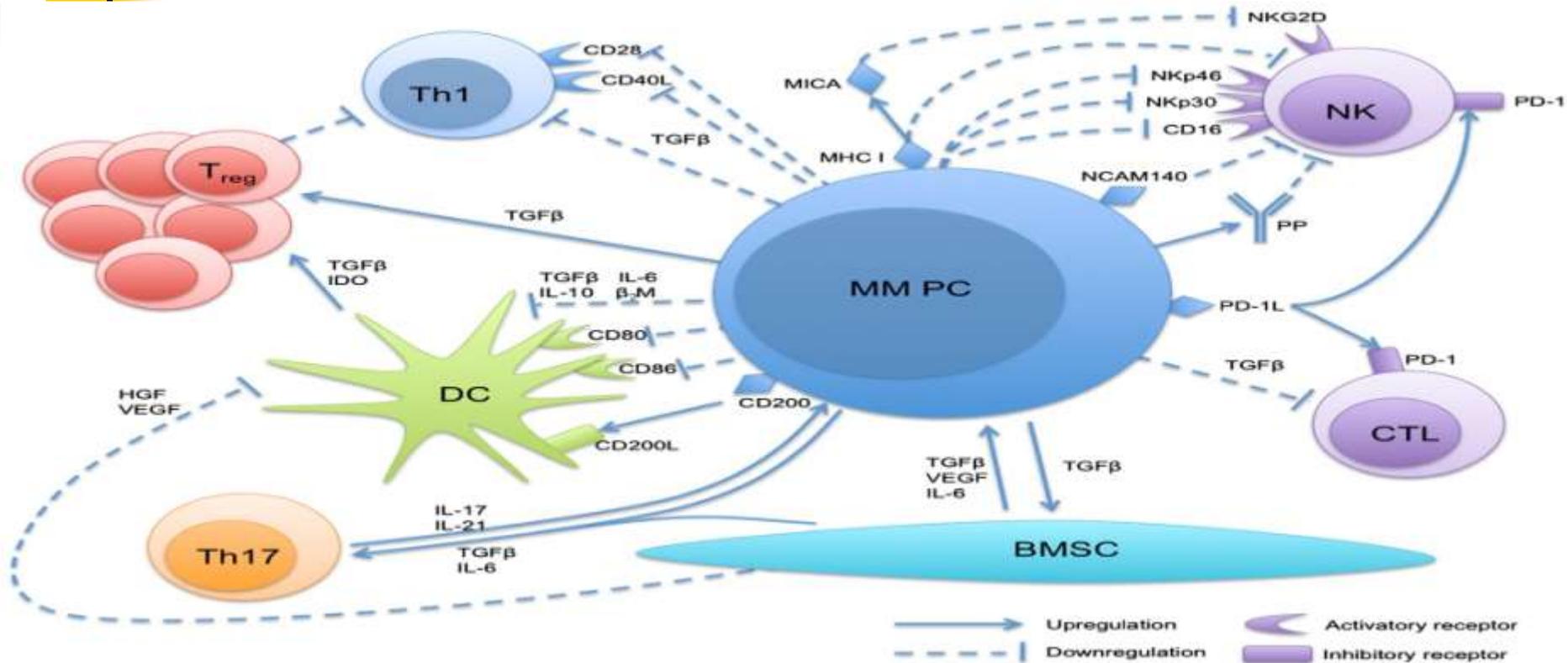
■ השפעות שונות על רקמות ואיברים שונים

Pathogenesis of Multiple Myeloma



Nature Reviews | Cancer

Schematic representation of the interplay of MM cells and the host immune response



DC: dendritic cell, BMSC: bone marrow stromal cell, CTL: cytotoxic T lymphocyte, NK: natural killer cell, Th 1 : T helper 1 cell, T reg : regulatory T cell,

Regulating the regulators in cancer-immunosuppression in multiple myeloma (MM)

Sylvia Feyler , Peter J. Selby , Gordon Cook

Blood Reviews Volume 27, Issue 3 2013 155 - 164



מיאלומה נפוצה: ביטויים קליניים

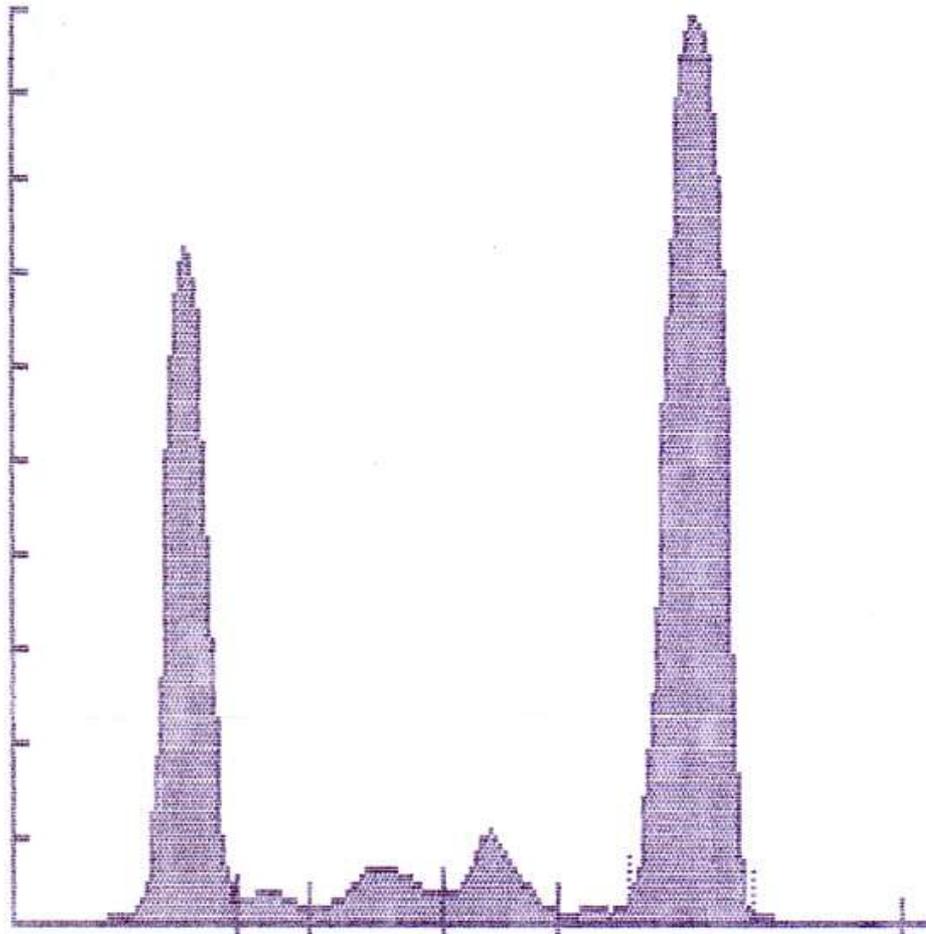
- גיל: עשור שביעי ($2\% > 40$ שנה)
- ביטוי שכיח ($2/3$): כאבי גב, כאבי עצם
- ביטויים נוספים
 - חולשה, עייפות (אנמיה)
 - שברים (פגיעה בעצם)
 - סיבוכים:
- זיהומים, פגיעה בכליה, סידן גבוה, נאורופתיה, קרישה

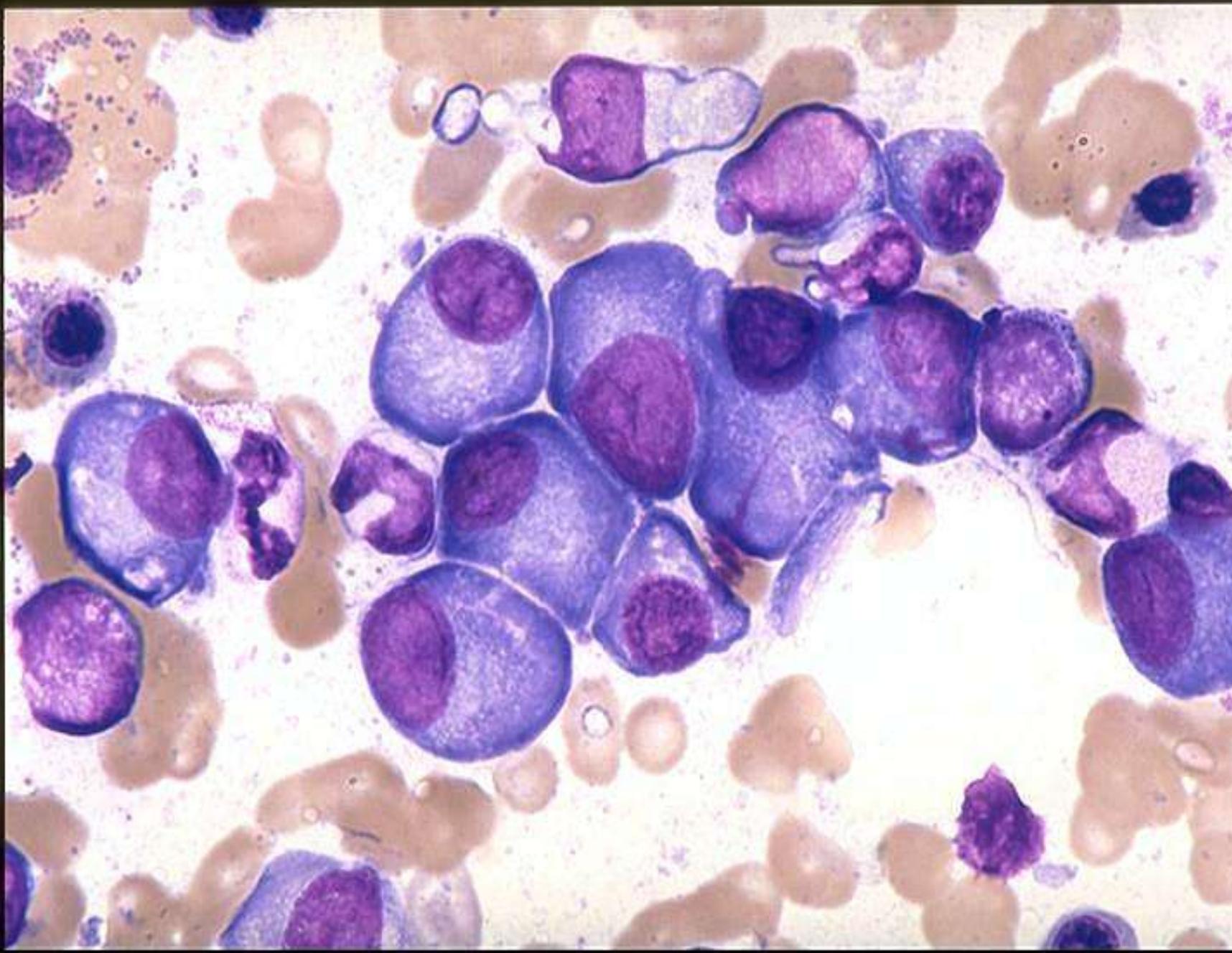


מיאלומה נפוצה: אבחנה

- חשד קליני
 - גיל, כאבי גב, פגיעה בעצם...
- + אנמיה, שקיעת דם, חריגים במעבדה
- דרושים 2 מתוך 3 קריטריונים:
 - חלבון לא תקין בדם ו-/ או בשתן
 - תאי פלסמה במוח עצם
 - נגעים בעצמות

MM – P. Electrophoresis







From The Tel Aviv Sourasky Medical Center





מהי מיאלומה ?

מביולוגיה לתסמיני המחלה

מ. מיטלמן

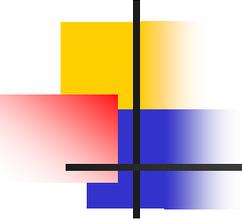
גיבוי

15-03-2016



MM: Staging (Durie 1975)

- **Stage III (High tumor mass)**
 - At least one of the following:
 - Hb<8.5; Ca>12; IgG>7 (IgA>5); BJ>12 g/dL;
 - Advanced lytic lesion disease
- **Stage I (Low tumor mass)**
 - All of the following:
 - Hb>10; Ca-N; Creat-N; IgG<5 (IgA<3);
 - BJ<4g/d; No generalized lytic disease
- **Stage II: Intermediate**



MM: Staging (2005)

- Serum Beta 2 microglobulin – indicator
- Serum creatinine: <2 -A; >2 – stage B
- Int Staging System (ISS) –JCO (05):
 - Stage I: sBeta <3.5 ; Alb >3.5 (MS – 62m)
 - Stage II: Intermediate (MS - 44m)
 - Stage III: sBeta >5.5 ; (MS – 29m)
- Molecular classification



