Mergæxli

Sigurður Yngvi Kristinsson

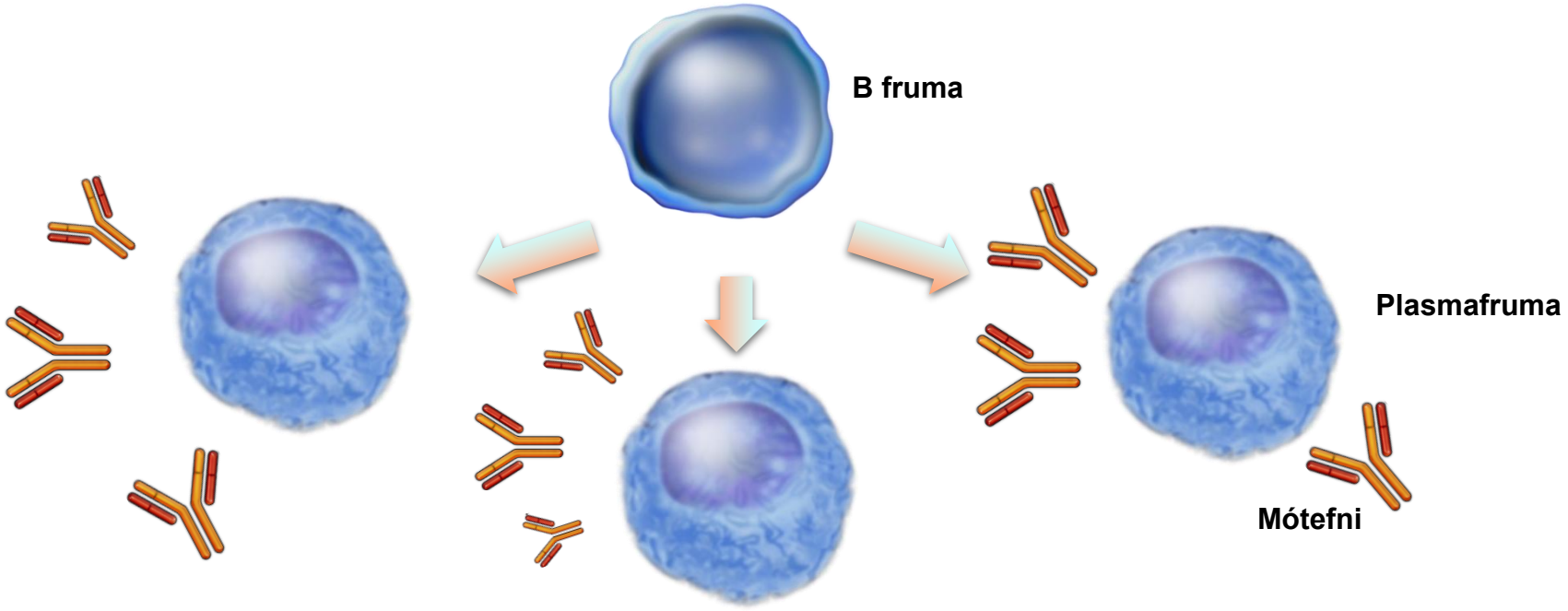
Prófessor í blóðsjúkdómum

Háskóli Íslands og Landspítali Háskólasjúkrahús

Yfirlit

- Forstig mergæxlis
- Mergæxli
- Einkenni
- Meðferð
- Nýjungar í meðferð
- Blóðskimun til bjargar

- B-frumur (eitilfrumur) breytast í plasmafrumur t.d. ef sýking er til staðar
- Plasmafrumur framleiða mótefni sem beint er gegn sýkingunni
- Í mergæxli umbreytast fríska plasmafrumur í illkynja plasmafrumur



Hvað er mergæxli (multiple myeloma)?

- Illkynja æxli í beinmerg vegna fjölgunar á einstofna plasmafrumum sem yfirleitt framleiða einstofna mótefni

- Einkenni vegna
  - Mergbilunar
  - Áhrifa plasmafrumunnar á bein
  - Parapróteinsins (M-próteins)
  - Ónæmisbælingar
  - Plasmafrumuæxla sem valda staðbundnum einkennum

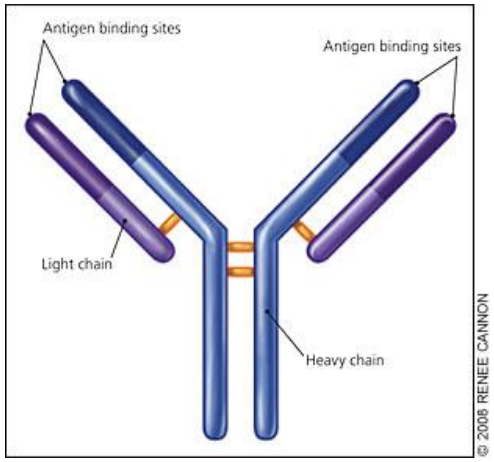
Mergæxli

- 10% af öllum illkynja blóðsjúkdómum sem greinast

- Tíðni eykst með aldri, meðalaldur 72 ára við greiningu

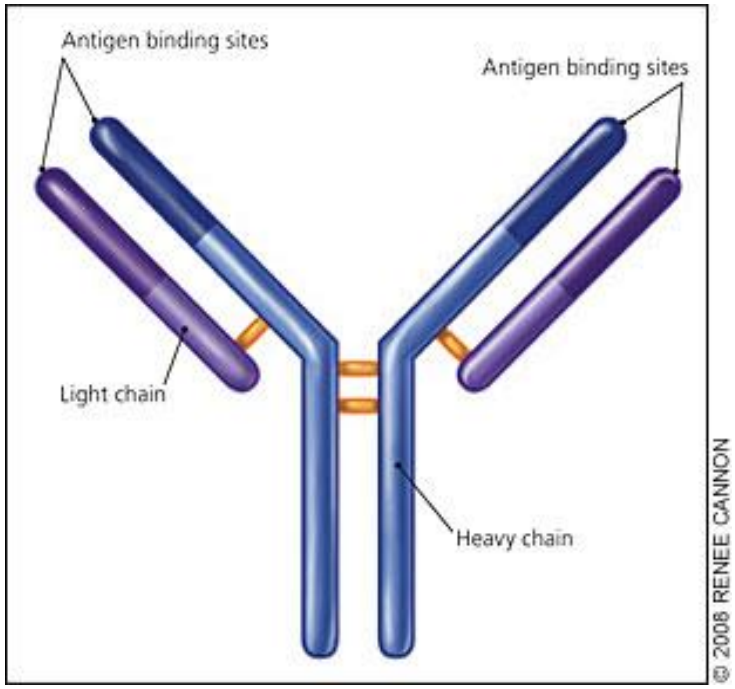
PARAPRÓTEIN = M PRÓTEIN
= EINSTOFNA MÓTEFNI

- Einstofna (monoclonal) prótein sem finnst í blóði eða þvagi
  - Svipað og mótefni nema öll alveg eins

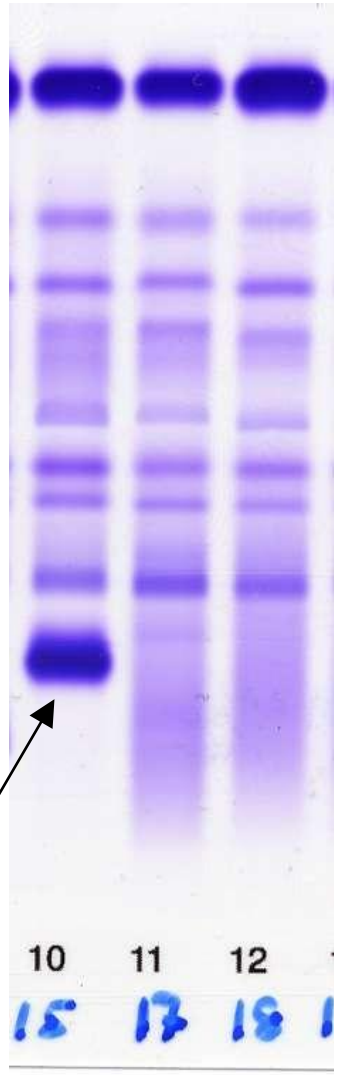


PARAPRÓTEIN = M PRÓTEIN= EINSTOFNA MÓTEFNI

- **Einstofna (monoclonal) prótein sem finnst í sermi eða þvagi getur verið:**
  - Heil immunoglobulín mólikúl
    - IgG, IgA, IgM, IgD, IgE
  - Einungis léttar keðjur
    - þá annað hvort kappa eða lambda
  - Hlutar af þungu keðjunum
- Finnast með rafdrætti próteina, skera sig frá fjölstofna (polyclonal) mótefnum.



Prótein-rafdráttur





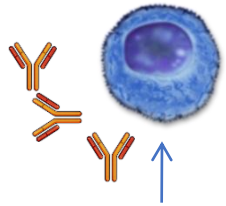
Mæling á fríum léttum keðjum í sermi

- Hlutfall frírra kappa/lambda keðja

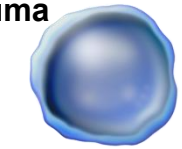
- Ef hlutfall er fyrir utan viðmiðunarmörk gefur það til kynna plasmafrumusjúkdóm

- Einstaklingar með nýrnabilun hafa önnur viðmiðunargildi

Heilbrigð plasmafruma



B-fruma



Umbreyting

Forstig mergæxlis (MGUS)

Mallandi mergæxli

Mergæxli

Skilgreiningar

MGUS	Mallandi mergæxli	Mergæxli
M protein in serum <30 g/L	M protein in serum >30 g/L	M protein í serum or urine
Plasma cells in marrow <10%	Or Plasma cells in marrow >10% and <60%	Plasma cells in marrow > 10 % and/or plasmacytoma
No lymphoproliferative disease		Any CRAB
No hyper**c**alcemia No **r**enal disease No **a**nemia No **b**one lesions (CRAB criteria)	No CRAB criteria	FLC ratio >100 >1 bone lesion on MRI >60% plasma cells in bone marrow

Góðkynja einstofna mótefnahækkun (forstig mergæxlis)
Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)

- Forstig mergæxlis
- Engin merki um illkynja eitilfrumu/plasmafrumu sjúkdóm
- Aukið algengi með hækkandi aldri (5% hjá 40 ára og eldri)
- 1-1,5% áhætta á ári að þróist yfir í mergæxli eða tengda sjúkdóma

Forstig mergæxlis (MGUS)

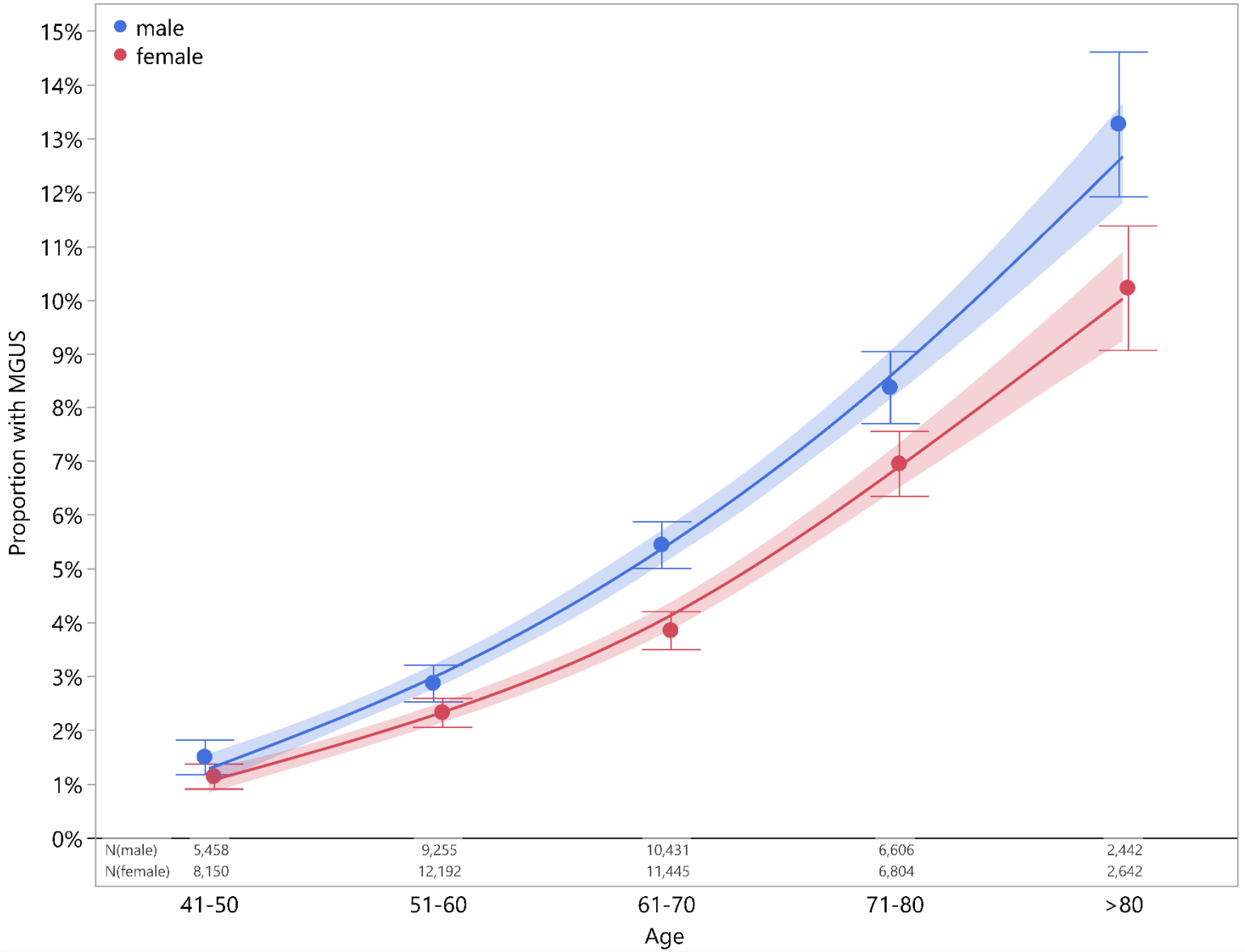
- Skilgreining
  - Einstofna mótefni í sermi <30g/l
  - < 10 % plasmafrumur í merg
  - Ekki hátt kalk (C)
  - Ekki nýrnabilun (R)
  - Ekki blóðleysi (A)
  - Engar úrátur í beinum (B)
  - Engin plasmacytoma

- Fylgt eftir án meðferðar

FARALDSFRÆÐI

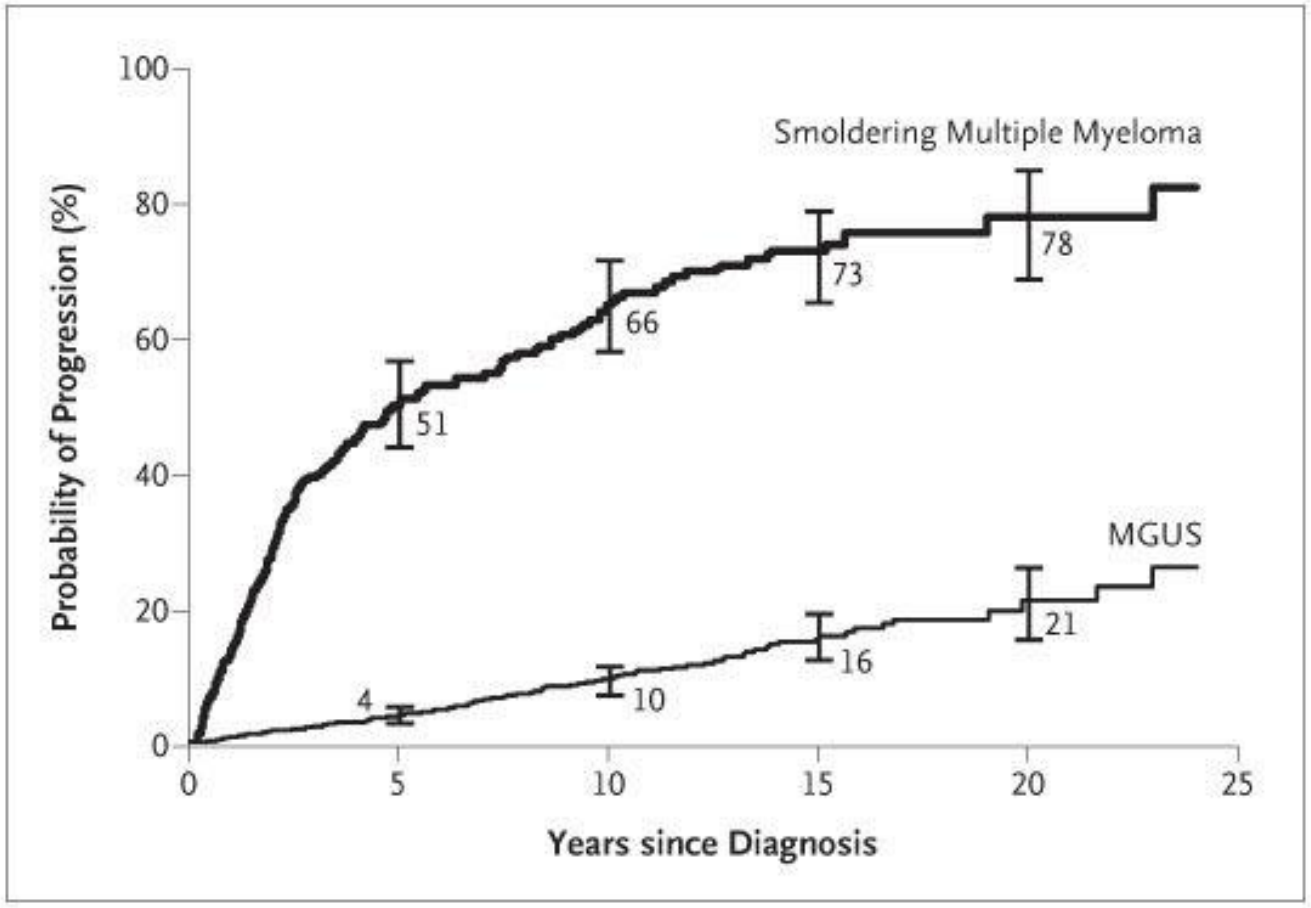
- Tíðni:
  - 5 % fólks yfir 40 ára
- Tíðni eykst með aldri

Algengi MGUS á Íslandi



iStopMM
Iceland Screens, Treats or Prevents Multiple Myeloma

Þróun MGUS og mallandi mergæxlis yfir í mergæxli



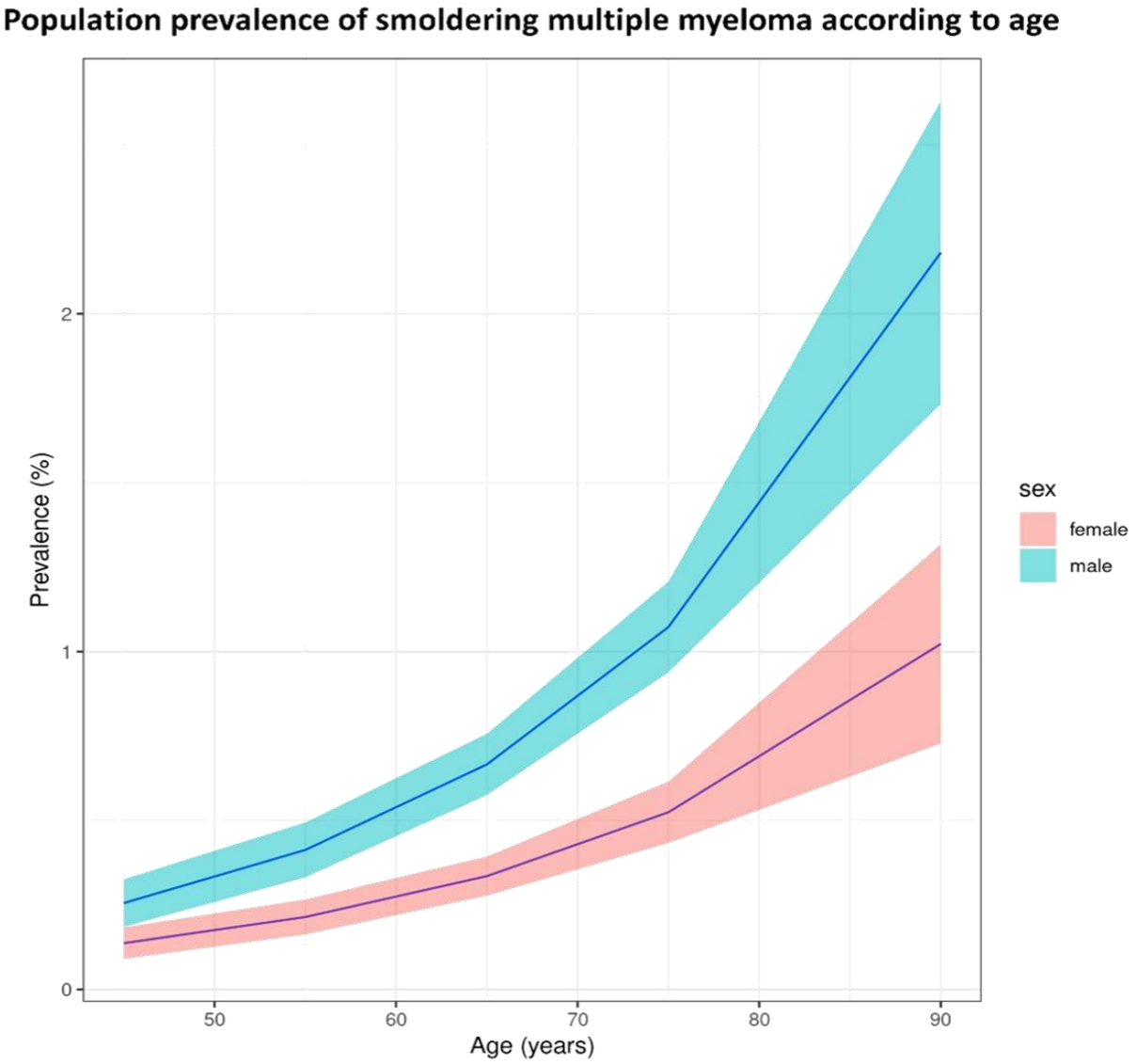
Kyle RA, et al. *N Engl J Med*. 2007.

MALLANDI MERGÆXLI SMOLDERING MM

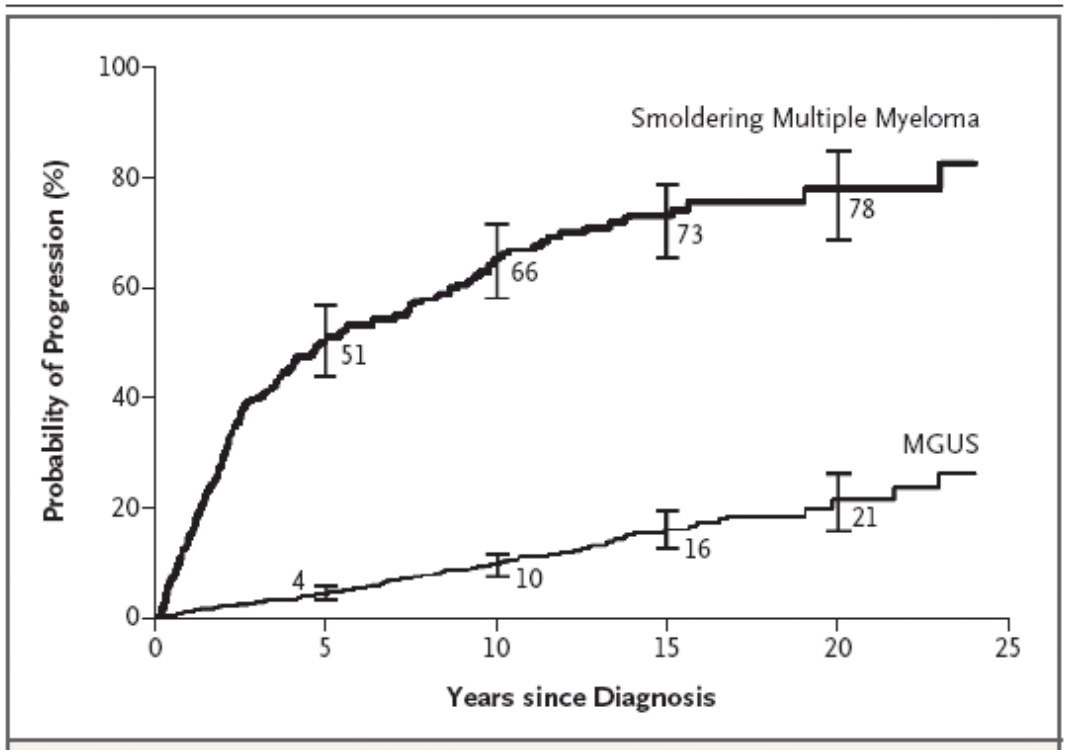
- >10% plasmafrumur í beinmerg
- Eðlilegur blóðhagur
- Ekki úrátur í beinum
- Ekki nýrnabilun eða hátt kalk í sermi

- Stundum mælt með lyfjameðferð hjá high risk SMM

Algeni SMM er 0,5% hjá 40 ára og eldri



Probability of progression



Kyle et al. NEJM 2007

Treatment for High-Risk Smoldering Myeloma

smoldering multiple myeloma, early treatment with lenalidomide plus dexamethasone, as com-

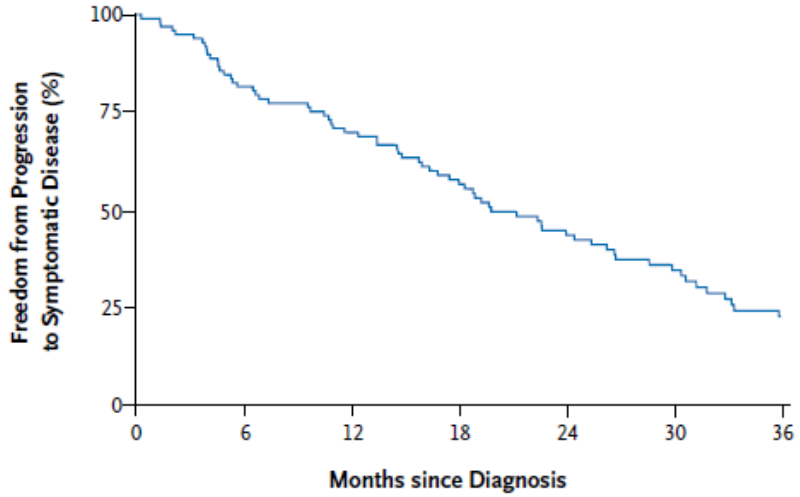


Figure 1. Freedom from Progression to Symptomatic Disease among Patients with High-Risk Smoldering Multiple Myeloma in Sweden, 2008–2011.

A Kaplan–Meier estimate of the time to progression to symptomatic disease is shown.

crease in overall survival. Currently, the standard of care for patients with smoldering multiple myeloma has been observation until symptomatic disease occurs.[2] Patients in the trial by Mateos et al. met at least one of two sets of inclusion criteria based on a definition of "high-risk" disease. The first set included plasma-cell bone marrow infiltration of 10% or more and a serum M-protein level of 3 g per deciliter or more.[3] The second set included 95% phenotypically aberrant plasma cells in the bone marrow plasma-cell compartment detected with the use of flow cytometry as well as reductions in one or two uninvolved immunoglobulins.[4] Since 40% of the patients in the trial were included on the basis of flow-cytometry criteria, which are not widely available, and the results were not stratified according to the definition of high-risk status, there are some concerns regarding the generalizability of this study.

We analyzed the incidence and outcome of smoldering multiple myeloma using the Swedish

Kristinsson SY, et al. NEJM 2013

MERGÆXLI

- 10% af illkynja blóðsjúkdómum.
- 1% af öllum krabbameinstilfellum.
- Tíðni eykst með aldri, meðalaldur 72 ár við greiningu.

Mergæxli

- Fjölgun á einstofna plasmafrumum í merg sem yfirleitt framleiða einstofna mótefni

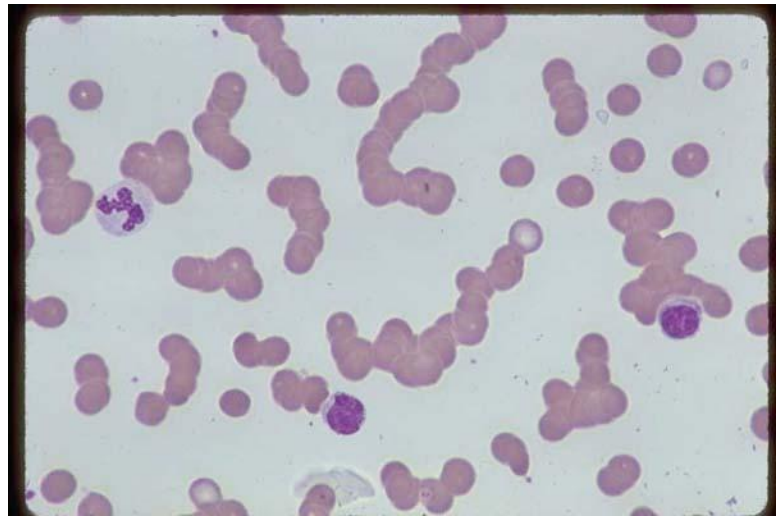
- Einkenni vegna
  - Mergbilunar
  - Áhrifa plasmafrumunnar á ostoclasta
  - Parapróteinsins
  - Ónæmisbælingar
  - Plasmafrumuæxla sem valda staðbundnum einkennum

Klassísk einkenni mergæxlis

- Blóðleysi
- Verkir
- Nýrnabilun
- Hátt magn kalsíum i blóði
- Sýkingar

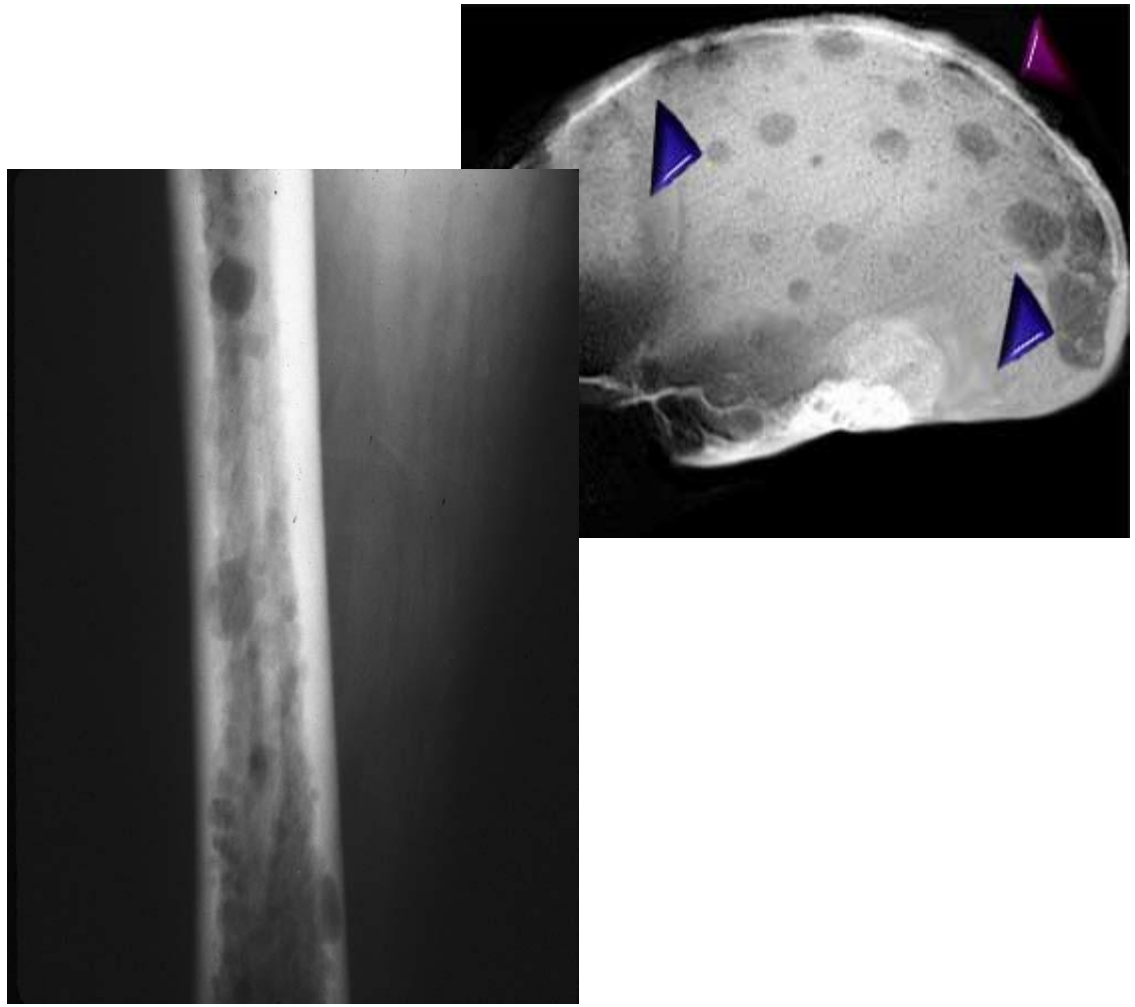
Mergbæling
Vegna íferðar plasmafruma í beinmerg

- Blóðleysi
  - Slappleiki
  - Kuldatilfinning
  - Mæði við áreynslu
  - Fölvi
  - Yfirliðatilfinning
- Blóðflögufæð
  - Marblettir
  - Blæðingartilhneiging
- Hvítkornafæð
  - Sýkingar



Verkir

- Vegna beineyðingar af völdum plasmafruma
- Brotahætta
- Mikilvægt að meðhöndla
  - Verkjalyf t.d panodil og morfínskyld lyf
  - Geislameðferð
  - Beinþéttnilyf



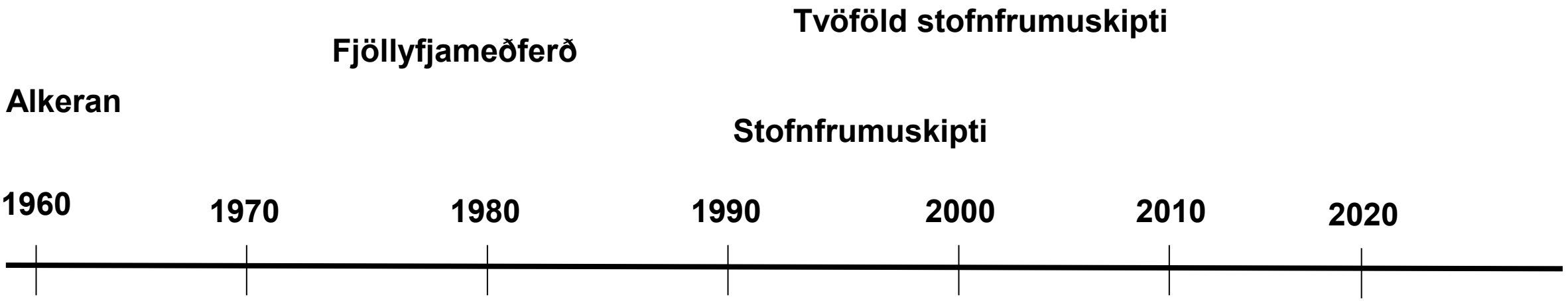
Hækkun kalsíums í blóði

- Vegna áhrifa mergæxlis og beinbreytinga
- Getur valdið:
  - Slappleika
  - Þorstatilfinningu
  - Auknum þvaglátum
  - Hægðatregðu

Meðferð mergæxlis; bráðameðferð

- Verkjameðferð
- Meðhöndla sýkingar
- Bráðameðferð vegna þrýstings á mænu
- Meðhöndla nýrnabilun
  - Vökvameðferð
- Meðhöndla hátt kalsíum
  - Vökvameðferð
  - Sterar
  - Beinþéttnilyf

Meðferð mergæxla



MERGÆXLI - MEÐFERÐ

- Sjúklingar 70 ára og yngri
  - Stefnt að háskammtameðferð með stofnfrumuskiptum

- Sjúklingar 70 ára og eldri
  - Yfirleitt ekki mælt með háskammtameðferð með stofnfrumuskiptum

Háskammta meðferð

Um helmingir af nýgreindum mergæxlis-sjúklingum fara í háskammtameðferð með stofnfrumuskiptum:

- Gott líkamsástand
- Ekki fleiri undirliggjandi sjúkdómar
- Aldur (ca 70 ára og yngri)

MEÐFERÐ

- Velcade, lenalidomide+ sterar (VRd) +/- daratumumab er í dag fyrsta meðferð hjá sjúklingum með mergæxli

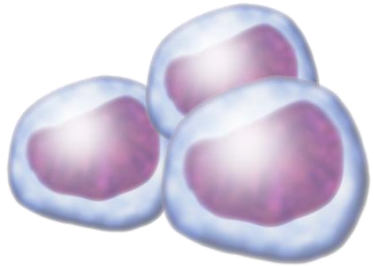
- Flestir sjúklingar < 70 ára fara í háskammta krabbameinslyfjameðferð með eigin stofnfrumuígræðslu (12-15 sjúkl/ári)

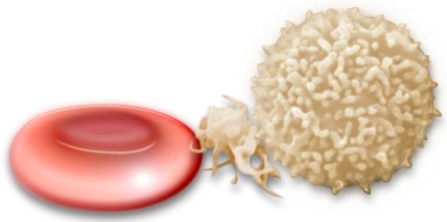
- Beinþéttnimeðferð

Háskammtameðferð

- Byrja á lyfjameðferð til að minnka magn sjúkdóms í beinmerg
- Ná út stofnfrumum
- Háskammta krabbameinslyf gefið sem drepur bæði fríska og sjúkar frumur
- Stofnfrumur gefnar aftur til sjúklings
- Stofnfrumurnar flytjast aftur í beinmerg og byrja að framleiða blóðfrumur







Helstu lyf

- Melfalan (Alkeran)
- Cyklofosfamíð (Sendoxan)
- Velcade
- Revlimid
- Talidomid
- Bendamustín
- Pomalidomide (Imnovid)
- Carfilzomib (Kyprolis)
- Daratumumab
- Ixazomib
- Teclistamab

Velcade (bortezomib)

- Gefið undir húð
- Venjulega einu sinni í viku
- Oft með öðum lyfjum
- Aukaverkanir:
  - Taugaskaði
    - Mikilvægt að láta lækni/hjúkrunarfræðing vita
  - Lækkun á blóðflögum
  - Ristill – taka veirulyf með t.d. Valtrex
  - Ógleði og niðurgangur
  - Þreyta og slappleiki

Lenalidomide (revlimid) og pomalidomide (imnovid)

- Óskylt Velcade
- Töflumeðferð - gefið einu sinni á dag í 3 vikur og svo vika frí
- Oftast gefið með sterum
- Aukaverkanir:
  - Blóðtappar
    - Gefa fyrirbyggjandi blóðþynningu
  - Mergbæling
    - Lækkun á blóði, hvítum blóðkornum og blóðflögum
  - Útbrot
  - Meltingafæratruflanir

Kyprolis (carfilzomib)

- Skylt Velcade-næsta kynslóð
- Gefið í æð 1-2 daga í röð vikulega til að byrja með
- Aukaverkanir:
  - Mergbæling
    - Lækkun á blóði, hvítum blóðkornum og blóðflögum
  - Hjartavandamál
  - Mæði
  - Niðurgangur
  - Þreyta og slappleiki

Daratumumab

- Ný tegund lyfja í mergæxli
- Einstofna mótefni gegn CD38 á yfirborði plasmafruma
- Nú gefið undir húð einu sinni í viku fyrstu 2 mánuði, svo aðra hverja viku
- Gefið eitt og sér eða með Revlimid eða Velcade í æð 1-2 daga í röð vikulega til að byrja með
- Aukaverkanir:
  - Hætta á ofnæmisviðbrögðum tengt innrennsli
  - Hiti, hósti, útlægur skyntaugakvilli og sýkingar í efri öndunarvegi.
  - Mergbæling
    - Lækkun á blóði, hvítum blóðkornum og blóðflögu
  - Niðurgangur og ógleði
  - Þreyta og slappleiki
  - Vöðvakrampar

Sterar (dexamethason, prednisolon, Deltison)

- Mikið notað með öðrum lyfjum
- Drepur mergæxlisfrumur
- Aukaverkanir:
  - Geðrænar
    - Aukin virkni
    - Stundum manía
    - Þunglyndi
  - Hækkar blóðsykur
  - Þynning á húð
  - Beinþynning

Alkeran

- Krabbameinslyf – notað síðan 1960
- Töflumeðferð
- Oftast gefið með sterum í 3-4 daga á 5 vikna fresti
- Aukaverkanir:
  - Mergbæling
    - Lækkun á blóði, hvítum blóðkornum og blóðflögum
  - Ógleði og uppköst

Bendamustín

- Framleitt í Austur-Þýskalandi á 7. áratugnum
- Að hluta skylt alkeran
- Gefið í æð 1-2 daga í röð á 4-6 vikna fresti
- Aukaverkanir:
  - Mergbæling
    - Lækkun á blóði, hvítum blóðkornum og blóðflögum
  - Útbrot
  - Sýkingar
  - Þreyta og slappleiki

Cyklofosfamíð (Sendoxan)

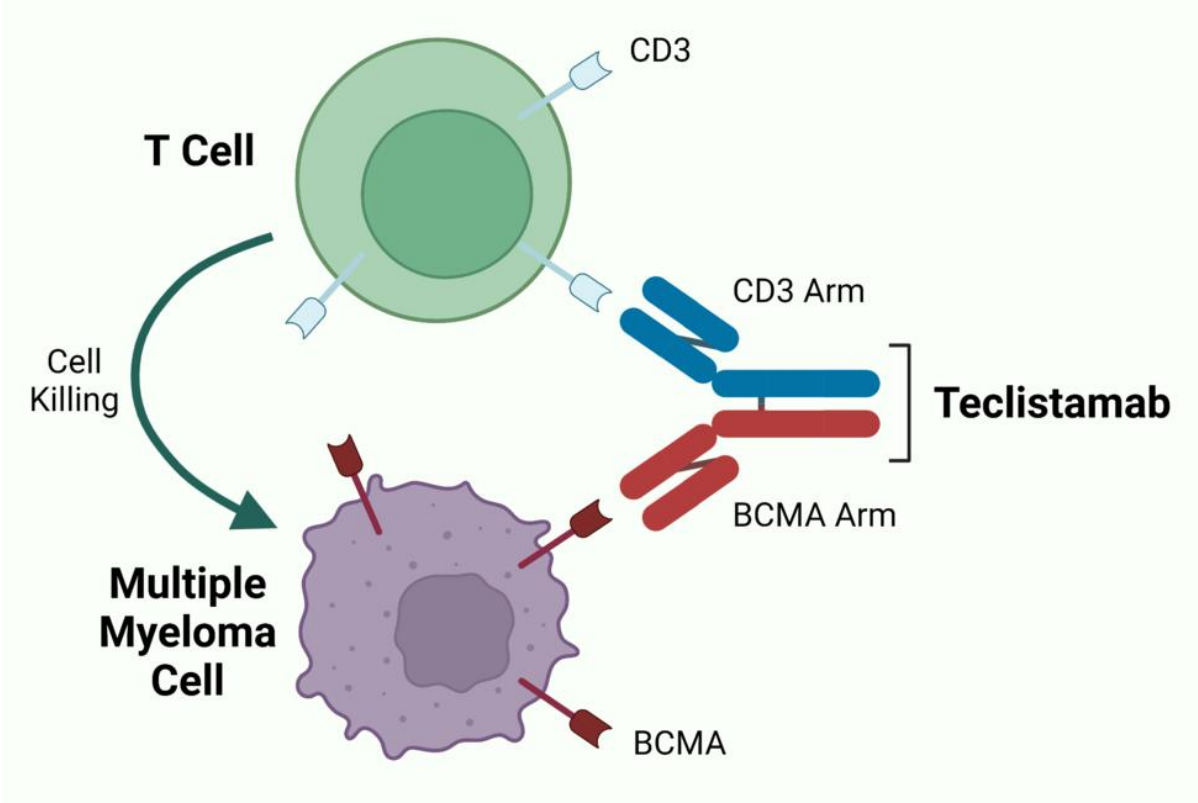
- Svipað lyf og melfalan
- Aukaverkanir:
  - Mergbæling
    - Lækkun á blóði, hvítum blóðkornum og blóðflögum
  - Ógleði og uppköst
  - Augnvandamál
  - Blóð í þvagi
  - Hárlos

Teclistamab/Elranatamab

- Ný tegund mótefnameðferðar sem virkjar ónæmiskerfið til að ráðast á mergæxlisfrumur

- Gefið sem sprauta undir húð, fyrst vikulega, síðar sjaldnar

- **Helstu aukaverkanir:**
- Hita- og flensulík einkenni (cytokine release syndrome)
- Þreyta og slappleiki
- Sýkingar (ónæmiskerfið getur veikst)
- Lækkuð hvít blóðkorn og rauð blóðkorn
- Útbrot eða húðerting á stungustað

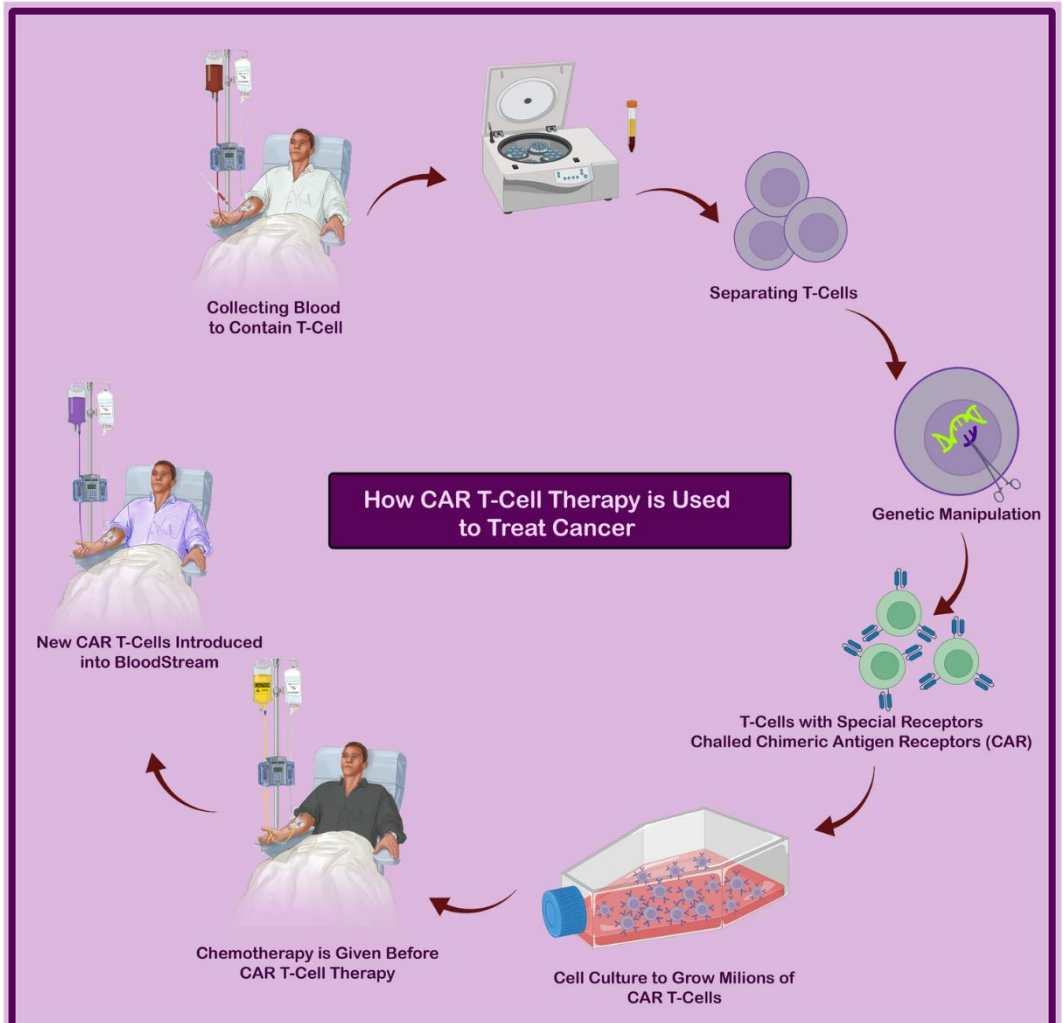


CAR-T meðferð

- Ónæmismeðferð þar sem eigin T-frumur sjúklings er breytt til að þekkja og drepa mergæxlisfrumur

- Fer fram í nokkrum skrefum:
  - T-frumur teknar úr blóði
  - Breyttar á rannsóknarstofu (genabreyting)
  - Gefnar aftur í æð eftir stutta lyfjameðferð
- **Fyrstu vikurnar:**
- Sjúkrahúsdvöl meðan líkaminn aðlagast meðferðinni

- **Helstu aukaverkanir:**
- Hiti og flensulík einkenni (cytokine release syndrome)
- Rugl, sljóleiki eða talörðugleikar (taugaviðbrögð)
- Sýkingar (veikt ónæmiskerfi)
- Lækkun á blóðgildum (rauðum og hvítum blóðkornum, blóðflögum)
- Þreyta og slappleiki



Stoðlyf

- Magalyf
- Veirulyf
- Blóðþynnandi lyf
- Sýkjalyf
- Immunoglobulin
- Beinþéttnilyf
- Blóðaukandi lyf
- G-csf

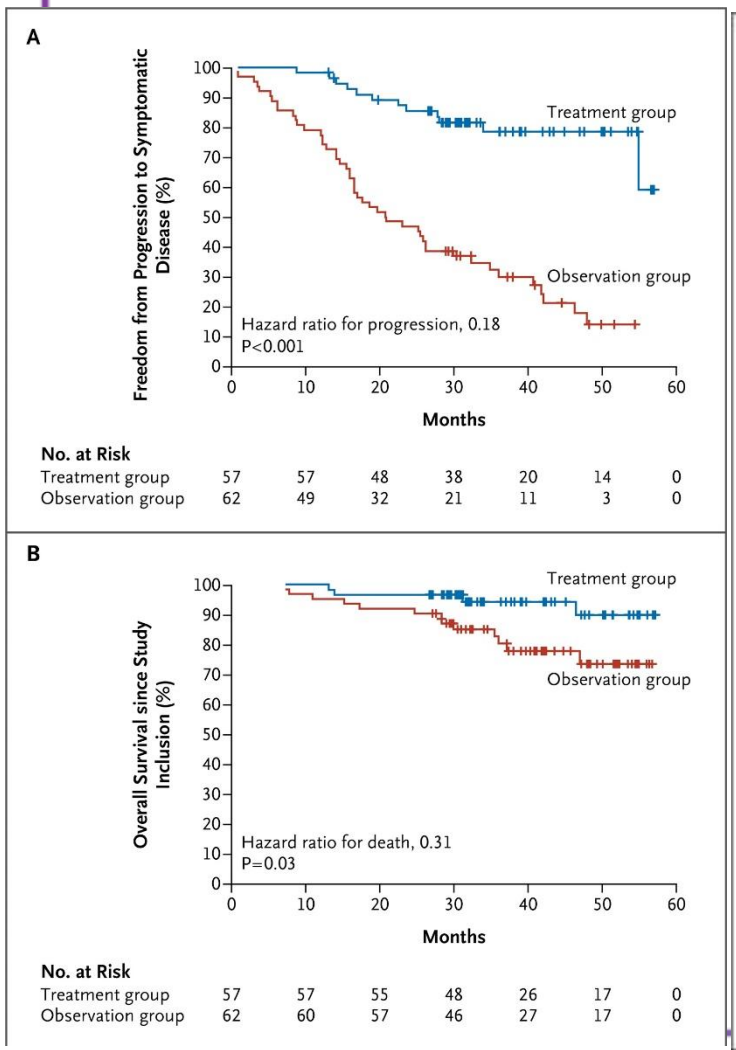
Nýjar meðferðir

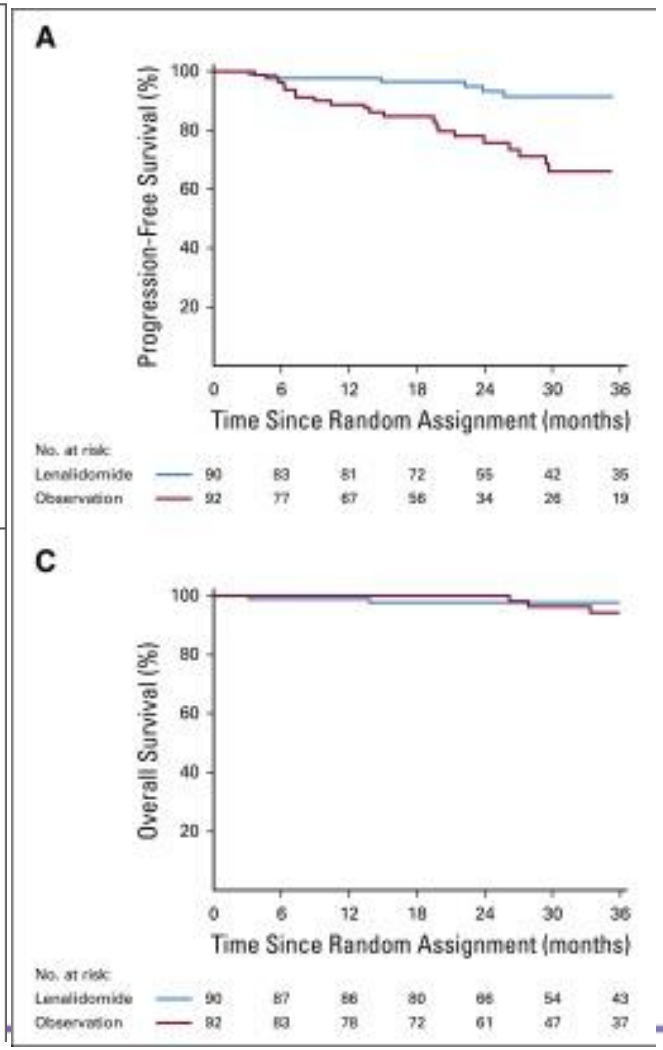
- Immunomodulatory drugs
- Proteasome inhibitors
- MM-targeted antibodies
- Antibody drug conjugates
- Bispecific antibodies and Bispecific therapeutic engagers
- Checkpoint inhibitors
- Epigenetic drugs
- CAR-T cells
- CELMoD
- Mutation-targeted therapy
- miRNA and siRNA inhibition
- Vaccines

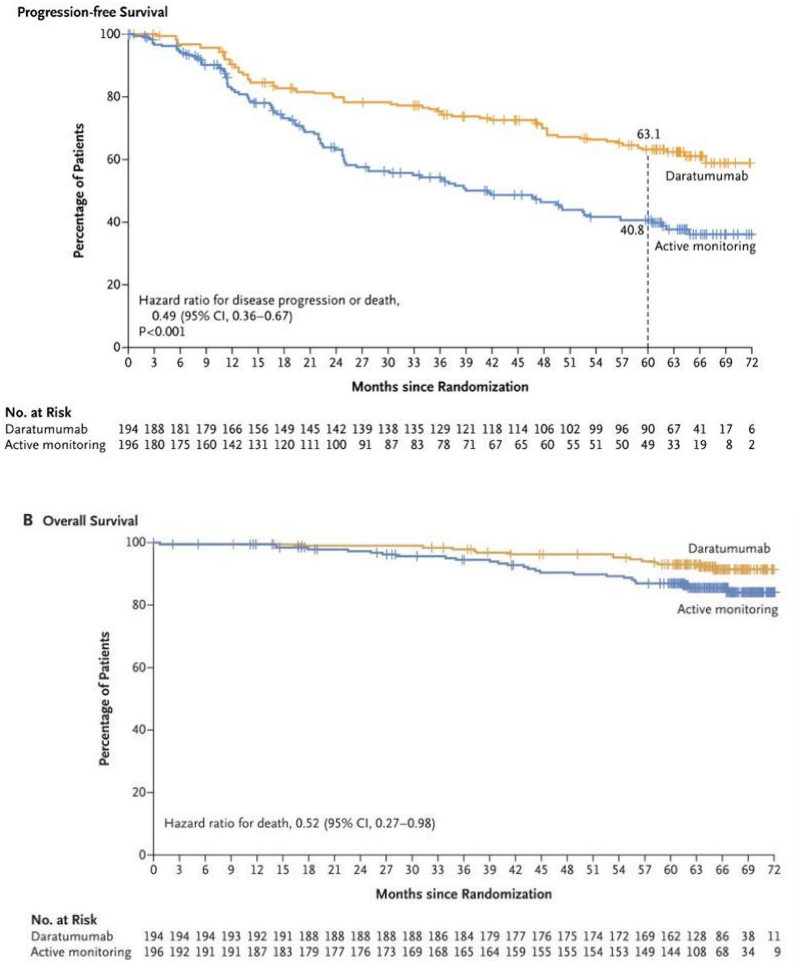
Blóðskimun til bjargar

iStopMM
Iceland Screens, Treats or Prevents Multiple Myeloma

Snemmkomin meðferð skilar árangri







iStopMM
Iceland Screens, Treats or Prevents Multiple Myeloma

Mateos, MV et al. (2013) NEJM; 369: 438-447 *Lonial S et al. (2020) J Clin Oncol; 38(11): 1126-1137.* *Dimopoulos MA et al NEJM 2024*

Minna en 5% af öllum sjúklingum með mergæxli greinast á meðan þau eru á forstigi

iStopMM
Iceland Screens, Treats or Prevents Multiple Myeloma

Sigurdardottir EE et al. JAMA Oncol 2015; Goyal G et al Leukemia 2019; Go RS et al Leukemia 2015

Hvernig greinum við einkennalausan sjúkdóm?

Af tilviljun?

Með skimun?

iStopMM
Iceland Screens, Treats or Prevents Multiple Myeloma

Ætti að hefja skipulega skimun fyrir forstigi mergæxlis?

iStopMM
Iceland Screens, Treats or Prevents Multiple Myeloma

Kostir skimunar

- Greinir mergæxli á frumstigi
- Hægt að gefa betri meðferð áður en fylgikvillar komnir í ljós
- Fyrirbyggja frekar en að meðhöndla
- Lengir líf?

iStopMM
Iceland Screens, Treats or Prevents Multiple Myeloma

Gallar skimunar

- Dýrt
- Andleg vanlíðan?
- Lág áhætta á breytingu forstigs yfir í mergæxli
- Óþarfa rannsóknir
  - Beinmergssýni
  - Röntgen og fleira

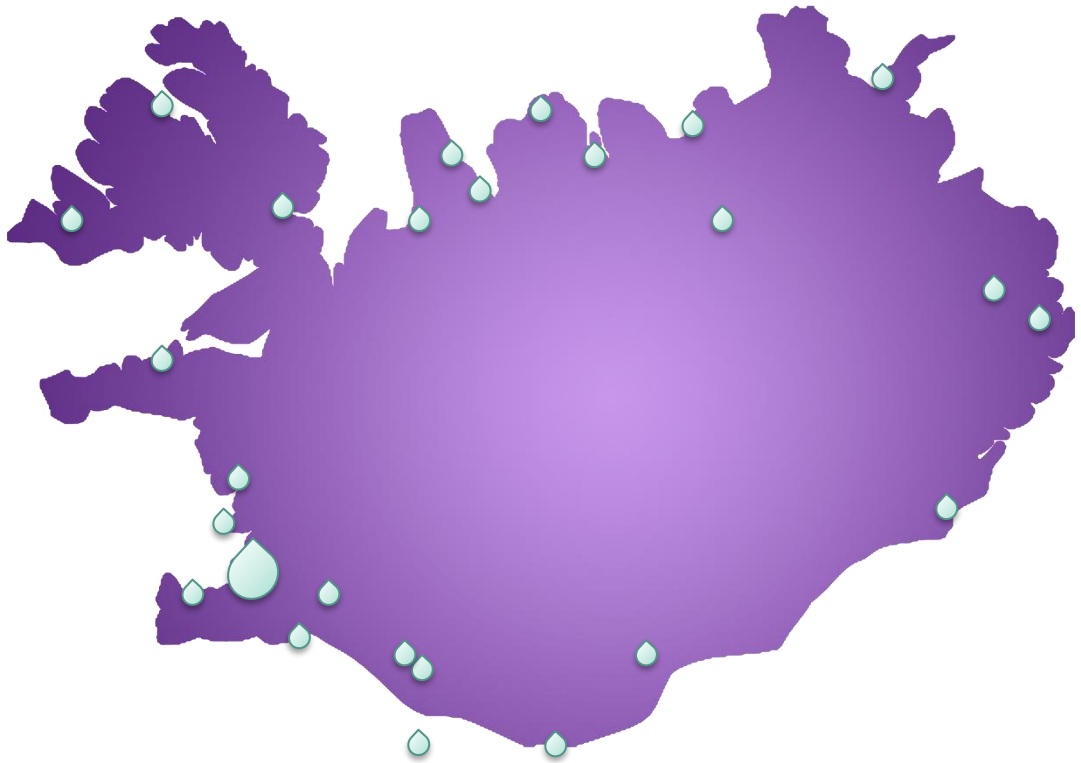
iStopMM
Iceland Screens, Treats or Prevents Multiple Myeloma

Markmið rannsóknarinnar

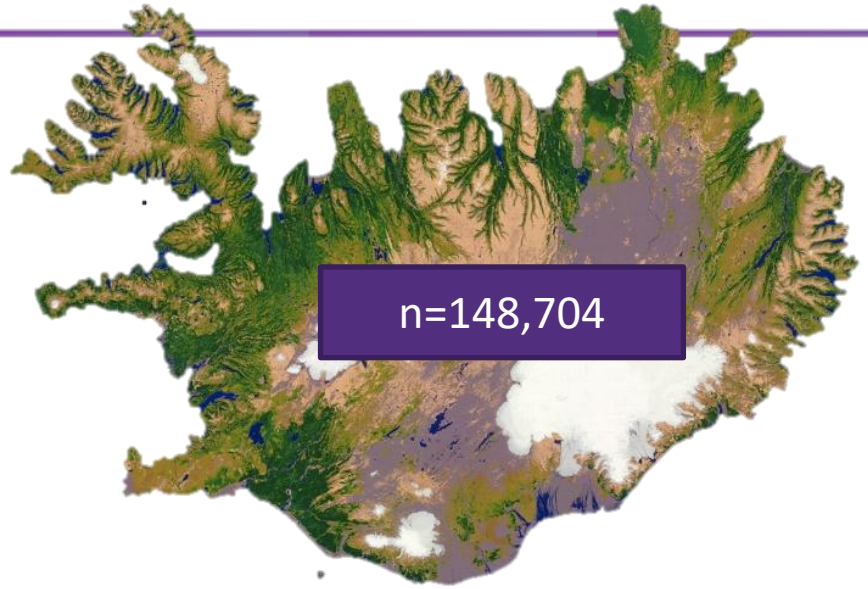
- Rannsaka mögulegan ávinninga af skimun fyrir forstigi mergæxlis
- Rannsaka bestu mögulegu greiningarferli og eftirfylgni einstaklinga með forstigið
- Rannsaka lífsgæði einstaklinga í skimunarrannsóknum almennt
- Áhrif af því að meðhöndla sjúkdóminn áður en einkenni koma fram

iStopMM
Iceland Screens, Treats or Prevents Multiple Myeloma

Allar 35 rannsóknarstofur landsins tóku þátt

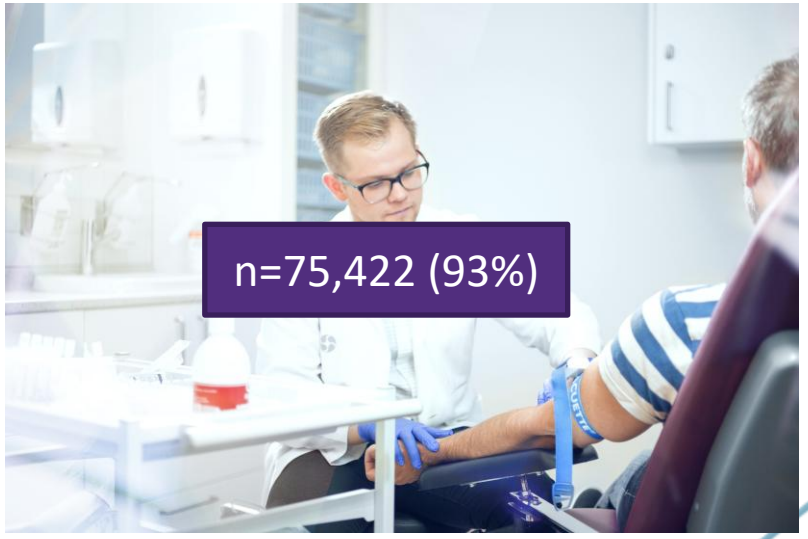


iStopMM
Iceland Screens, Treats or Prevents Multiple Myeloma





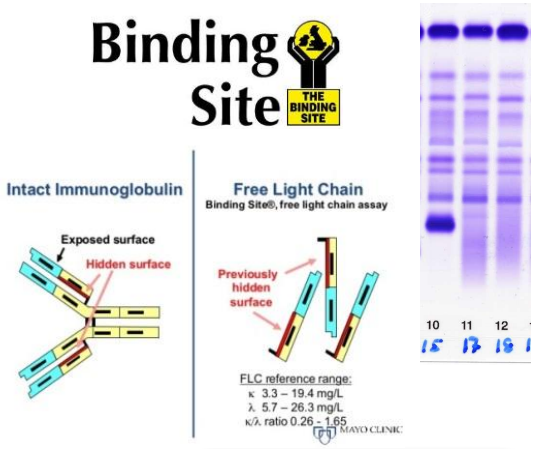




iStopMM
Iceland Screens, Treats or Prevents Multiple Myeloma

The iStopMM study





80,759 participants

3,725 with MGUS

Previously known MGUS excluded N=237

Active myeloma* N=28

*FLC ratio >100 or M-protein >30 g/L

R

No further work-up N=1,164

IMWG Recommendations N=1,159

Intensive arm N=1,164

iStopMM
Iceland Screens, Treats or Prevents Multiple Myeloma

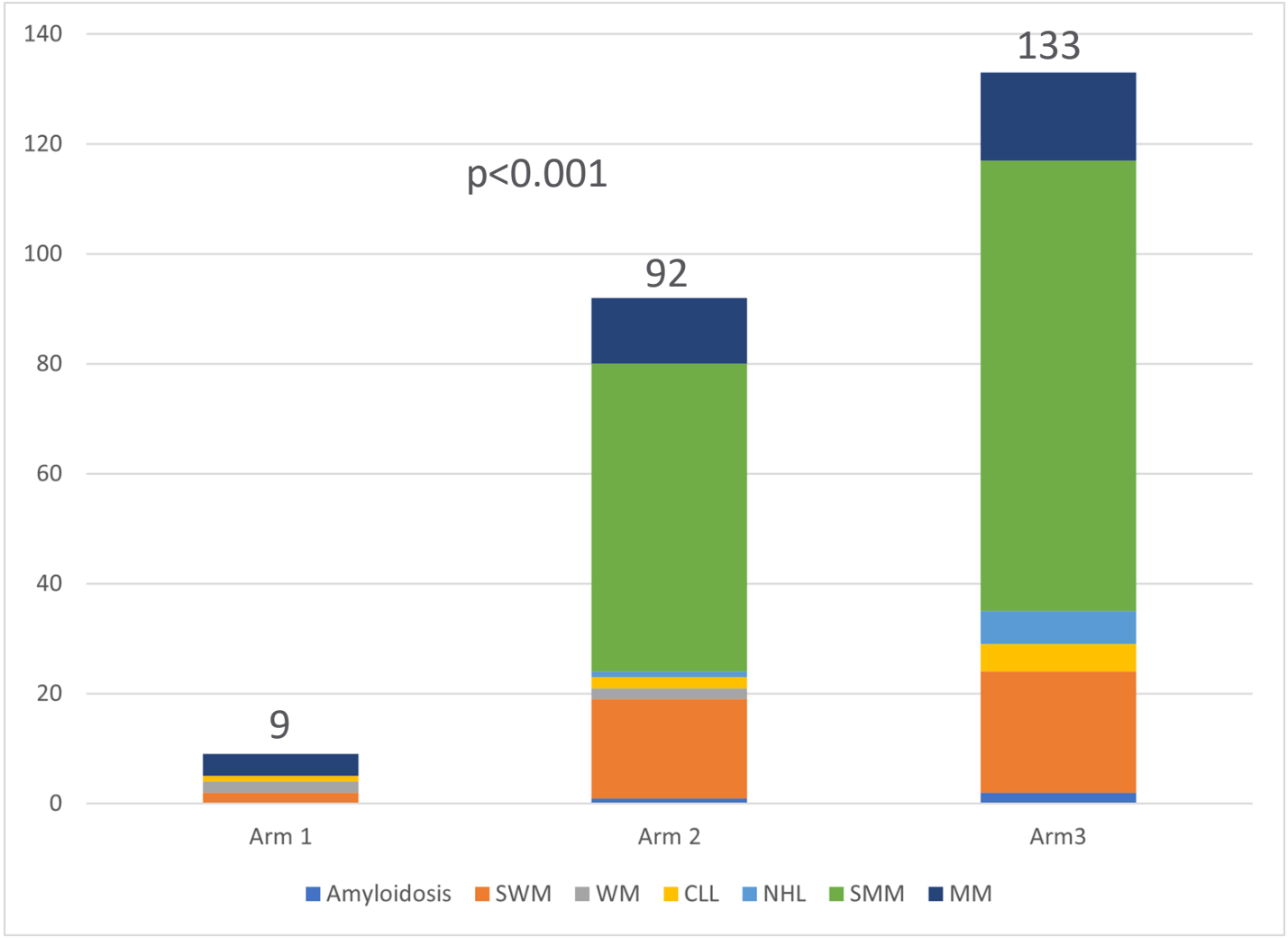
Rögnvaldsson S et al. Blood Cancer Journal 2021

Gagnagrunnar

- Patient Registry
  - 8,996,659 primary care visits
  - 1,239,285 outpatient clinic visits since 2000
  - 192,236 hospital admissions since 1990
- Cancer Registry
  - 11,139 cancers for our participants
- Laboratory Registry
  - Every laboratory test performed on participants ever
- Prescription Registry
  - 21,553,672 prescriptions in the dataset

iStopMM
Iceland Screens, Treats or Prevents Multiple Myeloma

Mismunur á milli hópanna

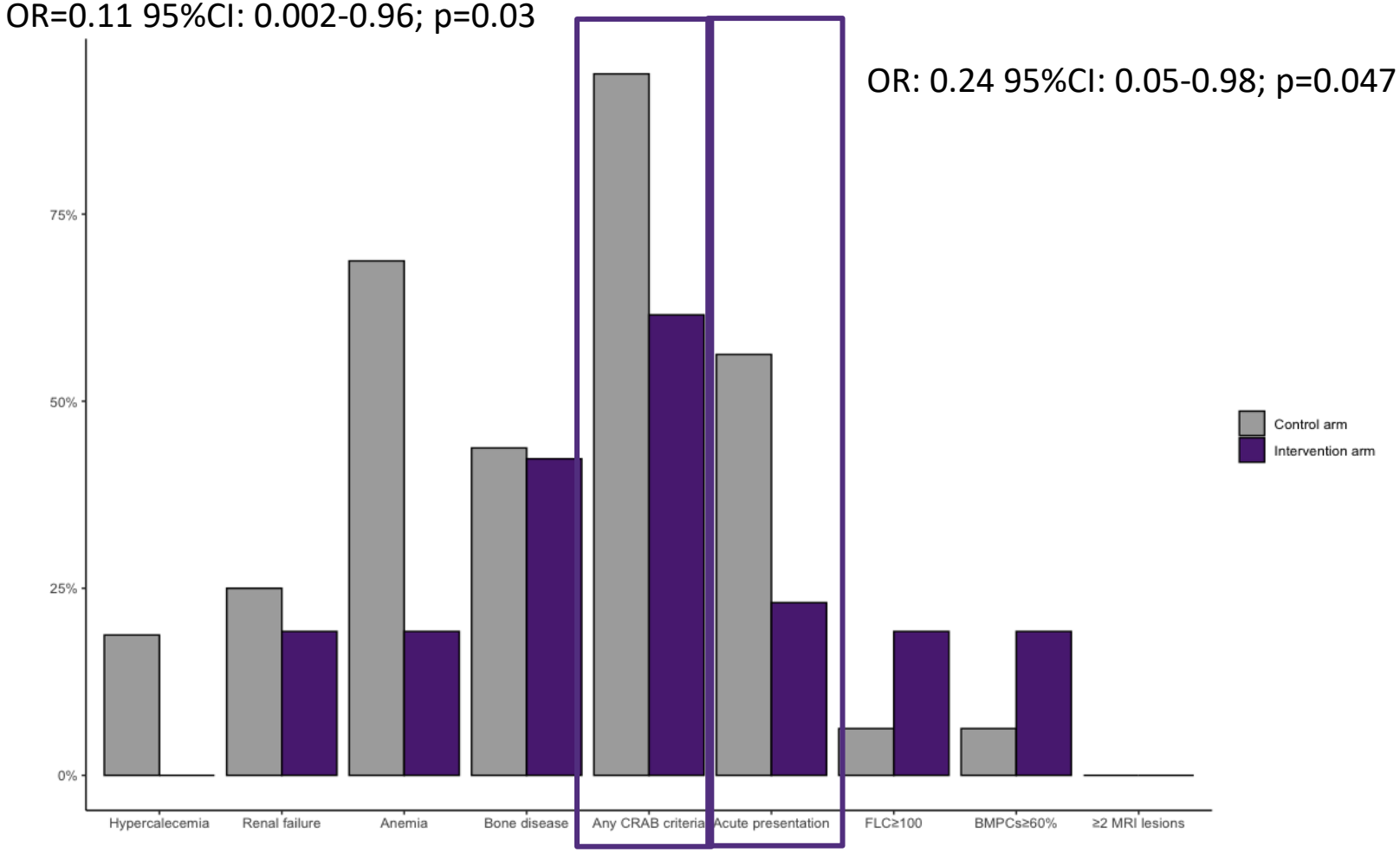


iStopMM
Iceland Screens, Treats or Prevents Multiple Myeloma

Niðurstöður-einkenni við greiningu

OR=0.11 95%CI: 0.002-0.96; p=0.03

OR: 0.24 95%CI: 0.05-0.98; p=0.047



Skimun breytir ásýnd mergæxlis

iStopMM
Iceland Screens, Treats or Prevents Multiple Myeloma

Meðferð í Blóðskimun til bjargar

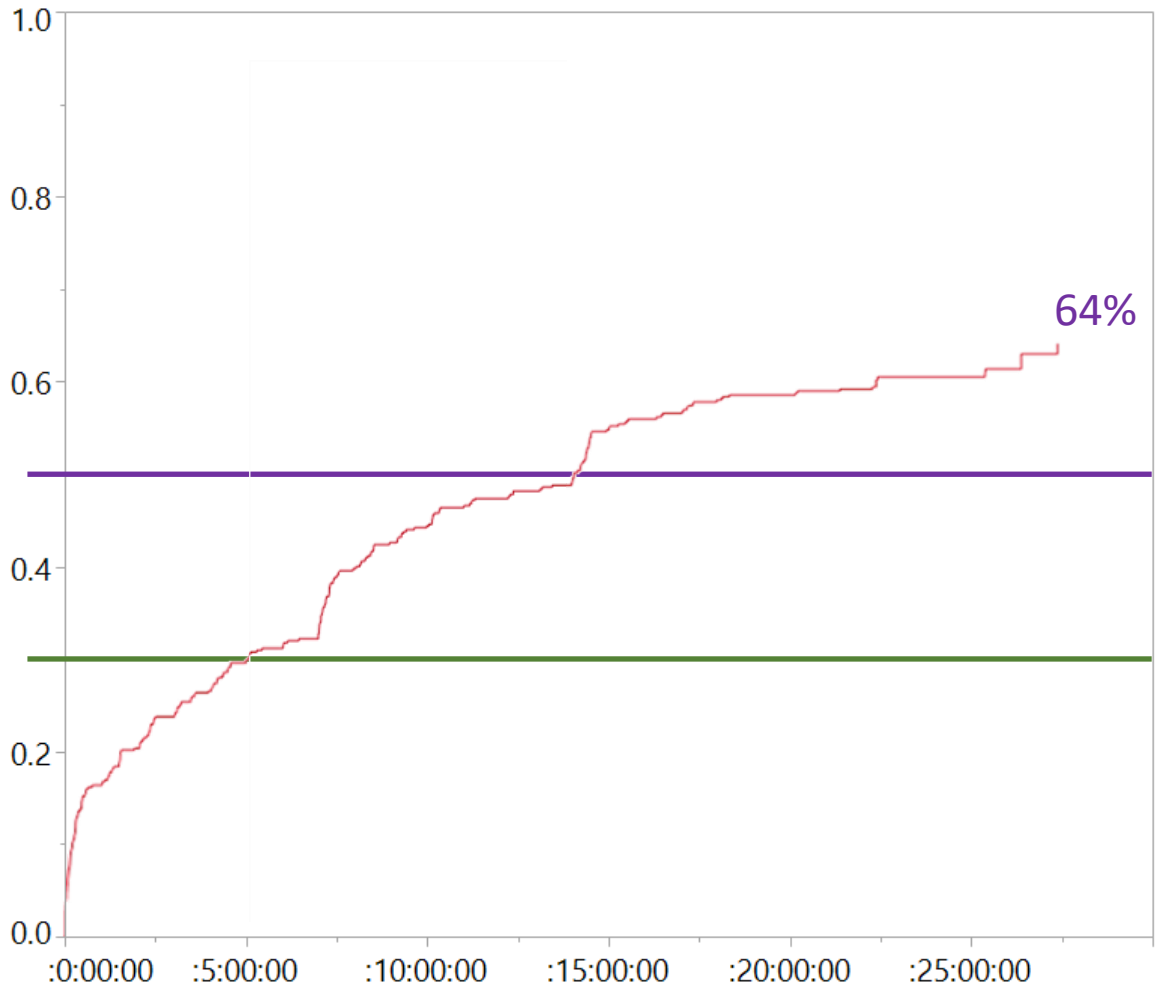
- 80 sjúklingar þegar fengið meðferð í lyfjarannsókn
  - Svörun mjög góð

iStopMM
Iceland Screens, Treats or Prevents Multiple Myeloma

Lífsgæðarannsóknir Blóðskimunar til bjargar

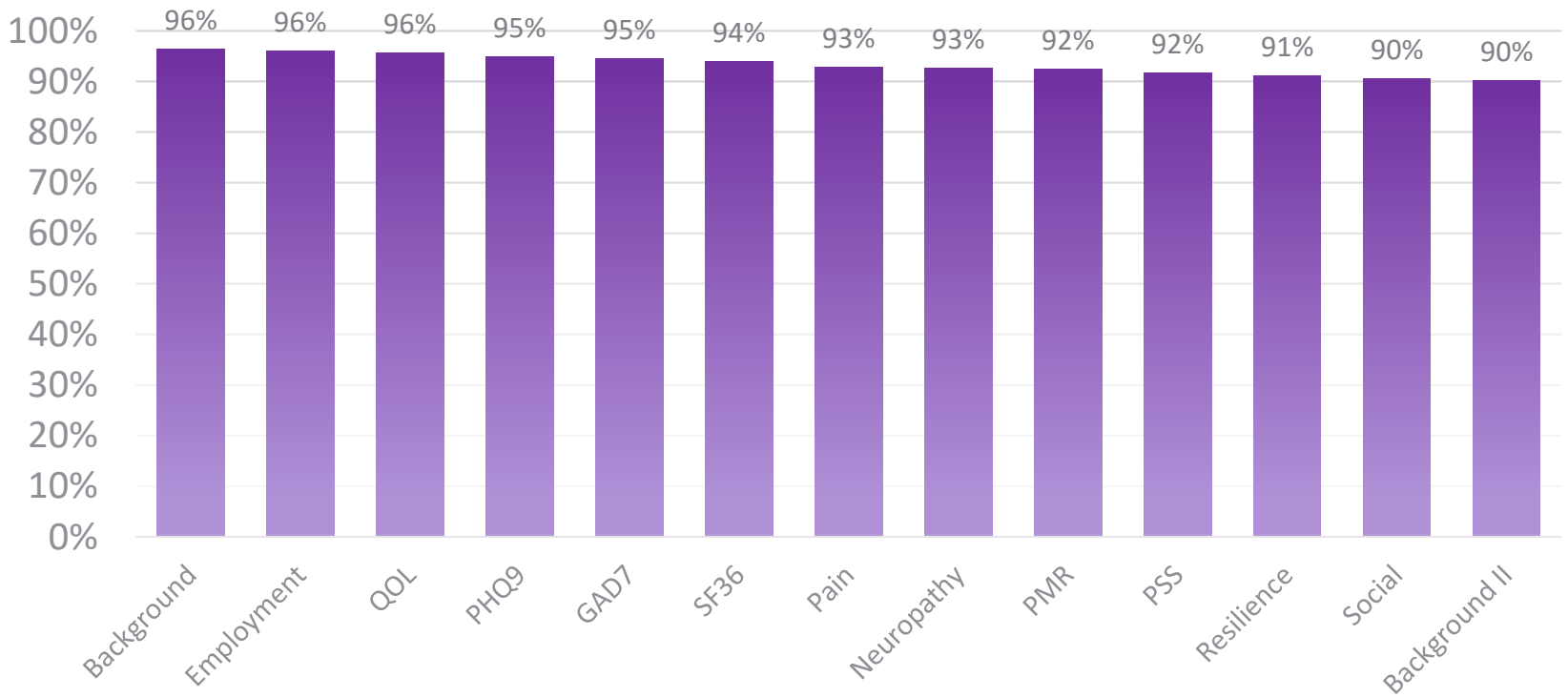
iStopMM
Iceland Screens, Treats or Prevents Multiple Myeloma

Þátttaka í könnunum



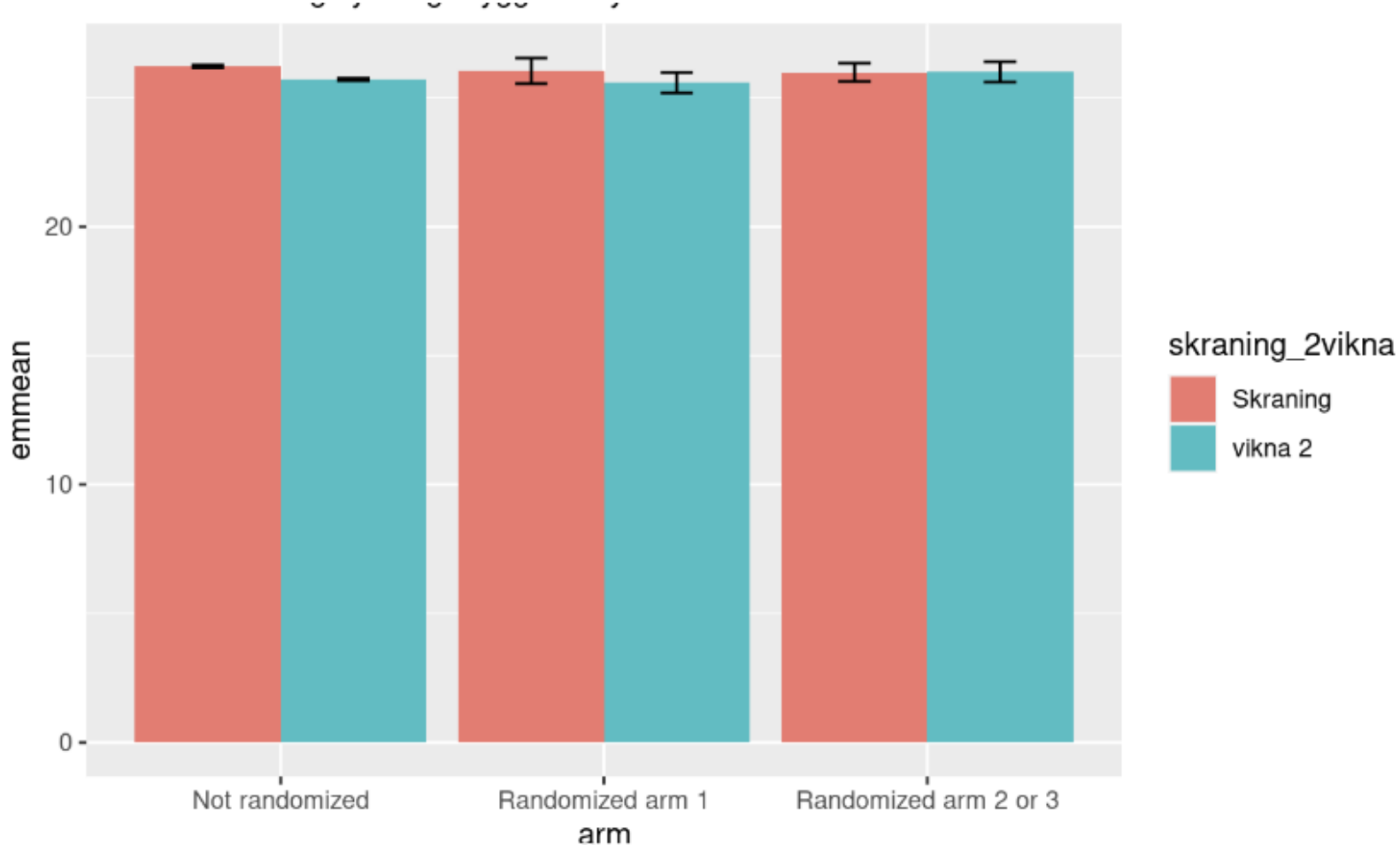
iStopMM
Iceland Screens, Treats or Prevents Multiple Myeloma

Þátttakendur klára spurningarnar!



iStopMM
Iceland Screens, Treats or Prevents Multiple Myeloma

Niðurstöður lífsgæðakönnunar



iStopMM
Iceland Screens, Treats or Prevents Multiple Myeloma

Skimun leiðir ekki til þunglyndis eða kvíða

Samantekt

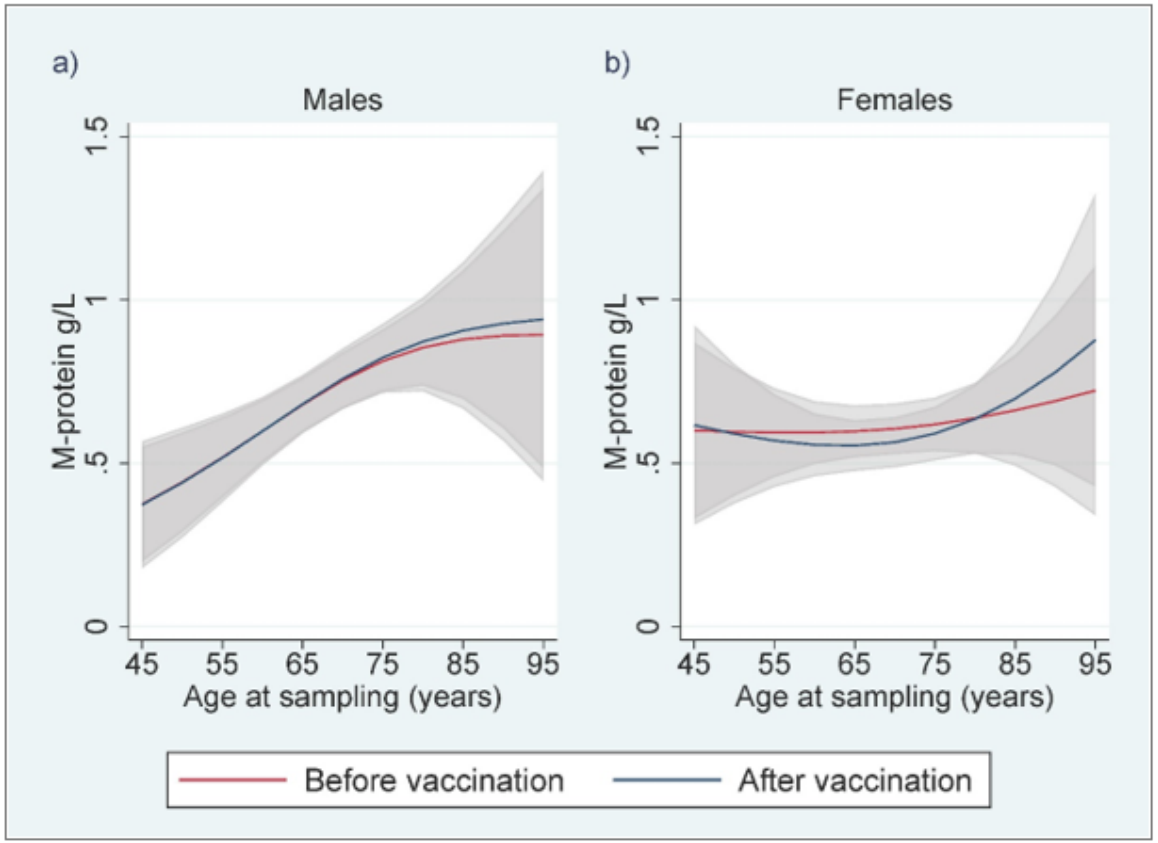
- Skimun leiðir til snemmgreiningar mergæxlis
- Hægt er að greina sjúkdóminn á forstigi og meðhöndla fyrr en áður
- **Skimun breytir ásýnd mergæxlis**
- Þar til loka niðurstöður Blóðskimunar til bjargar liggja fyrir, sérstaklega með tillit til lifunar, lífsgæða og kostnaðar, mælum við ekki með skipulagðri skimun fyrir mergæxli og forstigi þess

iStopMM
Iceland Screens, Treats or Prevents Multiple Myeloma

Bólusetningar leiða ekki til versnunar á plasmafrumusjúdkómi



Figure 1: Predicted levels of the M-protein (g/L) with 95% confidence intervals before and after SARS-CoV-2 vaccination at different ages in a) males and b) females.



iStopMM
Iceland Screens, Treats or Prevents Multiple Myeloma


LANDSPÍTALI


erc


AMGEN


UNIVERSITAS ISLANDIAE SIGILLUM

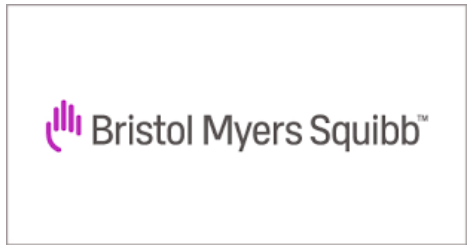

LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY


UNIVERSITY
OF ICELAND


International
Myeloma Society


Krabbameinsfélagið


Perluvinir


Bristol Myers Squibb™




HJARTAVERND


1884
Memorial Sloan Kettering
Cancer Center


KAROLINSKA INSTITUTET
ANNO 1810


SYLVESTER
COMPREHENSIVE CANCER CENTER
UNIVERSITY OF MIAMI HEALTH SYSTEM


Karolinska
Institutet


BLACK SWAN
RESEARCH INITIATIVE
Signature Project of the International Myeloma Foundation


INTERNATIONAL
MYELOMA
FOUNDATION


Binding
Site
THE
BINDING
SITE


rannís


iStopMM
Iceland Screens,
Treats or Prevents
Multiple Myeloma