

مالتیپل میلوما (M.M) Multiple myeloma

فهرست

- ۱..... کلیات:
- ۲..... علائم و نشانه های MM :
- ۳..... آزمایشات تشخیصی MM :
- ۴..... معیارهای تشخیص:
- ۵..... سطح بندی MM و پیش آگهی آن:
- ۵..... طبقه بندی خطر :
- ۶..... درمان MM :
- ۶..... انواع درمان:
- ۷..... داروهای جدیدتر :
- ۸..... شیمی درمانی :
- ۸..... کورتیکواستروئید ها :
- ۸..... پیوند سلولهای بنیادی :
- ۱۰..... پیوند سلولهای بنیادی:
- ۱۰..... درمان عوارض مالتیپل میلوما :
- ۱۲..... درمان مالتیپل میلوما ی عود کننده و یا مقاوم :

کلیات:

مالتیپل میلوما (MM) سرطان نوعی از سلول های سیستم ایمنی به نام پلاسما سل ها می باشد که در مغز استخوان اتفاق می افتد. فعالیت طبیعی پلاسما سل ها تولید آنتی بادی می باشد که باعث می شود نقش کلیدی در فعالیت سیستم ایمنی بدن ایفا کند. رشد کنترل نشده این سلول ها منجر به درد استخوان و شکستگی، کم خونی، بروز عفونت و عوارض دیگر می شود.

در ایالات متحده، هر سال ابتلای ۴ نفر از هر صد هزار نفر به M.M تشخیص داده می شود. بروز M.M در آقایان تا حدودی بیشتر از خانم ها می باشد. متوسط سن بیماران مبتلا به M. M در زمان تشخیص حدود ۶۵ تا ۷۰ سال می باشد.

گزینه های درمانی موجود MM شامل موارد زیر می باشد:

- انتظار و نظارت (جهت بیماران بدون علامت و یا بیمارانی که دچار MM با رشد بسیار کند هستند)
- شیمی درمانی
- درمان با داروهای تعدیل کننده پاسخ ایمنی
- پیوند سلول های بنیادی



MM بندرت قابل درمان می باشد، هر چند درمان میتواند باعث بهبود علائم، القا پس رفت و افزایش طول عمر شود.

علت MM ناشناخته است. قرار گرفتن در معرض اشعه، مواد شیمیایی آلی (مانند بنزن)، علف کش ها و حشره کش ها می توانند نقش داشته باشند. عوامل ژنتیک و عفونت های ویروسی نیز می توانند باعث افزایش احتمال پیشرفت MM گردد.

علائم و نشانه های MM :

MM می تواند طیف وسیعی از علائم و نشانه ها را ایجاد کند.

▪ **علائم استخوانی:** اغلب بیماران در هنگام تشخیص دچار درد استخوانی در پشت و یا قفسه سینه و یا با شیوع کمتر در استخوان های دست و پا می شوند. درد استخوانی معمولاً هنگام حرکت شروع شده و در هنگام شب به استثنای هنگامیکه بیمار وضعیت خود را تغییر می دهد، از بین می رود.

MM هم می تواند باعث از دست رفتن استخوان در سراسر بدن شده و هم باعث تخریب موضعی استخوان ها در مناطق خاصی از بدن شود (ضایعاتی که در تصویر برداری با اشعه X ضایعات لیتیک نامیده می شوند) از دست رفتن استخوان و تخریب آن می تواند منجر به پوکی استخوان و شکستگی شود. بسیاری از بیماران دچار MM شکستگی استخوان های ستون مهره ها را تجربه می کنند که می توانند باعث کوتاه شدن قد ایشان شود. در حدود ۳۰ درصد از افراد مبتلا به MM با آسیب فیزیکی یا حتی بدون آسیب فیزیکی شکستگی سایر استخوان های بدن را نیز تجربه می کنند. به همین دلیل این شکستگی ها، اصطلاحاً شکستگی های پاتولوژیک نامیده می شود.

▪ **میزان بالای سطح کلسیم خون:** از آنجا که استخوان ها حاوی مقادیر بالای کلسیم هستند، تخریب آنها در طی روند بیماری MM می تواند منجر به افزایش سطح کلسیم خون به مقادیر بالا شود (اصطلاحاً هیپرکلسمی نامیده می شود). میزان بالای سطح کلسیم خون در ۵ تا ۱۰ درصد از بیماران مبتلا به MM اتفاق می افتد، و علائم آن عبارتند از : کاهش میزان اشتها، تهوع، استفراغ، تکرر ادرار، افزایش حس تشنگی، یبوست، خستگی، گیجی و منگی، کاهش میزان هوشیاری و کما

▪ **کم خونی:** حدود دو سوم از افراد مبتلا به MM در زمان تشخیص بیماری، دچار کم خونی هستند. کم خونی نهایتاً و تقریباً در تمام افراد مبتلا اتفاق می افتد. علائم و نشانه های کم خونی شامل رنگ پریدگی، ضعف، و خستگی می باشد.

▪ **اختلال فعالیت کلیه ها:** میزان بالای سطح پروتئین و همچنین کلسیم خون افراد مبتلا به MM می تواند باعث آسیب کلیه ها گردد. فعالیت کلیه ها در حدود نیمی از بیماران مبتلا به MM در زمان تشخیص غیر طبیعی می باشد. گهگاه نارسایی کلیوی اولین علامت MM می باشد.

▪ **افزایش چسبندگی خون:** تولید بیش از اندازه پروتئین ها توسط پلاسما سل های سرطانی در بیماران مبتلا به MM می تواند باعث افزایش چسبندگی خون (هیپروویسکوزیته خون) گردد. علائم این اختلال شامل خونریزی از دهان و بینی، تاری دید، علائم نورولوژیک و نارسایی قلبی می باشد.

▪ **علائم سیستم عصبی (نورولوژیک):** شکستگی استخوان های مهره ها منجر به افزایش فشار بر ریشه های عصبی در محل خروج آنها از ستون مهره ها شده، که باعث بروز علائم سیستم عصبی (که اصطلاحاً رادیکولوپاتی نامیده می شود) می گردد. عوارض عصبی MM عموماً قفسه سینه، کمر، و یا پاها را درگیر کرده و علائم مربوطه شامل احساس عجیب و غریب (بی حسی و یا حس مور مور شدن)، درد و یا ضعف عضلانی می شود.

گهگاه علائم عصبی به این علت ایجاد می شود که پلاسما سل های غیر طبیعی در داخل کانل نخاعی رشد کرده و بر روی نخاع فشار وارد می کند. علائم می تواند شامل کمر درد شدید، ضعف عضلانی بخصوص در پاها، بی حسی (و یا حس مور مور شدن)، و از دست کنترل ادرار و یا مدفوع (بی اختیاری ادرار و مدفوع) گردد. تحت فشار قرار گرفتن نخاع یک اورژانس پزشکی بوده و نیازمند درمان فوری بوده تا فشار را از روی نخاع برداشته و از آسیب دائمی پیشگیری بعمل آید.

▪ **علائم عمومی:** علائم عمومی MM شامل افزایش احتمال ابتلای به عفونت ها (بویژه در طی شیمی درمانی) و کاهش وزن می باشد. گهگاه MM باعث افزایش بروز خونریزی و یا بروز تومور های دنده ها می شود. در بیماران با MM پیشرفته سلول های تومورال می توانند در زیر پوست تجمع یافته و باعث برجستگی های بزرگ به رنگ ارغوانی شوند.

آزمایشات تشخیصی MM :

تشخیص MM براساس وجود علائم و نشانه های بیماری و نتایج آزمایشات خون و بررسی مغز استخوان می باشد. آزمایشات متعددی جهت تعیین وجود و شدت MM استفاده می شوند. در بعضی از بیماران دچار مراحل ابتدایی MM ضروری است تا این آزمایشات را تا قطعی کردن تشخیص تکرار نمود.

پس از آنکه تشخیص MM قطعی شد آزمایشات تکمیلی جهت بررسی وجود اختلال کارکرد کلیه، کم خونی، افزایش MM چسبندگی خون و سایر عوارض MM استفاده می شود.

• **آزمایش خون و ادرار جهت بررسی وجود پروتئین های مونوکلونال :** یک پروتئین غیر طبیعی که بوسیله پلاسما سل ها ساخته شده و پروتئین مونوکلونال (پروتئین M) نامیده می شود (گاهی اوقات پاراپروتئین نیز نامیده می شود) در ادرار و یا خون تمام بیماران مبتلا به MM وجود دارد، که در تشخیص بیماری کمک کننده می باشد. پروتئین M هیچ فعالیت سودمندی ندارد و می تواند مسئول افزایش چسبندگی خون، آسیب کلیوی و یا اختلالات منجر به خونریزی گردد. در بعضی از بیماران زنجیره سبک آزاد (FLCs) که موید بخش کوچکی از پاراپروتئین می باشد، بصورت همراه با پروتئین M و یا بصورت مجزا، در ادرار بیمار وارد می شود. این زنجیره سبک آزاد را می توان یک عیارسنجی (که عیارسنجی زنجیره سبک



آزاد نامیده می شود) اندازه گیری نمود. این عیار سنجی قادر است دو نوع زنجیره سبک آزاد را که زنجیره کاپا و زنجیره لامبدا نامیده می شود و توسط پلاسما سل ها ساخته می شود را اندازه گیری نموده و نسبت این دو به هم را مشخص کند.

البته، این اهمیت دارد که به یاد داشته باشیم هر فردی که دارای پروتئین MM بود مبتلا به MM نیست. تشخیص MM همچنین دست کم به وجود یک اختلال غیر طبیعی مانند کم خونی، ضایعات استخوانی، نارسایی کلیه و یا میزان بالای سطح کلسیم خون نیازمند می باشد.

- **آزمایش مغز استخوان :** در اغلب مبتلایان به MM، برداشتن مایع مغز استخوان و همچنین نمونه برداری از مغز استخوان (جمع آوری یک نمونه کوچک از مغز استخوان جهت ارزیابی آزمایشگاهی که معمولاً از استخوان لگن برداشته می شود) نشان می دهد که پلاسما سل ها بصورت غیر طبیعی در صد بالایی از سلول های مغز استخوان را بخود اختصاص داده اند (بیش از ۱۰ درصد). ممکن است نیاز باشد تا نمونه های متعددی را از نواحی مختلفی برداشت نمود زیرا MM می تواند مغز استخوان بعضی از استخوان ها را درگیر کرده در حالیکه مغز استخوان بعضی دیگر از استخوان ها دست نخورده باقی مانده اند.

- **تصویر برداری :** در حدود ۸۰ درصد بیماران مبتلا به MM در هنگام تشخیص دارای تغییراتی در ارزیابی های تصویر برداری هستند. اینها شامل ضایعات استخوانی بصورت خوردگی های مجزا و گرد (ضایعات لیتیک)، نازک شدن جنرالیزه استخوان و شکستگی استخوان ها می باشد. استخوان هایی که عموماً گرفتار می شوند شامل مهره ها، دنده ها، استخوان لگن و استخوان های ساق و دست ها می باشد.

در زمان تشخیص بیمار تحت بررسی های تصویر برداری قرار میگیرد، این بررسی ها از این رو انجام می شود تا بدنبال تغییرات استخوانی بگردند. این بررسی ها می تواند شامل CT Scan کل بدن با دوز پایین اشعه X، ترکیب CT scan / PET Scan و یا انجام MRI باشد.

- **آزمایشات ژنتیک و کروموزومی :** انجام تستهای اختصاصی میتواند وجود اختلالات کروموزومی و ژنتیک پلاسما سل ها را در بیماران مبتلا به MM مشخص نماید. نتایج این آزمایشات جهت تخمین پاسخ بیمار به درمان و میزان احتمال زنده ماندن بیمار اهمیت دارد.

معیارهای تشخیص:

تشخیص MM نیازمند موارد زیر می باشد :

یک نمونه از مغز استخوان که دست کم ۱۰ درصد از سلول های موجود در آن پلاسما سل باشند، و یا وجود توموری از پلاسما سل ها (که اصطلاحاً پلاسماسیتوما نامیده می شوند) به اضافه حداقل یکی از دو مورد زیر :



- وجود شواهد آسیب به بدن ناشی از رشد پلاسما سل ها مانند آسیب شدید استخوان، نارسایی کلیه، کم خونی و میزان بالای سطح کلسیم خون
- تعیین یکی از یافته های زیر :
میزان پلاسمای سل های مغز استخوان بیشتر یا مساوی ۶۰ درصد کل سلول های مغز استخوان، نسبت زنجیره سبک آزاد ۱۰۰ یا بیشتر (مشروط بر آنکه میزان کلی زنجیره سبک آزاد حداقل ۱۰۰ میلی گرم در لیتر باشد) و یا یافتن بیش از یک ضایعه (که استخوان یا مغز استخوان را درگیر کرده باشد) (بوسیله MRI)

سطح بندی MM و پیش آگهی آن:

ساده ترین روش اندازه گیری پیش آگهی در بیماران مبتلا به MM، اندازه گیری بر مبنای سطح خونی دو نشانه می باشد که عبارتند از:

- بتا دو میکروگلوبین
- آلبومین

در مجموع هر چه سطح بتا دو میکروگلوبین تر و هر چه سطح آلبومین پایین تر باشد پیش آگهی ضعیف تر می باشد. این نوع سیستم سطح بندی بعنوان سیستم سطح بندی بین المللی (ISS) نامیده می شود. یک سیستم سطح بندی بین المللی بازبینی شده (R-ISS) نیز ایجاد شده است که از اطلاعات تغییرات ژنتیک سلول های میلومایی جهت بهبود تخمین پیش آگهی انجام شده بوسیله ISS اولیه بهره می برد.

سیستم سطح بندی Dure-Salmon - یک روش سطح بندی قدیمی تر می باشد که بیماران را بر اساس شدت کم خونی، سطح کلسیم خون، میزان فعالیت کلیه، وجود یا عدم وجود ضایعات استخوانی و میزان پروتئین های غیر طبیعی به سه سطح "سطح I"، سطح II و سطح III " که مرتبط با میزان کم، متوسط و شدید حجم سلول های غیر طبیعی در مغز استخوان هستند، سطح بندی می کند. بهترین کاربرد این سیستم سطح بندی، کاربرد بعنوان تخمین از میزان کلی پلاسما سل های بدخیم موجود در بدن بیمار بوده و بعنوان شاخصی جهت تعیین پیش آگهی بیمار کمتر سودمند می باشد.

طبقه بندی خطر :

اختلالات ژنتیک که در MM دیده می شود یکی از قوی ترین عوامل پیش بینی کننده میزان تهاجمی بودن تومور می باشد. از این رو تمامی بیمارانی که MM آنها به تازگی تشخیص داده شده است، براساس ژنتیک تومور شان به افراد مبتلا به بیماری پرخطر، با خطر متوسط و با خطر استاندارد سطح بندی می شوند.



بیماری پرخطر - تقریباً ۲۵ درصد بیماران مبتلا به MM در طی بررسی با آزمایشات ژنتیک بعنوان بیماران پرخطر شناخته می شوند. این شامل بیمارانی هست که دارای اختلالات ژنتیکی زیر می باشند :

جابجایی قطعاتی از کروموزوم های ۱۴ و ۱۶، جابجایی قطعاتی از کروموزومهای ۲۰ و ۱۴، جابجایی قطعاتی از کروموزوم های ۱۴ و ۱۴، اضافه شدن بخشی به بازوی بلند کروموزوم ۱ و از دست دادن بخشی از بازوی کوتاه کروموزوم ۱۷. این نوع از MM تهاجمی بوده و می تواند باعث کم شدن میزان احتمال زنده ماندن فرد مبتلا شود. از این رو بیماران مبتلا به فرم پر خطر بیماری با روش های درمانی تهاجمی تری تحت درمان قرار می گیرند.

بیماری با خطر استاندارد - تمام بیماران دچار MM که فاقد اختلالات ژنتیک پر خطر می باشند بعنوان بیماران دچار بیماری با خطر استاندارد طبقه بندی می شوند. به کمک روشهای درمانی مدرن، تخمین زده می شوند که میزان متوسط طول عمر این دسته از بیماران بین ۸ تا ۱۰ سال خواهد بود.

درمان MM :

چه زمانی درمان MM را شروع می کنیم؟

MM می تواند برای مدتهای طولانی پایدار باقی بماند. به آن دسته از بیماران مبتلا به MM به تازگی تشخیص داده شده و فاقد هر گونه علامتی می باشند می توان توصیه نمود که ماه ها تا سال ها صبر نمود و سپس گزینه های درمانی در نظر گرفت، شود. نوعی از MM که گاماپاتی مونوکلونال با اهمیت نامعین (MGUS) نامیده می شود نیازی به درمان ندارند ولی نیازمند پیگیری طولانی مدت هستند. درصد کوچکی از بیماران دچار MGUS نهایتاً بسمت MM پیشرفت می کنند. هنگامی که علائم MM پیشرفت نمود درمان با دست کم یکی از گزینه های مطرح شده در زیر برای تقریباً تمام بیماران توصیه می گردد.

انواع درمان:

پنج نوع درمان اصلی برای درمان بیماران دچار MM وجود دارد که عبارتند از :

- داروهای جدید تر
- داروهای تنظیم کننده فعالیت سیستم ایمنی



- مهار کننده های پروتئازوم
- آنتی بادی های مونو کلونال
 - شیمی درمانی
 - کورتيكواستروئيد ها
 - پیوند سلولهای بنیادی

داروهای جدیدتر :

در حال حاضر انواع مختلفی از داروهای غیر شیمی درمانی وجود دارند که در دهه گذشته به عنوان یک گزینه مهم در درمان MM ظهور کرده اند. این داروها میتوانند بعنوان گزینه درمان در بیماران تازه تشخیص داده شده و نیز در زمان عود استفاده شود. در اغلب موارد، این داروها در ترکیب با دگزامتازون، در ترکیب با همدگیر و یا با داروهای استاندارد شیمی درمانی استفاده می شود. این داروها در یک طبقه بندی عمومی دسته بندی می شوند.

• داروهای تنظیم کننده سیستم ایمنی:

این داروها از سیستم ایمنی بدن جهت مبارزه با سلولهای میلومایی استفاده میکنند. این داروها شامل لنالیدومید (Lenalidomide)، تالیدومید (Thalidomide)، پومالیدومید (Pomalidomide) می باشند. تمام این داروها برای خانمهای باردار **خطرناک** می باشند.

چنانچه این داروها با داروهای استروئیدی مصرف شوند احتمال تشکیل لخته های خونی را افزایش می دهند، برای کاهش احتمال بروز این خطر معمولاً آسپیرین و یا سایر داروهای رقیق کننده توصیه میشود.

تمام این داروها بصورت قرص های خوراکی در دسترس هستند.

• مهار کننده های پروتئازوم :

پروتئازوم ها موادی هستند که پروتئین های داخل سلولی را شکسته و بویژه در سلول های MM فعال هستند زیرا این سلول ها مقادیر زیادی پروتئین اضافی تولید می کنند. مهار کننده های پروتئازوم این فعالیت را مسدود کرده بنابراین پروتئین های اضافی همچنان تولید شده و در نتیجه سلول های میلومایی از بین می روند. این دارو ها شامل بورتزوماب (Bortezomab)، کارفیلزوماب (Carfilzomab) (Ixazomab) می باشند. معمولاً بورتزوماب بصورت زیرجلدی و کارفیلزوماب بصورت داخل وریدی مصرف شده و وایکسازوماب بصورت قرص در دسترس می باشد.

از عوارض این داروها می توانند باعث بروز آسیب عصبی و افزایش احتمال بروز عفونتهای را می توان نام برد. چنانچه بورتزوماب بصورت داخل وریدی مصرف شود افزایش احتمال بروز آسیب عصبی شده وازاین رو مصرف بورتزوماب بصورت داخل وریدی توصیه نمی شود.

• آنتی بادی های مونوکلونال:



آنتی بادی های مونوکلونال پروتئین های خاصی هستند که گروه های خاصی از سلولها را هدف گیری می کنند. این داروها با حمله به مواد خاصی واقع بر سطح سلول های سرطانی (اصطلاحاً آنتی ژن نامیده می شوند) باعث درمان بیماری میشوند. این نوع درمان "ایمنی درمانی" نامیده می شود.

در حال حاضر دو آنتی بادی مونوکلونال در بازار دارویی جهان برای درمان عود های MM در دسترس می باشند که عبارتند از : داراتوموماب (Daratumumab) و الوتوزوماب (Elotuzumab)

شیمی درمانی :

شیمی درمانی اشاره بر استفاده از داروهایی دارد که باعث توقف و یا کاهش رشد و طول عمر سلول های سرطانی می شود. در اغلب افراد شیمی درمانی بیماری را بصورت نسبی کنترل میکند اما در بعضی از افراد می تواند باعث MM می شود. پس رفت کامل بیماری شود.

داروهای شیمی درمانی که در درمان MM استفاده می شود شامل ملفالان (Melphalan)، سیکلوفسفاماید (Cyclophosphamide)، دوکسوروبیسین (Doxorubicin)، دوکسوروبیسی نلیپوزومال (doxorubicin Liposomal) و پانوبینوستات (Panobinostat) می باشد.

کورتیکواستروئید ها :

کورتیکواستروئید ها شامل دگزامتازون و پردنیزون می باشند.

پیوند سلولهای بنیادی :

پیوند سلولهای بنیادی (پیوند مغز استخوان) را میتوان با استفاده سلول های بنیادی خود فرد (پیوند اتولوگ) و یا سلول های بنیادی گرفته شده از یکی از بستگان نزدیک و یا دهنده بدون وابستگی خانوادگی اما تطابق داده شده (پیوند آلوژنیک) انجام شود. در رابطه با MM اغلب پیوند ها از خود فرد گرفته می شود (پیوند اتولوگ) این پیوندها هرچند باعث درمان کامل نمی شود اما نشان داده شده که می تواند طول عمر را در تعدادی از بیماران افزایش دهد. این درمان می تواند بعنوان بخشی از درمان اولیه در بیمارانی که به تازگی تشخیص داده شده اند یا در زمان عود بیماری مصرف شود. در بعضی موارد بیش از یک نوبت پیوند برای کنترل بیماری توصیه میشود. انجام پیوند های اتولوگ جهت درمان MM در مراکز دارای تجربه کافی بسیار بی خطر می باشد.

آیا پیوند سلول های بنیادی یک گزینه درمان می باشد؟

بعلت خطر عوارض سمی و حتی مرگ بار ناشی از پیوند سلول های بنیادی، هر فرد مبتلا به MM کاندید پیوند سلول های مغز استخوان نیست. واجد شرایط بودن افراد جهت انجام پیوند مغز استخوان در هر کشوری تفاوت دارد. در اغلب کشور های اروپایی پیوند سلول های بنیادی جهت درمان MM اساساً برای افراد کمتر از ۶۵ سال توصیه می شود. در ایالات متحده یک محدوده سنی مشخص تایید نشده است. در مقابل تصمیم گیری بصورت بیمار به بیمار و براساس سن بیمار، وضعیت سلامت وی، و سایر فاکتورها صورت میگیرد.

تصمیم گیری در رابطه با حائز شرایط پیوند بودن باید توسط پزشک و بیمار و پس از بحث در مورد خطرات و مزایای احتمالی و نیاز ها و آرزوهای بیمار صورت پذیرد.

درمان اولیه مالتیپل میلوما:

انتخاب اول درمان بستگی به وضعیت سلامت بیمار، سن وی، توانایی انجام پیوند سلولهای بنیادی در آینده، و میزان تهاجمی بودن سرطان وی در نظر گرفته می شود.

اغلب بیماران بوسیله یک رژیم درمانی سه دارویی که شامل یک مهار کننده پروتئازوم مانند بورتزوماب، یا کارفیلزوماب یک تنظیم کننده سیستم ایمنی مانند لنالیدومید، و یک کورتیکواستروئید مانند دگزامتازون درمان خواهند شد.

گزینه های درمان MM با خطر بالا :

بهترین گزینه درمان برای بیماران دچار MM با خطر بالا مشخص نشده است.

- بیمارانی که کاندیدای پیوند سلولهای بنیادی می باشد معمولا با رژیم سه دارویی مانند بورتزومیب، لنالیدومید، دگزامتازون درمان می شوند. پس از این دوره درمان اولیه (معمولا حدود ۴ ماه)، اغلب پزشکان ترجیح می دهند که مستقیما بسراغ پیوند سلول های بنیادی رفته تا اینکه این درمان را تا زمان پیشرفت بیماری به تاخیر بیندازند.

- بیمارانی که کاندید پیوند سلولهای بنیادی نیستند (بدلیل مشکلات زمینه ای پزشکی، سن، وغيره) نیز با یک رژیم درمانی سه دارویی (مانند رژیم بالا) درمان می شوند. پس از درمان اولیه مهار کننده پروتئازوم معمولا برای یک دوره زمانی طولانی ادامه می یابد.

هدف درمان در بیماران مبتلا به MM با ریسک بالا رسیدن به کامل ترین پاسخ ممکن و حفظ آن می باشد. پاسخ کامل به این معنی است که هیچ پروتئین M (پروتئین مونوکلونال) در خون و یا ادرار بیماران وجود ندارد، هیچ تجمع بزرگی از پلاسما سل ها در خارج از مغز استخوان وجود ندارد، و تعداد پلاسما سل ها در مغز استخوان افزایش نیافته است.

گزینه های درمان مالتیپل میلوما با ریسک استاندارد:

درمان مالتیپل میلوما با ریسک استاندارد تاحدی وابسته به این است که آیا بیمار کاندیدای پیوند مغزاستخوان می باشد یا خیر؟

- بیمارانی که کاندیدای پیوند سلول های بنیادی هستند معمولا با یک رژیم سه دارویی مانند بورتزوماب، لنالیدومید و دگزامتازون درمان میشوند. پس از درمان اولیه (معمولا حدود ۴ ماه) سلولهای بنیادی جمع آوری شده و بیمار میتواند یا مستقیما بسراغ پیوند رفته و یا پیوند را تا زمان عود بیماری به تعویق اندازد. آن دسته از بیماران که درایشان پیوند به تعویق می افتد درمانشان با انجام دوره های اضافی درمان سه دارویی پیگیری شده و سپس با درمان با لنالیدومید به اضافه دگزامازون تا زمان پیشرفت بیماری ادامه می یابد .



- بیمارانی که کاندید پیوند سلولهای بنیادی نیستند (بعلت مشکلات زمینه ای پزشکی، سن، و یا غیره) معمولا با یک رژیم درمانی سه دارویی یا یک رژیم درمانی دو دارویی مانند لنالیدومید به اضافه دگزامتازون درمان میشوند. رژیم درمانی سه دارویی در مقایسه با رژیم درمانی دو دارویی میزان بقا را بیشتر افزایش می دهد اما در مقابل با عوارض جانبی بیشتری همراه می باشد. به علاوه رژیم دو دارویی یک انتخاب قابل قبول برای بیماران با سن بالاتر و دارای ضعف جسمانی و بویژه افراد دارای آسیب عصبی می باشد. در افرادی که رژیم درمانی سه دارویی دارند این رژیم برای ۸ تا ۱۲ ماه ادامه یافته و سپس بورتزومیب قطع شده و درمان با رژیم دارویی دو دارویی و تا زمانی که عوارض جانبی جدی اتفاق بیفتد ادامه می یابد و در افرادی که از ابتدا تحت درمان با رژیم درمانی دو دارویی می باشند درمان تا زمانیکه عوارض جانبی جدی اتفاق نیفتد ادامه می یابد.

پیوند سلولهای بنیادی:

پیوند سلولهای بنیادی یک گزینه درمان برای بعضی از بیماران دچار مالتیپل میلوما می باشد. بر اساس منشا سلولهای بنیادی بکار رفته در پیوند سه نوع کلی از پیوند وجود دارد که عبارتند از :

پیوند اتولوگ - سلولهای بنیادی از خون و یا مغز استخوان خود فرد گرفته می شود. این نوع از پیوند بیشتر از دیگر انواع پیوند جهت درمان مالتیپل میلوما توصیه میشود.

پیوند آلوژنیک - سلولهای بنیادی و یا مغز استخوان از دهنده ای که از لحاظ بافتی با شما همخوان می باشد گرفته می شود. این نوع پیوند استخوان با احتمال خطر بالا همراه بوده و برای اکثر افراد دچار مالتیپل میلوما توصیه نمی شود.

پیوند سینرژیک - سلولهای بنیادی و یا مغز استخوان از دوقلوی همسان گرفته می شود. این نوع پیوند بهترین نوع پیوند می باشد، هرچند بیماران مبتلا به مالتیپل میلوما اندکی وجود دارند که دارای یک خواهر یا برادر دوقلوی همسان باشند که بتوان از آنها بعنوان دهنده استفاده نمود.

پیوند مغز استخوان چنانچه موفقیت آمیز باشد منجر به پس رفت بیماری و افزایش احتمال بقای فرد می شود، در موارد نادر پیوند آلوژنیک باعث درمان قطعی مالتیپل میلوما می گردد. هرچند انجام پیوند دارای محدودیت های زیادی می باشد. شیمی درمانی با دوز بالا که قبل از انجام پیوند انجام می شود معمولا در از بین بردن تمام پلازما سل ها موفق نبوده و همین امر اجازه عود پس از پیوند را میدهد. چنین درمانی همچنین ریسک بروز عفونتهای وخیم و خونریزی های وخیم که میتوانند کشنده باشند را افزایش میدهد .

درمان عوارض مالتیپل میلوما :

مالتیپل میلوما می تواند عوارض مختلفی ایجاد کند، بعضی از آنها تهدید کننده زندگی هستند.



میزان بالای سطح کلسیم خون - سطح بالای سطح کلسیم خون هنگامی که استخوان شروع به از بین رفتن میکند اتفاق می افتد. افرادی که مبتلا به مولتیپل میلوما میباشند باید تا حد ممکن فعال باشند، زیرا فعالیت بدنی مانع از دست رفتن استخوان می شود. درمان سطح بالای سطح کلسیم خون معمولا شامل استفاده از مایعات داخل وریدی (IV) و پردنیزون می باشد.

اگر این درمان موثر نباشد، درمان با یکی از داروهای رده دارویی بیس فسفونات ها (مانند زولندرونیک اسید یا پامیدرونات) توصیه می شود.

اختلال عملکرد کلیه - عملکرد کلیه در حدود نیمی از افراد مبتلا به مالتیپل میلوما مختل می شود.

درمان معمولا شامل تجویز مایعات وریدی است؛ همچنین ممکن است شامل دیالیز، و تجویز پردنیزون (یک کورتیکو استروئید که می تواند به طور غیرمستقیم سطح کلسیم خون را پایین آورد) و آلپورینول (دارویی که می تواند سطح خونی اسید اوریک را کاهش دهد)، تجویز شود.

چنانچه شما دارای سطح بالای پروتئین های زنجیره سبک (پروتئین بنس جونز) در ادرارتان باشید همواره مایعات کافی برای تولید سه لیتر ادرار در روز مصرف کنید. همچنین باید از استفاده از داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی (مانند: NSAIDs، ژلوفن، ادویل، ناپروکسن، ...) اجتناب کنید زیرا این دارو ها ممکن است عملکرد کلیه را بدتر کنند.

اگر اختلال عملکرد کلیه بسمت نارسایی کلیوی پیشرفت کند، گزینه های درمان عبارتند از: همودیالیز یا دیالیز صفاقی. درجات پیشرفت نارسایی کلیوی معمولا برگشت ناپذیر نیستند حتی اگر مالتیپل میلوما بعدا به درمان پاسخ دهد.

عفونت - عفونت های باکتریایی، که اغلب با ایجاد تب تظاهر می یابند، نیاز به درمان سریع با آنتی بیوتیک ها دارند. استفاده روزانه از آنتی بیوتیک مانند کوتریموکسازول می تواند به جلوگیری از عفونت کمک کند. اگر شما بصورت مکرر دچار عفونت میشوید، در اینصورت پزشک تان ممکن است برایتان پنی سیلین تجویز کند؛ به ندرت، افراد نیازمند به تزریق دوره ای گاما گلوبولین (آنتی بادی های طبیعی جمع آوری شده از اهداکنندگان پلاسما) از راه رگ میشوند.

هر فرد مبتلا به مالتیپل میلوما باید واکسن پنوموکوک (که احتمال ابتلا به پنومونی را کاهش می دهد) و واکسن آنفلوانزا (که احتمال ابتلا به آنفلوانزا را کاهش می دهد) را دریافت کند.

درد و شکستگی استخوان - فعالیت بدنی، البته با رعایت احتیاط کامل جهت اجتناب از آسیب دیدن حین انجام آن، می تواند باعث افزایش استحکام استخوان در افراد مبتلا به مالتیپل میلوما شود. درد های استخوانی ناشی از مالتیپل میلوما می تواند با شیمی درمانی، داروهای مسکن، اشعه و داروهای تقویت کننده استحکام استخوان (نظیر زولیدرونیک اسید و پامیدرونات) کنترل شود. این داروهای مستحکم کننده استخوان اصطلاحا بیس فسفونات نامیده می شوند. دنوسوماب نوع دیگری از داروهای مستحکم کننده استخوان است که ممکن است برای جلوگیری از آسیب استخوان در تعدادی از مبتلایان به MM استفاده شود.

در افرادی که دچار علائم اولیه تخریب استخوان هستند، این داورهای مستحکم کننده استخوان باعث کاهش درد استخوان و همینطور باعث کاهش خطر شکستگی می شوند. بنابراین، مصرف داروهای مستحکم کننده استخوان برای همه افرادی که علائم اولیه تخریب استخوانی را در بررسی با اشعه X نشان می دهند، توصیه می گردد. بیس فسفونات ها معمولا هر ۴ هفته یک بار به صورت وریدی تجویز می شوند. این درمان برای حدود دو سال ادامه دارد. بیس فسفونات ممکن است بر عملکرد کلیه تأثیر بگذارد، بنابراین عملکرد کلیه ها باید به طور منظم کنترل شوند تا از بروز این عوارض جلوگیری شود.

در بیماران تحت درمان با بیس فسفونات های وریدی، اعمال دندانپزشکی مانند پر کردن ریشه دندان و یا کشیدن دندان ممکن است با عفونت یا تخریب فک (استئونکروز) همراه باشد. بر این اساس، بیماران تحت درمان با بیس فسفوناتها باید حتی الامکان از انجام این اعمال دندانپزشکی اجتناب کنند؛ از این رو قبل از شروع درمان با بیس فسفوناتها باید هر گونه اعمال دندانپزشکی مورد نیاز را انجام داد.

تحت فشار قرار گرفتن نخاع - تحت فشار قرار گرفتن نخاع یک اورژانس پزشکی است که به جهت جلوگیری از آسیب برگشت ناپذیر نخاع (مانند فلج) نیاز به درمان سریع دارد. درمان اولیه ممکن است شامل تابش اشعه و تجویز دگزامتازون (یک استروئید) برای کاهش تورم در اطراف نخاع باشد. اگر این اقدامات موثر نباشد، ممکن است جراحی برای کاهش فشار بر نخاع ضروری باشد. چنانچه بیماران دچار کمر درد شدید، ضعف، بی حسی یا سوزش در پاها، یا بروز بی اختیاری ادرار یا مدفوع شدند باید بی درنگ با پزشک شان تماس بگیرند.

کم خونی - چنانچه کم خونی باعث بروز علائم بالینی شود در اینصورت ممکن است نیاز به درمان از طریق تزریق خون یا درمان با اریتروپوئتین (EPO) داشته باشد. اریتروپوئتین ماده ای است که تولید گلبول های قرمز را تحریک می کند. اریتروپوئتین دارویی تزریقی بوده که معمولا یک تا سه بار در هفته تزریق می شود. درمان با اریتروپوئتین به طور موثر سطح هموگلوبین را افزایش می دهد، علائم را بهبود می بخشد و نیاز به انتقال خون را کاهش می دهد.

افزایش چسبندگی خون - افراد مبتلا به مالتیپل میلوما ندرتاً دچار افزایش چسبندگی خون (هیپروویسکوزیتی خون) میشوند. این عارضه با پلاسمافرزیس درمان می شود، پلاسمافرزیس نوعی از فیلتراسیون خون است که پروتئین های مونوکلونال اضافی را که باعث افزایش چسبندگی خون می شوند را حذف می کند.

درمان مالتیپل میلوما ی عود کننده و یا مقاوم :

تقریباً در تمام بیماران مبتلا به مالتیپل میلوما نهایتاً عود اتفاق می افتد، همچنین درصدی از مبتلایان به MM نسبت به درمان از خود مقاومت نشان می دهند.



آن دسته از مالتیپل میلوماها که به طور کامل یا نسبی به درمان اولیه پاسخ نمی دهد، مالتیپل میلومای مقاوم در نظر گرفته می شوند. این وضعیت می تواند در هنگام استفاده از شیمی درمانی اولیه یا در طی شیمی درمانی بعد از عود بیماری رخ دهد. درمان MM مقاوم به درمان به سختی درمان می شود.

مالتیپل میلومای عود کننده یا مقاوم به درمان معمولاً با ترکیب داروهای دو یا سه دسته اصلی درمان می شود. دسته های دارویی اصلی که برای درمان MM عودکننده یا مقاوم به درمان استفاده می شوند عبارتند از :

- داروهای تنظیم کننده سیستم ایمنی (لنالیدومید، تالیدومید، پومالیدومید)
- مهارکننده های پروتئازوم (بورتزوماب، کارفیل زیما، ایکسازوماب)
- استروئیدها (دگزامتازون)
- آنتی بادیهایی که سلول های میلوما را هدف قرار می دهند (داراتوموماب یا الوتوزوماب)
- مهار کننده داستلاز هیستون (پانوبینواستات)
- داروهای شیمی درمانی (ملفالان، سیکلوفسفامید)

این دسته های دارویی را می توان با توجه به وضعیت افراد در ترکیب های مختلف مورد استفاده قرار داد. تمام این داروها می توانند عوارض جانبی داشته باشند. با هر عود، یک رژیم دارویی جدید میتواند سودمند باشد. بنابراین، با هر عود یکی از رژیم های مختلفی که در دسترس هستند، در نظر گرفته می شوند. اکثر بیماران نهایتاً هر یک از داروهای موجود را در طول دوره بیماری دریافت می کنند.

عودی که بیش از یک سال پس از اتمام درمان نیز اتفاق می افتد نیز می تواند با تکرار رژیم شیمی درمانی اولیه درمان شود. اکثر مردم هنگامیکه دوباره تحت شیمی درمانی قرار می گیرند به آن پاسخ می دهند، هر چند این پاسخ معمولاً به خوبی پاسخ اول نیست.

حتی اگر فرد به دور اول شیمی درمانی هم پاسخ ندهد، اما این امکان وجود دارد که به پیوند اتولوگ سلولهای بنیادی پاسخ دهد. بنابراین در چنین شرایطی در صورتی که فرد واجد شرایط باشد، می توان پیوند اتولوگ را بعنوان یک گزینه درمانی در نظر گرفت.