السرطانات النقيية المتعددة وسرطان خلايا البلازما

Multiple Myeloma and Plasmacytoma

كافيتا ميشرو و ماك روتش الثالث

نقاط هامة

- أورام خلايا البلازما هي أورام أحادية النسخ من الخلايا المفرزة للجلوبيولين المناعي، المشتقة من خلايا الليف للخلية B.
- نسبة حدوثها منخفضة بصفة عامة، حوالي ١-٢٪ من سرطانات الولايات المتحدة التي يتم تشخيصها سنوياً هي أورام خلايا البلازما. أكثر من ٩٠٪ منها هي سرطانات نقيية متعددة (MM)؛ و٢-١٠٪ هي سرطانات خلايا البلازما المفردة (SP).
- نسبة حدوث السرطانات النقيية المتعددة (MM) في الرجال إلى النساء هي (١:٤). متوسط العمر عند التشخيص هو خمسون إلى خمسة وخمسين سنة.
- الأسباب غير معروفة، لكنها قد تشمل التعرض الوظيفي، والعلاج الإشعاعي، والمذيبات.
- ٢٠٪ من المرضى خاليين من الأعراض الإكلينيكية عند التشخيص.
- سرطان خلايا البلازما والسرطان النقيي المتعدد في العظم تظهر أعراضه كألم في العظام، وأعراض عصبية، وكسر مرضي، وضغط على الحبل الشوكي، وفقر الدم، وزيادة كالسيوم الدم، والفشل الكلوي.
- حوالي ٨٠٪ من سرطان خلايا البلازما خارج العظام يحدث في الجزء العلوي الهوائي من القناة الهضمية. العلامات شائعة الظهور تشمل نزيف الأنف، وإفرازات الأنف، وانسداد الأنف.

obeikandl.com

• ٥٠–٨٠٪ من مرضى سرطان خلايا البلازما العظمى يتطور لديهم إلى سرطان نقيي MM في متوسط عمر ٢–٣ سنوات تقريباً بعد العلاج. العوامل التي تتنبأ بالتحوّل محل جدال، لكنها قد تضم الورم (أكبر من أو يساوي ٥ سم)، وعمر أكبر من ٤٠ عاماً، ووجود المكون M، ووجوده في العمود الفقري، واستمرار بروتين M بعد العلاج الإشعاعي.

إجراءات التشخيص
WORKUP

• هستولوجي وباثولوجي.

• عد دم كامل CBC، تحاليل كيماوية، اختبارات وظائف الكبد، الألبيومين، الكالسيوم.

• الفصل الكهربي لبروتين الدم SPEP، والفصل الكهربي لبروتين البول UPEP. اختبار البول بعد ٢٤ ساعة بحثاً عن بروتينات بنس– جونز.

• الجلوبيولين الدقيق بيتا–٢، ولاكتات ديهيدروجيناز -LDH، وبروتين C التفاعلي الذي يشير إلى وجود ورم.

• بذل وخزعة نخاع العظم.

• متابعة الهيكل العظمي. مسح العظم لا يفيد كثيراً بسبب الأورام التحللية بالكامل التي تمتص النظائر المشعة ببطء.

• أشعة اكس على الصدر CXR. مع الأخذ في الاعتبار التصوير بالرنين المغناطيسي MRI، أو الأشعة المقطعية CT لمناطق تحميل الوزن المؤلمة.

• سرطان خلايا البلازما المفرد: يحتاج إلى خزعة نسيج تأكيدية للورم المفرد؛ خزعة نخاع عظم عادية (١٠٪ من خلايا البلازما)، متابعة سلبية للهيكل العظمي، ودعم وجود علامات أو أعراض لمرض بأحد أجهزة الجسم.

• السرطان النقيي عديم الأعراض (الميلوما عديمة الأعراض). بروتين M في الدم أكبر من أو يساوي ٣٠ جم/ لتر و/ أو خلايا بلازما النسخية في نخاع العظم أكبر من أو تساوي ١٠٪؛ وعدم وجود ضمور نهائي بأحد الأعضاء (بما في ذلك إصابات العظم) أو أعراضه.

تصنيف المراحل

نظام تصنيف مراحل السرطان النقيي لديوري سالمون

المرحلة	الصفات	(قياس كتلة الخلايا الرقبية (عدد الخلايا x 10^{12}/ م^{٢}))
I	كل ما يلي: ١- قيمة الهيموجلوبين أكبر من ١٠ جم/ ١٠٠ مل. ٢- قيمة كالسيوم الدم الطبيعية (أقل من أو تساوي ١٢ ملجم/ ١٠٠ مل). ٣- على رسم رونتجن، تكوين عظمى طبيعي أو سرطان خلايا البلازما المفرد على العظم فقط. ٤- معدلات إنتاج مكون M منخفض قيم IgG أقل من ٥ جم/ ١٠٠ مل قيم IgA أقل من ٣ جم/ ١٠٠ مل الفصل الإلكتروني لمكون M السلسلة الخفيفة بالبول أقل من ٤ جم/ ٢٤ ساعة.	أقل من ٠,٦ (منخفض)
II	ما لا يناسب المرحلة I أو المرحلة II	٠,٦-١,٢٠ (متوسط)
III	واحد أو أكثر ما يلي: ١- قيمة الهيموجلوبين أقل من ٨.٥ جم/ ١٠٠مل. ٢- قيمة كالسيوم الدم أكبر من ١٢ ملجم/ ١٠٠ مل. ٣- إصابات عظم تحللية متقدمة. ٤- معدلات إنتاج المكون M مرتفعة قيمة IgG أكبر من ٧ جم/ ١٠٠ مل	أكبر من ١,٢٠ (مرتفع)

obeikandi.com

	قيمة IgA أكبر من ٥ جم / ١٠٠ مل الفصل الإلكتروني لمكون M خفيف السلسلة في البول أكبر من ١٢ جم/ ٢٤ ساعة.	

تصنيف فرعي

أ) وظائف كلى طبيعية نسبياً (قيمة كرياتينين الدم أقل من ٠ , ٢ ملجم/ ١٠٠ مل).

ب) وظائف كلى غير طبيعية (قيمة كرياتينين الدم أكبر من أو تساوي ٠ , ٢ ملجم/ ١٠٠ مل).

نظام التصنيف العالمي الجديد لمراحل المرض

المرحلة	الصفات	تحليل الورم
I	– الجلوبيولين الدقيق بيتا ٢ في الدم أقل من ٥ , ٣ ملجم/ ل – البيومين الدم أكبر من أو يساوي ٥ , ٣ جم/ ديسي لتر	٦٢
II	ليست المرحلة I أو II	٤٤
III	– الجلوبيولين الدقيق بيتا ٢ في الدم أكبر من أو يساوي ٥ , ٥ جم/ ديسي لتر	٢٩

توصيات العلاج Treatment recommendations

المرحلة	العلاج الموصى به
I أو عدم وجود الرحم	الملاحظة
سرطان خلايا البلازما العظمي	العلاج الإشعاعي للمجال المصاب
سرطان خلايا البلازما خارج العظمي	العلاج الإشعاعي للمجال المصاب وحده، أو الجراحة وحدها، أو الجراحة مع العلاج الإشعاعي.
II أو III	العلاج الكيماوي (مثل ميلفالان + برونيزون + ثنائي الفوسفونات) مع الأخذ في الاعتبار عمليات زرع الخلايا الجزعية (من نفس المريض أو من متبرع) يؤخذ في الاعتبار العلاج الإشعاعي لتخفيف ألم العظم، ومنع الكسور المرضية، وتخفيف الضغط على الحبل الشوكي).

obeikandl.com

دراسات

Studies

• **ألكسيو Alexion (السرطان ١٩٩٩)**: راجع مقالات ما يزيد عن ٤٠٠ مطبوعة بمجموع كلي ٨٦٩ مريضًا بسرطان خلايا البلازما خارج العظم عولجوا بالعلاج الإشعاعي وحده، أو الجراحة وحدها، أو الجراحة مع العلاج الإشعاعي. في أورام قناة التنفس/ الهضم العلوية (UAD)، أدى العلاج المدمج إلى مقاومة أعلى للمرض؛ وفي الأورام غير الموجودة في هذا المكان، لم يكن هناك فارق في المقاومة بين جبهتي العلاج. وخطورة منخفضة لإصابة العقد الليمفاوية (٦ , ٧٪ في قناة التنفس/ الهضم العلوية، و٦ , ٢٪ في مناطق غير قناة التنفس/ الهضم العلوية).

• **دراسة فيرمان (Fermand) (الدم ١٩٩٩)**: تعرض ١٨٥ مريضًا بالسرطان النقيي المتعدد بشكل عشوائي إلى جرعة عالية من العلاج الكيماوي (HDT) وزرع ذاتي لخلايا جزعية للدم المحيط (PBSC) مقابل العلاج الكيماوي بالجرعة المعتادة (CCT) ثم PBSC + HDT فيما بعد في حالة عدم الاستجابة أو ارتداد المرض، ولم يحدث أي فارق في المقاومة الكلية للمرض حوالي ٦٤ شهر.

• **دراسة هو (Hu) (الأورام ٢٠٠٠)**: راجع دراسة سرطان خلايا البلازما، تشمل ٣٣٨ مريضًا ككل بسرطان خلايا البلازما. مرضى سرطان خلايا البلازما في العظم كان لديهم معدل تحكم موضعي ٨٨-١٠٠٪، ومعدل تطور المرض إلى سرطان نقيي متعدد ٥٠-٨٪ خلال ١٠ سنوات، وكانت المقاومة الكلية للمرض لمدة ١٠ سنوات هي ٤٥-٧٠٪ مرضى سرطان خلايا البلازما خارج العظم لديهم تحكم موضعي ٨٠-١٠٠٪، ومعدل تطور إلى سرطان نقيي متعدد ١٠-٤٠٪ خلال ١٠ سنوات، ومقاومة كلية للمرض لمدة ١٠ سنوات ٤٠-٩٠٪.

• **دراسة IFM 9502 (الدم ٢٠٠٢)**: ٢٨٢ مريضًا بسرطان نقيي متعدد دخلوا في نظام خاص قبل الزرع الذاتي للخلايا الجذعية ثم تعرضوا بشكل عشوائي إلى جرعة عالية من الميلفالان مقابل تشعيع الجسم بالكامل IBI (٨ جراي في ٤ أجزاء) جرعة منخفضة من الميلفالان. جبهة TBI كان لها سمية دم أعلى، ومعدل وفيات بسبب التسمم أعلى، ونقص المقاومة الكلية لمدة ٤٥ شهرًا (٥ , ٤٥٪ بدلاً من ٦٦٪).

• **مجموعة دراسة ميلوما أيرديا (NEIM 1999)**: تعرض ٣٧٧ في المرحلة III من الميلوما (السرطان النقيي) وإصابة تحللية واحدة على الأقل بشكل عشوائي إلى علاج مضاد للميلوما بالإضافة للعلاج الغفل (البلاسيبو) أو باميدرونات (حقن تقطير شهرياً ٩x دورات). جبهة الباميدرونات كان لها أحداث أقل على الهيكل العظمي (٢٤٪ بدلاً من ٤١٪) وألم عظام أقل.

• **دراسة سالمون Salmon (Ieo 1990)**: عولج ١٨٠ مريضًا ميلوما متعددة كيماوياً ثم تعرضوا بشكل عشوائي إلى علاج كيماوي صلد وحده مقابل الإشعاع النصف جسمي المزدوج (HBI) مع العلاج الكيماوي. أعطى HBI يومياً لمدة خمسة أيام بجرعة ١,٥ جراي/ الجزء مع فاصل ٦ أسابيع بين HBI العلوي والسفلي. جبهة العلاج الكيماوي الصلد حسنت المقاومة الخالية من الانتكاس (٢٦ مقابل ٢٠ شهرًا) والمقاومة الكلية (٣٦ مقابل ٢٨ شهرًا) مقارنة بجبهة HBI.

تقنيات الإشعاع
RADIATION TECHNIQUES

تصميم المجال والتمثيل Simulation and field design

• سرطان خلايا البلازما (SP): يضم العلاج الإشعاعي للمجال المصاب العظم هامش ٢-٣ سم. تستخدم الأشعة المقطعية والتصوير بالرنين المغناطيسي لتحديد أبعاد امتداد أو الورم، خصوصاً الامتداد وراء الفقاري. في سرطان خلايا البلازما خارج العظم، قد تضم بذل العقد الليمفاوية أولاً.

• الميلوما المتعددة (MM): الداعي الأساسي هو تخفيف الأعراض بالنسبة لإصابات العظم ذات الأعراض، وتضم العظم بالكامل إن أمكن وقد ينحصر في العظم الطويل والحوض لتقليل الاقتراب من نخاع العظم. في حالة علاج العمود الفقري، بما في ذلك الفقرات – فقرتين أعلى وفقرتين أسفل.

وصفات الجرعة Dose prescriptions

• سرطان خلايا البلازما (SP): ٤٥-٥٠ جراي خلال ٤-٥ أسابيع، ١.٨-٢ جراي/ الجزء.

• الميلوما المتعددة (MM)؛ يستجيب بشدة للعلاج الإشعاعي لذا يمكن إعطاء جرعات أقل مقارنة بالعلاج الإشعاعي التقليدي المخفف للأعراض للأجزاء العظمية في الأورام الصلبة.

• الميلوما المتعددة: الجرعة المخففة للأعراض هي ٢٠-٣٠ جراي في أجزاء ١,٥-٢ جراء. قد تزيد لتصل إلى ٣٠-٣٦ جراي لانضغاط الحبل الشوكي، وتكتل النسيج اللدن، وتخفيف الأعراض غير التام.

حدود الجرعة Dose limitations

• تتنوع حسب الأعضاء الداخلة في المجال المعالج.

• الحبل الشوكي أقل من ٤٥ جراي بمعدل ١,٨ جراي/ الجزء.

obeikandi.com

المضاعفات

Complications

- تسميم النسيج الطبيعي في مجال العلاج الإشعاعي.
- هبوط النسيج العظمي.
- الميلوما المتعددة: زيادة كالسيوم الدم، وفقر الدم، والفشل الكلوي، والعدوى، وإصابات الهيكل العظمي.

المتابعة

Follow up

- الميلوما الجهازية: جلوبيولين مناعي كمي بروتين M كل ٣ شهور. يتبعها عد دم كامل، واختبار كربايتيينن ويوريا الدم والكالسيوم متابعة العظم سنوياً أو الأعراض. خزعة نخاع العظم كما أشرنا.
- سرطان خلايا البلازما في العظم: كما سبق + قياس الجار بروتين كل ٣-٦ شهور.
- سرطان خلايا البلازما خارج العظم: الجار بروتين كل ٣ شهور لمدة عام، ثم سنوياً. أشعة مقطعية وتصوير بالرنين المغناطيسي كل ٦ شهور لمدة عام، ثم حسب الاحتياج الإكلينيكي.

المراجع

Alexiou C, Kau RJ, Dietzfelbinger H, et al. Extramedullary plasmacytoma: tumor occurrence and therapeutic concepts. Cancer 1999;85: 2305–2314.

Fermand J-P, Ravaud P, Chevret S, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. Blood 1998;92:3131–3136.

Hu K, Yahalom J. Radiotherapy in the management of plasma cell tumors. Oncology 2000;14:101–108.

Intergroupe Francophone du Myelome. Comparison of 200 mg/m(2) melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m(2) melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial. Blood 2002;99:731–735.

Kyle, RA, Greipp, PR. Smoldering multiple myeloma. N Engl J Med 1980;302:1347.

Myeloma Aredia Study Group. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. N Engl J Med 1996;334:488–493.

obeikandl.com

National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Multiple Myeloma. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloma.pdf. Accessed on January 21, 2005.

Salmon SE, Tesh D, Crowley J, et al. Chemotherapy is superior to sequential hemibody irradiation for remission consolidation in multiple myeloma: a Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol 1990;8:1575–1584.

Schechter NR, Lewis VO. The bone. In: Cox JD, Ang KK, editors. Radiation Oncology: Rationale, Technique, Results. 8th ed. St. Louis: Mosby; 2003. pp. 857–883.

Wasserman TH. Myeloma and plasmacytomas. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, et al., editors. Principles and Practice of Radiation Oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. pp. 2157–2167.

obeikandl.com