

# Mergæxli

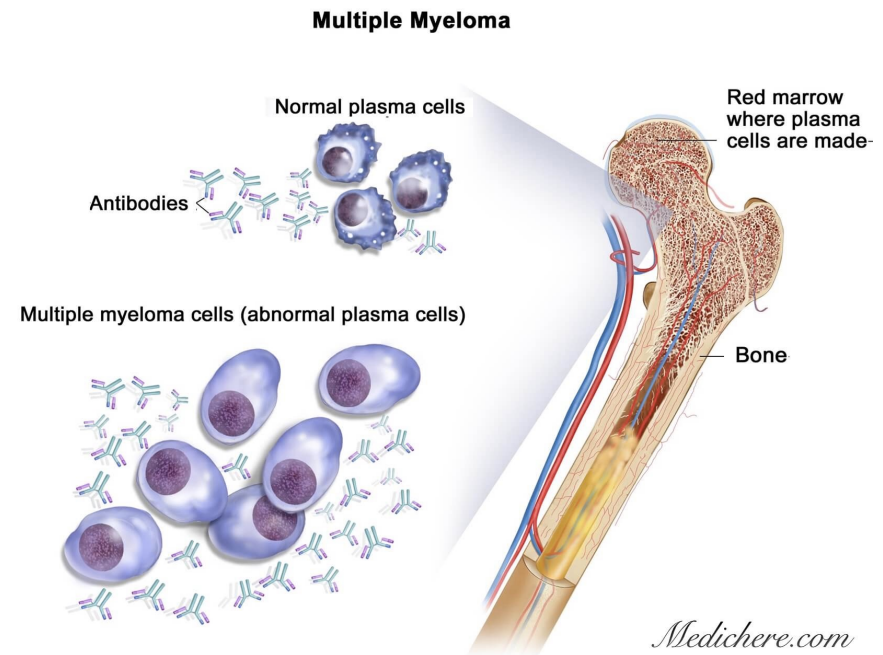
*Einkenni, meðferð og nýjungar*

Sæmundur Rögnvaldsson, læknir og nýdokter

Landspítali og Háskóli Íslands

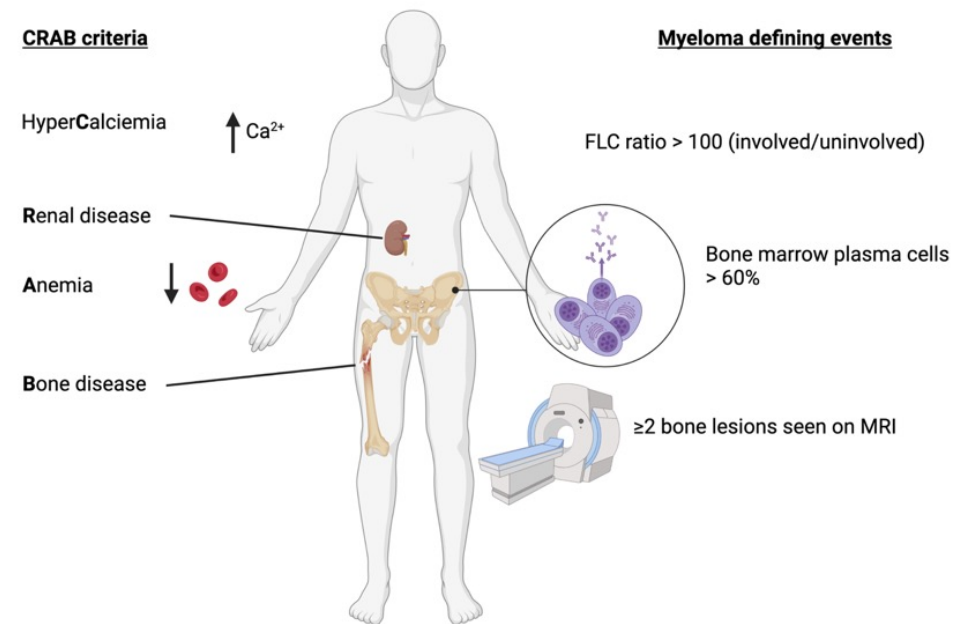
# Mergæxli

- Krabbamein í plasmafrumum í beinmerg
- Tíðni u.þ.b. 7-8/100.000 á ári
- Einkennist af tilvist einstofna mótefna í sermi og/eða þvagi samhliða einkennum
  - M prótín eða paraprotín
  - Kappa/lambda keðjur
  - Bence-Jones prótín í þvagi



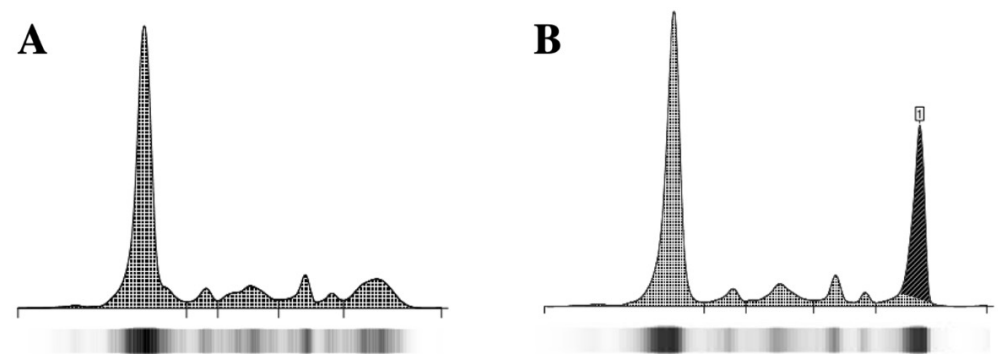
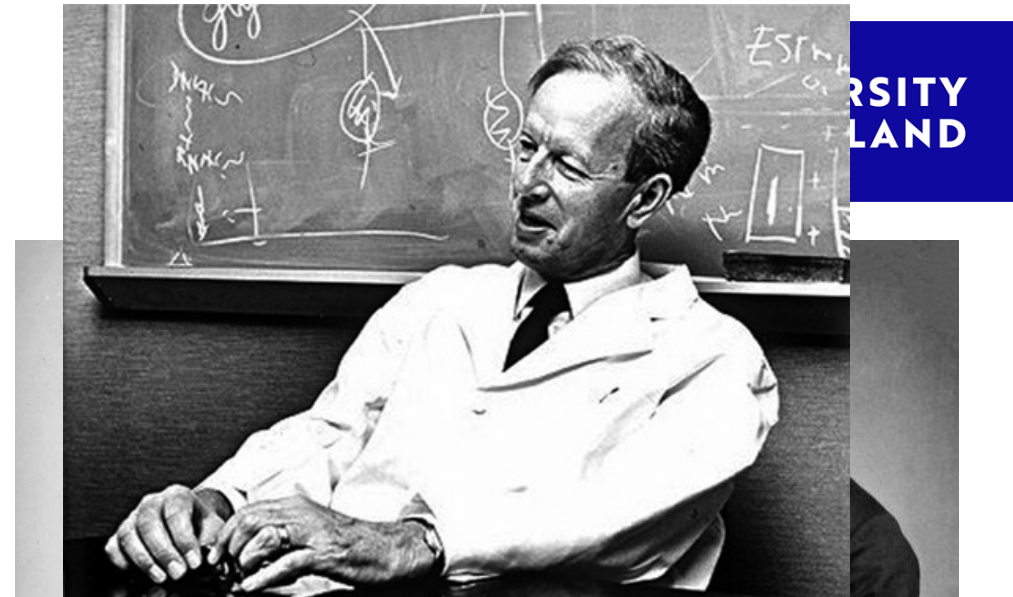
# Einkenni mergæxlis

- CRAB criteria
  - Hátt kalk (**C**alcium)
  - Nýrnabilun (**R**enal disease)
  - Blóðleysi (**A**nemia)
  - Beinasjúkdómur
- Einkennalaust virkt mergæxli (EKKI mallandi)
  - Léttkeðjuhlutfall >100
  - Frumur í beinmerg  $\geq 60\%$
  - $\geq 2$  beineyðingar á segulómun
- Birtingarmynd getur verið mjög mismunandi
  - Bráð birtingarmynd
  - Hæggengt



## Saga mergæxlis

- Mergæxli mergæxli merkilegur sjúkdómur fyrir margar sakir
- Fyrst lýst árið 1844 í ungri konu í Bretlandi
- Henry Bence Jones árið 1845 finnur prótín í þvagi
  - "Faðir klínískrar efnafræði"
- Jan Waldenström um 1960 uppgötvar einstofna mótefni í blóði. Mikil þýðing fyrir rannsóknir í ónæmisfræði
- Mergæxli þó verið til mikið lengur
- Elstu menjar frá því 4000 fyrir krist



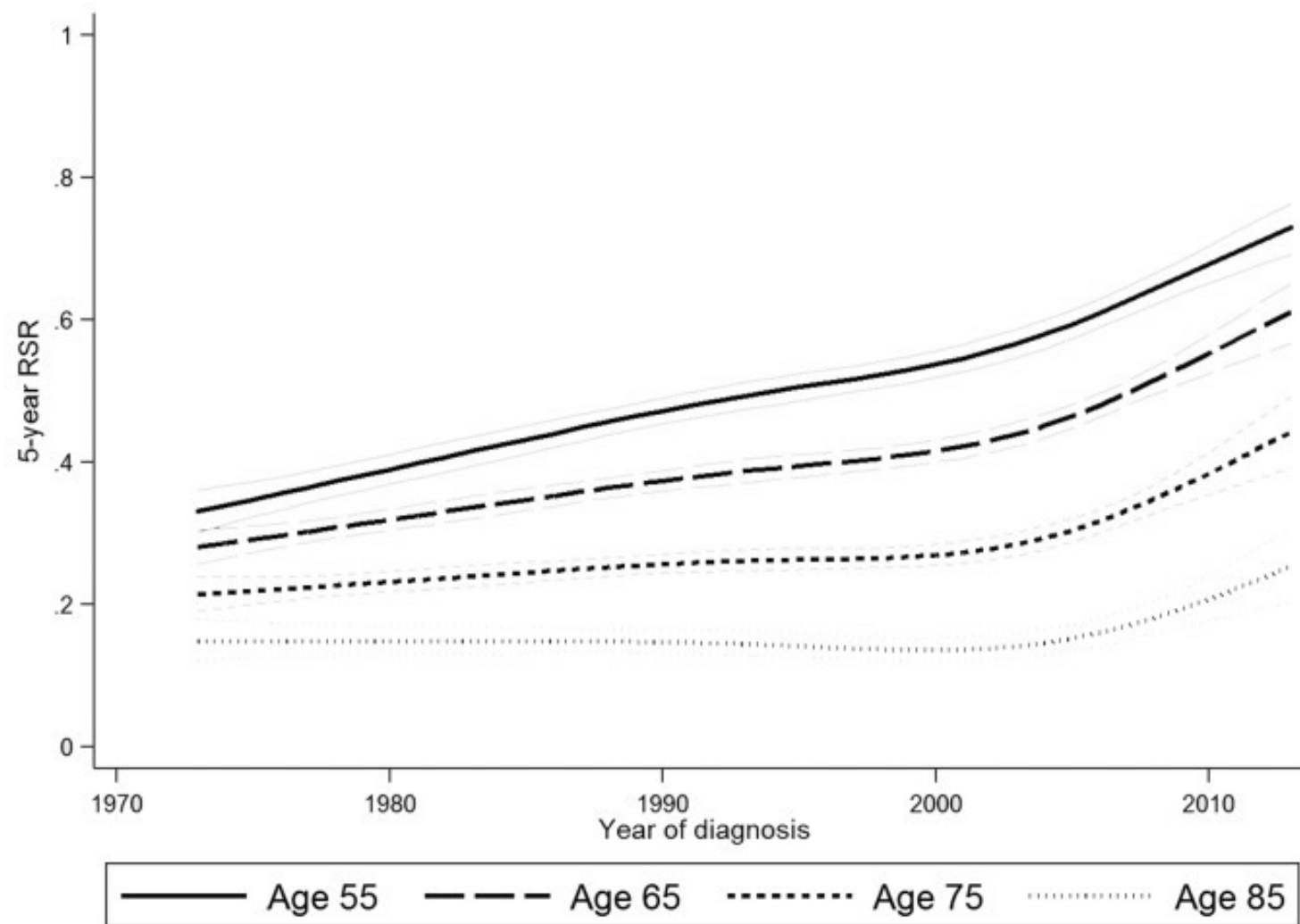
# Mergæxli í fornri beinagrind frá Hofstöðum í Mývatnssveit



Læknablaðið 2005; 91: 505-9

## Ágrip

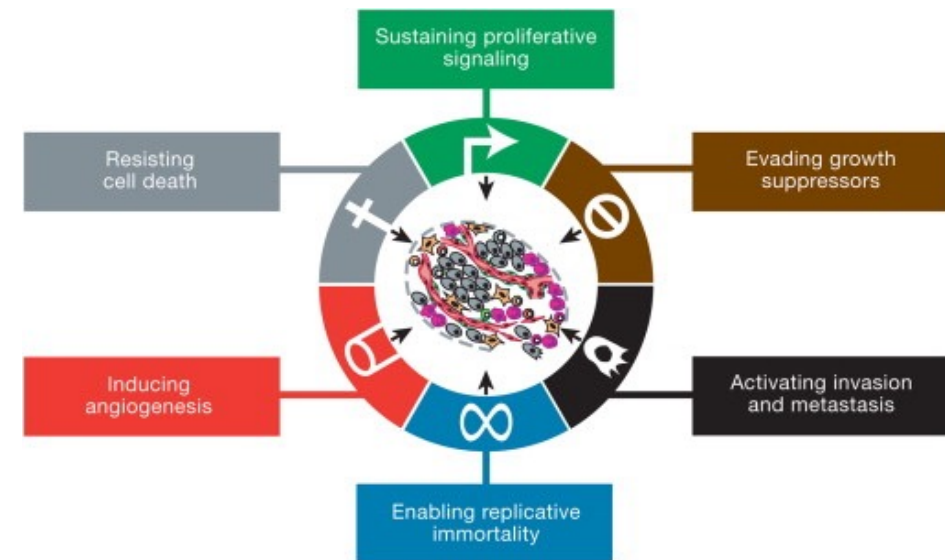
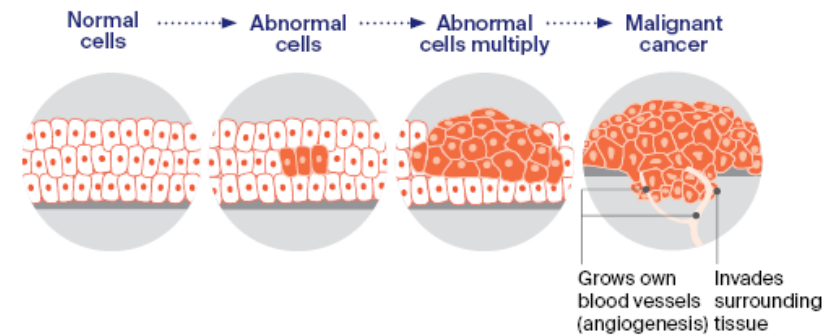
Fornleifauppgröftur hefur staðið yfir í kirkjugarðinum á Hofstöðum í Mývatnssveit frá því sumarið 1999. Nú þegar hafa leifar tveggja bænhúsa og 78 beinagrindur frá 11.-15. öld verið grafnar upp. Sumarið 2003 fannst beinagrind í kirkjugarðinum með meinafræðilegar breytingar sem bentu til illkynja meins. Slík fornleifafræðileg tilfelli eru mjög sjaldséð og þykir því vert að birta hvert einasta tilfelli.

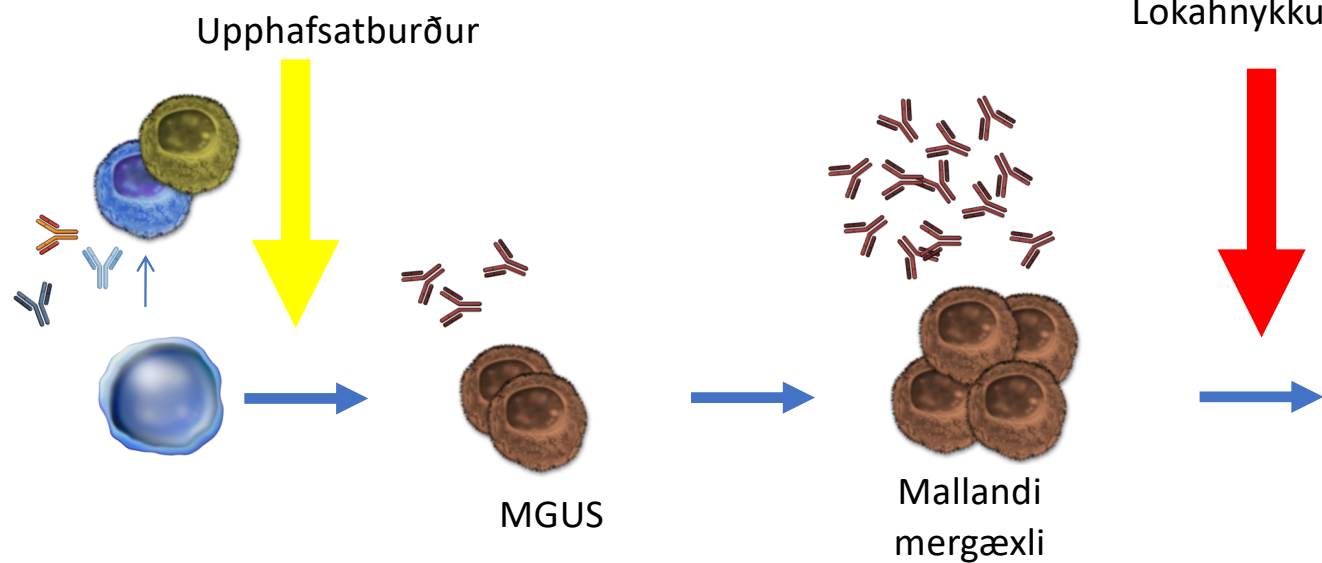


Hvað veldur mergæxli?

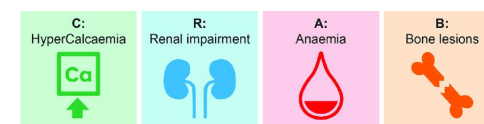
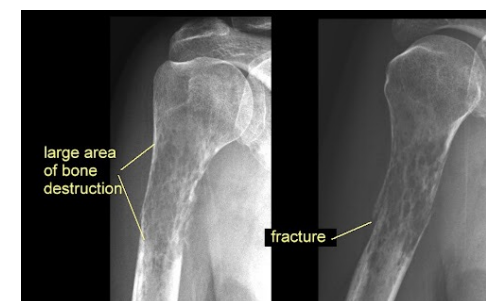
## Hvað veldur krabbameini

- Óstöðvandi frumufjölgun
- Innvöxtur og truflun á eðlilegri starfsemi
- **Stökkbreytingar í erfðaeefni**
- Breytt nýting erfðaefnisins
- Ódauðleiki
- Nærumhverfi, sérstaklega ónæmiskerfið
- Trufluð efnaskipti

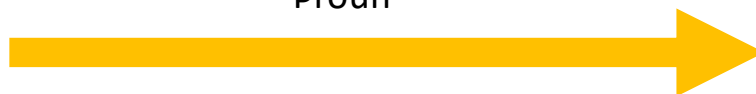




-Algengt  
-Einkennalaust  
-1% fá mergæxli á ári

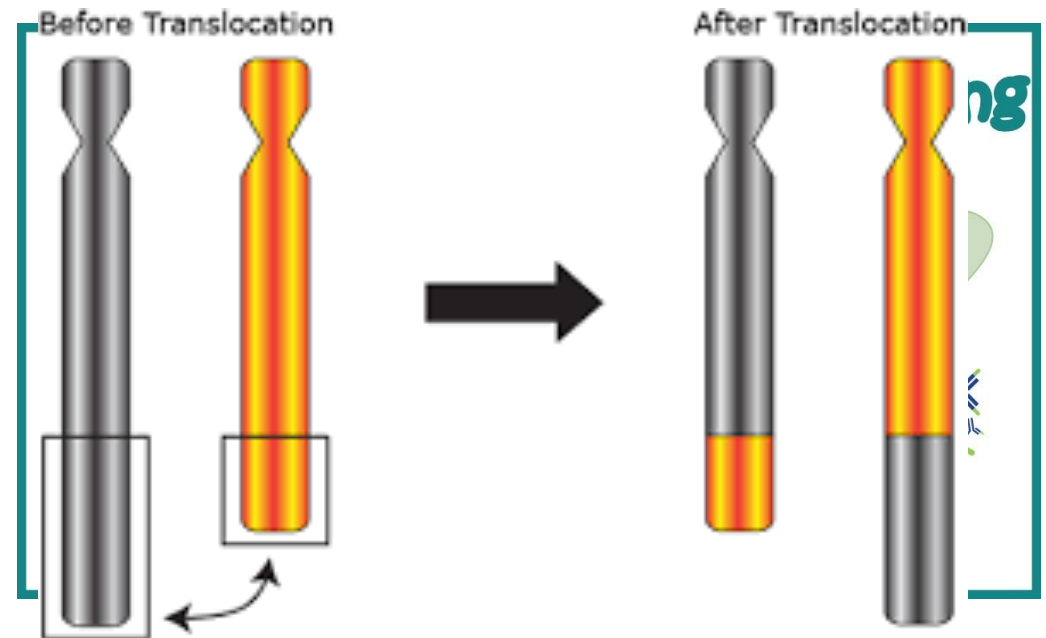


Þróun



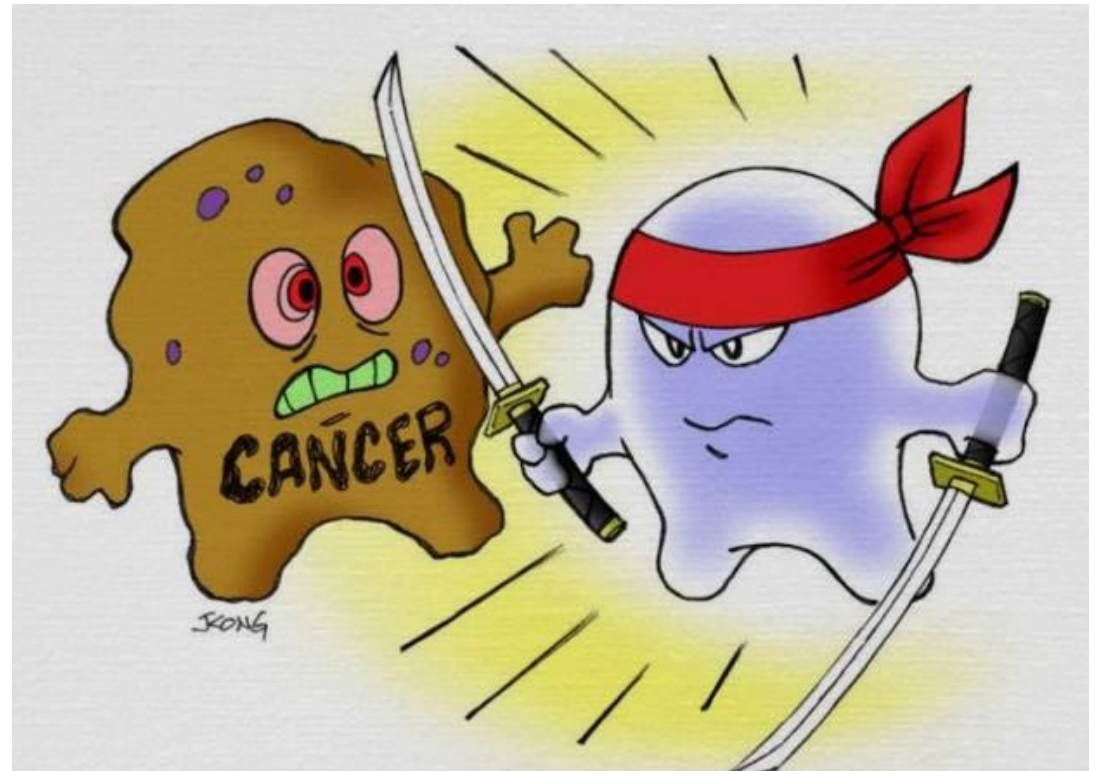
## Upphafið

- Líklega eitthvað sem fer úrskeðist við eðlilega starfsemi
- Skref í þroskun þar sem erfðaeefnið er klippt í sundur og fest vitlaust saman
- Litningabreytileikar (FISH breytingar)
- Núverandi kenningar
  - Sýkingar
  - Sjálfsónæmissjúkdómar
  - Virkjun ónæmiskerfisins



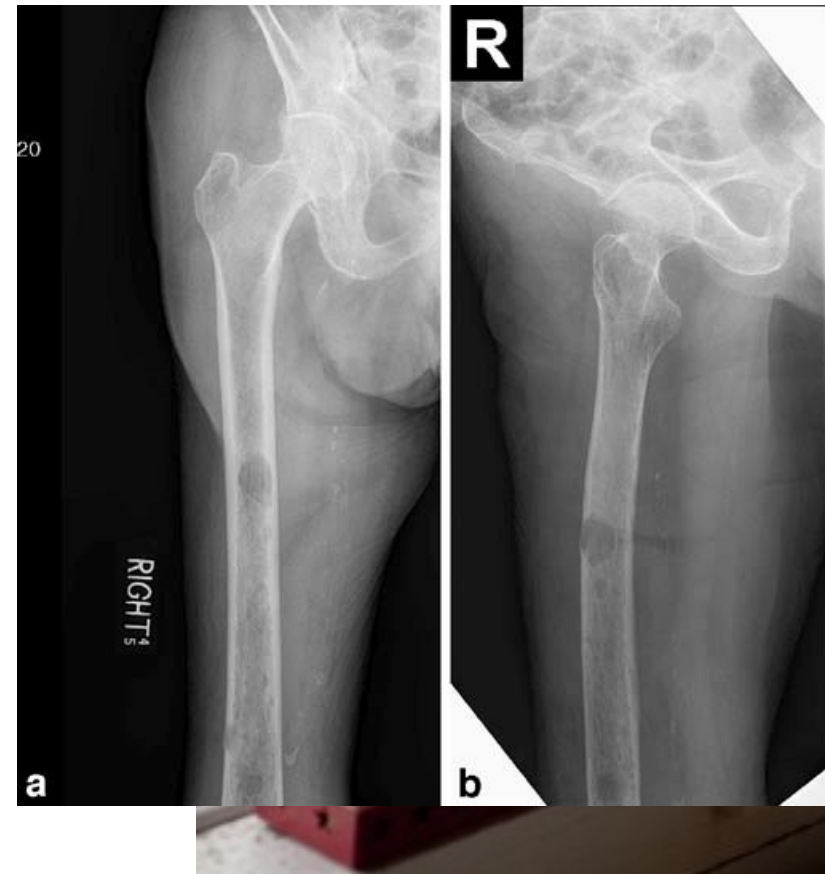
# Þróun

- Tími og fjölgun
- Nýjar stökkbreytingar
- Nýjir litningabreytileikar
- Nærumhverfið augljóslega aðalatriði



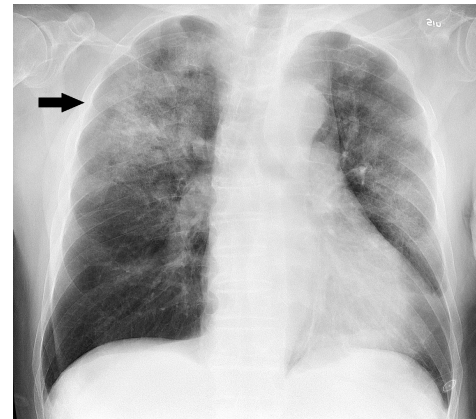
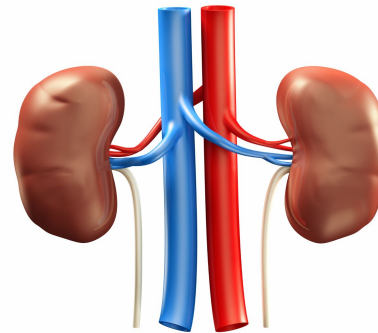
## Lokahnykkurinn

- Vitum ekki hvað það er sem klárar ferlið
- Líklega bara allt þetta saman sem nær einhverjum þröskuldi
- Sumar stökkbreytingar sem hafa tengsl en ekkert alveg ljóst



## Meðferð við mergæxli - Bráðameðferð

- Aðkallandi mál við greiningu
- Verkjameðferð
- Sýkingar
- Beinbrot/þrýstingur á mænu
- Nýrnabilun
- Hátt kalk



## Lyf við mergæxli

1. Próteosóma-hemlar (Bortezomib/Velcade, Carfilzomib, Ixazomib)
2. Ónæmisbreytandi lyf (Lenalidomide/Revlimid, Thalidomide, Pomalidomide)
3. Sterar (Dexamethazone, prednisolon)
4. Beinstyrkjandi lyf (Zolidronic sýra/Zoladex, denosumab)
5. Hefðbundin krabbameinslyf (Melfhalan, bendamustine, cyclophosphamide)
6. Einstofna mótefni (Daratumumab/Darzalex, isatoximab, elotuzumab)
7. Ónæmisglæðandi lyf (Teclistamab, Talquetamab)
8. Aðrir lyfjaflokkar (Selinexor, Belantamab-Mafodotin)



## Meðferðarferill við greiningu á mergæxli

1. Innleiðingarmeðferð (VRd – bortezomib/**V**elcade, lenalidomide/**R**evlimid, dexamethasone)
  - Stundum carfilzomib/Kyprolis í stað bortezomibs (þá KRd)
2. Stofnfrumumeðferð (Reynum það hjá þeim sem eru  $\leq 70$  ára)
3. Viðhaldsmeðferð (oftast lenalidomide)
4. Endurkoma

## Bortezomib / Velcade

- Eitt af brautryðjendalyfjunum í mergæxli
- Drepur frumur sem búa til mikið af prótínur
- Enn eitt aðallyfið í meðferð mergæxlis
- Gefið undir húð, oftast 1x í viku
- Úttaugamein er algeng aukaverkun
  - Dofi, verkir, jafnvægisleysi
  - Oftast afturkræft
- Aðrar aukaverkanir:
  - Lækkun á blóðflögum
  - Ristill – notum veirulyf
  - Ólgeði og niðurgangur
  - þreyta og slappleiki



**VELCADE®**  
(bortezomib) FOR INJECTION

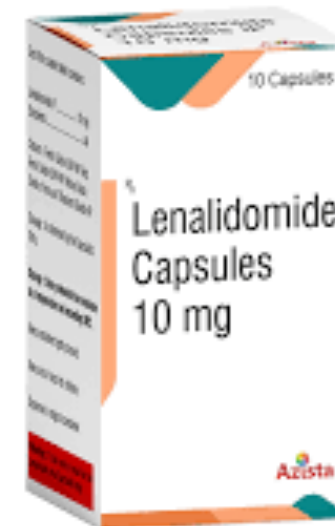
## Carfilzomib / Kyprolis

- Skýlt bortezomib
- Gefið í æð
- Óvíst hvort virki mikið betur
  - Líklega betra í seinni meðferðarlínunum en ekki mikill munur í fyrstu meðferð
- Úttaugamein er sjáldgæf aukaverkun
- Í staðin augin tíðni hjartabilunar
- A.ö.l. sambærilegar aukaverkanir

Kyprolis<sup>®</sup>  
(carfilzomib) for Injection

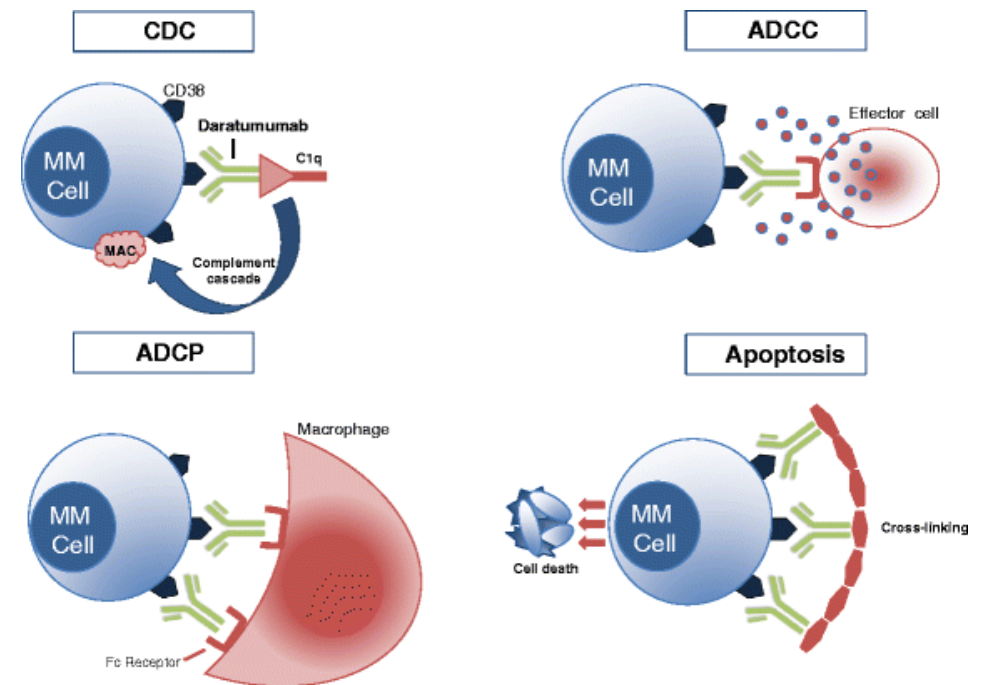
## Lenalidomide / Revlimid

- Eitt aðal mergæxlislyfið í dag
- Pomalidomide (Pomalys/Imnovid) er svipað lyf
- Drepur mergæxlisfrumur og hefur áhrif á ónæmiskerfið í mergnum
- Töflumeðferð, ein á dag í 3 vikur í senn.
- Bæði hluti af innleiðslu og viðhaldsmeðferð, oftast með sterum
- Aukaverkanir
  - Slappleiki
  - Útbrot
  - Meltingarfæratruflanir
  - Blóðtappar – blóðþynnandi lyf
  - Mergbæling – blóðflögur, lágir neutrophilar
  - Sýkingar



## Daratumumab / Darzalex

- Tiltölulega nýlegt lyf
- Einstofna mótefni við yfirborðsmerki á mergæxlisfrumum (CD38)
- Gefuð undir húð
- Aukaverkanir
  - Ónæmisviðbrögð við innrennsli
  - Hiti/hósti/sýkingar í efri öndunarfærum
  - Niðurgangur og ógleði
  - Mergbæling
  - Engin geta til að framleiða eigin mótefni við sýkingu
  - Truflar blóðbankann



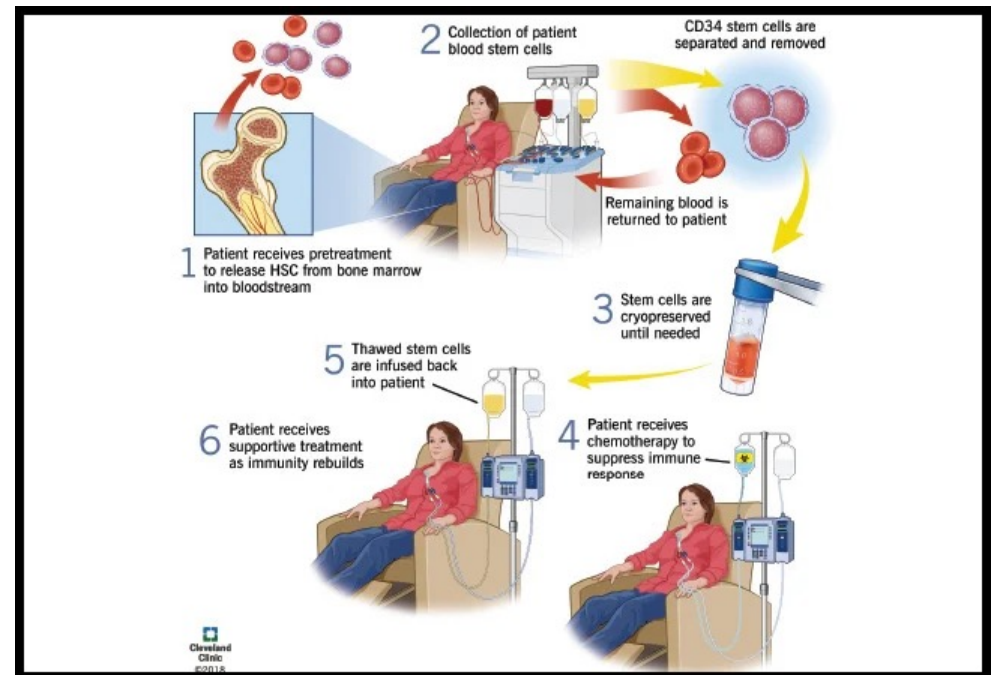
## Sterar (Dexamethasone/Prednisolon)

- Eru með í flestum meðferðum við mergæxli
- Drepa mergæxlisfrumur en minnka líka sumar aukaverkanir
- Sterar hafi sjálfir aukaverkanir
  - Geðrænar aukaverkanir
  - Svefntruflun
  - Þynnrihúð
  - Vandamál með sykurbúskap
  - Þynning á húð og beinum
  - Sýkingar



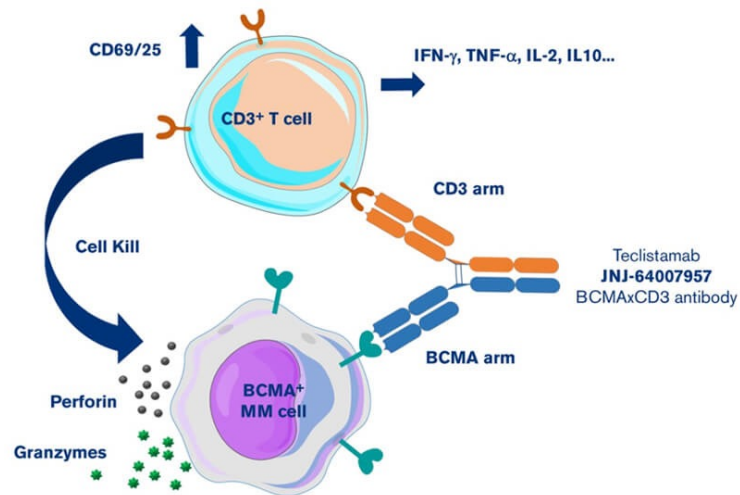
# Háskammtameðferð og stofnfrumuskipti

- Notað til að dýpka svörun
- Byrjum á að safna stofnfrumum
- Gefum hefðbundin krabbameinslyf, melphalan
- Lyfin drepa frumur sem skipta sér hratt, líka frískar frumur
- Mergnum svo bjargað með frumunum sem við höfum safnað
- Geta oft verið miklar aukaverkanir
- Flestir sem fá mergæxli og eru  $\leq 70$  ára fara í stofnfrumumeðferð
- Alltaf fleiri og fleiri  $\geq 70$



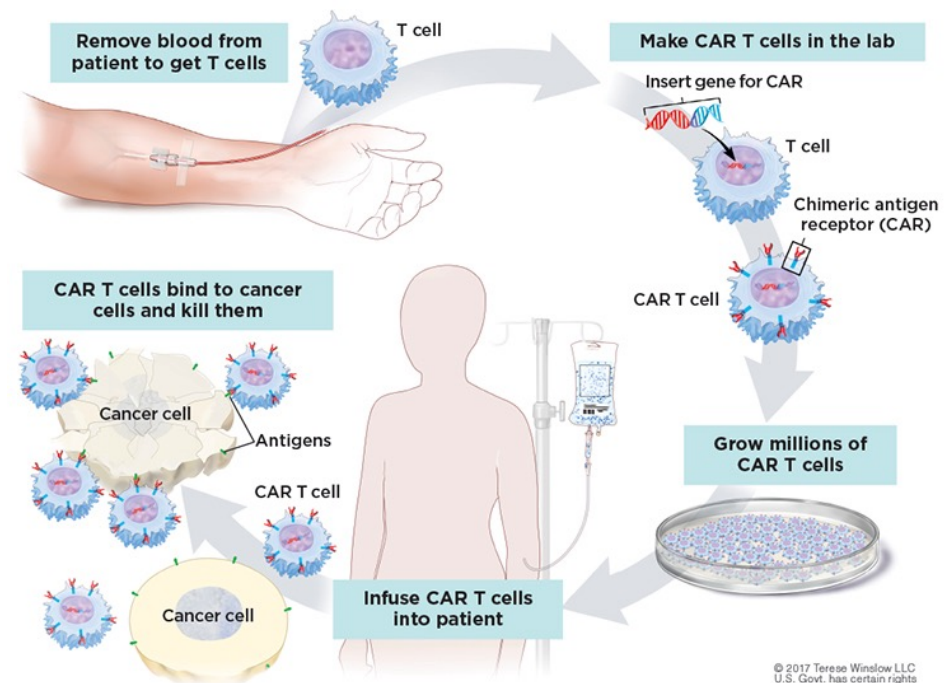
## Nýjar meðferðir

### Ónæmisglæðandi lyf (Bispecifics)



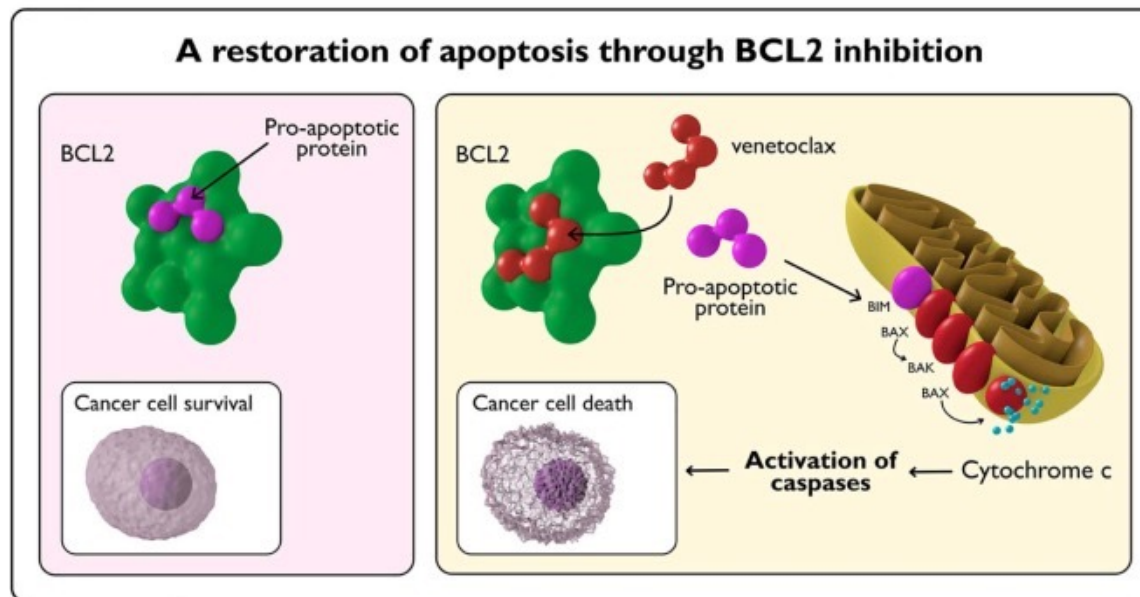
### CAR T frumumeðferð

#### CAR T-Cell Therapy

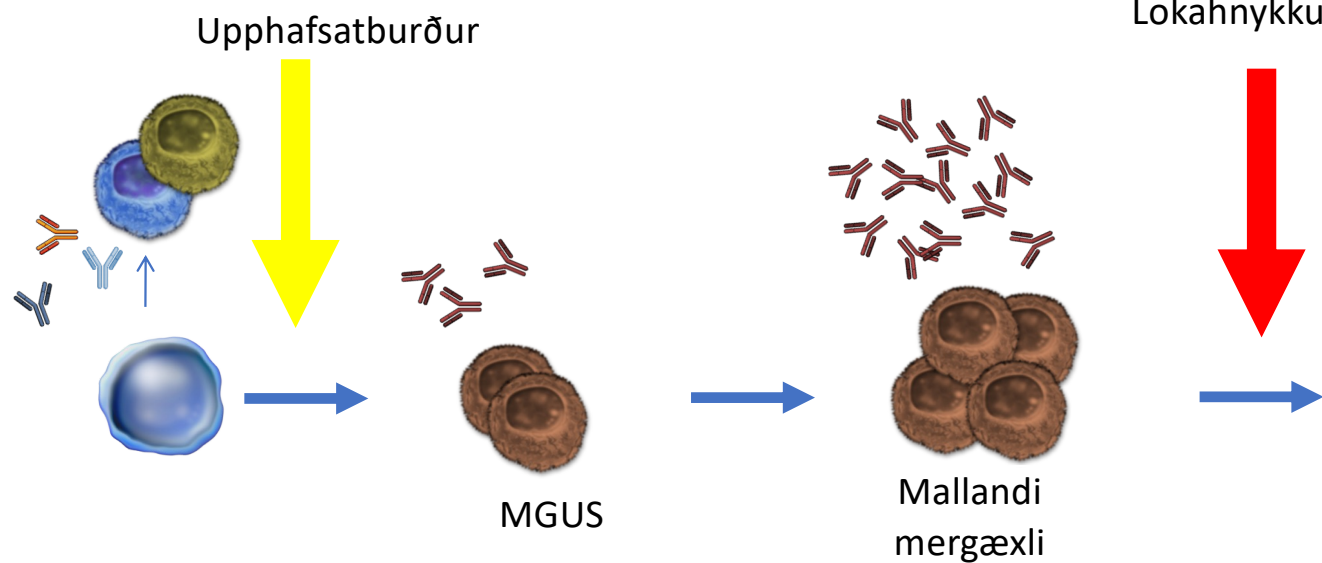


## Klæðskerasniðin meðferð?

### Venetoclax - a BCL2 specific inhibitor

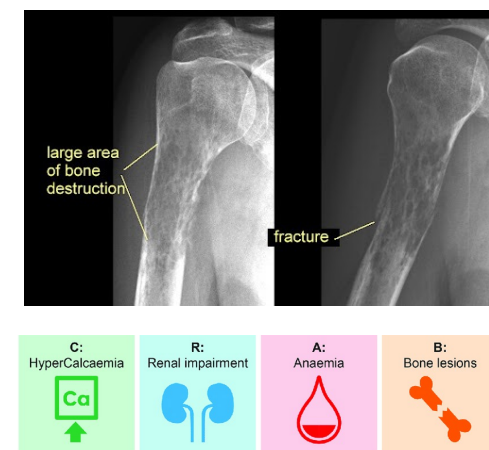
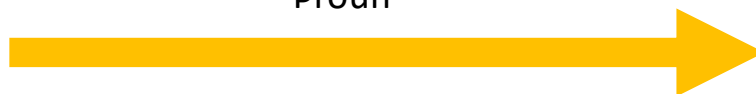


Virðist bara virka í þeim sem hafa litningabreytileika t(11:14)

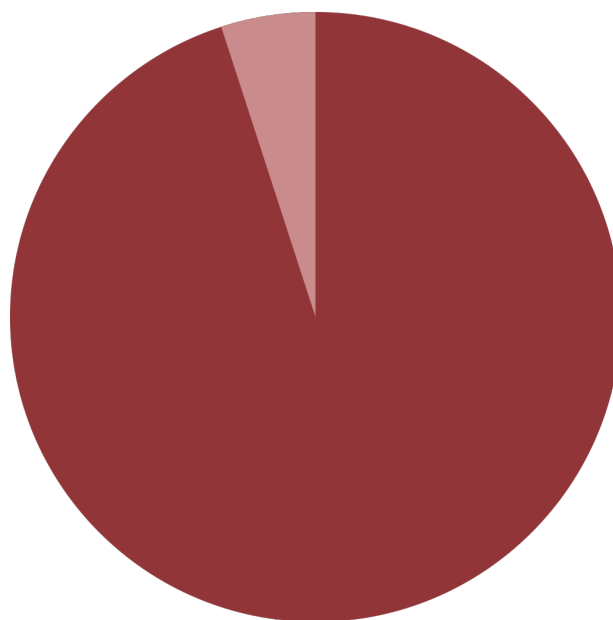


- Algengt
- Einkennalaust
- 1% fá mergæxli á ári

Þróun



Aðeins 3-6% þeirra sem greinast með mergæxli höfðu MGUS fyrir greiningu



Eigum við að skima fyrir MGUS?

## Skaðsemi skimana

- Ofgreining og ofmeðhöndlun
  - 15-30% brjóstakrabbameina
- Áhrif á andlega heilsu
  - Hvað með forstig?
- Kostnaður og þjónustuþörf
  - Lungnakrabbameinsskimun myndi fjölga tölvusneiðmyndum á Englandi úr 2 milljónum í 2.5 milljónir á ári
  - Kostnaður einstaklinga
- **Minnihluti þeirra sem fá MGUS fá mergæxli**

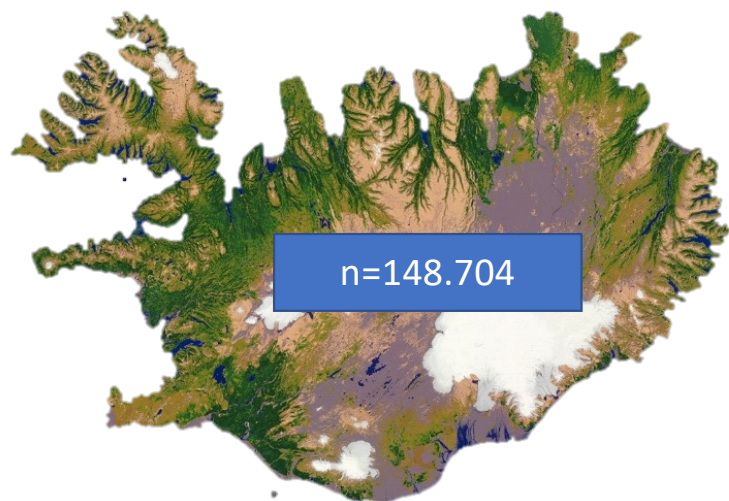


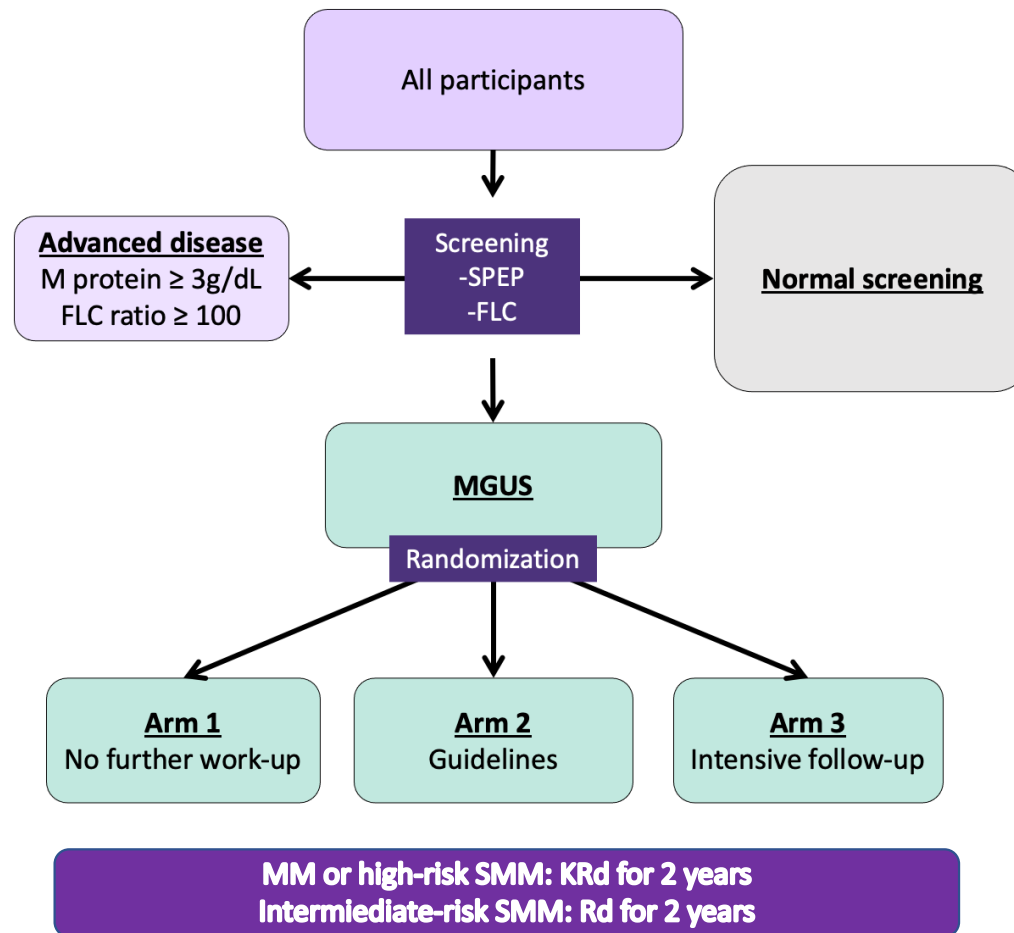
*Jørgensen, K. J et al. (2017) Annals of internal medicine 166; 313-323*  
*Kalager, M. et al. (2012) Annals of internal medicine 156; 491-499*  
*Snowsill T et al. (2018) Health Technol Assess; 22: 1-276*



Iceland Screens, Treats, or  
Prevents Multiple Myeloma  
iStopMM

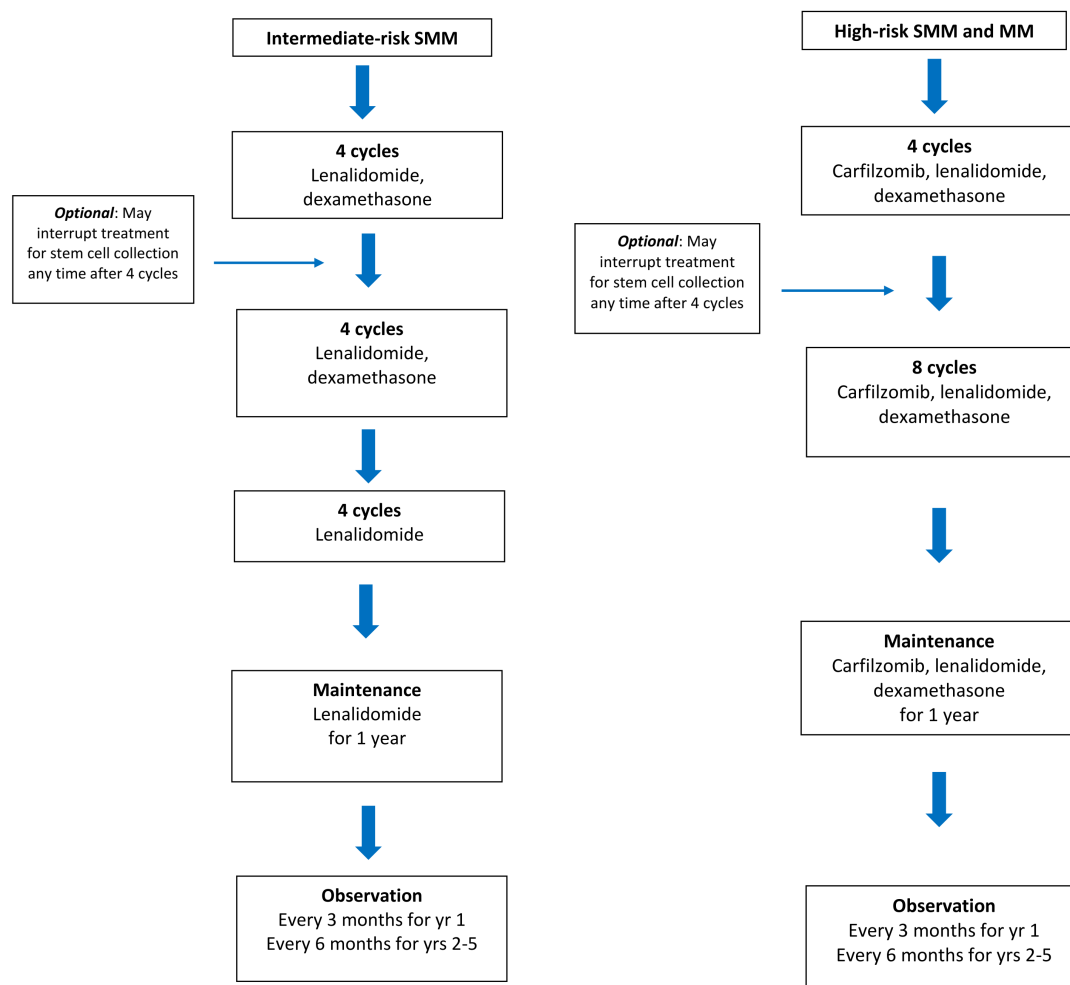






- Spurningalistar
- Lífsgæði
- Miðlægir gagnagrunnar
- Lífsýnasafn

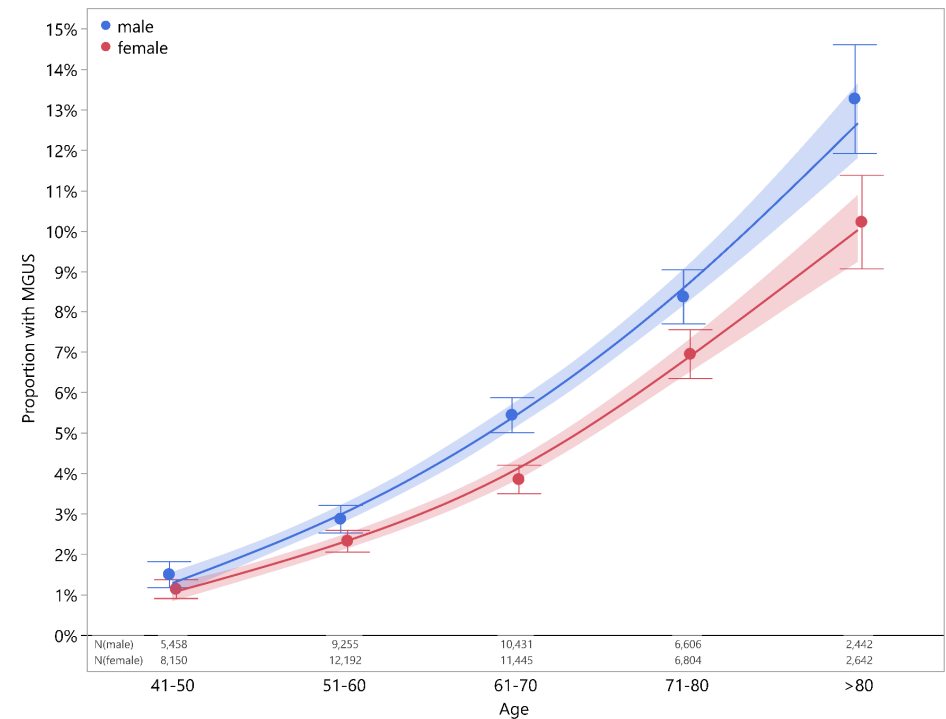
# Lyfjarannsókn



- Byrjuðum 2019
- 77 þátttakendur (Stefnum á 80)
  - **KRd** - Carfilzomib (Kyprolis), lenalidomide (Revlimid) og dexamethasone
  - **Rd** - Lenalidomide (Revlimid) og dexamethasone
- Endurtekn beinmergssýni
- Lífssýnsafn
- Lífsgæði

## Hverju höfum við komist að?

- Tíðni MGUS á Íslandi er 4.3%
- Erum að endurskilgreina ákveðinn flokk (léttkeðju MGUS)
- Að jafnaði virðist skimun ekki leiða af sér mikil andleg áhrif
- Skimun leiðir til fyrri greiningar en óvíst hvort það skili sér í betri árangri eða lífsgæðum
- Línur fara bráðum að skýrast
- Enn ekki nægjanlegt til að hefja skimun





UNIVERSITY  
OF ICELAND



Perluvinir



Teymið

