

Mergæxli

Sigurður Yngvi Kristinsson

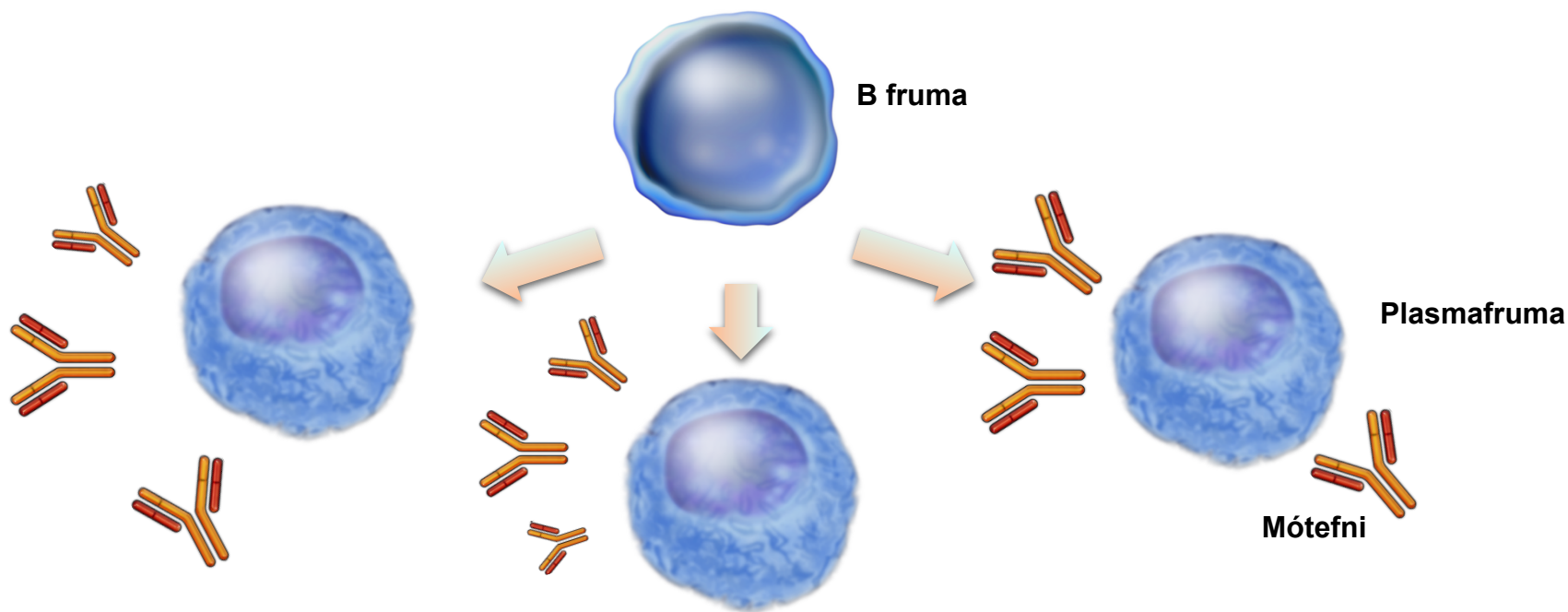
Prófessor í blóðsjúkdómum

Háskóli Íslands og Landspítali Háskólasjúkrahús

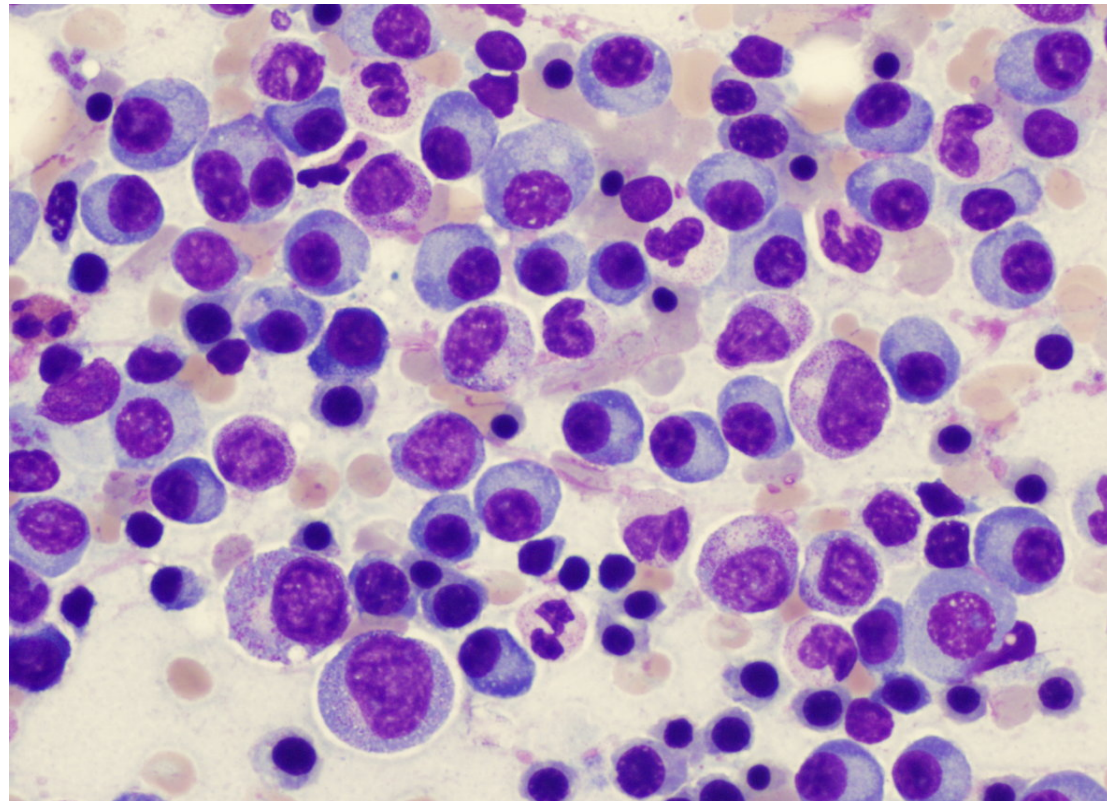
Yfirlit

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

- B-frumur (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



Plasmafrumur



Hvað er mergæxli (multiple myeloma)?

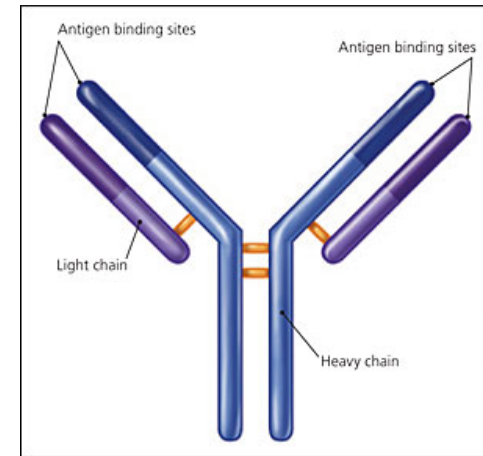
- Illkynja æxli í beinmerg vegna fjölgunar á einstofna plasmafrumum sem yfirleitt framleiða einstofna mótefni
- Einkenni vegna
 - Mergbilunar
 - Áhrifa plasmafrumunnar á bein
 - Parapróteinsins (M-próteins)
 - Ónæmisbælingar
 - Plasmafrumuæxla sem valda staðbundnum einkennum

Mergæxli

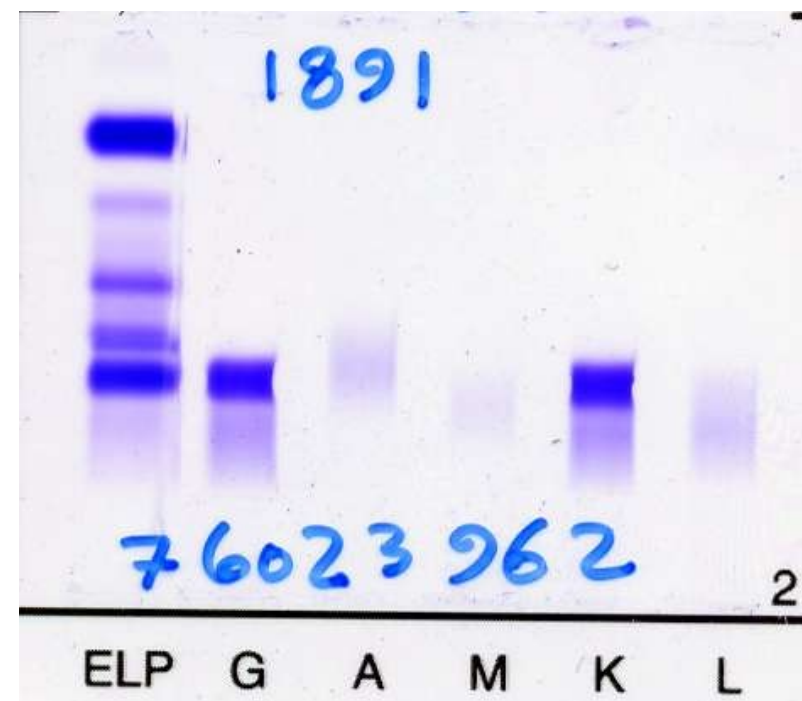
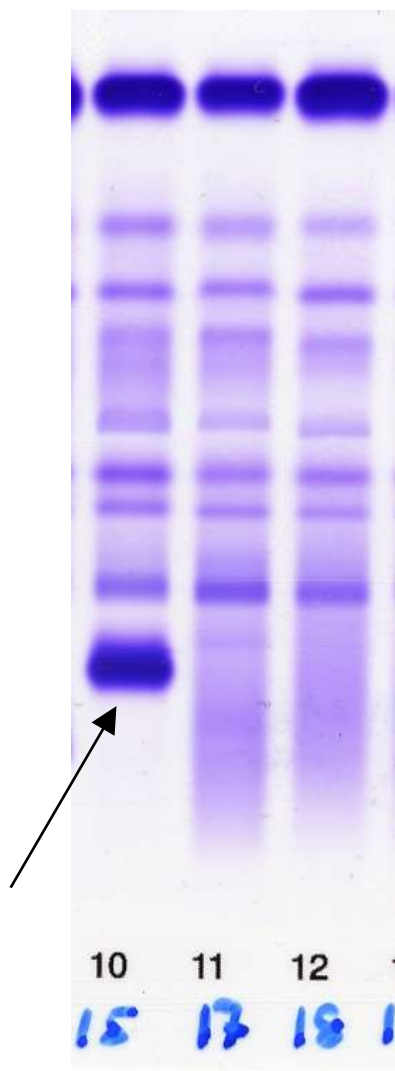
- 10% af öllum illkynja blóðsjúkdómum sem greinast
- Tíðni eykst með aldri, meðalaldur 72 ára við greiningu

PARAPRÓTEIN = M PRÓTEIN = EINSTOFNA MÓTEFNI

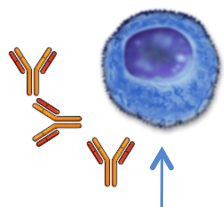
- Einstofna (monoclonal) prótein sem finnst í blóði eða þvagi
 - Svipað og mótefni nema öll alveg eins



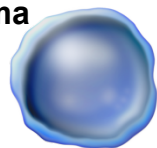
Prótein-rafdráttur



Heilbrigð plasmafruma



B-fruma



Umbreyting



Forstig mergæxlis
(MGUS)



Mallandi
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 (5% hjá 40 ára og eldri)
- 1-1,5% áhætta á ári að þróist yfir í mergæxli eða tengda sjúkdóma
- MGUS er alltaf undanfari mergæxlis

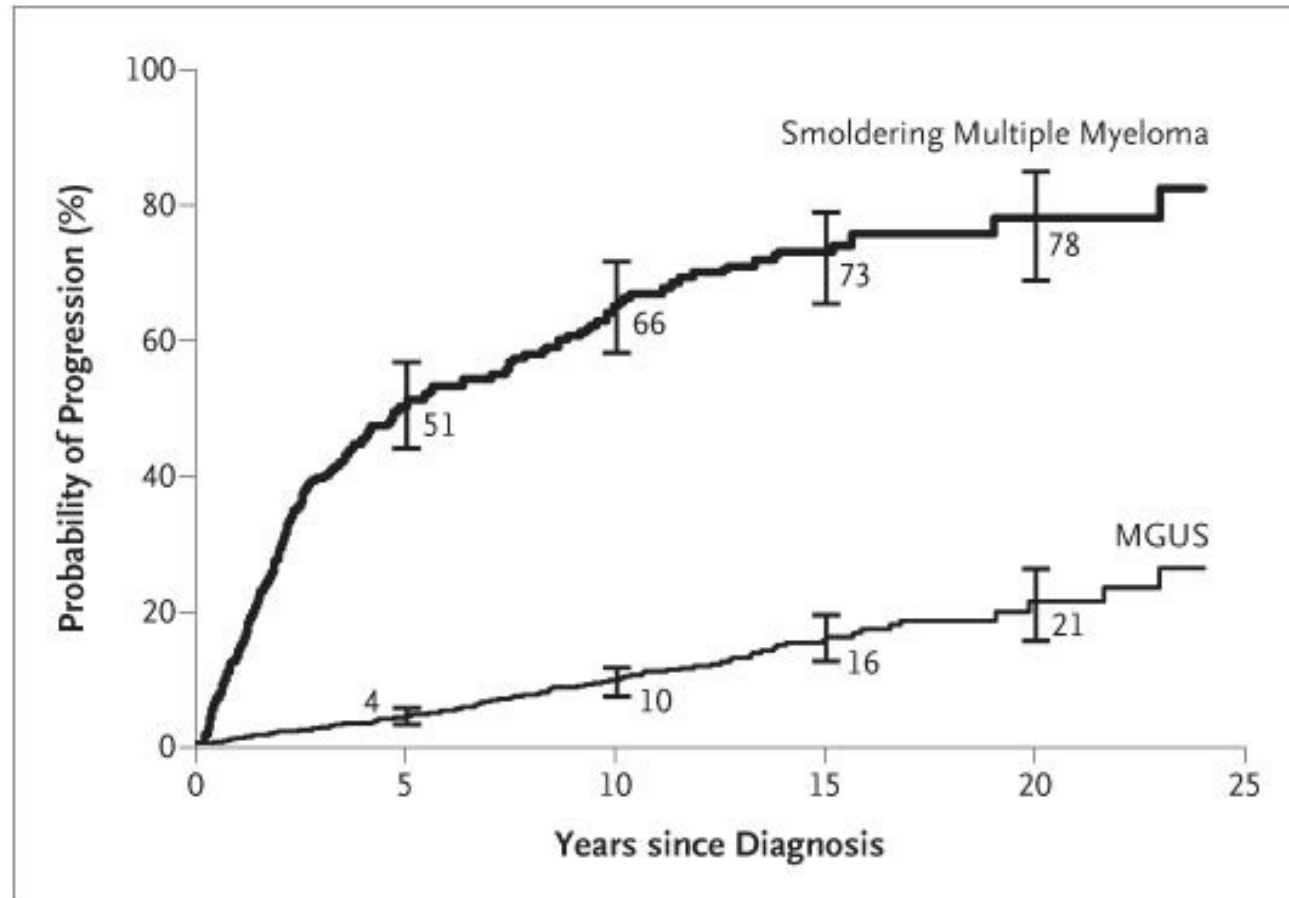
Forstig mergæxlis (MGUS)

- Skilgreining
 - Einstofna mótefni í sermi $<30\text{g/l}$
 - $< 10\%$ plasmafrumur í merg
 - Ekki hátt kalk (C)
 - Ekki nýrnabilun (R)
 - Ekki blóðleysi (A)
 - Engar úrátur í beinum (B)
 - Engin plasmacytoma
- Fylgt eftir án meðferðar

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 hypercalcemia No renal disease No anemia No bone lesions (CRAB criteria)	No CRAB criteria	FLC ratio >100 >1 bone lesion on MRI >60% plasma cells in bone marrow

Þróun MGUS og mallandi mergæxlis yfir í mergæxli



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

Einkenni mergæxlis

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

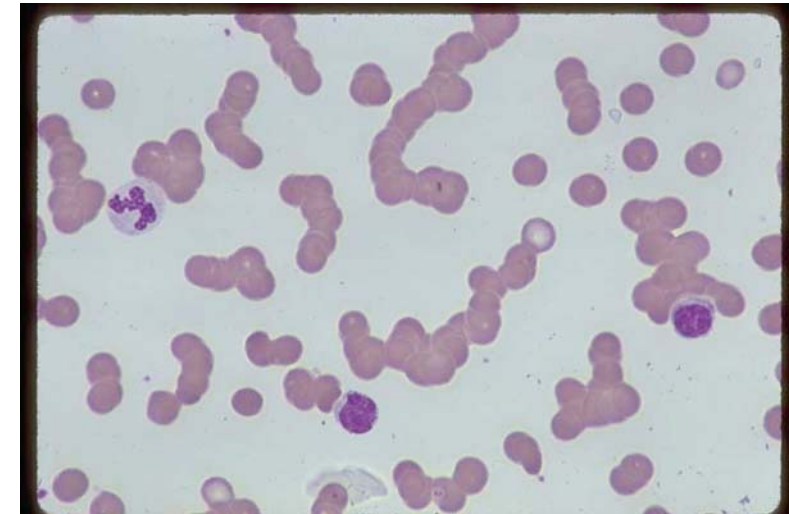
Klassísk einkenni mergæxlis

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

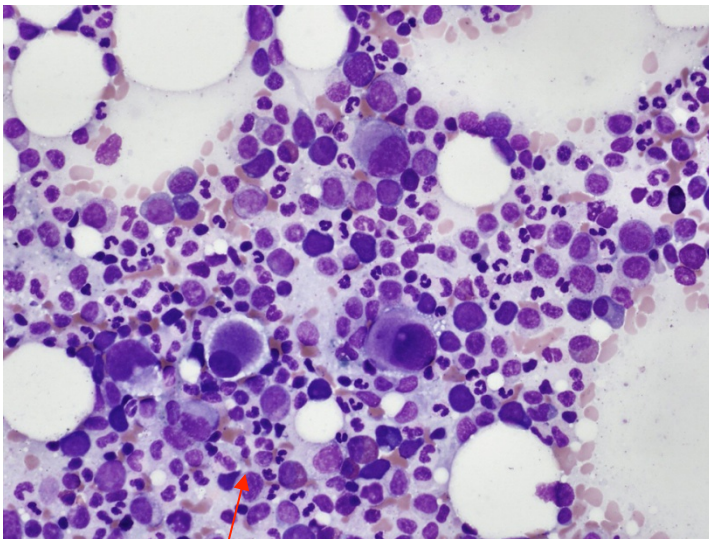
Mergbæling

Vegna íferðar plasmafruma í beinmerg

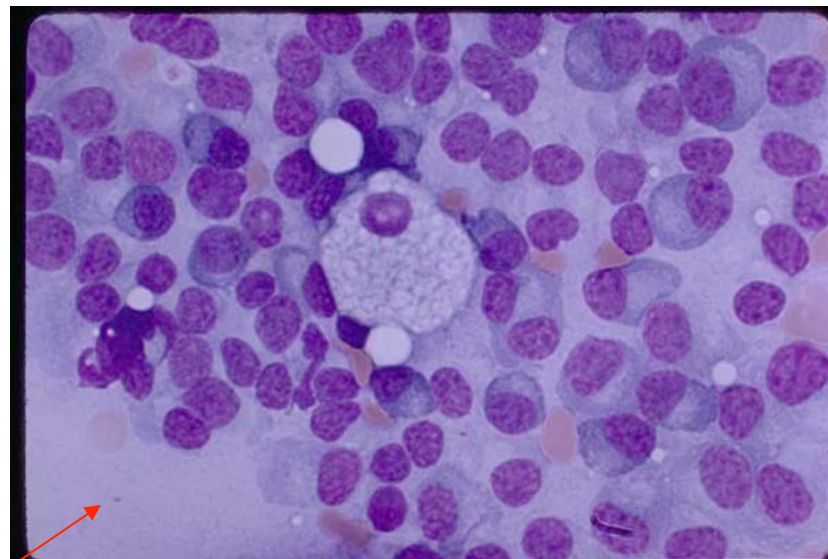
- Blóðleysi
 - Slappleiki
 - Kuldatilfinning
 - Mæði við áreynslu
 - Fölvi
 - Yfirliðatilfinning
- Blóðflögufæð
 - Marblettir
 - Blæðingartilhneiging
- Hvítkornafæð
 - Sýkingar



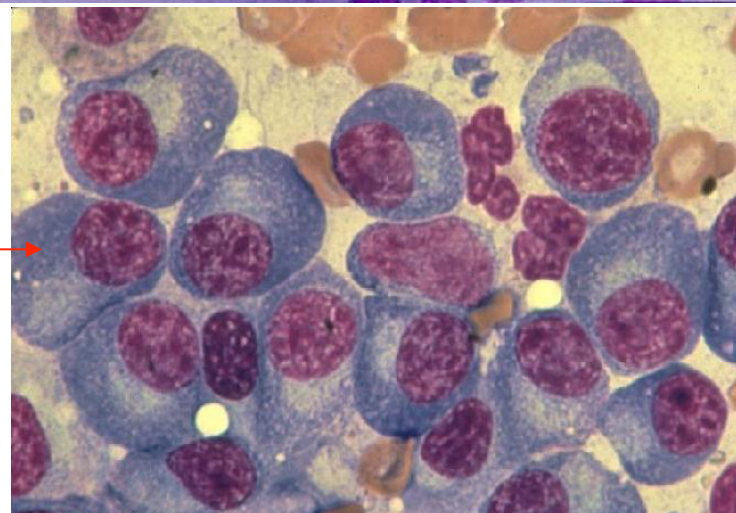
MERGUR



Eðlilegur mergur

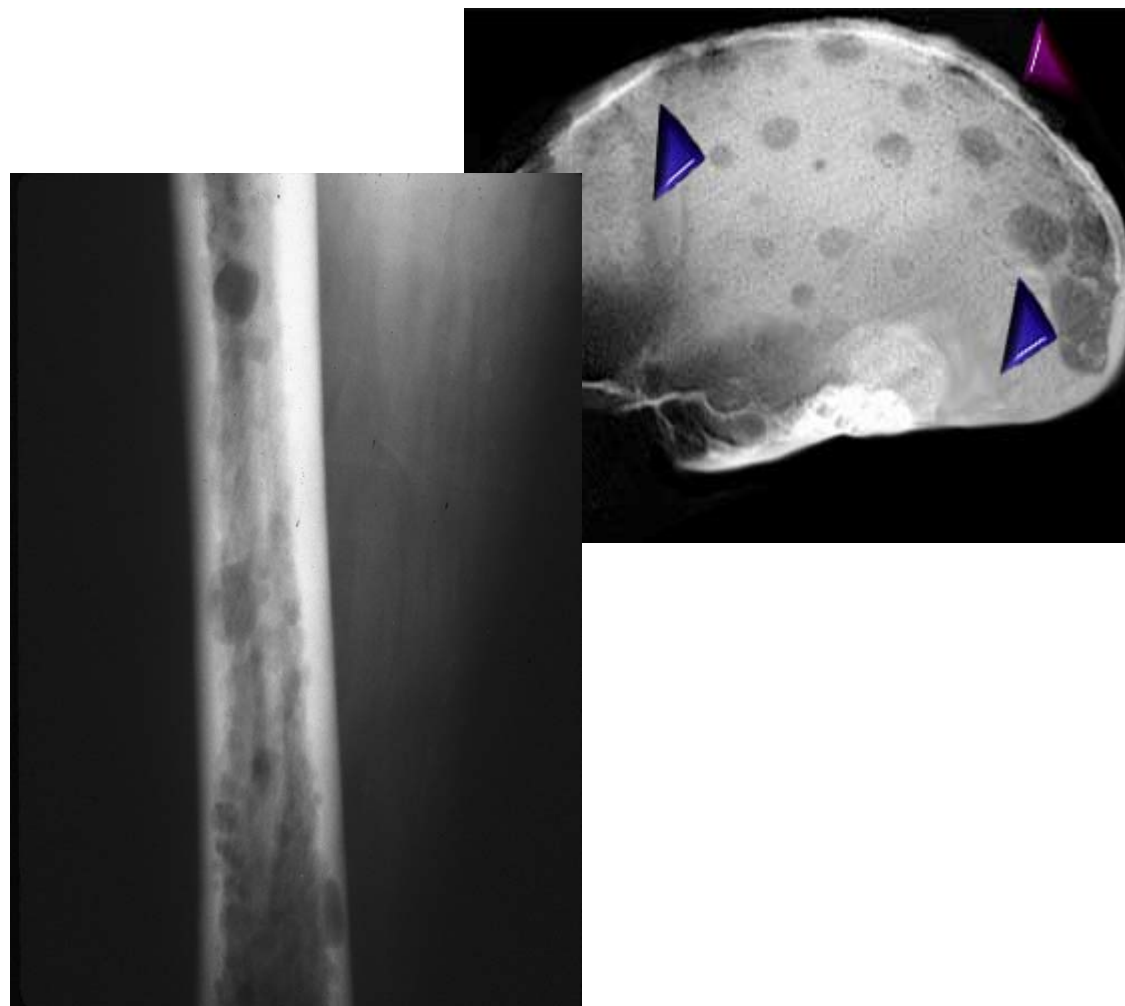


Mergæxli



Verkir

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



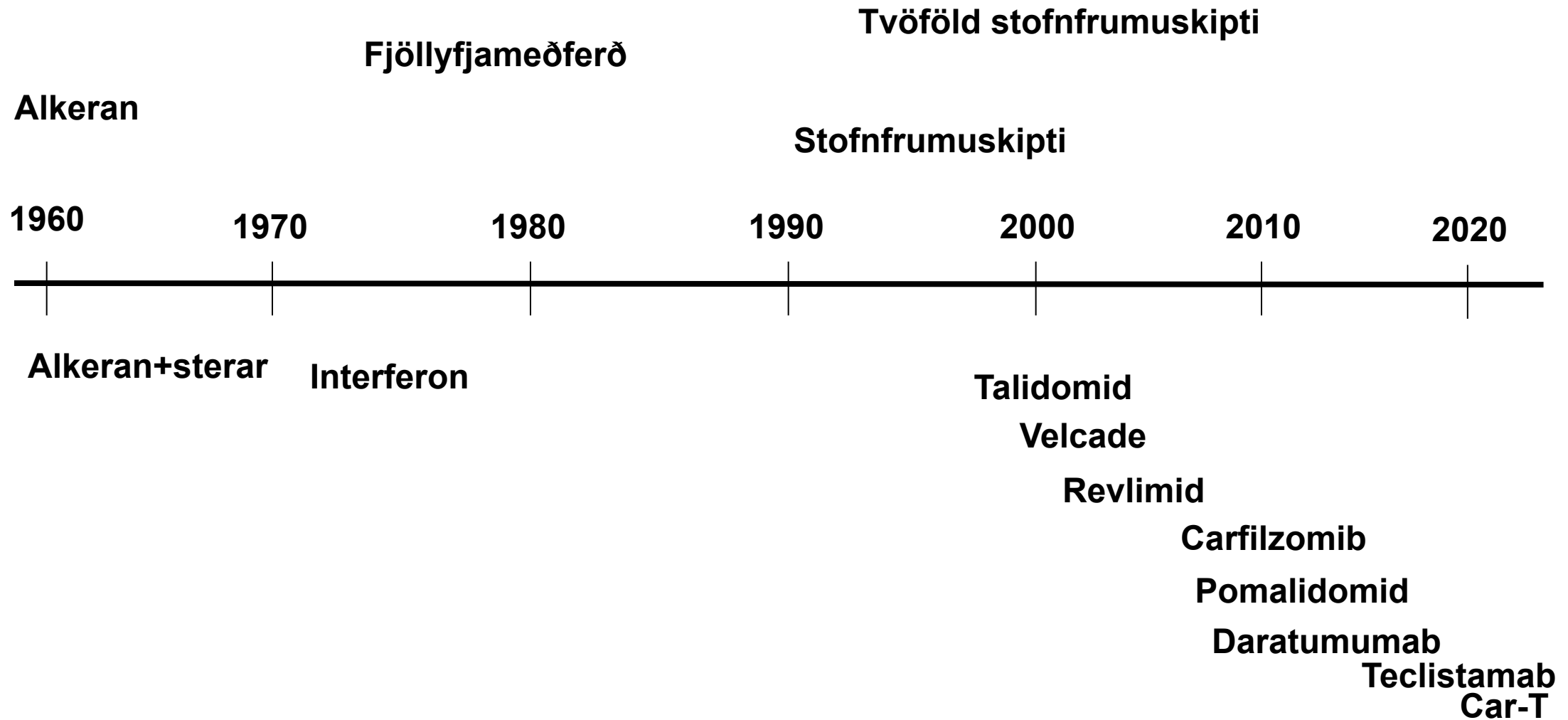
Hækkun kalsíums í blóði

- 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

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

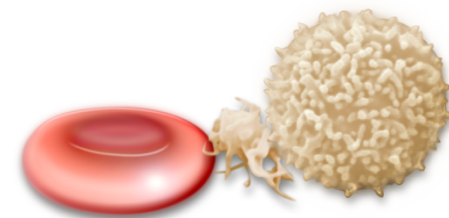
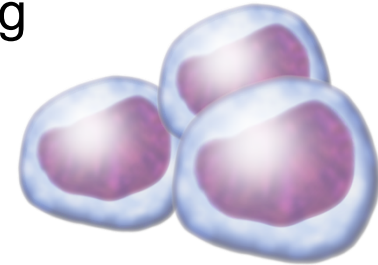
- Gott líkamsástand
- Ekki fleiri undirliggjandi sjúkdómar
- Aldur (ca 70 ára og yngri)

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 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
- 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)

- Skilt 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

Ixazomib

- Svipað og velcade
- Gefið sem tafla
- Venjulega einu sinni í viku
- Oftast með lenalidomide og sterum
- Aukaverkanir:
 - Taugaskaði
 - Mikilvægt að láta lækni/hjúkrunarfræðing vita
 - Lækkun á blóðflögum
 - Ristill – taka veirulyf með t.d. Valtrex
 - Meltingatruflanir
 - 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

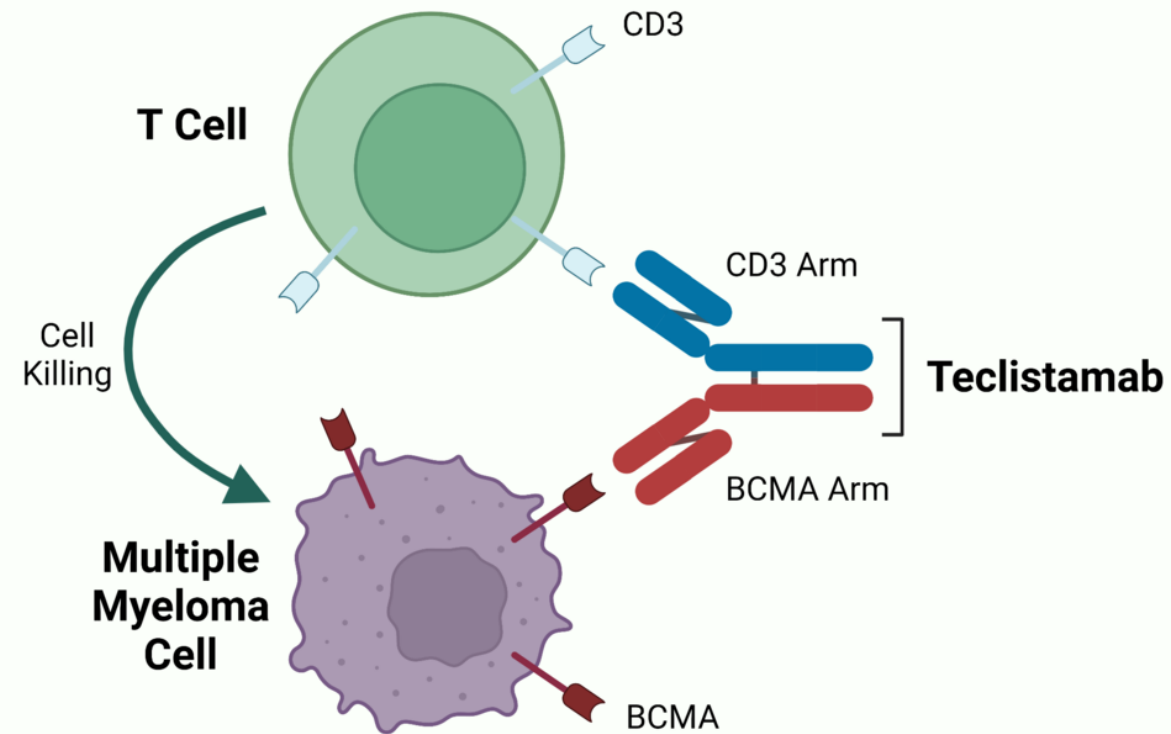
- Framleitt í Austur-Þýskalandi á 7. áratugnum
- Að hluta skylt alkeran
- Gefið í æð 1-2 daga í röð á 4-6 vikna fresti
- Aukaverkanir:
 - Mergbæling
 - Lækkun á blóði, hvítum blóðkornum og blóðflögum
 - Útbrot
 - Sýkingar
 - Þreyta og slappleiki

Cyklofosfamíð (Sendoxan)

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

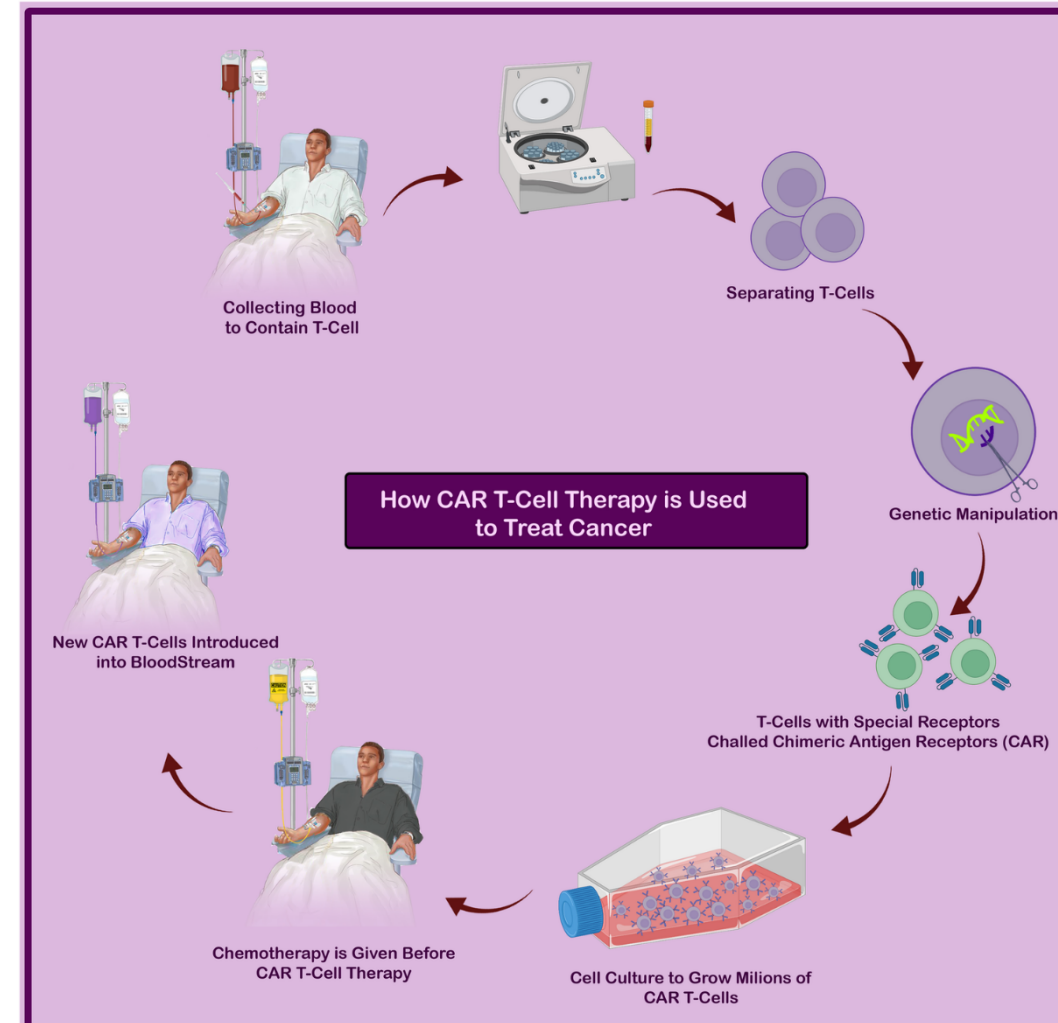
Teclistamab

- 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

- Einstök ónæmismeðferð þar sem eigin T-frumur sjúklings eru breyttar 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



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

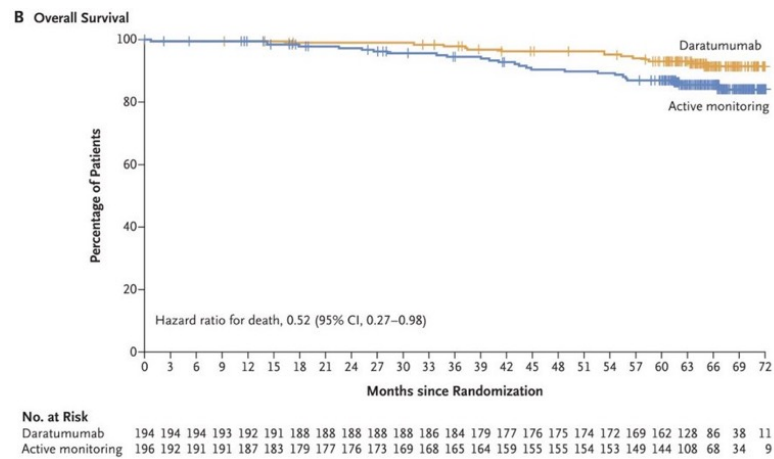
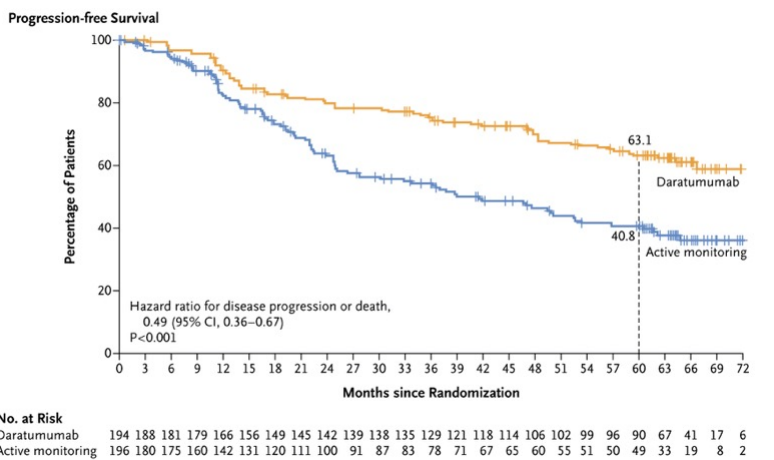
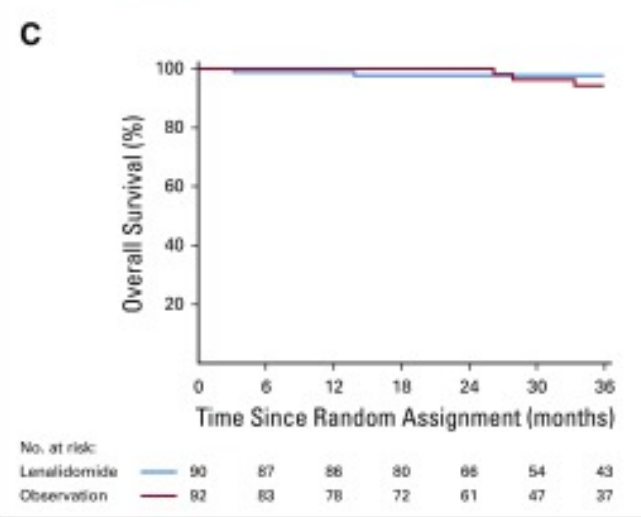
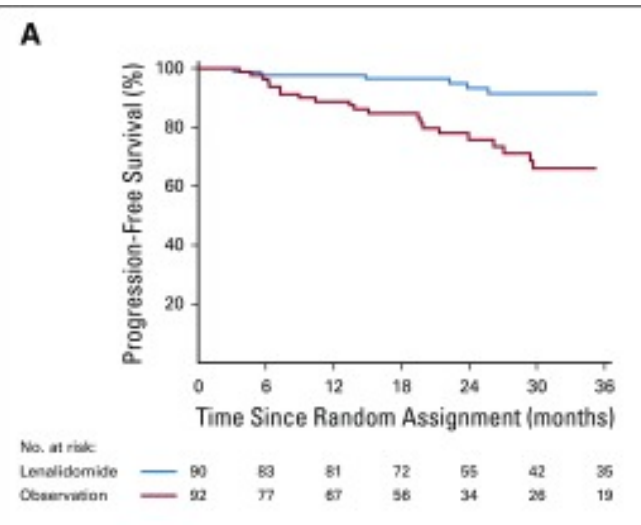
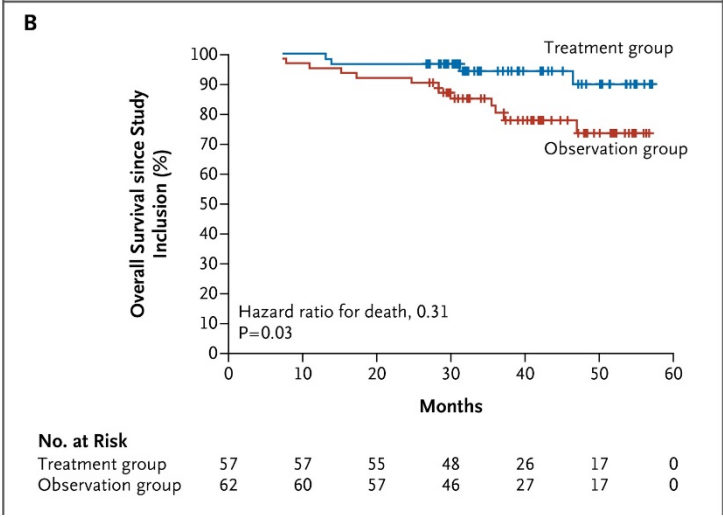
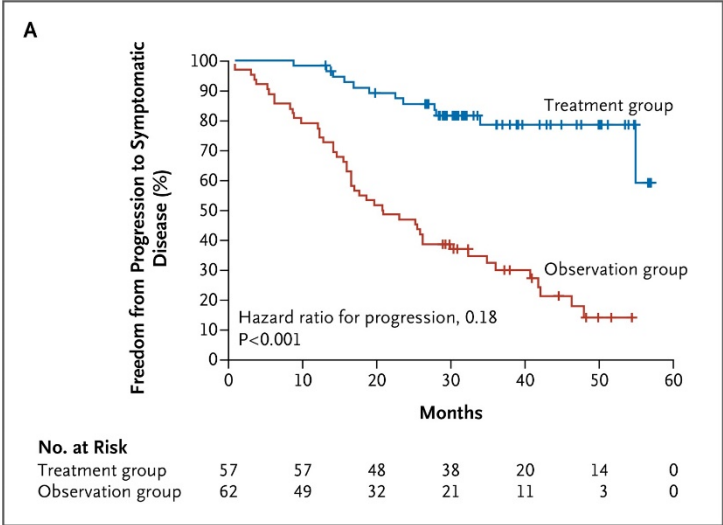
Blóðskimun til bjargar

Forstig mergæxlis

- Orsakir mergæxla og forstigs þess eru óþekktar
- Við vitum ekki við greiningu forstigsins hver mun þróast yfir í mergæxli
- Engar rannsóknir afleiðandi á sjúklingum með forstig og eftirfylgni
- Áhrif ætlaðni, erlæggna, myndgreininga og annarra þátta á frangang sjúkdómsins eru óþekkt

**Allir einstaklingar með forstig
mergæxlis greinast af tilviljun
vegna rannsókna á ótengdum
einkennum**

Snemmkomin meðferð skilar árangri



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

Hvernig greinum við einkennalausan sjúkdóm?

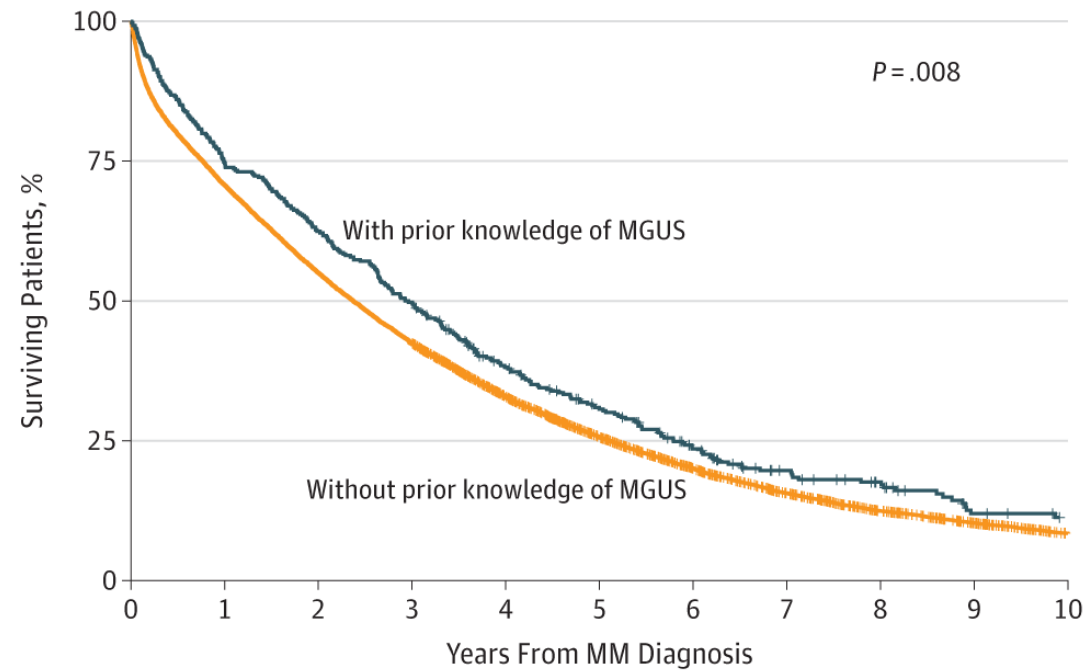
Af tilviljun?

Með skimun?

Þarf að fylgjast með einstaklingum með MGUS?



Eftirlit með MGUS skiptir máli



Patients with and without prior knowledge of MGUS, No.

Without prior knowledge	14 404	10 190	7 930	6 117	4 552	3 397	2 541	1 903	1 440	1 127	854
With prior knowledge	394	295	246	196	136	103	71	48	36	20	15

Ætti að hefja skipulega skimun fyrir forstigi mergæxlis?

Kostir skimunar

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

Gallar skimunar

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

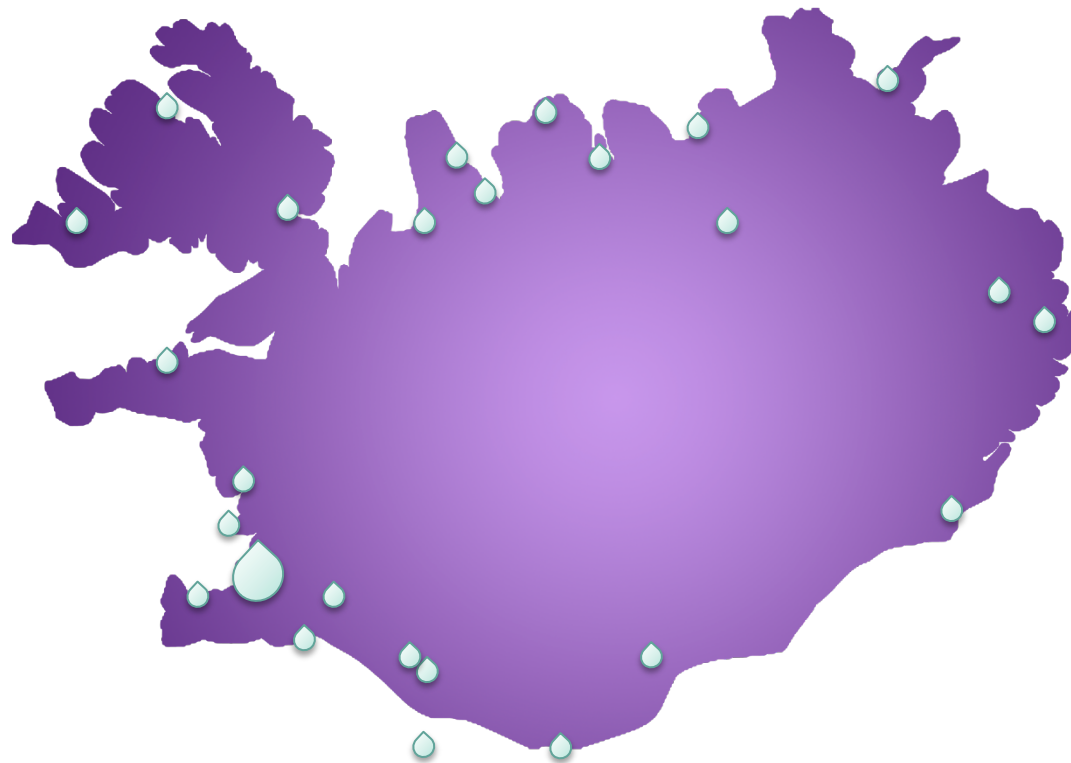
Markmið rannsóknarinnar

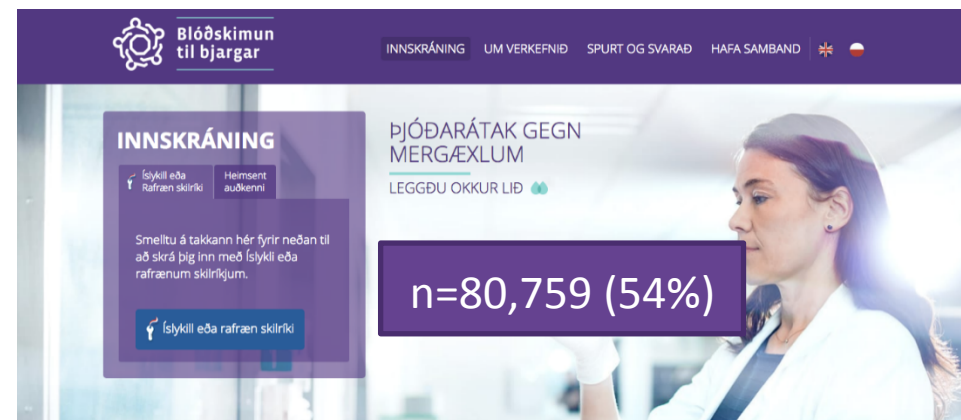
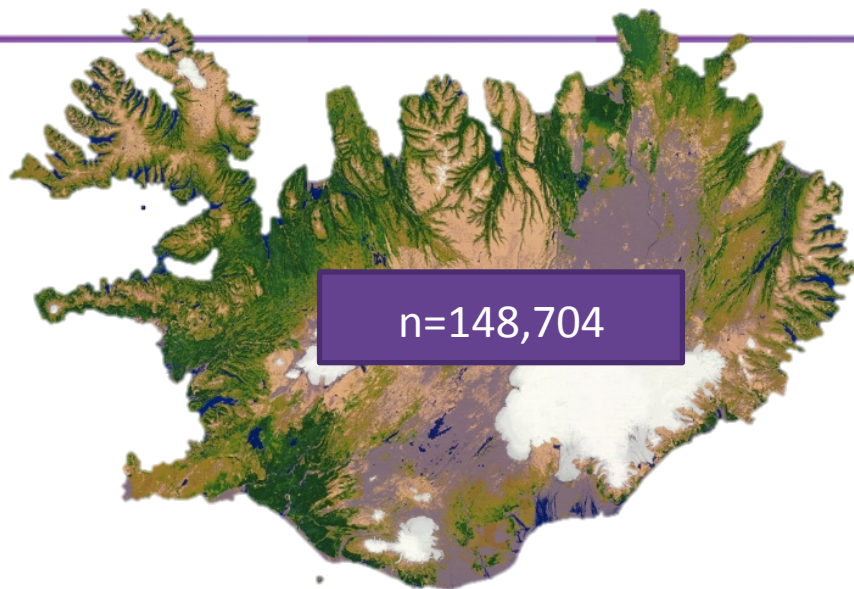
- Rannsaka mögulegan ávinninga af skimun fyrir forstigi mergæxlis
- Rannsaka bestu mögulegu greiningarferli og eftirfylgni einstaklinga með forstigið
- Rannsaka lífsgæði einstaklinga í skimunarrannsóknum almennt
- Kostnaður við skipulega leit forstiga án innköllunar þátttakenda
- Áhrif af því að meðhöndla sjúkdóminn áður en einkenni koma fram

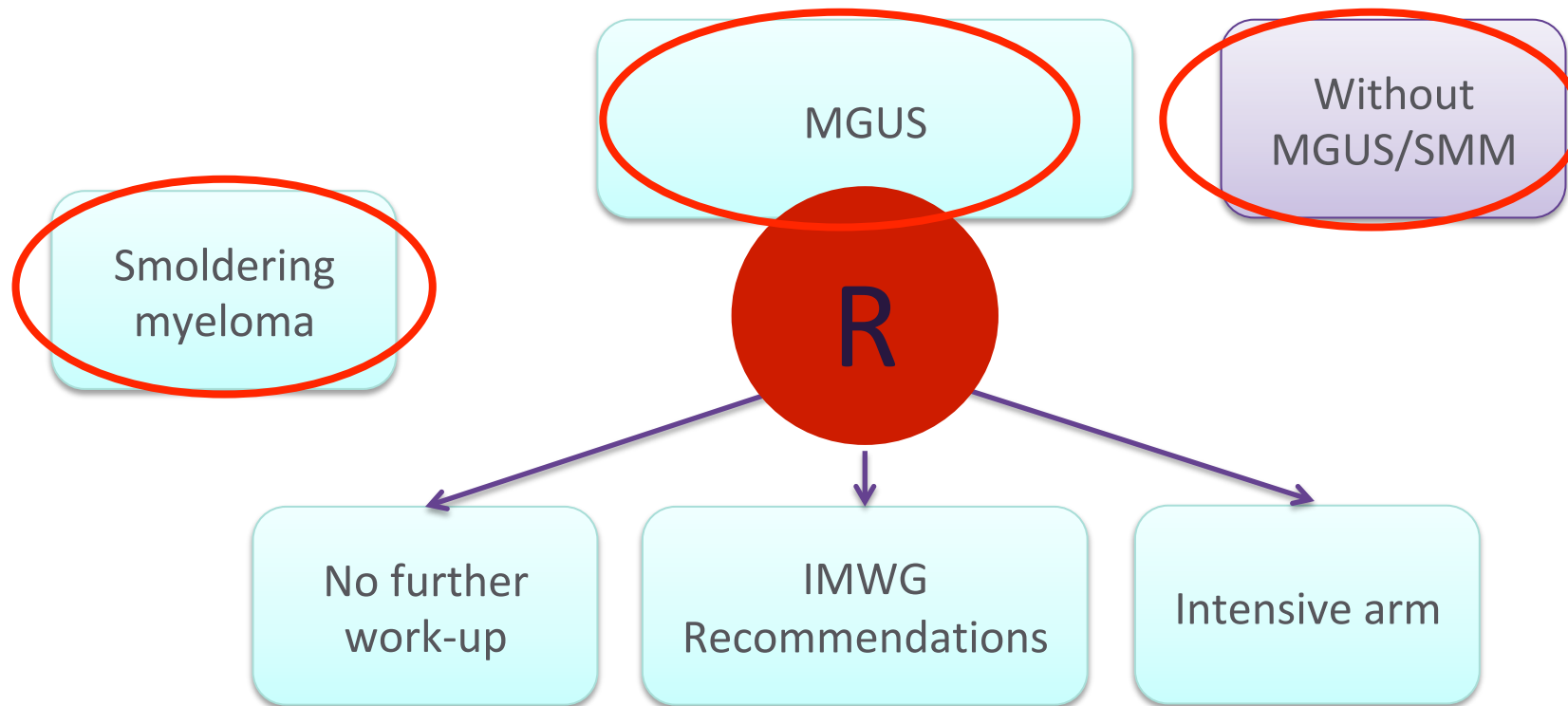
Hverjum var boðin þátttaka?

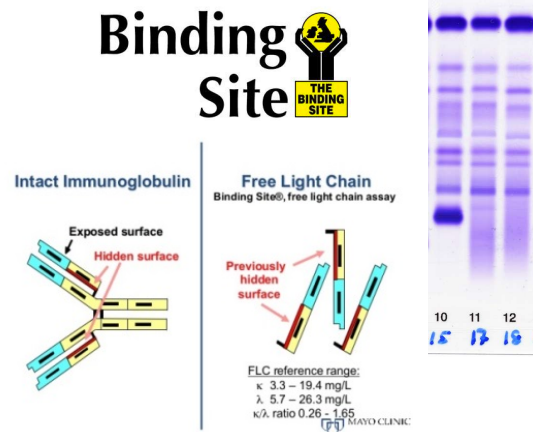
- Öllum einstaklingum búsettum á Íslandi, fæddum 1975 og fyrr, var boðin þátttaka

Allar 35 rannsóknarstofur landsins tóku þátt

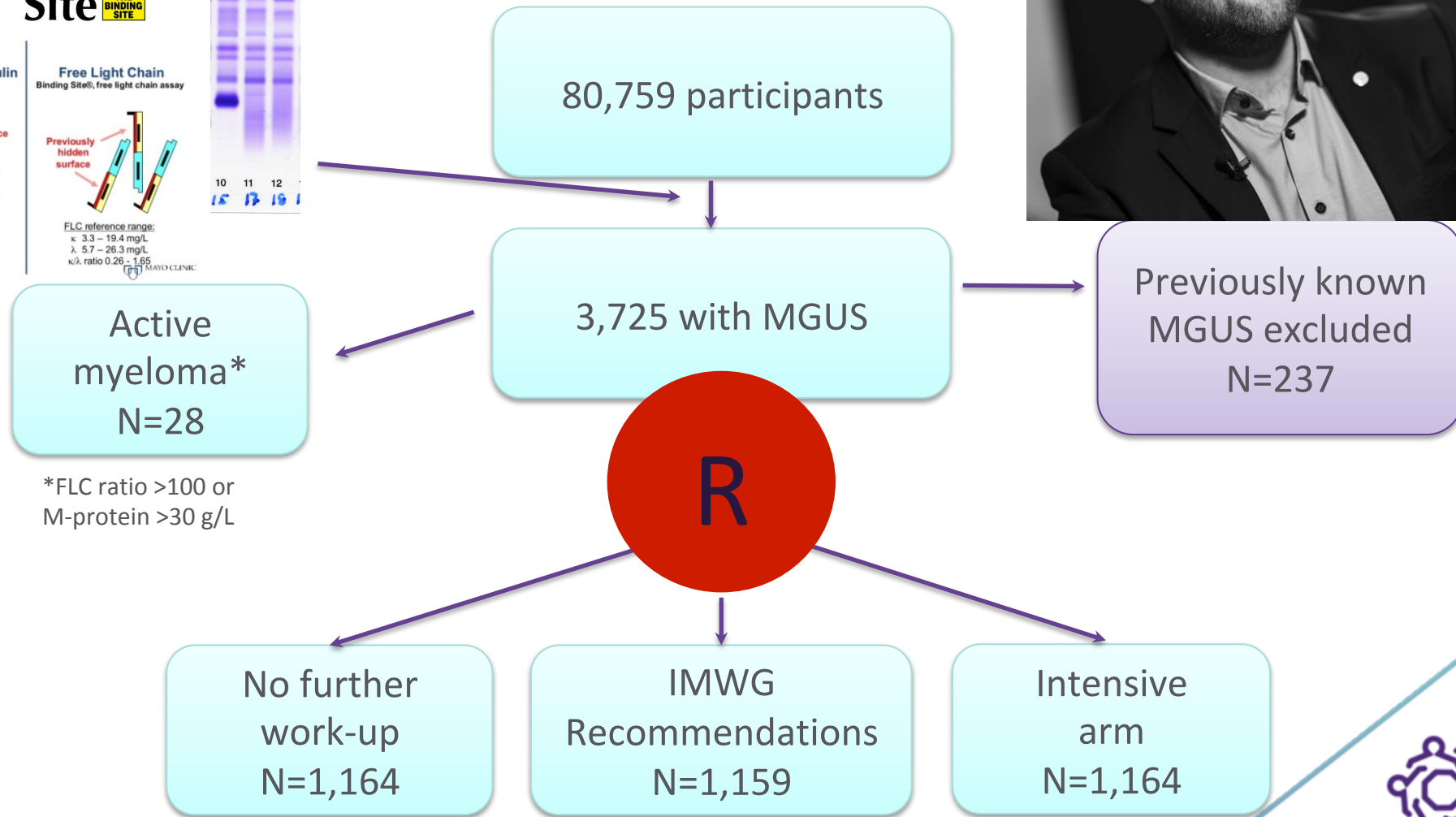


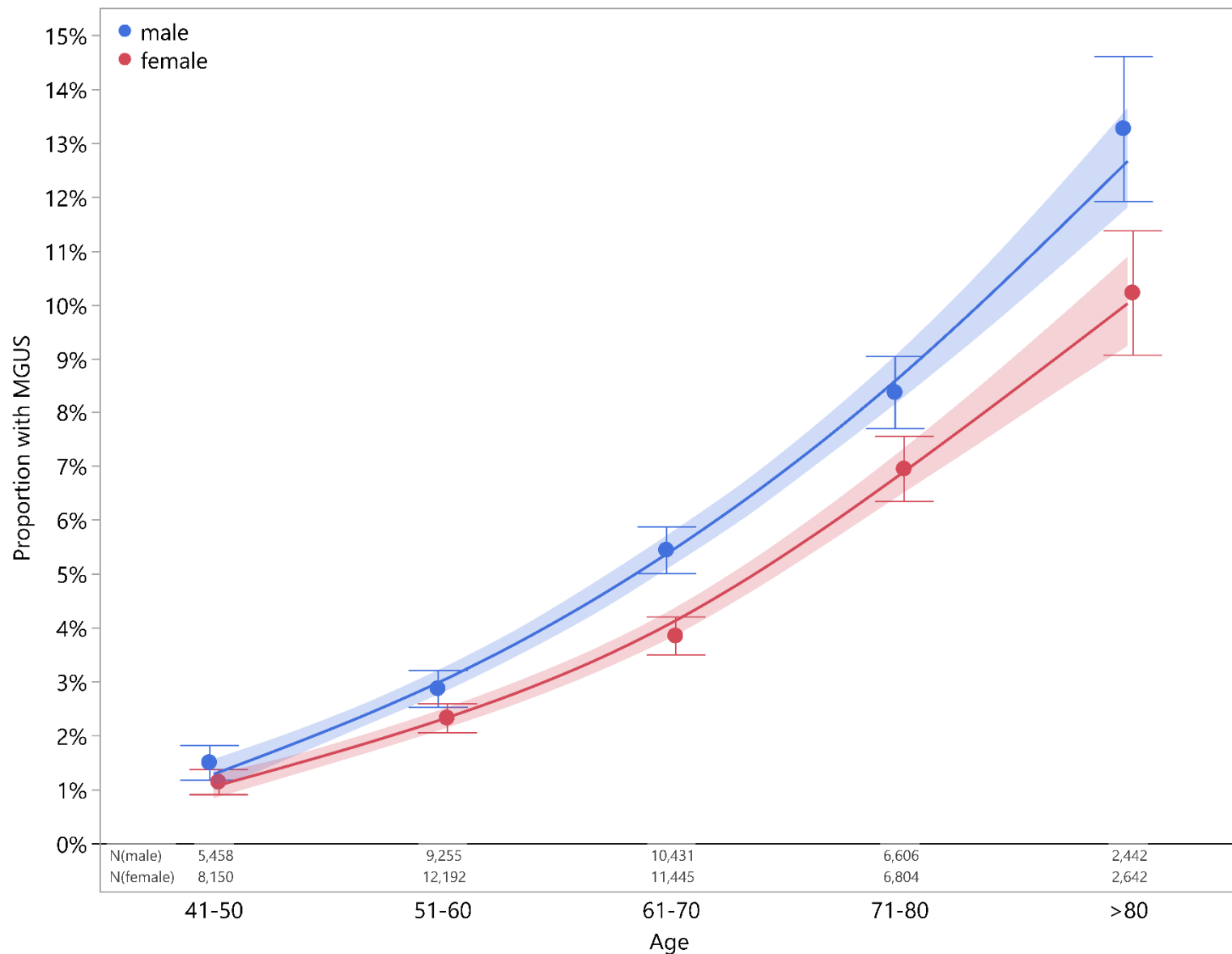






The iStopMM study





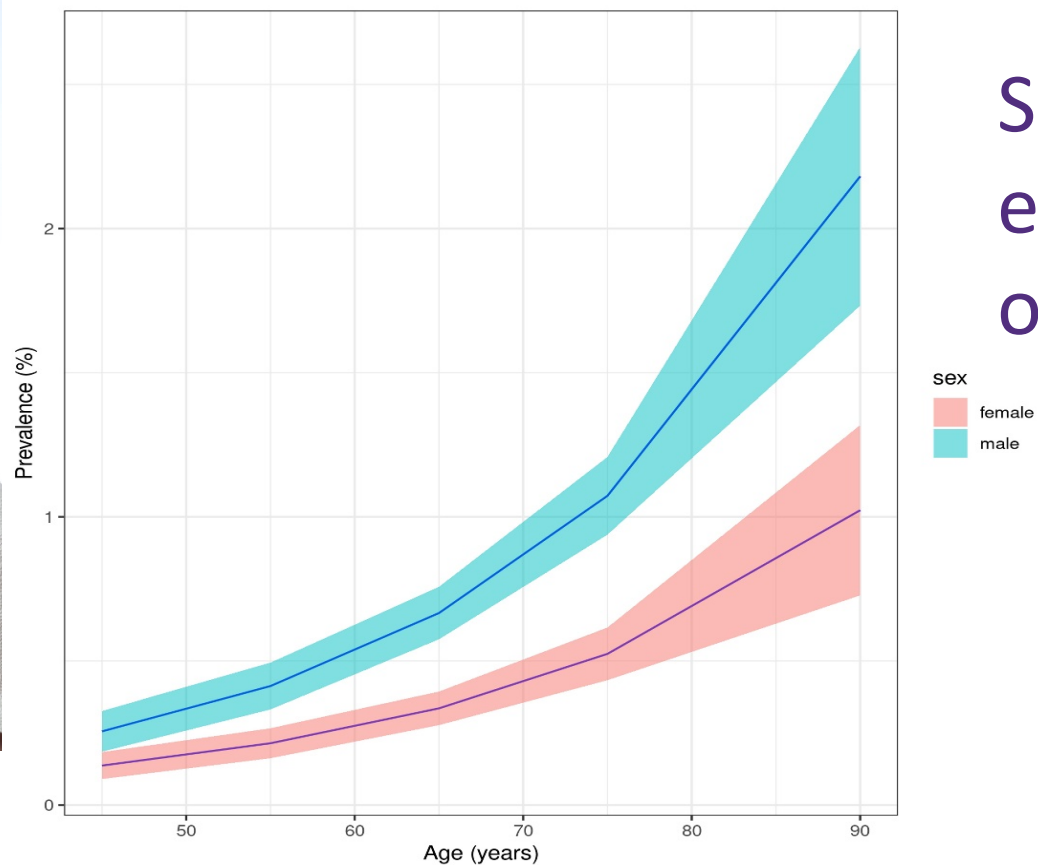
Algengi MGUS



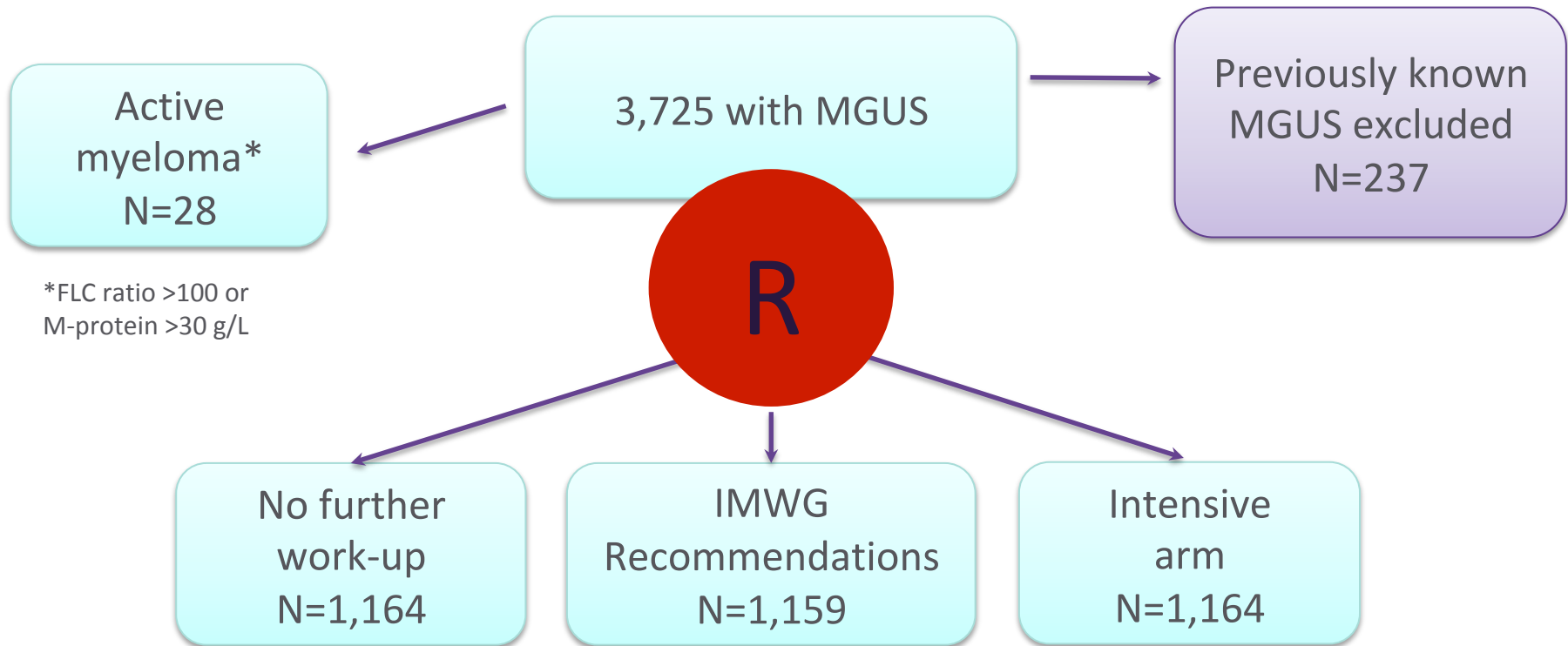
Mallandi mergæxli er algengt



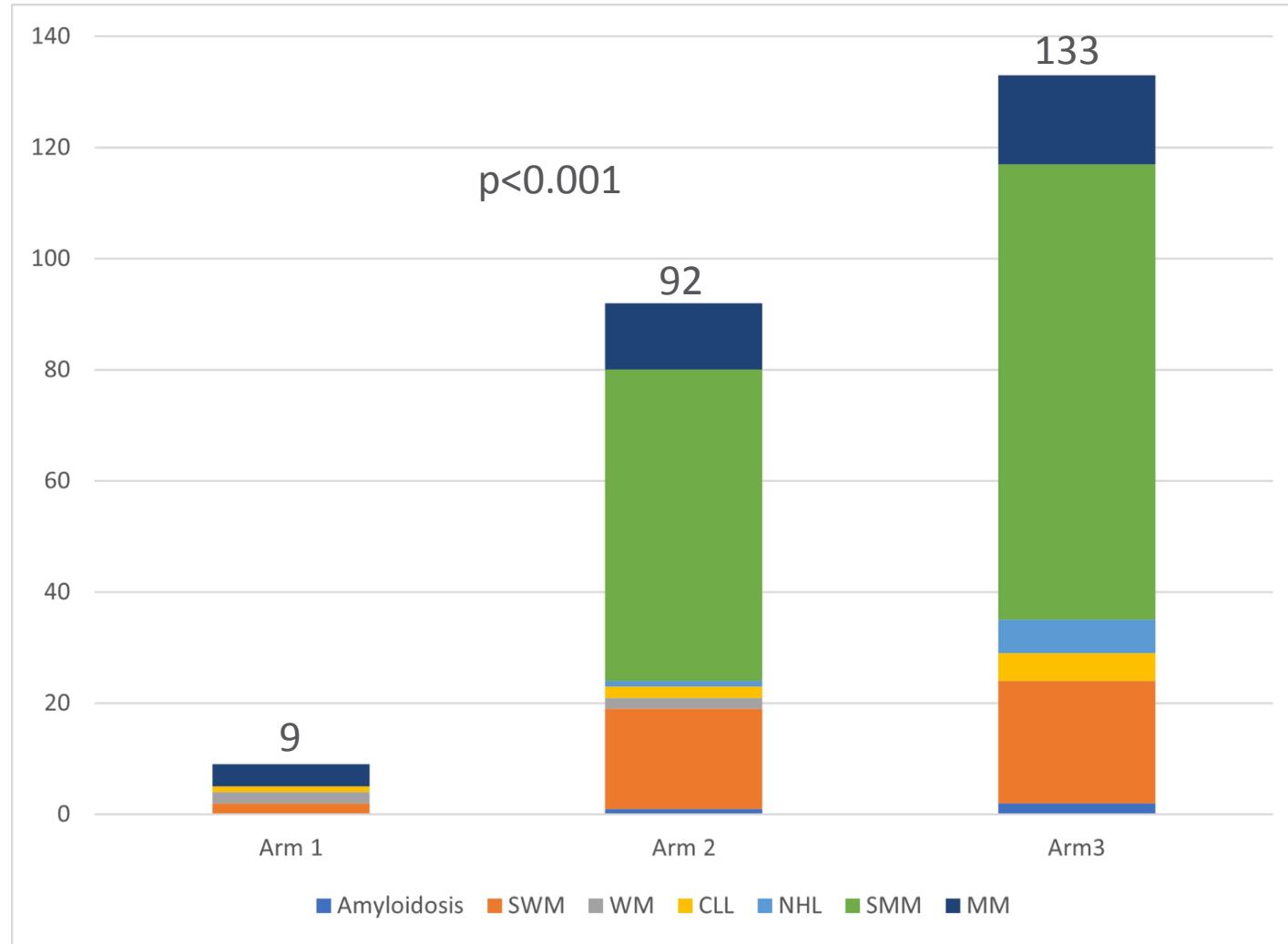
Population prevalence of smoldering multiple myeloma according to age



SMM hjá einstaklingum 40 ára og eldri er 0.5%



Mismunur á milli hópanna



Meðferð í Blóðskimun til bjargar

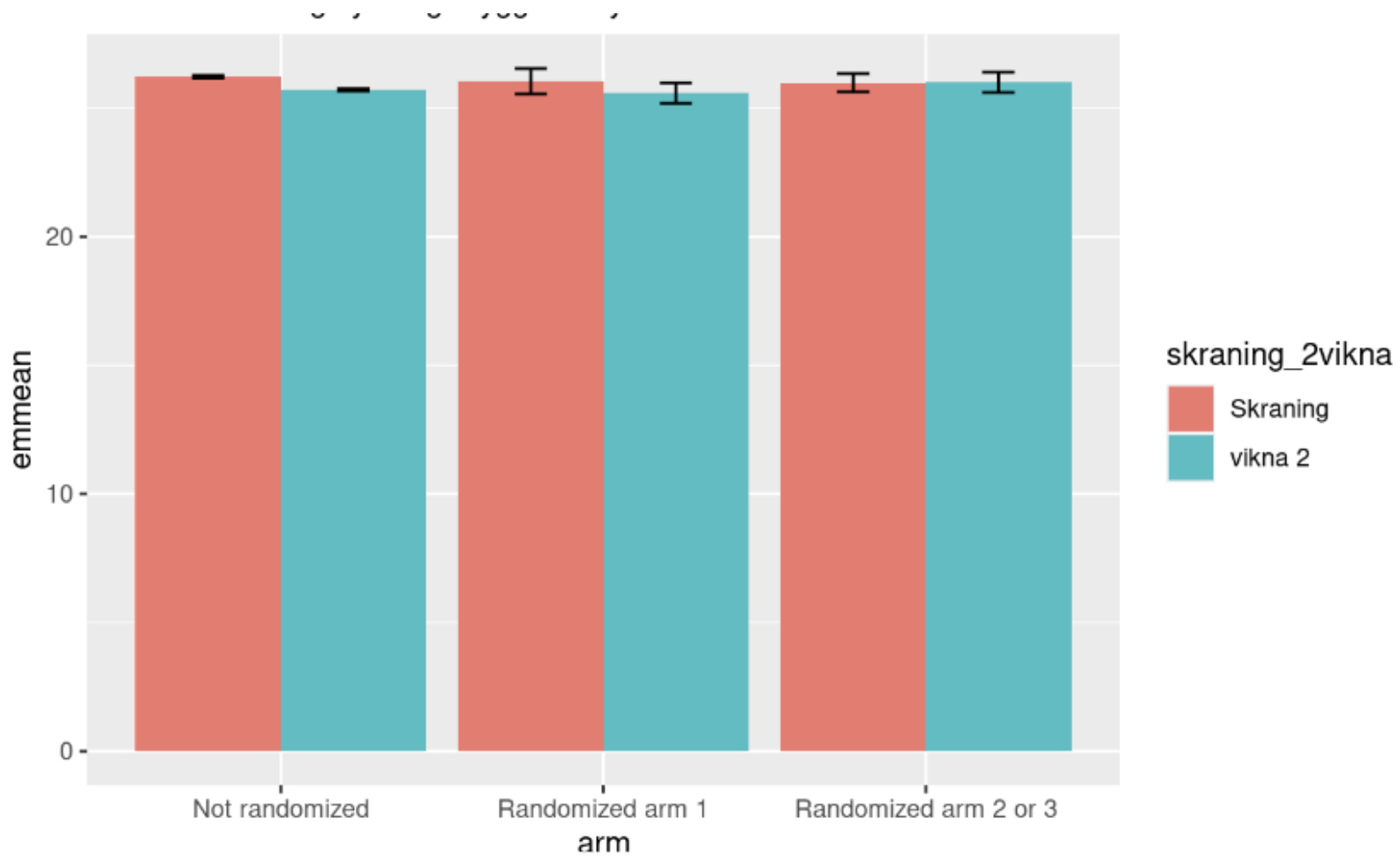
- 80 sjúklingar þegar fengið meðferð í lyfjarannsókn
 - Svörun mjög góð

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 tillite til lifunar, lífsgæða og kostnaðar, mælum við ekki með skipulagðri skimun fyrir mergæxli og forstigi þess.

Lífsgæðarannsóknir Blóðskimunar til bjargar

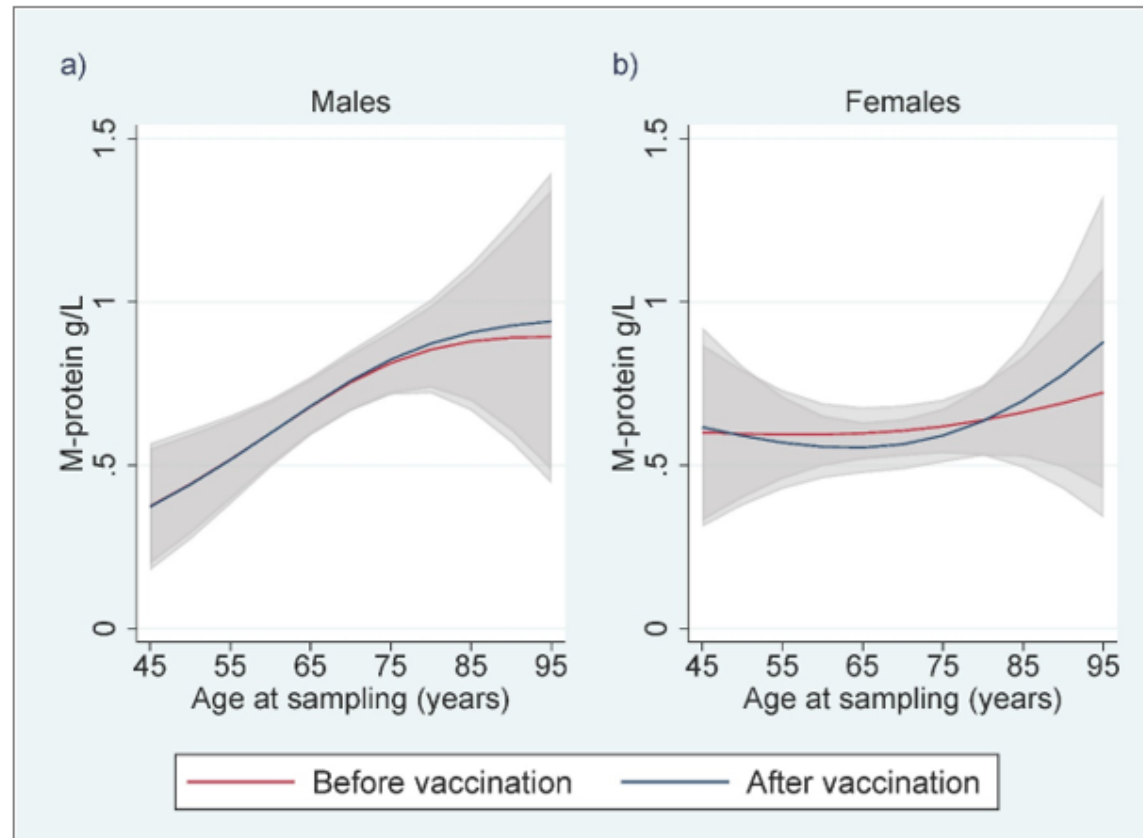
Niðurstöður lífsgæðakönnunar



Skimun leiðir ekki til þpunglyndis eða kvíða

Bólusetningar hafa engin áhrif á MGUS

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.





**UNIVERSITY
OF ICELAND**

Perluvinir



HJARTAVERND



Memorial Sloan Kettering
Cancer Center



**Karolinska
Institutet**



iStopMM
Iceland Screens,
Treats or Prevents
Multiple Myeloma