

Hvað er mergæxli?

Einkenni, meðferð og nýjungar í lyfjameðferð

Sigurður Yngvi Kristinsson

Prófessor í blóðsjúkdómum

Háskóli Íslands og Landspítali Háskólasjúkrahús

Ráðstefna um mergæxli 16. nóvember 2018

Yfirlit

- Hvað er mergæxli?
- Örstutt um ónæmiskerfið
- Mergæxli
- Forstig mergæxlis
- Orsakir
- Einkenni
- Meðferð
- Horfur
- Hvað er í vændum?

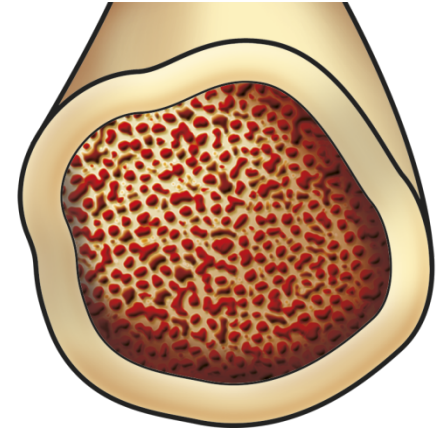
Hvað er mergæxli (multiple myeloma)?

- 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

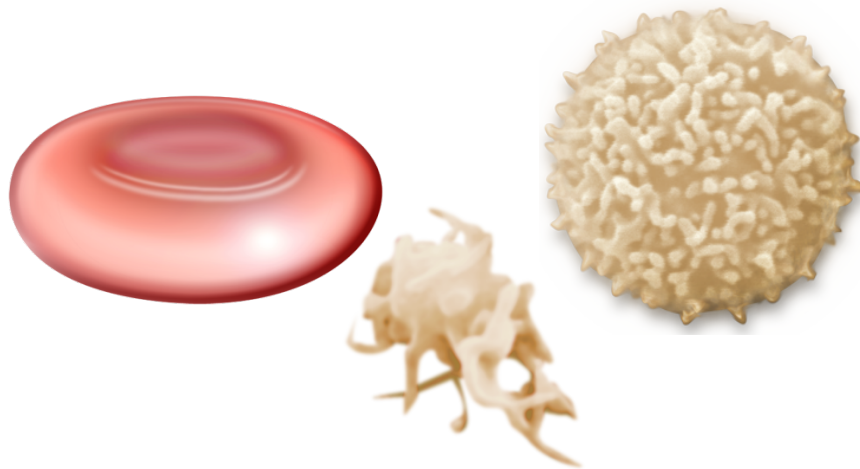
Örstutt um ónæmiskerfið og blóðmyndun

Framleiðsla

- Beinmergur framleiðir stöðugt blóðfrumur
- Blóðfrumur myndast í beinmerg og fluttar til blóðs
- Flókið kerfi sem hefst í stofnfrumum og svo með þroskun blóðfruma
- Þroskaðar (tilbúnar) blóðfrumur fluttar í blóðrásina



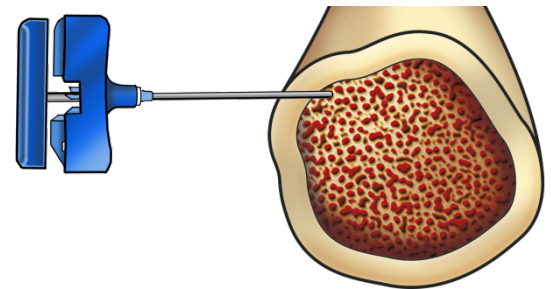
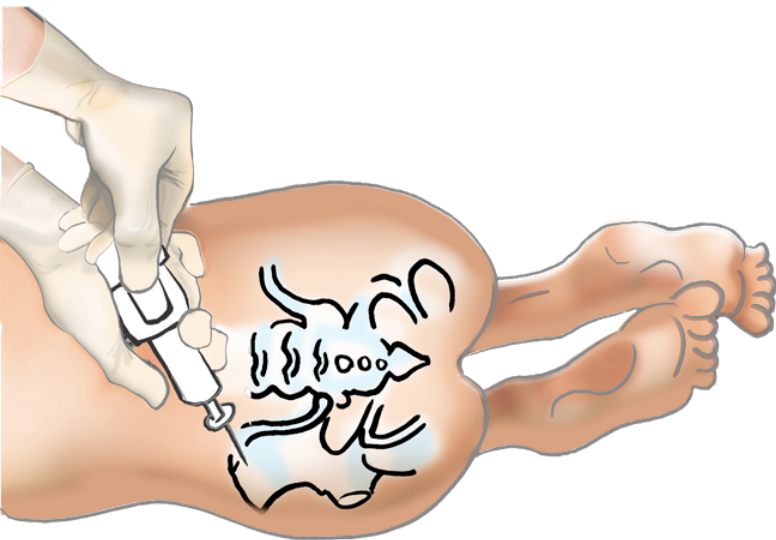
- Rauð blóðkorn flytja súrefni
- Blóðflögur (thrombocyta) sjá um storknun blóðs
- Hvít blóðkorn sjá um ónæmissvar

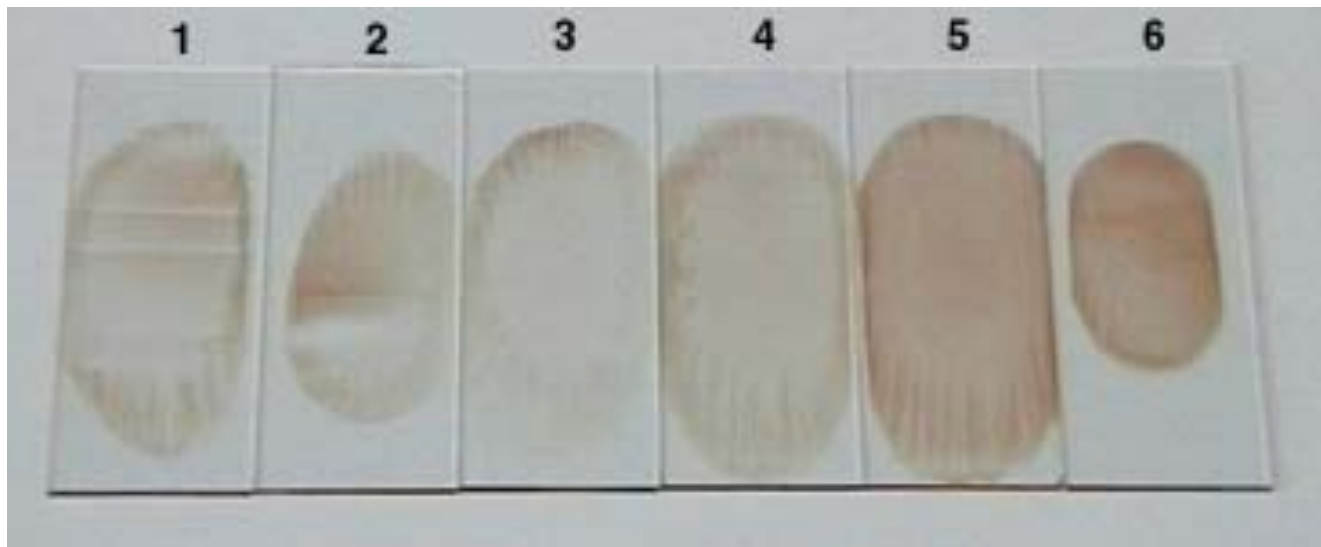


Rautt blóðkorn, blóðflögur og hvít blóðkorn

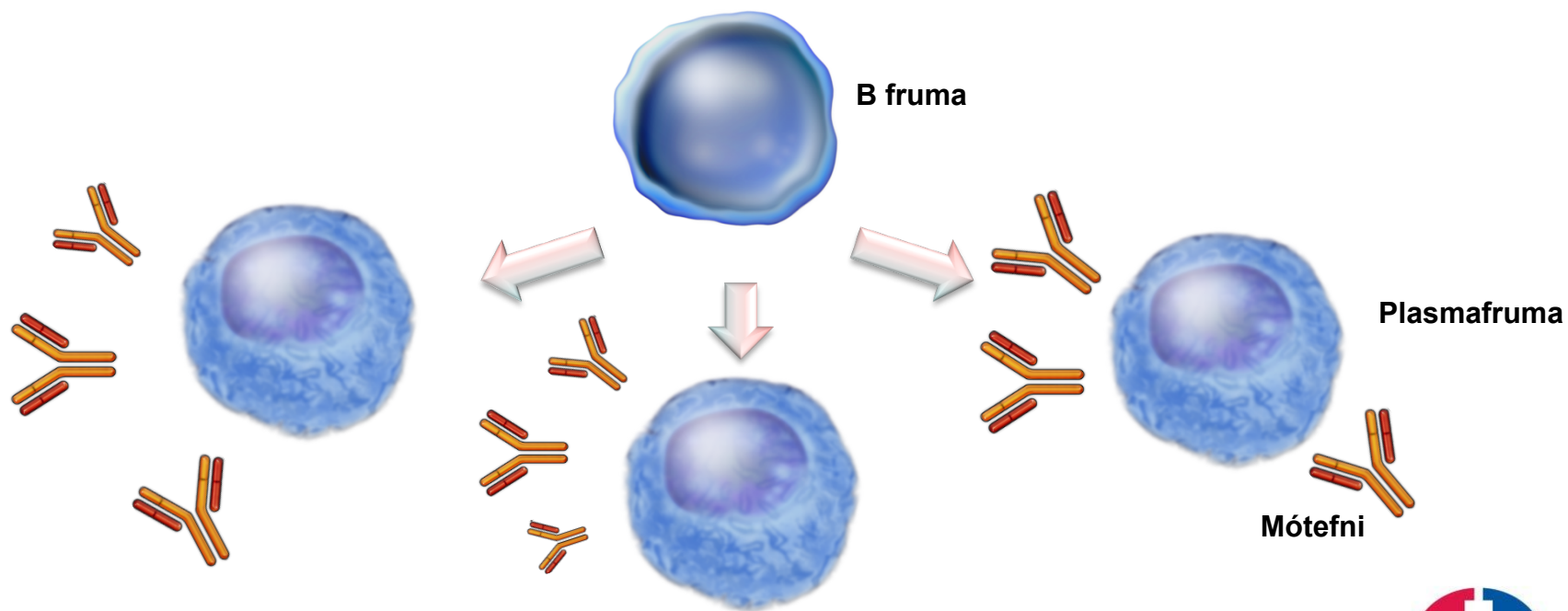
Beinmergur

- Hægt að skoða framleiðslu blóðs í beinmergnum með því að skoða niðurstöðu úr blóðrannsóknnum (rauð blóðkorn, blóðflögur og hvít blóðkorn)
- Nákvæmari upplýsingar er hægt að fá með beinmergsskoðun
 - Vefjasýni ("bíopsía")
 - Sog ("Aspirat")





- B-frumur (eítilfrumur) breytast í plasmafrumur t.d. ef sýking er til staðar
- Plasmafrumur framleiða mótefni sem beint er gegn sýkingunni



- Í mergæxli umbreytast frískar plasmafrumur í illkynja plasmafrumur

Mergæxli

- 10% af illkynja blóðsjúkdómum
- Tíðni eykst með aldri, meðalaldur 72 ára við greiningu
- Um það bil 25 greinast á ári á Íslandi

Orsakir mergæxlis

- Mjög lítið vitað um orsakir
- Hækkandi aldur
- Algengara í Afríku
- Fjölskyldusaga?

Orsakir mergæxlis

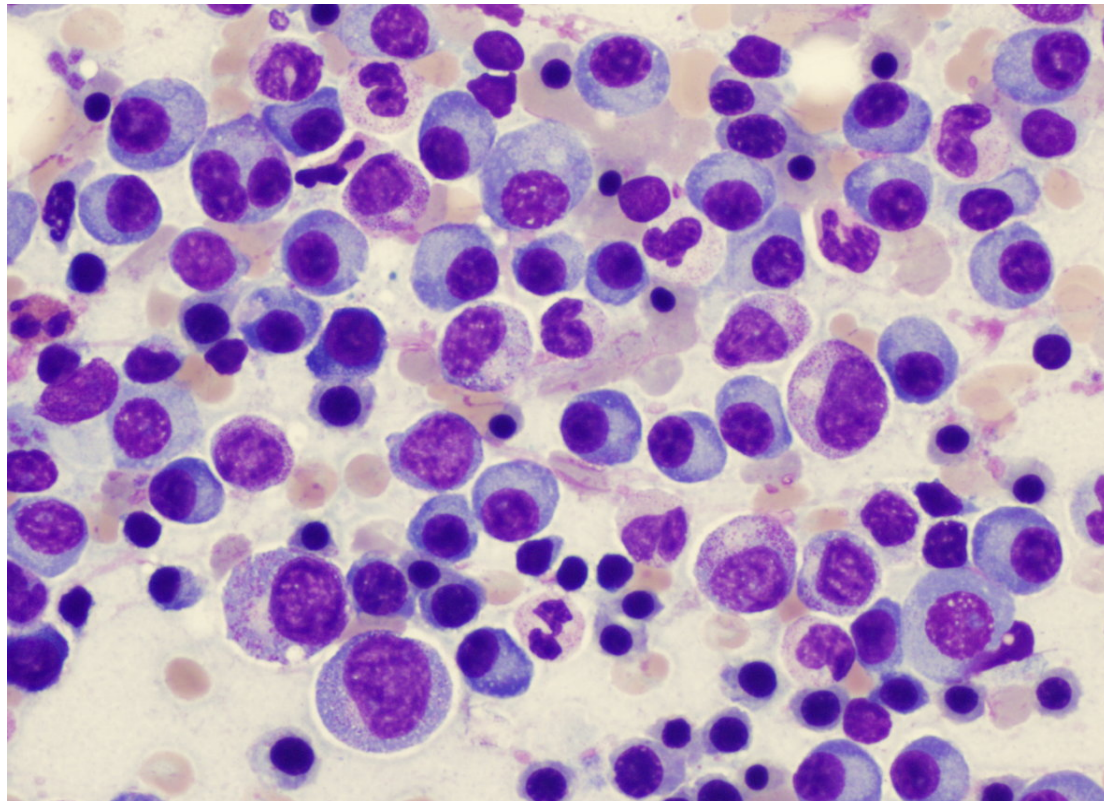
Er mergæxli arfgengur sjúkdómur?

TABLE I – RELATIVE RISK OF HEMATOLOGIC DISORDERS AMONG FIRST-DEGREE RELATIVES OF MULTIPLE MYELOMA PATIENTS

	Relatives of multiple myeloma patients (<i>n</i> = 37,838)	Relatives of multiple myeloma controls (<i>n</i> = 151,068)	RR (95%CI) ¹	<i>p</i> -value
Lymphoid disorders				
MGUS	42	79	2.1 (1.5–3.1)	<0.001
Multiple myeloma	94	178	2.1 (1.6–2.9)	<0.001
Lymphoplasmacytic lymphoma/ Waldenström's macroglobulinemia	10	29	1.4 (0.7–2.8)	0.65
Chronic lymphocytic leukemia	38	130	1.1 (0.8–1.7)	0.25
Non-Hodgkin lymphoma	104	390	1.1 (0.9–1.4)	0.34
Hodgkin lymphoma	28	119	0.9 (0.6–1.4)	0.73
Acute lymphoblastic leukemia	12	23	2.1 (1.0–4.1)	0.02
Myeloid malignancies				
Acute myeloid leukemia/ Myelodysplastic syndrome	27	134	0.8 (0.5–1.2)	0.30
Chronic myeloproliferative disorders	31	113	1.1 (0.7–1.6)	0.65
Chronic myeloid leukemia	6	48	0.5 (0.2–1.2)	0.10

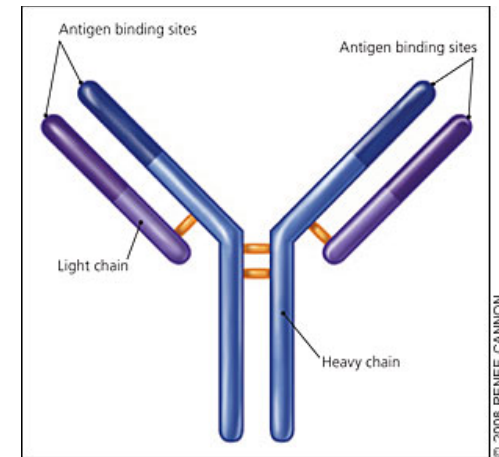
¹All estimates were adjusted for sex of first-degree relative.—Statistically significant RRs are shown in bold.—MGUS, Monoclonal gammopathy of undetermined significance; RR, relative risk; CI, confidence interval; n.s., not significant.

Plasmafrumur

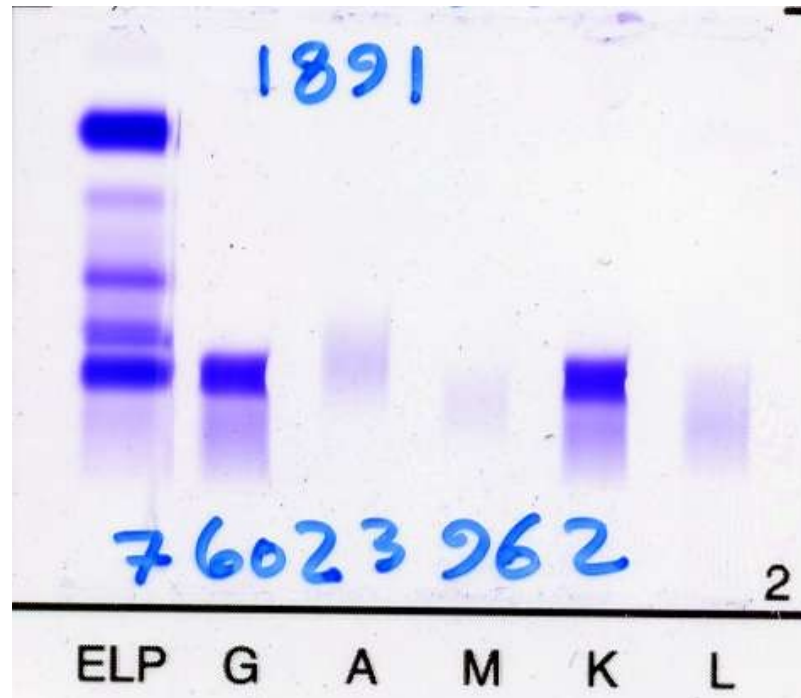
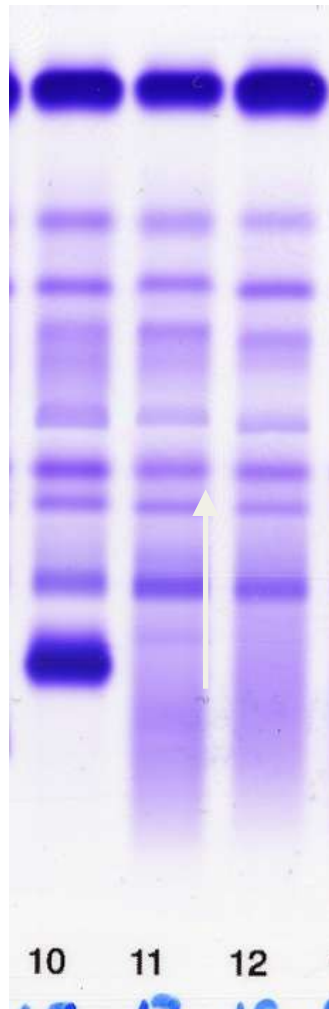


PARAPRÓTEIN = M PRÓTEIN = EINSTOFNA MÓTEFNI

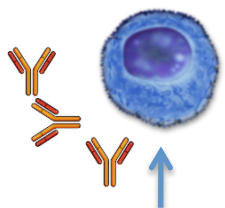
- Einstofna (monoclonal) prótein sem finnst í blóði eða þvagi
 - Svipað og mótefni nema öll alveg eins



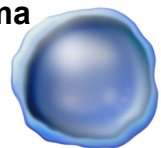
Prótein-rafdráttur



Heilbrigð plasmafruma



B-fruma



Umbreyting



Forstig mergæxlis
(MGUS)



Einkennalaust
mergæxli



Mergæxli

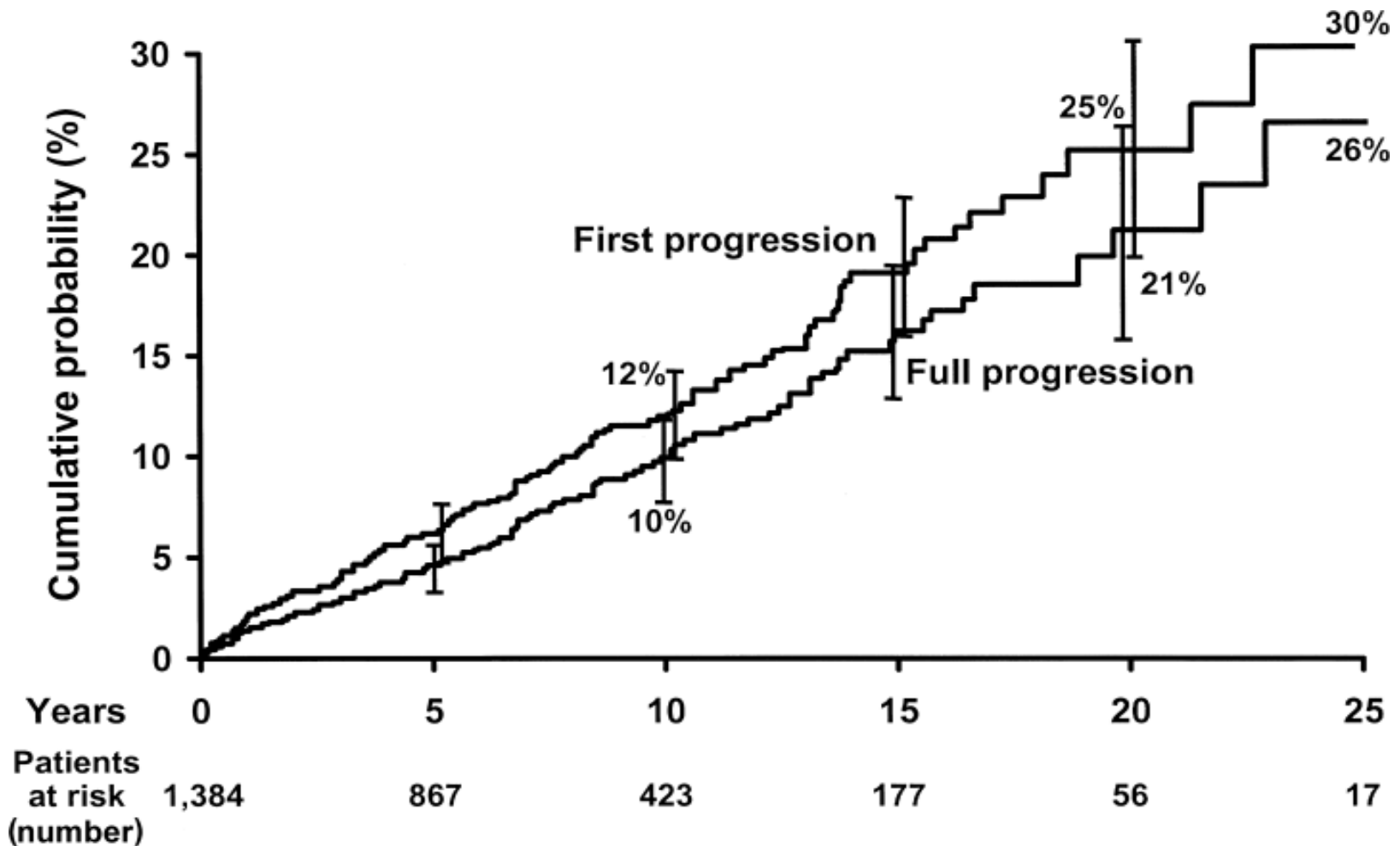
Góðkynja einstofna mótefnahækkun (forstig mergæxlis) Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)

- Forstig mergæxlis
- Engin merki um illkynja eítílfrumu/plasmafrumu sjúkdóm
- Aukið algengi með hækkandi aldri (7% >80 ára)
- 1-1,5% áhætta á ári að þróist yfir í mergæxli eða tengda sjúkdóma
- MGUS er alltaf undanfari mergæxlis

Forstig mergæxlis (MGUS)

- Skilgreining
 - Einstofna mótefni í sermi $<30\text{g/l}$
 - $< 10\%$ plasmafrumur í merg
 - Ekki nýrnabilun eða hátt kalk í sermi
 - Engar úrátur í beinum
 - Engin plasmacytoma

NÁTTÚRULEGUR GANGUR



Kyle, 2003

Forstig mergæxlis (MGUS)

- Fylgt eftir án meðferðar

Einkenni mergæxlis

- Mergbilun
- Áhrif plasmafrumunnar á bein
- Paraprótein (M-próteins)
- Ónæmisbæling
- Plasmafrumuæxli sem valda staðbundnum einkennum

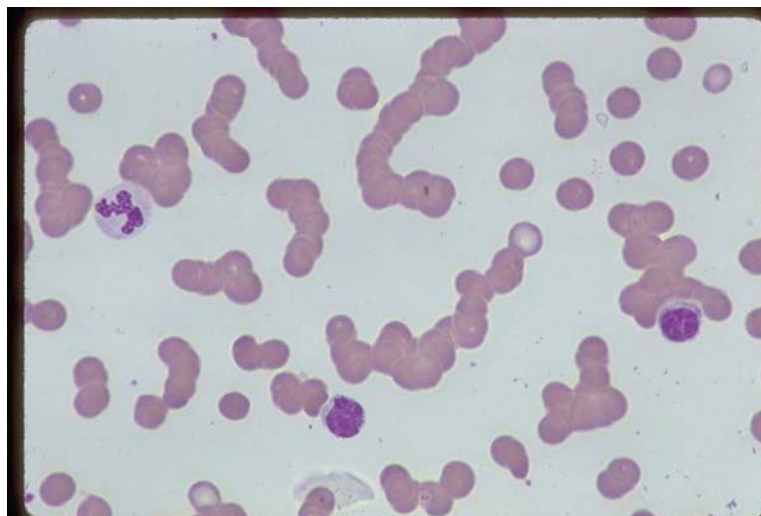
Einkenni mergæxlis

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

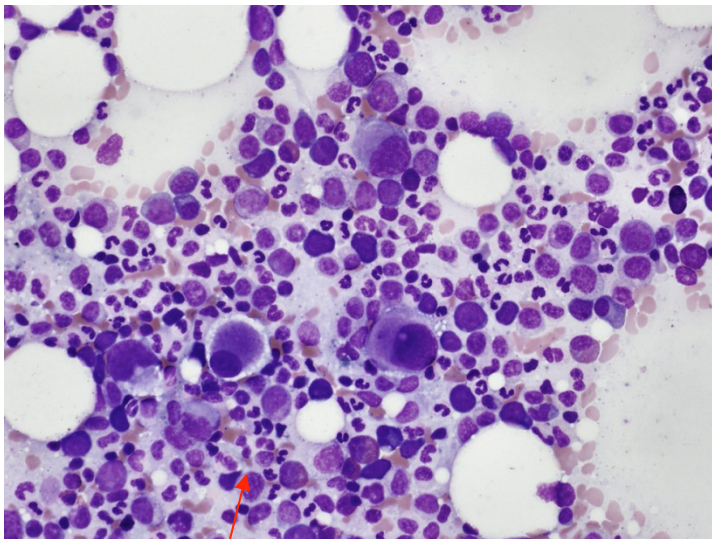
Mergbæling

Vegna íferðar plasmafruma í beinmerg

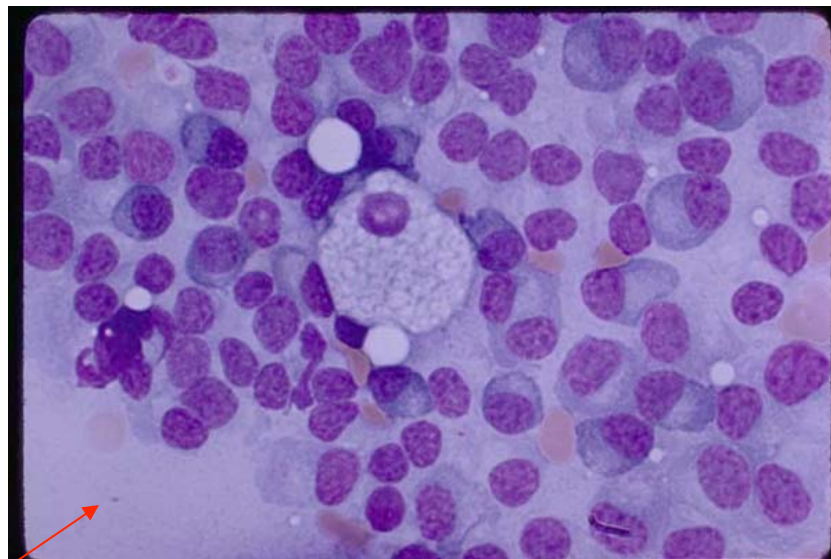
- Blóðleysi
 - Slappleiki
 - Kuldatilfinning
 - Mæði við áreynslu
 - Fölvi
 - Yfirliðatilfinning
- Blóðflögufæð
 - Marblettir
 - Blæðingartilhneiging
- Hvítkornafæð
 - Sýkingar



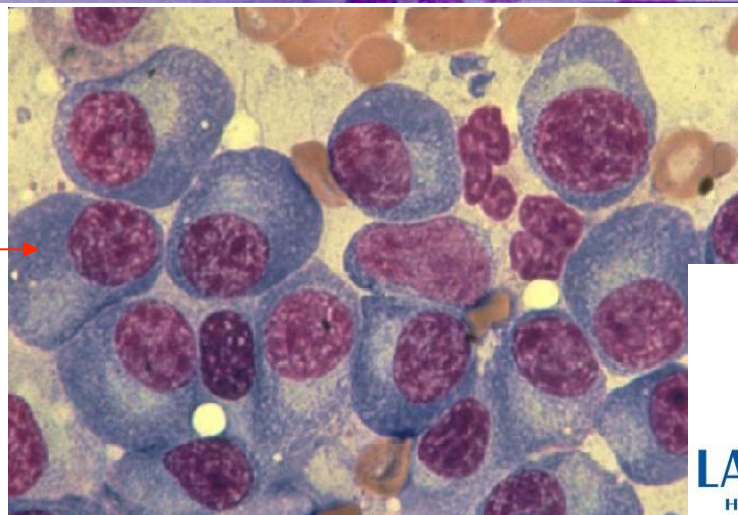
MERGUR



Eðlilegur mergur

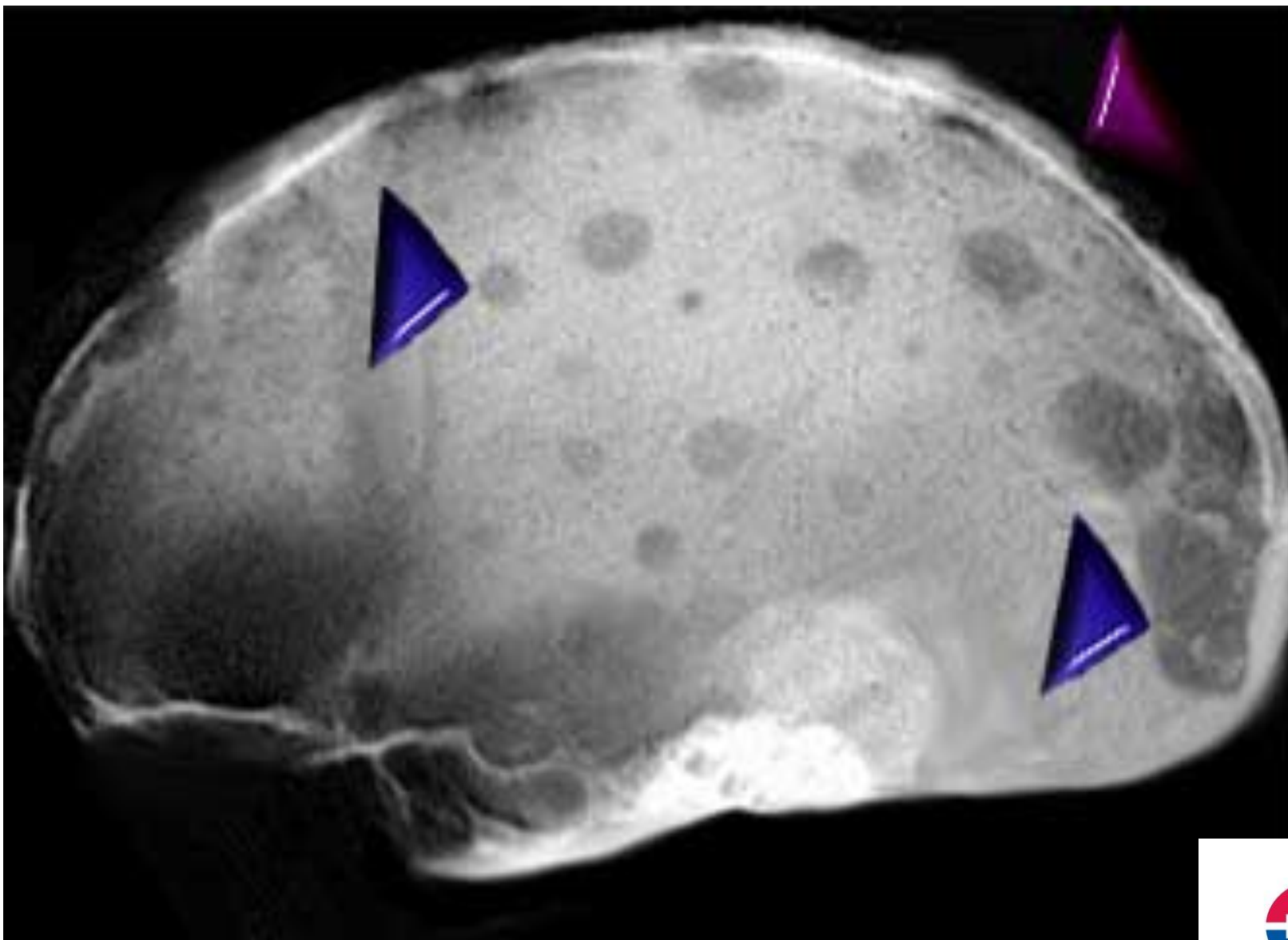


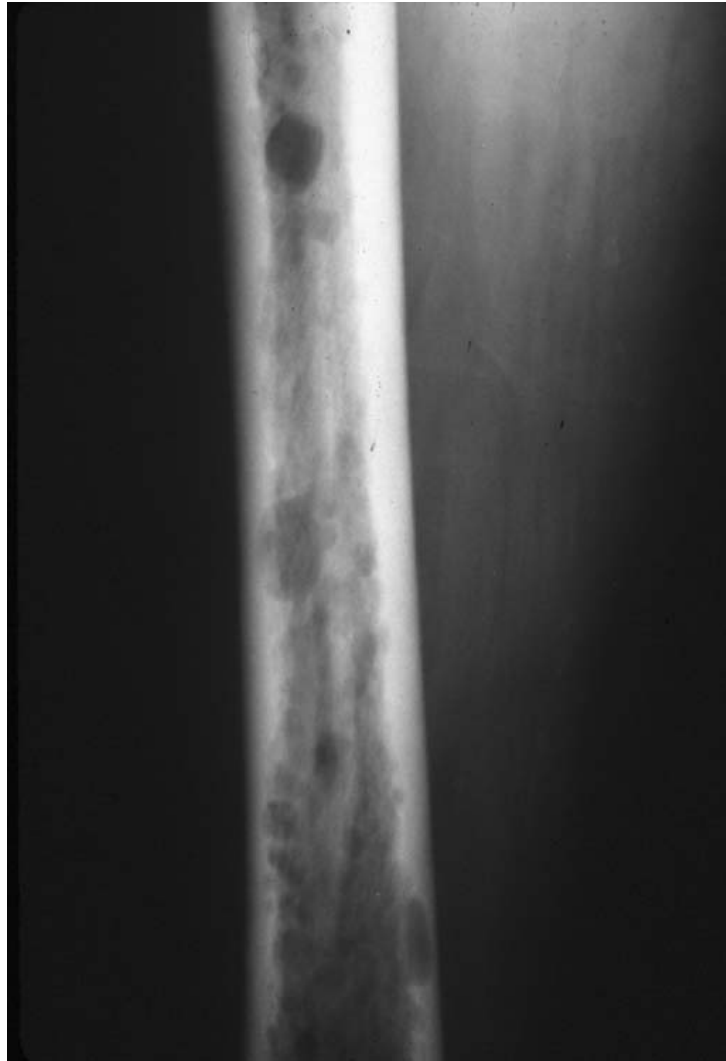
Mergæxli



Verkir

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





HÁSKÓLI ÍSLANDS



LANDSPÍTALI
HÁSKÓLASJÚKRAHÚS

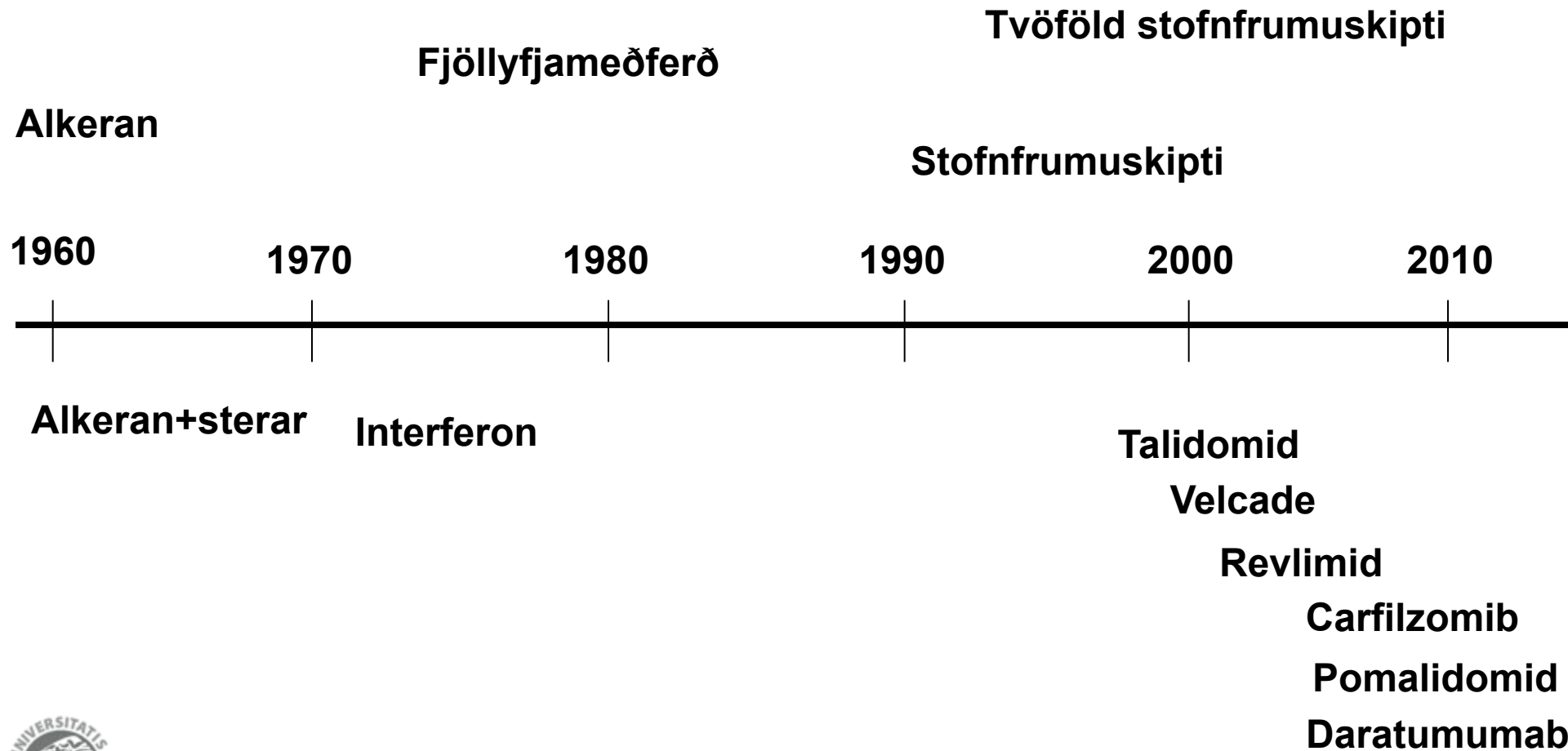
Hækkun kalsíums í blóði

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

MEÐFERÐ; BRÁÐAMEÐFERÐ

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

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)

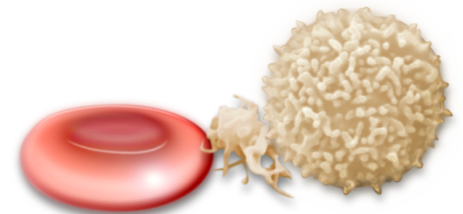
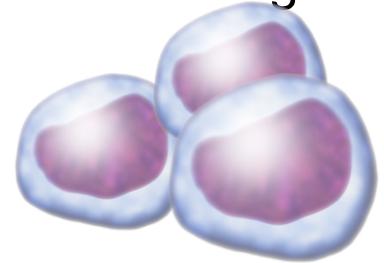
MEÐFERÐ

- Velcade, Cyclophosphamide + sterar (VCD) er í dag fyrsta meðferð hjá sjúklingum < 70 ára
- Flestir sjúklingar < 70 ára fara í háskammta krabbameinslyfjameðferð með eigin stofnfrumuígræðslu (12-15 sjúkl/ári)
- Velcade+alkeran+ sterar eða Revlimid+sterar hjá sjúklingum >70 ára
- Beinþéttnimeðferð

Háskammtameðferð



- Byrja á lyfjameðferð til að minnka magn sjúkdóms í beinmerg
- Ná út stofnfrumum
- Háskammta krabbameinslyf gefið sem drepur bæði frískar 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

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

Cyklofosfamíð (Sendoxan)

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

Velcade

- Ekki hefðbundið krabbameinslyf
- 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

Revlimide og pomalidomide

- Ekki hefðbundið krabbameinslyf - 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

Talidomide

- Skylt Revlimide
- Veldur fósturskaða
- Töflumeðferð – gefið einu sinni á dag (kvöldin)
- Aukaverkanir:
 - Blóðtappar
 - Gefa fyrirbyggjandi blóðþynningu
 - Taugaskaði
 - Mergbæling
 - Lækkun á blóði, hvítum blóðkornum og blóðflögum
 - Bjúgmyndun
 - Hægðatregða
 - Útbrot
 - Syfja

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

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

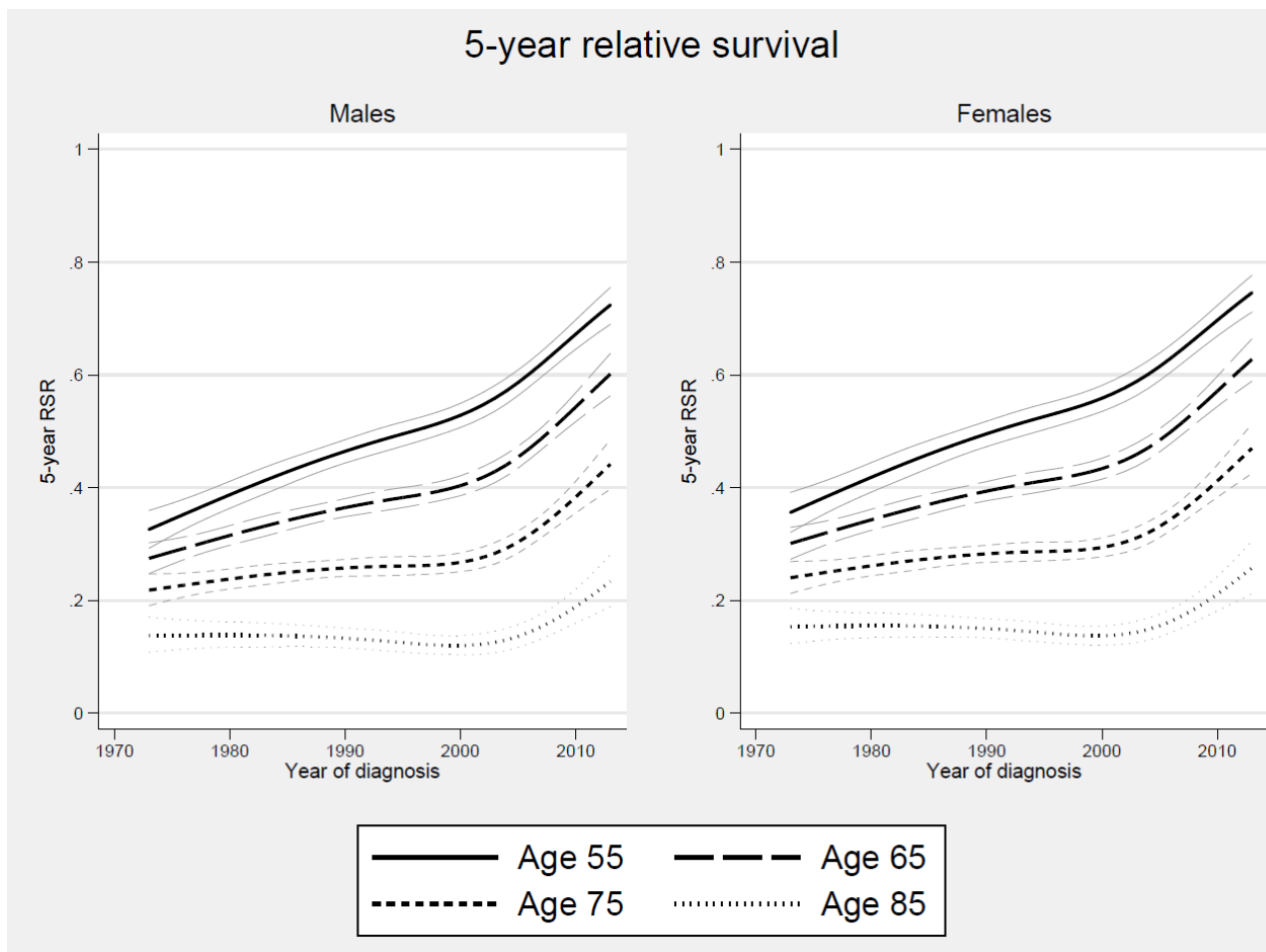
Daratumumab

- Ný tegund lyfja í mergæxli
- Einstofna mótefni gegn CD38 á yfirborði plasmafruma
- Gefið sem dreypi í æði á nokkrum klukkutímum 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

Horfur að stórbætast



Ný lyf

- Ixazomib
- Vorinostat
- Panobinostat
- Elotuzumab
- Og mörg fleiri ...