

Mergæxli | Krabbamein í beinmerg



Handbók fyrir sjúklinga

Gefið út 2023 | Höfundur Brian G.M. Durie, MD



Gefið út af **International Myeloma Foundation**

Bætum lífsgæði **Leitum lækningar**



Alþjóðasamtök um mergæxli eða International Myeloma Foundation (IMF) eru elstu og stærstu samtök um mergæxli í heiminum. Samtökin telja yfir 525.000 meðlimi í 140 löndum og hafa það að markmiði að þjóna sjúklingum með mergæxli, aðstandendum þeirra og heilbrigðisstarfsfólki. Innan vébanda IMF er starfræktur fjöldi verkefna sem stuðla að rannsóknum, fræðslu, stuðningi og réttindagæslu.

RANNSÓKNIR IMF tekur virkan þátt í rannsóknum á mergæxlum. Samtökin hafa til að mynda leitt saman yfir 200 mergæxlissérfræðinga í alþjóðlegum vinnuhópi um mergæxli (e. The International Myeloma Working Group). Þessi hópur sérfræðinga vinnur að því að móta stefnu rannsókna í átt að lækningu við sjúkdómnum. Samtökin hafa þar að auki stofnað Brian D. Novis rannsóknasjóðinn, sem styður við unga og upprennandi rannsakendur á sviði mergæxlis og sett saman sérstakt hjúkrunarráð sem þróar leiðbeiningar fyrir hjúkrun mergæxlissjúklinga.

FRÆÐSLA IMF heldur reglulega fræðslufundi og námskeið út um allan heim. Þar mætast helstu mergæxlissérfræðingar heims, meðhöndlandi læknar, sjúklingar og aðstandendur þeirra. Samtökin hafa gefið út yfir 100 bæklinga og annað fræðsluefni, á yfir 20 tungumálum. Öll útgáfurit samtakanna má nálgast ókeypis á heimasíðu samtakanna, myeloma.org.

STUÐNINGUR Samtökin halda úti yfir 150 stuðningshópum um allan heim og styðja við bakið á fjölda samtaka sjúklinga með mergæxli. Hér á landi starfa þau með Perluvinum, samtökum sjúklinga með mergæxli á Íslandi.

RÉTTINDAGÆSLA IMF sinnir réttindagæslu mergæxlissjúklinga. Einkum í Bandaríkjunum þar sem félagið þjálfar og styður þúsundir einstaklinga til að gæta réttinda mergæxlissjúklinga.

Nánari upplýsingar um IMF má nálgast á heimasíðu samtakanna, myeloma.org.

Nánari upplýsingar um Perluvini – félag um mergæxli á Íslandi má nálgast inni á heimasíðunni krabb.is/myeloma.

Bætum lífsgæði **Leitum lækningar**

Efnisyfirlit

Inngangur	4
Um sjúkdóminn	4
Hvað er mergæxli?	4
Forstig mergæxlis	5
Fróðleikur um mergæxli	6
Greining mergæxlis	7
Greiningarskilmærki mergæxlis	7
Stigun mergæxlis	9
Rannsóknir sem þú þarft	10
Grunnrannsóknir	13
Möguleg bráðavandamál við greiningu	15
Undirflokkar mergæxlis	15
Ólíkar gerðir mergæxla geta hagað sér á mismunandi hátt	17
Áhrif mergæxlis á beinmerginn	18
Áhrif mergæxlis utan beinmergs	18
Meðferð við mergæxli	19
Meðferð við nýgreindu mergæxli	19
Háskammtameðferð með stofnfrumuígræðslu	21
Val á meðferð	21
Viðhaldsmeðferð	23
Klínískar rannsóknir	23
Stuðningsmeðferð	23
Meðferðarteymið þitt	25
Mergæxlissjúklingar og COVID-19	25
Lokaorð	26
Orðskýringar	26

Inngangur

IMF samtökin vinna að því að fræða og styðja sjúklinga með mergæxli og aðstandendur þeirra.

Eitt það erfiðasta við að greinast með mergæxli er að reyna að skilja þennan ókunnuga og oft á tíðum flókna sjúkdóm. Sjúklingar og aðstandendur þeirra upplifa gjarnan erfiðleika við að átta sig á hugtökum og heitum í nýjum og framandi aðstæðum. Mergæxli er krabbamein sem fæstir þekkja við greiningu, en það er mikilvægt að fræðast um sjúkdóminn og vera virkur þátttakandi í sinni meðferð. Þessari handbók er ætlað að leiða ykkur gegnum þennan nýja heim og veita ykkur fróðleik til að skilja og lifa með mergæxli.

Handbókin er hugsuð fyrir þá sem greinast með mergæxli. Aftast í handbókinni má finna ýmsar orðskýringar á þeim hugtökum sem koma fyrir í textanum. Á heimasíðu IMF, myeloma.org, má nálgast enn meiri upplýsingar um hluti eins og beinmergsskipti, stuðningsmeðferðir og einstök lyf. IMF er einnig í samvinnu við Perluvini, félag um mergæxli á Íslandi en nánar má kynna sér þau á síðunni www.krabb.is/myeloma.

Um sjúkdóminn Hvað er mergæxli?

Mergæxli er ólæknandi krabbamein í beinmerg sem er upprunnið í plasmافرúnum. Þrátt fyrir að sjúkdómurinn sé ólæknandi er hann engu að síður hægt að meðhöndla.

Á undanförunum árum hafa nýjar rannsóknir og meðferðir leitt til stórbættra horfa þeirra sem greinast með mergæxli. Margar meðferðir gegn mergæxli hafa nú þegar verið samþykktar og fjöldi klínískra rannsókna eru í gangi um allan heim. Gæði meðferða og horfur sjúklinga eru því sífellt að aukast jafnt og þétt.

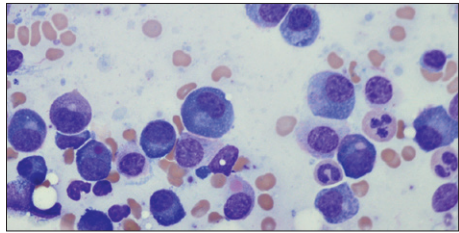
Margir sem greinast með mergæxli í dag lifa góðu og innihaldsríku lífi í mörg ár og jafnvel áratugi eftir greiningu. Með því að fræðast um sjúkdóminn og þær meðferðir sem standa til boða má draga úr því áfalli og álagi sem fylgir því að greinast með alvarlegan og langvinnan sjúkdóm eins og mergæxli.

Mergæxli er æxli í beinmergnum

Mergæxli er krabbamein sem er upprunnið í plasmافرúnum, sem eru ákveðin gerð hvíttra blóðkorna í beinmergnum. Heilbrigðar plasmافرúmur eru mikilvægur hluti ónæmiskerfisins en þær framleiða mótefni sem einnig eru kölluð immúnóglóbúlín. Illkynja plasmافرúmur framleiða hins vegar ekki starfhæf mótefni, þess í stað framleiða þær óeðlileg einstofna mótefni, svokölluð M-prótein eða paraprótein.

Mergæxli getur myndað fjölda úráta í beinum þar sem beinvefur vikur fyrir mergæxlisfrumum. Í sjaldgæfum tilfellum er aðeins ein beinúráta til staðar og engin merki um mergæxli í beinmerg. Þá er um stakt plasmافرumuæxli (e. solitary plasmacytoma) að ræða.

Mynd 1. Mergæxlisfrumur í beinmergnum



Mergæxli er helst í beinmerg innan hryggs, höfuðkúpu, mjaðma, rifja, axla og lærleggjar. Þetta eru þau svæði þar sem beinmergurinn er hvað virkastur. Það er því sjaldgæft að sjúkdómurinn hafi áhrif á beinmerg útlímabeina. Mergæxli getur bæði birst sem æxli eða beineyðingarsvæði. Í sjaldgæfum tilfellum geta mergæxlisfrumur líka myndað æxli utan beina, til dæmis í húð eða meltingarvegi.

Forstig mergæxlis

Til eru forstig mergæxlis sem hægt er að greina áður en sjúkdómurinn gerir vart við sig.

Snemmbúnasta forstig mergæxlis er góðkynja ástand sem kallast góðkynja einstofna mótefnahækkun (e. monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS). Aðeins 20% þeirra sem greinast með MGUS þróa með sér mergæxli á lífsleiðinni, en allir mergæxlissjúklingar höfðu MGUS áður en þeir þróuðu með sér mergæxli. Þess vegna er ráðlagt að fylgja einstaklingum með MGUS eftir og greina þróun yfir í virkan sjúkdóm sem fyrst. Ef M-prótein gildið helst stöðugt og engar aðrar breytingar í heilsufari eiga sér stað er hægt að lengja tímann á milli heimsóknna til þess læknis sem sinnir eftirfylgninni. Áhættan á þróun MGUS yfir í mergæxli er um 1% á ári.

Millistigið frá MGUS yfir í virkt mergæxli er kallað mallandi mergæxli (e. smoldering multiple myeloma). Það einkennist af hærri M-prótein gildum og auknum fjölda mergæxlisfruma í beinmerg en í MGUS. Mallandi mergæxli er engu að síður einkennalaust og laust við öll merki um virkt mergæxli. Almenna áhættan á framþróun mallandi mergæxlis yfir í virkt

Tafla 1. Skilgreining á MGUS og mallandi mergæxli

HEITI	SKILGREINING
MGUS	<ul style="list-style-type: none"> • Einstofna mótefni í sermi, oftast < 3,0 g/dL • Engin CRAB-einkenni til staðar eða önnur merki um virkt mergæxli • Hlutfall mergæxlisfruma í beinmerg < 10%
Mallandi mergæxli	<ul style="list-style-type: none"> • Hærra sjúkdómsstig en MGUS: Einstofna mótefni í sermi getur verið > 3,0 g/dL og/eða hlutfall mergæxlisfruma í beinmerg 10–60%, en • Engin CRAB-einkenni eða önnur merki um virkt mergæxli eru til staðar

mergæxli minnkar eftir því sem tímanum líður frá greiningu, hún er 10% á ári fyrstu 5 árin, 3% á ári næstu 5 árin eftir það og loks 1–2% á ári næstu 10 ár þar á eftir.

Fróðleikur um mergæxli

Samkvæmt íslensku krabbameinsskránni greinast að meðaltali 33 einstaklingar með mergæxli á ári hér á landi. Í lok ársins 2021 voru 214 Íslendingar lifandi með mergæxli. Í kringum 2% krabbameinsgreininga á Íslandi eru mergæxli, bæði meðal kvenna og karla.

Mergæxli greinist oftast hjá einstaklingum á aldrinum 65–74 ára. Fólk undir fimmtugu greinist sjaldan með mergæxli og aðeins 5–10% mergæxlissjúklinga eru undir fertugu og mergæxli í börnum er afar sjaldgæft.

Karlar eru í meiri áhættu á að þróa með sér mergæxli en konur og krabbameinið er tvöfalt algengara í fólki af afrískum uppruna. Það lítur út fyrir að nýgengi mergæxlis sé að aukast í nokkrum heimshlutum, þar á meðal í Asíu.

Tafla 2. Greiningarskilmerki alþjóðlega vinnuhópsins um mergæxli (IMWG) og forstíg þess

HEITI	SKILGREINING
MGUS	Uppfylla þarf öll skilmerkin: 1. Einstofna mótéfní í sermi. Oftast < 3,0 g/dL, 2. Engin CRAB-einkenni til staðar eða önnur merki um virkt mergæxli og 3. Hlutfall plasmafrumna í beinmerg < 10%.
Léttkeðju MGUS	Uppfylla þarf öll skilmerkin: 1. Óeðlilegt hlutfall frírra léttra keðja. < 0,26 eða > 1.65, 2. Engin þung keðja á rafdrætti, 3. Engin CRAB einkenni, 4. Hlutfall plasmafrumna í beinmerg < 10% og 5. M-prótein í þvagi < 500mg á sólarhring.
Mallandi mergæxli	Uppfylla þarf bæði skilmerkin: 1. M-prótein í sermi (IgG eða IgA) ≥ 3 g/dL eða M-prótein í þvagi ≥ 500 mg á sólarhring og/eða 10–60% plasmafrumna í beinmerg og 2. Engin CRAB-einkenni til staðar eða önnur merki um virkt mergæxli.
Mergæxli	Uppfylla þarf bæði skilmerkin: 1. Plasmafrumur í beinmerg ≥ 10% eða staðfest plasmafrumuæxli. 2. Einn eða fleiri af eftirfarandi skilgreinandi þáttum mergæxlis: a. CRAB-einkenni, b. Hlutfall plasmafrumna í beinmerg ≥ 60%, c. Léttkeðjuhlutfall í sermi ≥ 100, d. ≥ 1 staðbundin meinsemd í beini á segulómun (a.m.k. 5 mm).

Mergæxli er að einhverju leyti ættingt

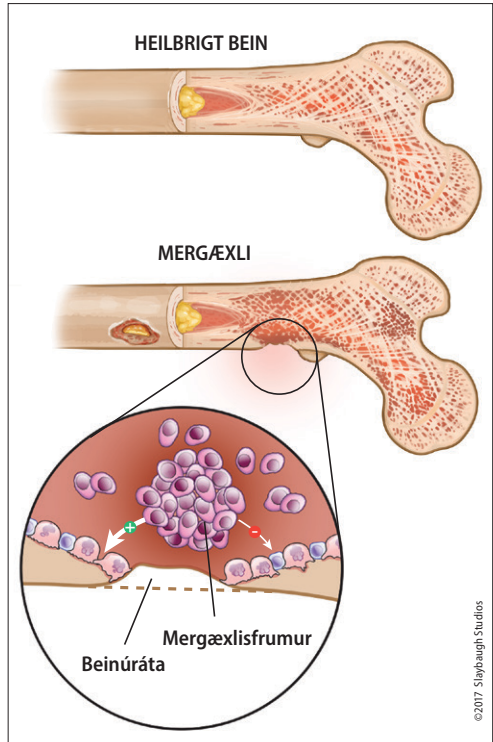
Nákomnir ættingjar sjúklinga með mergæxli eru í uþb tvöfaldri áhættu á því að þróa með sér mergæxli. Þrátt fyrir það eru mergæxli svo sjaldgæf að raunáhætta á sjúkdómnum er afar lág. Mikill minnihluti þeirra sem greinast með mergæxli hafa ættingja sem hafa mergæxli. Því borgar sig oftast ekki að skima fyrir mergæxlum hjá ættingjum sjúklinga.

Vissir utanaðkomandi þættir geta valdið mergæxlum

Útsetning fyrir hverju því sem hefur áhrif á eða bælir ónæmiskerfið getur átt þátt í þróun mergæxlis. Kemísk efni á borð við bensen og díoxín (finnst í skordýraeitrunu „Agent

Orange“) auk annarra efna sem notuð eru í landbúnaði og efnaiðnaði hafa verið tengd við myndun mergæxlis. Sumar veirur, einkum HIV (veiran sem veldur alnæmi) og lifrabólguveirurnar, geta einnig verið tengdar við þróun mergæxlis.

Mynd 2. Heilbriggt bein samanborið við bein með mergæxli



©2017 Slaybaugh Studios

Greining mergæxlis Greiningarskilmerki mergæxlis

Mergæxli má skilgreina af einkennum þess eftir svo kölluðum CRAB-skilmerkjum en einnig með nýlega skilgreindum lífmörkum:

CRAB-skilmerkin lýsa algengustu vandamálunum sem valda einkennum mergæxlis:

- Blóðkalsíumhækkun (e. hyper**C**alcemia)
- Nýrnabilun (e. **R**enal damage)
- Blóðleysi (e. **A**nemia)
- Beinaskemmdir (e. **B**one damage)

CRAB-skilmerkin hafa lengi verið forsenda greiningar mergæxlis. Á undanföllum árum hafa skilvirkari meðferðir gegn mergæxli komið til sögunnar, ásamt betri aðferðum til að greina mergæxli á fyrri stigum sjúkdómsins. Þetta hefur leitt til mikilla breytinga á meðhöndlun sjúkdómsins. Borið hefur verið kennsl á þrjá lífmarka, til viðbótar við CRAB-skilmerkin, sem aðgreina forstigið mergæxli frá mergæxli (e. myeloma defining events, MDE). Þetta eru:

1. Hlutfall plasmافرúna í beinmerg $\geq 60\%$
2. Hlutfall frírra kappa og lambda léttra keðja í blóði ≥ 100 eða $< 0,01$
3. Fleiri en ein staðbundin meinsemd í beini sést á segulómun (e. magnetic resonance imaging, MRI)

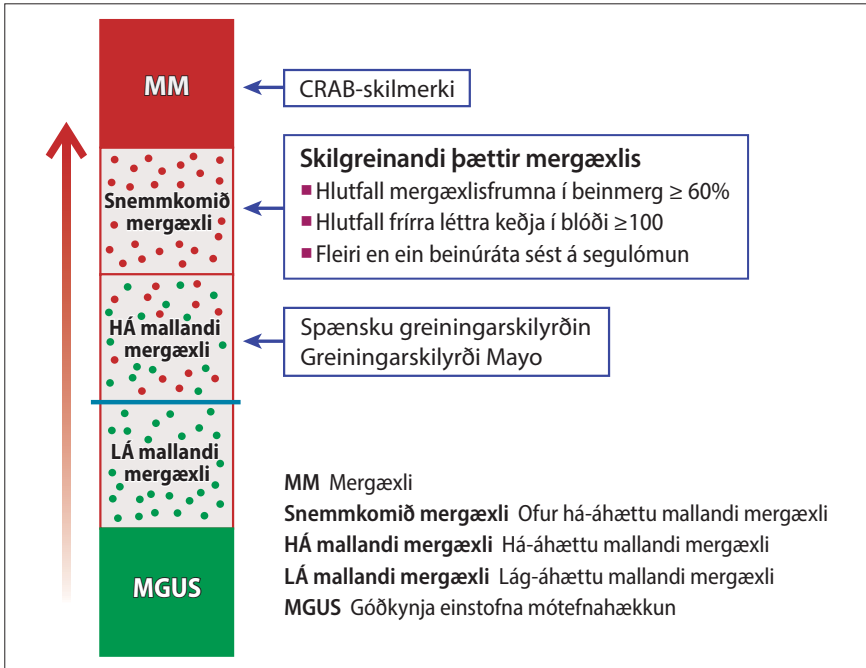
Þessa þrjá þætti má greina með prófum sem ættu að vera hluti af uppvinnslu nýgreindra mergæxlissjúklinga:

- Beinmergsýni
- Freelite® próf (mæling á léttum keðjum í blóði)
- Myndgreining af beinum (t.d. tölvusneiðmynd og/eða segulómun)

Tafla 3. Læknisfræðileg vandamál tengd mergæxli

ÁHRIF MERGÆXLISFRUMNA Í BEINMERGNUM CRAB-SKILMERKI	ORSÖK	EINKENNI
C – Blóðkalsíumhækkun (e. hyperCalcemia)	Kalsíum losnar við beineyðingu.	<ul style="list-style-type: none"> • Rugl • Þurrkur • Hægðatregða • Þreyta og slappleiki • Máttleysi • Nýrnaskaði (sjá R)
R – Nýrnabilun - nýrnaskaði (Renal impairment)	M-prótein mynduð af mergæxlisfrumum berast til nýrna með blóðrás og valda þar skaða. Hækkun kalsíums í blóði, sýkingar ofl. sem tengist mergæxlum getur einnig valdið nýrnaskaða.	<ul style="list-style-type: none"> • Lélegt blóðflæði • Þreyta og slappleiki • Rugl
A – Blóðleysi (e. Anemia)	Fækkun á forverum rauðra blóðkorna í beinmerg og skert starfsemi þeirra.	<ul style="list-style-type: none"> • Þreyta og slappleiki • Máttleysi
B – Beinskemmdir (e. Bone damage) <ul style="list-style-type: none"> • Beinþynning (e.osteoporosis) eða • Svæðisbundnar skemmdir á beinum [kallað beinúrata (e. lytic lesion)], beinbrot eða samfall hryggjarliða 	Mergæxlisfrumur virkja beinátfrumur, sem sinna niðurbroti beina. Á sama tíma hamla þær starfsemi beinmyndandi fruma, sem sinna myndun beinvefjar.	<ul style="list-style-type: none"> • Beinverkir • Beinbrot • Bólga í beinum • Þrýstingur á mænu og/eða taugarætur

Mynd 3. Skilgreining á mergæxli



Stigun mergæxlis

Við greiningu er sjúkdómsbyrði mismikil milli sjúklinga. Þetta nefnist stig mergæxlisins en hærra stig tengist lengra gengnum sjúkdómi. Mælingar á M-próteini og hlutfalli mergæxlisfrumna í beinmerg duga hins vegar ekki einar og sér í stigun sjúkdómsins en rannsóknir hafa sýnt að í sumum sjúklingum getur framleiðsla einstofna próteina verið mikil þrátt fyrir tiltölulega fáar mergæxlisfrumur. Einnig getur sjúklingur með litla framleiðslu einstofna próteina haft hlutfallslega mikið af illkynja frumum. Því þarf að skoða þessar mælingar saman og í samhengi við aðrar rannsóknarniðurstöður til að átta sig á raunverulegri sjúkdómsbyrði.

Notast er við Endurbætta alþjóðlega stigunarkerfið (e. Revised International Staging System, R-ISS) hér á landi. Kerfið tekur til fjögurra þátta sem hafa áhrif á horfur og lífslíkur sjúklinga. Þetta eru blóðgildi tveggja próteina sem notuð voru í eldra Alþjóðlega stigunarkerfinu (ISS) (æxlisvísirinn $\beta 2$ míkroglóbúlín ($\beta 2M$) og próteinið albúmín), ásamt blóðgildi próteinsins LDH og loks hvort í mergæxlisfrumunum finnst litningabreytileikar sem fela í sér aukna áhættu. Annað stigunarkerfi sem svipar til ISS kerfisins er svokallað Durie-Salmon kerfi.

Tafla 4. Durie-Salmon stigunarkerfiðm (DSS)

STIG	SKILMERKI	FRUMUBYRÐI MERGÆXLIS (Mergæxlisfrumur milljarðar/m ²)
STIG I (lág frumubyrði)	<i>Allir eftirfarandi þættir:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Hemóglóbín > 100 g/L • Kalsíum í blóði er eðlilegt eða < 2,63 mmol/L • Eðlileg röntgenmynd af beinum, vægar beinskemmdir eða stök beinúrata • Lág gildi M-próteins < 5 g/dL fyrir IgG og 3 g/dL fyrir IgA • Léttar keðjur í þvagi < 4 g/24klst. 	600 milljarðar/m ²
STIG II (meðal frumubyrði)	<i>Hvorki stig I né III</i>	600–1200 milljarðar/m ²
STIG III (mikil frumubyrði)	<i>A.m.k. eitt af eftirfarandi:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Hemóglóbín < 85 g/L • Kalsíum í blóði > 3 mmol/L • Alvarlegar beinskemmdir • Há gildi M-próteins í blóði > 7 g/dL fyrir IgG og > 5 g/dL fyrir IgA. • Léttar keðjur í þvagi > 12 g/24klst. 	> 1.200 milljarðar/m ²
Undirflokkar (annað hvort A eða B)	<ul style="list-style-type: none"> • A: Nokkuð eðlileg nýrnastarfsemi, kreatínín < 177 µmol/L • B: Óeðlileg nýrnastarfsemi, kreatínín > 177 µmol/L 	

Meginreglan er sú að þeim mun óeðlilegri rannsóknarniðurstöður þeim mun virkari er sjúkdómurinn og auknar líkur á minni og skammvinnari svörun við meðferð. Æxlisvísirinn beta-2-míkróglóbúlín, próteinið albúmín og LDH (e. lactate dehydrogenase) eru mæld með blóðrannsókn. Litningarannsóknin, nánar tiltekið svokölluð FISH rannsókn (e. Fluorescence *In Situ* Hybridization), er framkvæmd á mergæxlisfrumum úr beinmergssýnum sjúklinga. Það er eindregið mælt með því að þessi litningarannsókn sé framkvæmd við greiningu.

Rannsóknir sem þú þarft

Blóðprufa sem mælir magn próteinanna β2M, albúmín, CRP og LDH í blóði.

FISH litningarannsókn leggur mat á litninga mergæxlisfrumna sem er að finna í beinmergssýninu. Hver litningur er merktur með ákveðnum lit. Ef litningarnir hafa fest saman á rangan hátt, til dæmis ef fjórði litningur hefur fest við litning 14, þá sjást tveir samhangandi, mislitir punktar og það bendir til þess að yfirfærsla litninga hafi átt sér stað (e. translocation). Þar að auki er hægt að sjá með þessu hvort úrfelling hafi orðið á litningi eða hluta litnings, þ.e. hvort vanti hluta af litningi þar sem þá vantar litaðan punkt. Þannig getur FISH-rannsókn numið yfirfærslur, tap á heilum litningum (e. deletion)

eða of mikið eða of lítið af ákveðnum hlutum litninga (e. amplification/gain) sem dæmi.

Talið er að óeðlilegir litningar liggi að baki nánast allra, ef ekki allra, tilfella mergæxlis og aðeins hluti þeirra er þekktur. Mismunandi litningabreytileikar fela í sér mis góðar horfur þar sem mergæxlisfrumur með ákveðna breytileika virðast vera illvígari en aðrar gerðir. Almennt hafa þeir sem greinast ekki með neina óeðlilega litninga betri horfur. Mikilvægt er hins vegar að hafa í huga að hér er einungis um að ræða tilhneingingu en ekki ófrávíkjanlega reglu. Sem dæmi má nefna að um þriðjungur

Tafla 5. Áhættuþættir mergæxlis og R-ISS kerfið

FORSPÁRÞÆTTIR		SKILMERKI
ISS stig	I	β2-míkróglóbúlín í blóði < 3,5 mg/L, albúmín í blóði ≥ 3,5 g/dL
	II	Fellur ekki undir ISS stig I eða III
	III	β2-míkróglóbúlín í blóði ≥ 5,5 mg/L
LB með FISH aðferð	Há-áhætta	Brottfall del(17p) og/eða yfirfærsla t(4;14) og/eða yfirfærsla t(14;16)
	Meðal-áhætta	Engir há-áhættu LB
LDH	Eðlilegt	LDH í blóði < efri mörk eðlilegs gildis
	Hátt	LDH í blóði > efri mörk eðlilegs gildis
Nýtt líkan fyrir áhættustigun mergæxlis		
R-ISS stig	I	ISS stig I og meðal-áhættu eða engir LB greindir með FISH aðferð og eðlilegt LDH
	II	Fellur ekki undir R-ISS stig I eða III
	III	ISS stig III og annað hvort há-áhættu LB greindir með FISH aðferð eða hátt LDH

Skammstafanir: LB, Litningabreytileikar (e. chromosomal abnormalities); FISH, (e. fluorescence in situ hybridization); ISS, alþjóðlega stigunarkerfið (e. International Staging System); LDH (e. lactate dehydrogenase); R-ISS, Endurbætta alþjóðlega stigunarkerfið (e. Revised International Staging System).

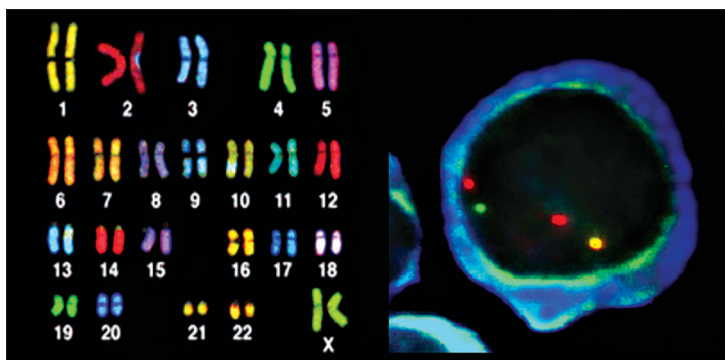
Tafla 6. Forspárþættir

RANNSÓKN	TÚLKUN
β2 míkróglóbúlín í blóði (β2M)	Því hærri styrkur, því hærra sjúkdómsstig.
Albúmín í blóði (e. serum albumin)	Því lægri styrkur, því hærra sjúkdómsstig.
Bólguþróteinið CRP	Hækkar með aukinni virkni sjúkdómsins.
LDH (e. lactate dehydrogenase)	Hækkar með aukinni virkni sjúkdómsins.
Litningabreytileikar sem sjást í hefðbundinni litningarannsókn og FISH-rannsókn á beinmergssýni.	Nokkur brottföll og yfirfærslur á litningum teljast til há-áhættu litningabreytileika, þ.e. geta tengst styttra sjúkdómshléi.

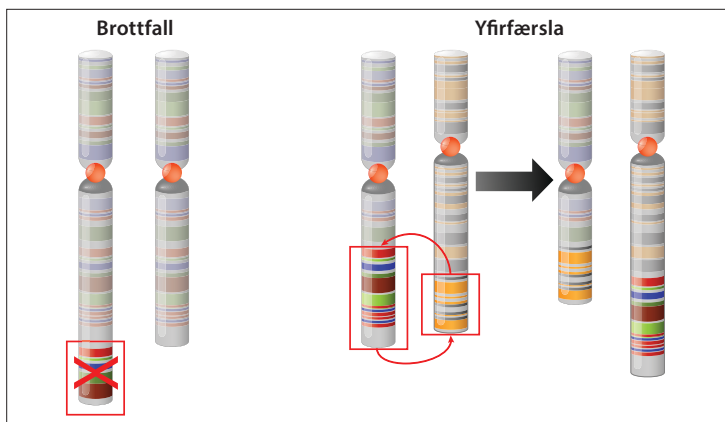
Mynd 4. Greining litningamynda
(e. karyotype analysis) í manneskjum



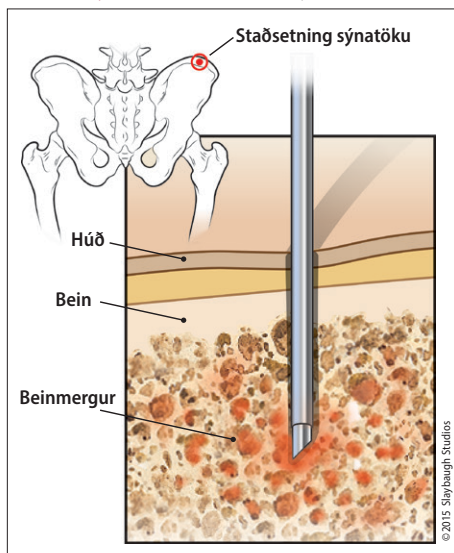
Mynd 5. FISH-rannsókn í mergæxlisfrumu



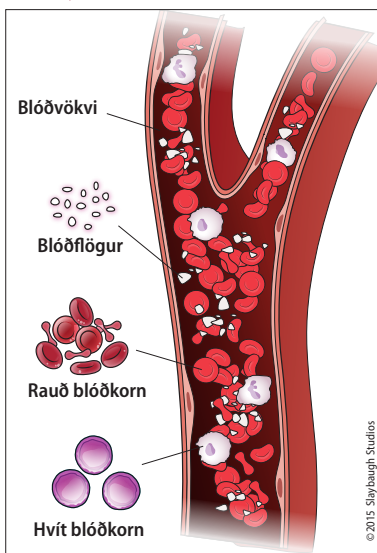
Mynd 6. Litningabreytileiki í há-áhættu mergæxli



Mynd 7. Beinmergssýnataka



Mynd 8. Samsetning blóðs



sjúklinga með neikvæða forspárþætti (svo sem yfirfærslu á litningum 4 og 14) farnast vel og svara meðferð á sama hátt og aðrir sjúklingar, þar á meðal innleiðslumeðferð og stofnfrumuígræðslu. Aðrir litningabreytileikar sem virðast tengjast lakari horfum eru: yfirfærslur á litningum 14 og 16 [t(14;16)], 14 og 20 [t(14;20)], brottfall á „stutta armi“ á litnings 17 (del17p) og mögnun á „langa armi“ litnings 1 (amp1q).

Grunnrannsóknir

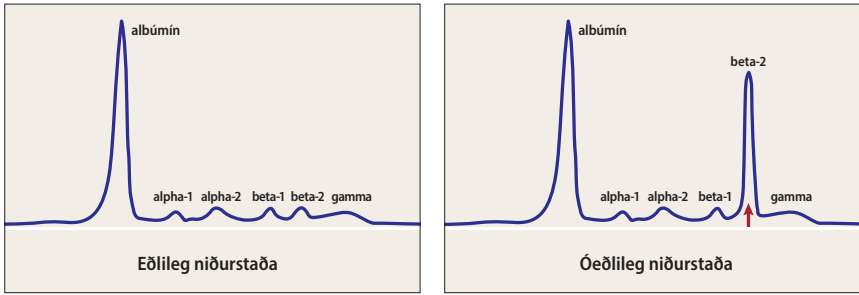
Beinmergssýni:

Þetta er allra mikilvægasta rannsóknin til þess að kanna hvert hlutfall plasmafrumna er í beinmergnum og hvort þær séu líklega illkynja (krabbameins) frumur eða ekki. Þessi rannsókn getur einnig gefið upplýsingar um horfur sjúklinga. Stundum getur þurft að taka vefjasýni beint úr ákveðinni mergæxlismeinsemd (e. lesion). Litningarannsókn á mergæxlisfrumunum getur sagt til um horfur, en nýtt beinmergssýni gæti þurft fyrir þessa rannsókn.

Blóðprufur:

- **Blóðhagur** er notaður til að meta hvort blóðleysi sé til staðar og alvarleika þess en einnig til að athuga hvort lækun sé á hvítum blóðkornum og blóðflögum.
- **Klínísk lífefnafræðiþróf** eru notuð til að meta nýrnastarfsemi (kreatínín og þvagefni), lifrarstarfsemi, albúmín gildi, kalsíum magn og LDH.

Mynd 9. Niðurstöður próteinrafdráttar á sermi



- **Próteinrafdráttur** á sermi er notaður til að meta magn M-próteinsins og sýnir svokallaðan M-band, sé hann til staðar (*mynd 9*).
- **Rafdráttur með mótefnalitun** (e. immunofixation electrophoresis, IFE) sýnir gerð þungu keðju (G, A og M) og léttu keðju (kappa [κ] og lambda [λ]) M-próteinsins.
- **Freelite® próf** mælir magn frírra kappa eða lambda léttra keðja ásamt kappa/lambda hlutfalls. Því er til dæmis beitt þegar ekkert afbrigðilegt finnst á rafdrætti í blóði né þvagi.
- **Hevylite® próf** mælir magn eðlilegra og óeðlilegra mótefna.

Þvagprufur:

Próteinrafdráttur á þvagi sýnir magn M-próteins í þvagi og mótefnalitun sýnir gerð þess.

Beinamælingar:

Tilvist, alvarleika og staðsetningu beinskemmda má meta með eftirfarandi rannsóknum:

- **Tölvusneiðmynd** býr til þrívíddar myndir af innri líffærum. Hún er sérstaklega gagnleg við að skoða meinsemdir í beini og beinbrot.
- **Segulómskoðun** getur sýnt hvort sjúkdóm sé að finna í beinmerg og dreifingu hans jafnvel þegar röntgen myndir sýna engar skemmdir. Rannsóknin kemur einnig að gagni þegar nákvæm myndrannsókn, til dæmis á hrygg telst nauðsynleg. Hún getur einnig greint sjúkdóm utan beina.
- **Röntgenmyndir** geta greint beinskemmdir af völdum mergæxlis en tölvusneiðmynd og segulómskoðun eru betur til þess fallnar. Röntgen getur nýst við greiningu á brotum, þar með talið samfallsbrotum, en er ekki lengur ráðlagt við greiningu mergæxlis.
- **Jáeindaskanni** (e. positron emission tomography scan, PET) er næm myndgreiningarrannsókn við leit á krabbameini. Rannsóknin hentar vel til þess að fylgjast með virkni í mergæxli. Tölvusneiðmynd

er svo notuð til frekara mats á staðsetningu sjúkdóms sem hefur greinst í jáeindaskanna.

- **Ísótópaskanni** er algeng rannsókn í öðrum krabbameinum. Hún er hins vegar ekki gagnleg í sjúklingum með mergæxli nema í þeim tilgangi að útiloka aðra sjúkdóma.

Möguleg bráðavandamál við greiningu

Mergæxli leggst oft á hryggjarliðina og sökum þess hvernig mænan liggur upp við hryggjarliðina er ekki óalgengt að sjúklingar fái sársaukafull hryggbrot sem klemma taugar. Klemmdar hreyfitaugar og skert virkni þeirra getur leitt til lömunar. Mergæxlisvextir í hryggjarliðum geta líka klemmt að mænutaugum.

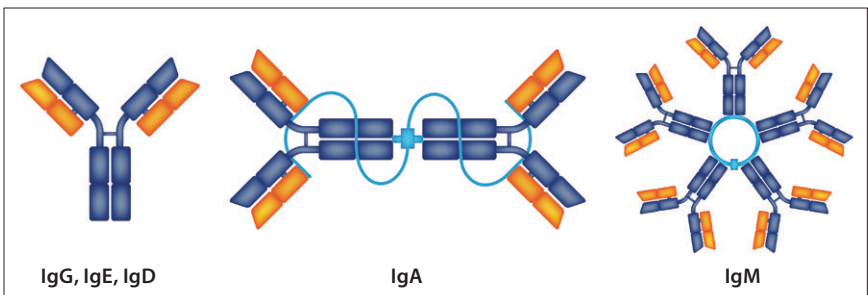
Niðurbrot á kalsíum frá beinum getur leitt til blóðkalsíumhækkunar, sem birtist sem hækkaður styrkur kalsíums í blóði. Blóðkalsíumhækkun og hár styrkur M-próteina í blóði geta haft alvarleg áhrif á nýrun og leitt til nýrnabilunar.

Samfallsbrot, mænutaugaskaði, sýkingar og nýrnabilun eru allt dæmi um bráð vandamál sem þarf að sinna áður en kerfisbundin meðferð við mergæxli er hafin. Slíkt ætti þó alltaf að gera í samráði við blóðlækni. Álit blóðlæknis getur skipt sköpum til dæmis þegar verið er að velja á milli bráðaaðgerðar eða geislameðferðar vegna þrýstings á mænu. Þetta tryggir hvort tveggja árangursríkustu meðferðina og að ekki verði skerðing á meðferðarmöguleikum þegar fram í sækir.

Undirflokkar mergæxlis

Mergæxli eru flokkuð eftir því hvaða gerð af mótefni æxlisfrumunnar framleiða. Við eðlilegar aðstæður gegnir hver mótefnagerð mismunandi hlutverki í líkamanum. Hvert mótefni er myndað úr tveimur þungum keðjum sem bundnar eru tveimur léttum keðjum. Eðlilegar þungar mótefnakeðjur eru af fimm gerðum; IgG, IgA, IgD, IgE, og IgM. Léttu keðjurnar eru af tveimur gerðum; kappa (κ) og lambda (λ).

Mynd 10. Bygging mótefnasameinda



Tafla 7. Gerðir mergæxlis og tengdir sjúkdómar

SJÚKDÓMUR	LÝSING
<p>Mergæxli: IgG κ eða λ IgA κ eða λ</p> <p>Sjaldgæfari undirgerðir: IgD, E eða M</p>	<p>Dæmigert mergæxli: Meirihluti sjúklinga.</p> <p>Rafdráttur á sermi (IgG) og/eða magnmæling mótefnasameinda (IgA/D/E) er notað til eftirlits.</p> <p>Í sjúklingum með IgA mergæxli er áreiðanlegra að nota magnmælingu í eftirliti.</p>
<p>Léttkeðju- eða Bence-Jones-mergæxli: κ eða λ gerðir</p>	<p>Bence-Jones mergæxli: Um það bil 15–20% sjúklinga.</p> <p>Rafdráttur á þvagi og/eða Freelite®-próf notað til eftirfylgdar.</p>
<p>Seytifrítt mergæxli: κ eða λ gerðir</p>	<p>Sjaldgæfari gerðir mergæxlis: 1–2% sjúklinga.</p> <p>Hvorki rafdráttur á sermi né þvagi greina sjúkdóminn (M-band finnst hvorki í sermi né þvagi) en hægt er að fylgjast með sjúkdómnum með Freelite®-prófi.</p>
<p>IgM mergæxli: κ eða λ gerðir</p>	<p>IgM mergæxli: er afar sjaldgæft.</p> <p>IgM myndun kemur fyrst og fremst fram í risaglóbulíndreyra Waldenströms sem telst til eitilfrumkrabbameina ólíkt mergæxli sem upprunnið er í beinmerg.</p>
<p>Mýlildi (e. amyloidosis): Léttkeðju (AL) mýlildi κ eða λ gerðir</p>	<p>Í mýlildi: falla léttu keðjurnar út á línulegan máta (β-fellingar) í vefjum í stað þess að brotna niður og/eða skiljast út í þvag. Til eru margar gerðir af mýlildi þar sem mismunandi gerðir próteina eiga í hlut. Til dæmis finnast próteinútfellingar í heila í Alzheimer sjúkdómi.</p> <p>Mýlildi upprunnið í beinmerg: leiðir til útfellinga létttra keðja í ýmsum vefjum líkamans, meðal annars í húð, tungu, hjarta, nýrum, taugum, lungum, lifur og meltingarvegi. Greining getur fengist með litun vefjasýnis með „Congo red“-litun. Stundum getur þó reynst nauðsynlegt að nota raðmassagreiningu (e. mass spectroscopy) eða rafeindasmásjá til greiningar.</p>
<p>Light Chain Deposition Disease (LCDD): κ eða λ gerðir</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Í LCDD falla léttar keðjur út í vefi með handahófskenndum hætti. • Hægt er að lita sérstaklega fyrir κ eða λ keðjum. „Congo red“ litun er oftast neikvæð • Útfellingar eru gjarnan í nýrum, fleiðru, lífhimnu eða í augum.
<p>POEMS heilkenni: Oftast IgG eða IgA λ (sjaldnar κ undirgerð)</p>	<p>POEMS-heilkenni er flókinn sjúkdómur sem einkennist af taugaskemmdum, líffærastækkunum, truflun á innkirtlastarfsemi, einstofna mótefnahækkun og húðbreytingum. Greining og meðferð er ólík því sem gerist í mergæxlum. Sjá texta fyrir umræðu.</p>

Mergæxlisfrumur eru hópur fruma sem allar eru eins og eru upprunnar frá sameiginlegum forvera, þær mynda því aðeins eina gerð af einstofna mótefni. Ríkjandi gerð í hverju mergæxli er greind með rannsóknaraðferð sem felur í sér rafdrátt á mótefnunum (e. immunofixation electrophoresis, IFE).

Um 65% mergæxlissjúklinga hafa IgG-mergæxli, þ.e. þunga keðjan G með annaðhvort kappa- eða lambda létta keðju. Næstalgengast er IgA-mergæxli, með annaðhvort kappa- eða lambda létta keðju. IgD-, IgE- og IgM-mergæxli eru sjaldgæf.

Um þriðjungur mergæxla framleiða fríar léttar keðjur (þ.e. ekki fastar við þungar keðjur) auk heilla ónæmisglóbúlína.

Í um það bil 15–20% tilvika mynda mergæxlisfrumurnar eingöngu léttar keðjur og engar þungar keðjur. Þetta kallast léttkeðju mergæxli eða Bence-Jones mergæxli. Léttar keðjur eru minni og léttari en þungu keðjurnar og, þær geta borist með blóði til nýrna og komist yfir smáu háráðarnar þar. Léttar keðjur geta því safnast upp, skaðað nýrnapiplurnar og valdið nýrnaskaða.

Í sjaldgæfum tilfellum mynda mergæxlisfrumurnar lítið sem ekkert M-prótein. Þetta kallast seytifritt mergæxli og á sér stað í aðeins 1–2% sjúklinga. Í 70% þessara sjúklinga er hins vegar að finna léttar keðjur í snefilmagni sem eru greindar með Freelite®-prófi. Lífun þessara einstaklinga virðist vera lengri en þeirra sem ekki hafa seytifritt mergæxli, skv. rannsókn frá Mayo Clinic frá árinu 2015.

Ólíkar gerðir mergæxla geta hagað sér á mismunandi hátt

Virkni mergæxlis er háð fjölda og fjölgun mergæxlisfruma í beinmerg. Óbein mæling á þessu er gerð með Freelite®-prófi og próteinrafdrætti á sermi. Eina leiðin til þess að meta mergæxlisfrumurnar beint er með beinmergsýnatöku.

Ýmis próf, til dæmis til þess að vakta M-prótein styrk, munu vera framkvæmd reglulega til að leggja mat á svörun þína við meðferðinni og til þess að fylgjast með ástandi þínu í sjúkdómshléi. Við mælum eindregið með því að þú haldir utan um rannsóknarniðurstöður þínar og kynnir þér þau próf sem notuð eru í mergæxli.

Gerð M-próteins sem finnst á rafdrætti skilgreinir mismunandi tegundir mergæxlis. Það er þó fyrst og fremst blæbrigðamunur á þessum undirtegundum og meðferðin er svipuð óháð undirtegund.

- **IgG mergæxli** er algengasta gerðin og ber flest dæmigerð einkenni mergæxlis.

- **IgA mergæxli** einkennist stundum af æxlum utan beina en svipar oftast til IgG mergæxlis.
- **IgD mergæxli** getur fylgt plasmafrumuhvítblæði sem einkennist af miklum fjölda mergæxlisfrumna í blóðrásinni. IgD mergæxli er einnig líklegri til að valda nýrnaskemmdum en aðrir undirflokkar.
- **Í léttkeðju mergæxli** eru mestar líkur á nýrnaskemmdum og/eða útfellingum létttra keðja í nýrum, á taugum og öðrum líffærum. Eftir því hvers eðlis úrfelling léttu keðjanna er, kallast þessi sjúkdómur annað hvort léttkeðju mýlildi (AL amyloidosis) eða LCDD (e. light chain deposition disease).

Aðrir skyldir sjúkdómar plasmafrumna eru risaglóbúlíndreyri Waldenstöms (e. Waldenström's macroglobulinemia), sem er tengdur við IgM M-prótein, og POEMS heilkenni sem er sjaldgæfur sjúkdómur sem felur í sér einstofna mótefni, taugaskemmdir, líffærastækkningar, innkirtlasjúkdóma, og húðbreytingar o.fl.

Áhrif mergæxlis á beinmergin

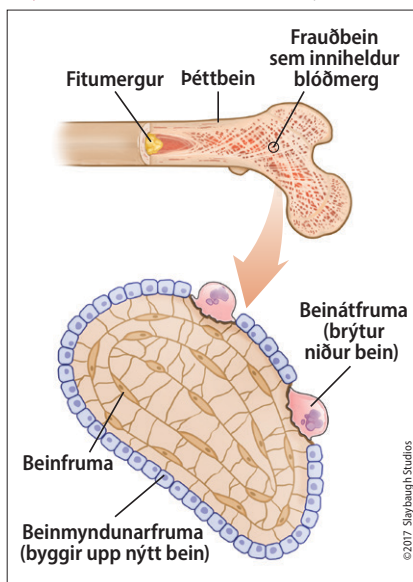
Öll blóðkorn eru mynduð í beinmergnum, þ.e. hvít blóðkorn, rauð blóðkorn og blóðflögur. Þegar mergæxli vex í beinmergnum taka mergæxlisfrumurnar smám saman yfir sem leiðir til skerðingu í myndun hinna blóðkornanna. Þannig er algengt að mergæxli valdi blóðleysi og ónæmisbælingu.

Í heilbrigðum beinmerg er nákvæmt jafnvægi á milli beineyðingar og beinmyndunar. Mergæxlisfrumur í mergnum raska þessu jafnvægi með því að örva beinátfrumur sem brjóta niður bein og bæla beinmyndunarfrumur sem byggja upp nýtt bein. Þetta veldur beinverkjum, beinbrotum og losun á kalsíum út í blóðið.

Áhrif mergæxlis utan beinmergs

Þegar mergæxlisfrumur fjölga sér og safnast upp í beinmergnum eru M-prótein losuð út í blóðrásina. M-prótein geta valdið vefjaskemmdum víðs vegar í líkamanum, til að mynda eru

Mynd 11. Vefjafræði beinabyggingar



© 2017 Slaybaugh Studios

nýrnaskemmdir algengar. Sömuleiðis geta M-prótein truflað blóðstorku og/eða blóðflæði og valdið þannig óbeinum skemmdum á fleiri vefi og líffæri, dæmi um slíkt eru skemmdir á taugavef (úttaugamein).

Meðferð við mergæxli

Meðferð við nýgreindu mergæxli

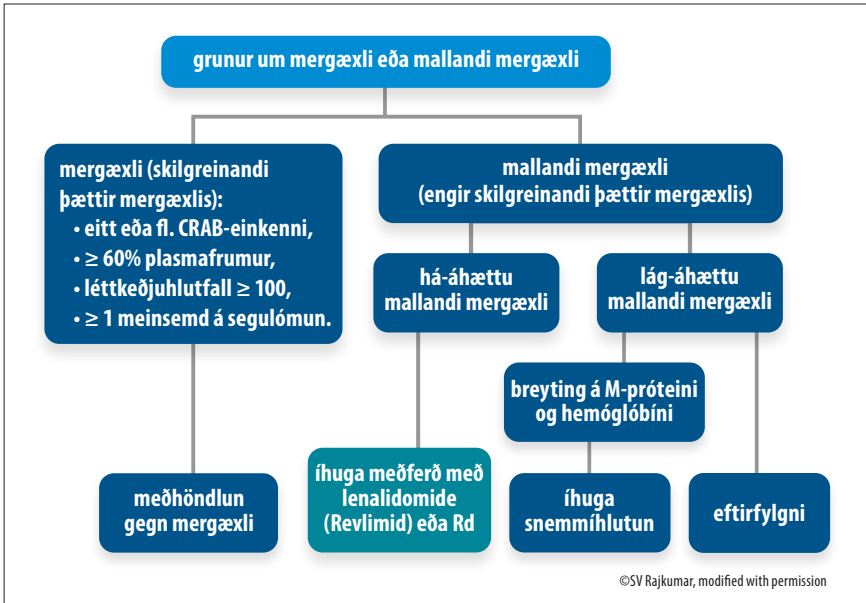
Tafarlaus og skilvirk meðferð er nauðsynleg fyrir alla mergæxlissjúklinga og ekki síst fyrir þá sem hafa eiginleika há-áhættu sjúkdóms. Eins og áður hefur verið fjallað um eru ákveðnar rannsóknir, stigun sjúkdómsins og mat á horfum nauðsynlegur hluti greiningarferlisins. Ákvörðun um að hefja meðferð er fyrsta mikilvæga ákvörðunin sem tekin er eftir greiningu mergæxlis.

Mergæxlismeðferð hemur beinniðurbrot og hindrar æxlisvöxt ásamt því að draga úr skaðlegum áhrifum M-próteinanna sem æxlisfrumurnar losa frá sér. Misjafnt er í hverju tilfalli fyrir sig hversu brýnt er að hefja meðferð.

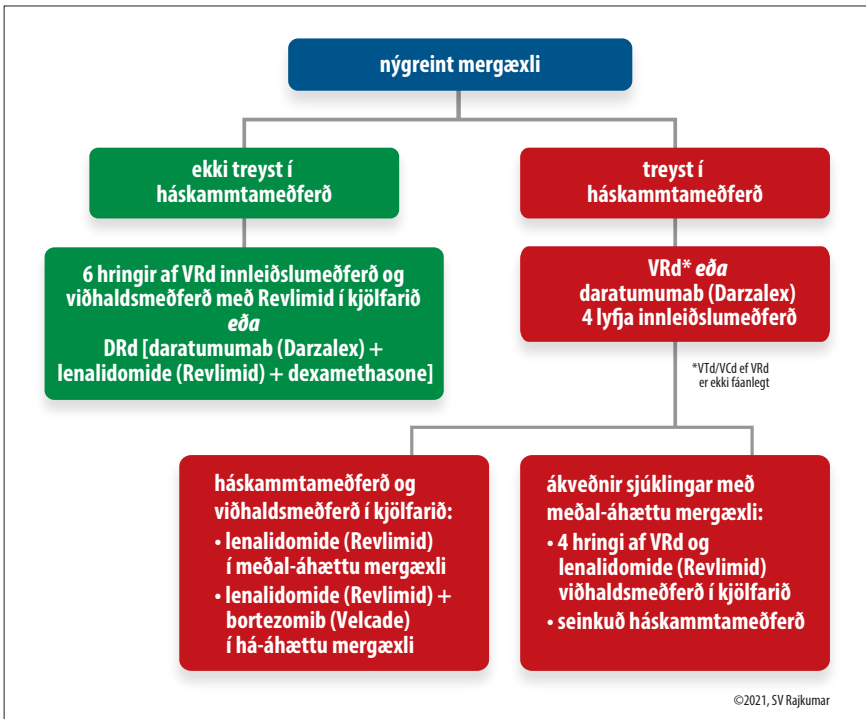
Mikil framþróun hefur orðið í meðferð á mergæxli á undanförunum árum og sífellt fleiri meðferðarmöguleikar eru í boði fyrir sjúklinga. Eftirfarandi lyf eru meðal annars notuð gegn mergæxli hér á landi:

- **Lenalidomide (Revlimid®)** er ónæmistemprandi lyf sem er gefið um munn. Það er hluti af nokkrum samsettum meðferðum sem hafa verið viðurkenndar í klínískri notkun, þar á meðal VRd (sjá neðar). Pomalidomide (Imnovid®) er annað dæmi um ónæmistemprandi lyf.
- **Thalidomide** var fyrsta ónæmistemprandi lyfið sem hlaut samþykki fyrir notkun í mergæxli.
- **Bortezomib (Velcade®)** er hemill á meltikorn (e. proteasome inhibitor). Það er hluti af nokkrum samsettum meðferðum sem hafa verið viðurkenndar í klínískri notkun, þar á meðal VRd (sjá neðar). Carfilzomib (Kyprolis®) er annað dæmi um meltikornahemil.
- **VRd** er samsett meðferð með bortezomib (**Velcade®**), lenalidomide (**Revlimid®**) og dexamethasone. Þessi meðferð telst vera kjörmeðferð við nýgreindu mergæxli. Einnig hafa einhverjar klínískar rannsóknir sýnt gagn af viðbót daratumumab (**Darzalex®**) við þessa lyfjablöndu (D-VRd) í sjúklingum sem treyst er í háskammtalyfjameðferð með stofnfrumuígærðslu.
- **Dexamethasone og aðrir sterar** eru yfirleitt gefnir í bland við eitt eða fleiri lyf. Þá má gefa á töfluformi um munn eða í æð.
- **Daratumumab (Darzalex®)** er einstofna mótEfni. Það er gefið sem innrennslislausn og samþykkt í blöndu með bortezomib (**Velcade®**), Thalidomide og dexamethasone (VTd) fyrir sjúklinga sem er treyst í háskammtalyfjameðferð með stofnfrumuígærðslu. Það er einnig

Mynd 12. Hvenær á að hefja meðferð við mergæxli (MM) eða mallandi mergæxli



Mynd 13. Reiknirit fyrir meðferðarval í mergæxli – desember 2021



gefið í blöndu með lenalidomide (**Revlimid®**) og **dexamethasone** (Rd) eða bortezomib (**Velcade®**), melphalan og prednisone (VMP) fyrir sjúklinga sem ekki er treyst í háskammtalyfjameðferð.

- **Daratumumab og hyaluronidase-fhj (Darzalex Faspro®)** er gefið undir húð með lyfjablöndunni VRd fyrir sjúklinga sem er treyst í háskammtameðferð eða með Rd eða VMP lyfjablöndum fyrir sjúklinga sem er ekki treyst í háskammtameðferð.

Önnur dæmi um mikilvæga lyfjaflokka sem eru notaðir í meðferð við mergæxli eru alkýlerandi lyf (t.d. melphalan, cyclophosphamide) og anthracyclin (t.d. doxorubicin) en þessi lyf eru lítið notuð nú þar sem úrvalið af sérhæfðari lyfjum hefur aukist.

Ef tiltekin innleiðslumeðferð (e. induction therapy) er ekki að skila tilætluðum árangri, standa margir aðrir meðferðarmöguleikar til boða. Umfjöllun þeirra nær út fyrir efni þessarar handbókar. Aftur á móti er óæskilegt að skipta hratt á milli meðferða án þess að láta reyna á þá möguleika sem standa fyrst til boða.

Háskammtameðferð með stofnfrumuígræðslu

Háskammtameðferð með stofnfrumuígræðslu hefur verið notuð sem meðferð við mergæxli í meira en tvo áratugi. Innleiðslumeðferð er beitt í upphafi en með henni er reynt að minnka æxlisbyrðina (þ.e. drepa eins margar mergæxlisfrumur og völ er á) áður en stofnfrumum er safnað saman og háskammtameðferð er veitt. Gefin er innleiðslumeðferð áður en stofnfrumunum er safnað og háskammtameðferð veitt. Jafnvel þó það fáist ekki góð svörun við staðlaðri lyfjameðferð, þá geta sjúklingar gengist undir háskammtameðferð með stofnfrumuígræðslu og hlotið af henni mikinn árangur. Svörunin við háskammtameðferðinni er mun mikilvægari en svörun við fyrri meðferð, svo lengi sem sjúkdóminum fer ekki versnandi.

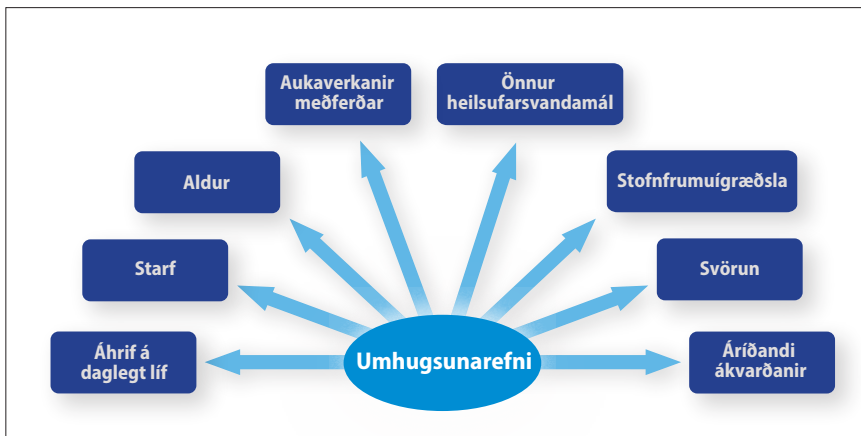
Háskammtameðferð með stofnfrumuígræðslu er lykilþáttur í krabbameinsmeðferð þeirra nýgreindu mergæxlissjúklinga sem er treyst í þessa meðferð.

Val á meðferð

Nokkra mikilvæga þætti þarf að hafa í huga:

- **Áhrif á daglegt líf:** Mun meðferðin hafa áhrif á getu mína til að sinna daglegu lífi?
- **Starf:** Er þörf á veikindaleyfi eða lækkuðu starfshlutfalli?
- **Aldur:** Hefur aldur minn áhrif á meðferðarmöguleika eða horfur?
- **Aukaverkanir meðferðar:** Hversu miklar eru aukaverkanir af meðferðinni?

Mynd 14. Það sem þarf að hafa í huga þegar meðferðarleið er valin



Tafla 8. Meðferðarmarkmið og tímanleg ákvarðanataka

TEGUND MEÐFERÐAR	Koma á jafnvægi	Líknandi
MARKMIÐ	Vinna á móti lífshótandi skerðingu á starfsemi líkamans og ónæmiskerfisins.	Veita líkn gegn óþægindum og auka færni sjúklings.
DÆMI	<ul style="list-style-type: none"> • Blóðvöskvilun til þess að þynna blóðið og fyrirbyggja heilablóðfall. • Blóðskilun þegar nýrnastarfsemi er skert. • Lyf til þess að leiðrétta blóðkalsíumhækkun (meðal annars krabbameinslyfjameðferð). 	<ul style="list-style-type: none"> • Geislun til þess að stöðva beineyðingu. • Blóðgjöf til þess að meðhöndla blóðleysi. • Bæklunarskurðaðgerðir til þess að gera við og/eða styrkja bein.
TÍMARAMMI	Klukkustundir–dagar	Dagar–mánuðir

TEGUND MEÐFERÐAR	Meðferð sem miðar að sjúkdómshléi	Læknandi meðferð
MARKMIÐ	Bæta einkenni samhliða því að hægja á eða stöðva framgang sjúkdómsins tímabundið.	Varanlegt sjúkdómshlé*
DÆMI	<ul style="list-style-type: none"> • Meðferð miðuð að því að drepa illkynja frumur í öllum líkamanum. • Geislameðferð til þess að drepa illkynja frumur á æxlissvæði. 	Háskammtalyfjameðferð með stofnfrumusígræðslu.
TÍMARAMMI	Vikur–mánuðir	Vikur–mánuðir

*Lækning felur í sér varanlega útrýmingu sjúkdómsins. Hugtakið "Starfræn lækning (functional cure)" hefur verið notað til þess að lýsa mjög góðri svörun við meðferð, þegar ástand sjúklings er stöðugt og hann hefur verið í sjúkdómshléi í mörg ár. Sjúkdómurinn getur tekið sig upp á ný þrátt fyrir það og því er eftirfylgni nauðsynleg.

- **Önnur heilsufarsvandamál:** Munu önnur heilsufarsvandamál hafa áhrif á meðferðarmöguleika eða hversu vel ég þoli meðferðina?
- **Stofnfrumuígræðsla:** Er ráðlegt að grípa til háskammtalyfjameðferðar með stofnfrumuígræðslu?
- **Svörun:** Hversu hratt mun meðferðin virka?
Hvernig verður svörunin metin?
- **Seinni tíma vandamál:** Hvað þarf ég að hafa í huga á þessum tímapunkti og hvað má bíða betri tíma?

Viðhaldsmeðferð

Læknirinn þinn mælir mögulega með viðhaldsmeðferð þegar hámarkssvörun við fyrri meðferð hefur náðst. Sýnt hefur verið fram á að samfelld meðferð fram að sjúkdómsversnun bæti lifun, en slík meðferð er ekki nauðsynleg og hentar ekki fyrir alla. Þegar ákvörðun er tekin um viðhaldsmeðferð þarf að hafa heilsufarslega og andlega þætti í huga ásamt ólíkum eiginleikum mergæxlisins í hverjum sjúklingi fyrir sig.

Klínískar rannsóknir

Sumum sjúklingum með mergæxli stendur til boða að taka þátt í klínískum rannsóknum. Slíkar rannsóknir gætu gefið þér tækifæri á að fá ný lyf sem eru mögulega betri en núverandi meðferð. Þátttakendur í klínískum rannsóknum verða að vera meðvitaðir um að stundum sé þeim úthlutað meðferð af handahófi sem annaðhvort er nýja meðferðin eða sú gamla. Í sumum klínískum rannsóknum fá þátttakendur allir sömu lyfjameðferðina. Þátttaka í klínískum rannsóknum gæti líka haft áhrif á val meðferðarúrræða síðar meir. Mikilvægast er að kynna sér vel og skilja rannsóknaráætlanina.

Stuðningsmeðferð

Stuðningsmeðferð til að létta á andlegri og líkamlegri byrði mergæxlis er jafn mikilvæg og lyfjameðferðin gegn krabbameininu sjálfu.

Finna má bæklinga á ensku á vefsíðu IMF (myeloma.org) um beinþynningarlyf, þreytu tengda krabbameininu og meðferðunum ásamt bæklingi um úttaugamein, forvarnir þess og meðhöndlun.

Auk sérhæfðrar meðferðar við tilteknum einkennum sjúkdómsins er fjölbreytt stuðningsmeðferð einnig mikilvæg.

- **Hreyfing:** Ráðlegt er að ræða hreyfingu við lækninn þinn til að tryggja að þú getir, heilsu þinnar vegna, sinnt henni. Stundum þarf að aðlaga hreyfinguna að einstaklingnum, til dæmis vegna skemmda í beinum af völdum sjúkdómsins. Flestir geta þó stundað hreyfingu að einhverju marki, svo sem gönguferðir, sund, liðleika- og styrktaræfingar eða jóga.

Tafla 9. Stuðningsmeðferð

EINKENNI	MÆDFERÐ	ATHUGASEMDIR
Slappleiki og þreyta vegna blóðleysis	<ul style="list-style-type: none"> Blóðgjöf ef um svæsið blóðleysi er að ræða. Rauðkornavaki ef blóðleysi er vægt eða meðalsvæsið og orsakað af meðferð. 	Meðferð við blóðleysi er einföld, árangursrík og bætir oftast liðan sjúklings umtalsvert.
Verkir frá beinum	<ul style="list-style-type: none"> Bisfosfonöt (t.d. Aredia® 90 mg í æð í meira en 2–4 klst. á mánuði; Zometa® 4 mg í æð í yfir 15–45 mín á mánuði). Verkjalyf eftir þörfum ((t.d., paracetamol, morfin-skyld lyf í töfluformi, fentanýl). 	<ul style="list-style-type: none"> Góð verkjastilling við beinverkjum er mikilvæg og eykur líkamlega virkni en hreyfing eykur jafnframt styrk beina og hefur jákvæð áhrif á andlega liðan. Langvarandi meðferð með bisfosfonötum getur valdið skaða á nýrum og kjálka en slíkar aukaverkanir eru sjaldgæfar. Það að vera meðvitaður er lykillinn að því að fyrirbyggja möguleg vandamál.
Hiti og/eða einkenni sýkinga	<ul style="list-style-type: none"> Viðeigandi sýklalyf. Vaxtarþáttur hvítra blóðkorna til að auka framleiðslu þeirra. Mótefni í æð við svæsum sýkingum. Framkvæma ætti nauðsynlegar rannsóknir á sýkingarvaldi í hverju tilfelli fyrir sig (nema þegar sýnataka er hættuleg sjúklingnum). 	<ul style="list-style-type: none"> Varfærnisleg notkun sýklalyfja er mikilvæg en í sjúklingum með ónæmisbælingu vegur enn þyngra að meðhöndla sýkingar fljótt og vel. Á ferðalögum getur borgað sig að hafa sýklalyf meðferðis til að nota í neyðartilvikum.
Einkenni frá meltingarvegi	<ul style="list-style-type: none"> Lyf til að meðhöndla ógleði, uppköst, hægdætrengi eða niðurgang. Viðhald á vökva- og næringarjafnvægi líkamans er mikilvægt. 	Ræðið við heilbrigðisstarfsfólk um einkennin; svæsin einkenni geta kallað á sjúkráhusinnlög til meðhöndlunar.
Blóðsegar og önnur bráð vandamál tengd blóðstorkuferfinu	<ul style="list-style-type: none"> Blóðsegar eru læknisfræðilegt neyðartilvik. Meðferð byggist á alvarleika tilfellis og áhættuþáttum sjúklings. Læknirinn gæti skrifað upp á blóðþynnandi meðferð, s.s. með hjartamagnýl. 	Þættir sem minnka áhættu á blóðsegum eru meðal annars, regluleg hreyfing, þyngdartap og reykleysi.
Úttaugamein	<ul style="list-style-type: none"> Verkjalyf. Mögulegar breytingar á vali eða gjöf krabbameinslyfja. Sjúkraþjálfun, vítamín og önnur bætiefni. 	<ul style="list-style-type: none"> Ræðið við heilbrigðisstarfsfólk um einkennin. Með skjóttum viðbrögðum er möguleiki að koma í veg fyrir varanlegan skaða og leyfa áframhaldandi meðferð. Ekki hætta töku lyfsins eða breyta skömmtum nema í samráði við lækni. Láttu lækinn þinn vita af öllum bætiefnum sem þú tekur.
Stera aukaverkanir	<ul style="list-style-type: none"> Taktu lyfin ávallt samkvæmt fyrirmælum læknis. Verið meðvitað um einkenni sýkinga og um hækkun á blóðsykri. Lyf til að meðhöndla ristil og sveppasýkingar. 	<ul style="list-style-type: none"> Ræðið við heilbrigðisstarfsfólk um einkennin. Ekki hætta töku lyfsins eða breyta skömmtum nema í samráði við lækni.

- **Mataræði:** Enn sem komið er liggja ekki fyrir sérstakar mataræðisráðleggingar fyrir mergæxlissjúklinga. Almennt gilda ráðleggingar um heilsusamlegt mataræði. Eitt dæmi um slíkt er Miðjarðarhafs mataræðið þar sem áhersla er lögð á ávexti, grænmeti, fisk og önnur létt dýraprótein, gróft kornmeti og lítið unnar matvörur. Forðast ætti mat sem inniheldur unnin sykur og tilbúnar transfitusýrur. Einkum þarf þó að huga að tvennu:

- ♦ **Náttúrulyf og bætiefni:** Ráðlegt er að bera það undir lækinn þinn áður en þú tekur fæðubótarefni á meðan mergæxlismeðferð stendur. Sum lyf og/eða bætiefni geta truflað verkan mergæxlislyfjameðferðar og sum geta valdið alvarlegum fylgikvillum. Lyfjafræðingar í apótekum geta líka oft hjálpað til við að bera kennsl á mögulegar milliverkanir.
- ♦ **C-vítamín:** Háir skammtar af C-vítamíni (>1000 mg daglega) geta aukið líkur á nýrnaskaða í mergæxlissjúklingum.

Meðferðarteymið þitt

Þó blóðlæknir sjái um að skipuleggja og veita meðferðina, þá samanstendur meðferðarteymið þitt yfirleitt af fleiri fagaðilum, þar á meðal:

- Heimilislæknir
- Bæklunarlæknir
- Nýrnalæknir
- Hjúkrunarfræðingar
- Lyfjafræðingur
- Tannlæknir

Góð samskipti þín og aðstandanda við meðferðaraðila stuðla að betri meðferð.

Mergæxlissjúklingar og COVID-19

IMF mælir eindregið með því að sjúklingar með mergæxli, mallandi mergæxli og MGUS séu bólusettir annað hvort með Pfízer-BioNTech COVID-19 bóluefninu eða Moderna bóluefninu. Þessi bóluefni hafa skilað góðum árangri og hingað til hafa kostir þeirra vegið töluvert þyngra en mögulegir fylgikvillar.

Mælt er með fjórða skammti COVID-19 bóluefna fyrir þá sem hafa sjúkdóma sem auka hættu á alvarlegum COVID-19 einkennum, svo sem mergæxli. Fjórir mánuðir þurfa þá að vera liðnir frá þriðja skammti.

Sum lyfjameðferð (til dæmis daratumumab og stofnfrumumeðferð) getur haft áhrif á gagnsemi bólusetninga, því getur verið gott að þú ræðir við þinn lækni áður en þú færð bólusetningu gegn COVID-19. Jafnframt skaltu ræða við lækinn þinn ef þú hefur einhverjar spurningar eða vangaveltur varðandi bólusetninguna.

Lokaorð

Þessi bæklingur er ekki hugsaður til að koma í stað fyrirmæla eða upplýsinga frá læknum þínum eða hjúkrunarfræðingum, en þau eru best til þess fallinn að svara spurningum varðandi þína persónulegu meðferð.

Markmiðið er að veita þér fræðslu sem gæti aðstoðað þig við skilning og verið þér að leiðarljósi í samtölum við meðferðarteymið þitt. Það er mikilvægt að þú sért virkur þátttakandi í meðferðinni og látir í ljós þínar væntingar og líðan, svo meðferðin verði sem skilvirkust og lífsgæði þín sem best.

Við hvetjum þig til að heimsækja heimasíðu IMF samtakanna, myeloma.org og sömuleiðis heimasíðu Perluvina - félag um mergæxli á Íslandi, krabb.is/myeloma.

Orðskýringar

Eftirfarandi hugtök eru notuð í þessum bæklingi en nákvæmari lista, á ensku, yfir hugtök tengd mergæxli og orðskýringar þeirra má finna á vefsíðu IMF (myeloma.org).

Albúmin (ALB): Algengasta próteinið sem finnst í blóði. Framleiðsla á albúmin er hömluð af interleukín-6 í virku mergæxli og lág gildi spá fyrir um verri horfur í sjúkdómnum.

Beinátfruma (e. osteoclast): Fruma sem finnst á mörkum beins og beinmerg. Hún ber ábyrgð á niðurbroti og umbyggingu eldri beinvefjar. Í kringum mergæxli verður oförvun á beinátfrumum og bæling á starfsemi beinmyndunarfrumna. Þetta veldur myndun beinúrata.

Beinmergsásog: Þegar sýni af vökva og frumum er dregið með nál úr beinmergnum og skoðað undir smásjá.

Beinmergsbæling: Skerðing á framleiðslu rauðra blóðkorna, blóðflaga og sumra hvítra blóðkorna í beinmergnum.

Beinmergseyðing: Alvarlegt form af beinmergsbælingu þar sem háskammta krabbameinsmeðferð eða geislameðferð veldur því að það verður algjör eða nær algjör eyðing á getu beinmergsins til að mynda blóðkorn. Sjá „[Beinmergsbæling](#)“.

Beinmergur: Mjúkur svampkenndur vefur sem er að finna í holrými beina. Beinmergurinn sér um framleiðslu hvítra blóðkorna, rauðra blóðkorna og blóðflaga. Þegar mergæxli fer vaxandi safnast óeðlilegar plasmafrumur upp í beinmergnum.

Beinmyndunarfruma (e. osteoblast): Fruma í beini sem myndar bein. Beinmyndunarfrumur mynda próteinið beinlíki (e. osteoid) sem binst kalsíum og verður að hörðu beini.

Bence-Jones-mergæxli: Mergæxli þar sem æxlisfrumurnar mynda ekki teljandi M-prótein heldur aðallega Bence-Jones-prótein. Sjá „**Bence-Jones-prótein**“.

Bence-Jones-prótein: Einstofna mergæxlisprótein sem samanstendur af fríum kappa eða lambda léttum keðjum. Bence-Jones léttar keðjur eru svo litlar að þær geta síast út um nýrun og skolast út með þvagi. Magn þessara próteina er mælt í grömmum próteina sem losuð eru út með þvagi á sólarhring. Bence-Jones-prótein í þvagi eru alltaf óeðlileg rannsóknarniðurstaða. M-prótein eru of stór til þess að síast út um nýrun.

Beta-2-míkróglóbúlín (β2M): Lítið prótein sem finnst í blóði. Í sjúklingum með virkt mergæxli getur beta-2-míkróglóbúlín verið hækkað. Próteinið getur fundist í litlu magni í blóði manna undir venjulegum kringumstæðum. Um 10% mergæxla framleiða þó ekki þetta prótein. Skyndileg hækkun á beta-2-míkróglóbúlíni getur bent til yfirvofandi versunar eða endurkomu sjúkdómsins, jafnvel áður en hækkun verður á M-próteini. Veirusýkingar geta einnig valdið hækkun á beta-2-míkróglóbúlíni.

Bisfosfonöt: Tegund lyfja sem hamla virkni beinátfruma og bindast yfirborði beina þar sem beineyðing er að eiga sér stað. Þessi lyf eru gjarnan notuð í mergæxli þegar beinúrátur eru til staðar.

Blóðflögur: Einn af þremur megin undirflokkum blóðkorna, hinir tveir eru rauð- og hvít blóðkorn. Blóðflögur stífla rifur í veggjum æða og seyta efnum sem örva kekkjun blóðs. Blóðflögur eru mikilvæg vörn gegn blæðingu.

Blóðkalsíumhækkun: Of mikið magn kalsíums í blóði. Þetta er, í mergæxlissjúklingum, oftast af völdum beineyðingar með losun á kalsíum út í blóðrásina. Einkenni eru meðal annars minnkuð matarlyst, ógleði, þreyta, vöðvaslappleiki, eirðarleysi og óráð. Sjá „**Kalsíum**“.

Blóðleysi (e. anemia): Lækkun á blóðrauða (e. hemoglobín) , próteini í rauðum blóðkornum sem flytur súrefni til vefja og líffæra líkamans. Þegar blóðrauði lækkar niður fyrir viðmiðunarmörk er viðkomandi með blóðleysi.

Blóðsjúkdómalæknir (e. hematologist): Læknir sem sérhæfir sig í sjúkdómum í blóði og beinmerg.

Blóðvökvaskilun (e. plasmapheresis): Hreinsun ákveðinna próteina úr blóðinu. Blóðvökvaskilun þarf stundum að nota til að hreinsa mikinn styrk M-próteina úr blóði mergæxlissjúklinga.

Blóðvökvi (e. plasma): Sá hluti blóðsins sem fæst eftir að allar frumur í blóðinu hafa verið fjarlægðar.

C-reactive protein (CRP): Prótein sem er framleitt í lifur, gildi þess hækka þegar bólgna á sér stað í líkamanum. CRP getur verið hækkað í mergæxli.

CRAB-skilmerkin: Hækkun á kalsíum í blóði, nýrnaskaði, blóðleysi og beinaskemmdir eru þættir sem eru notaðir til að greina mergæxli, ásamt lífmörkum krabbameinsins [myeloma defining events (MDE)].

Einstofna: Frumur sem eru klónar af sömu frumu teljast vera af sama stofni eða einstofna. Mergæxlis frumur koma frá „einstofna“ plasmafrumu í beinmergnum. Mergæxlispróteinið er einnig einstofna, þ.e. af einni gerð. Mikilvægur hagnýtur eiginleiki einstofna próteina er að þau birtast sem skarpur toppur (M-band) á próteinrafrætti.

Einstofna prótein (mergæxlisprótein, M-prótein, paraprótein): Óeðlilegt prótein myndað af mergæxlisfrumum. Það finnst oft í óeðlilega miklu magni í blóði og/eða þvagi mergæxlissjúklinga. Sjá „**Einstofna**“ og „**M-band**“.

Fluorescence in situ hybridization (FISH): Rannsókn sem gerir mögulegt að staðsetja tiltekna DNA raðir á litningum og greina frávik í byggingu og fjölda litninga í mergæxlisfrumum. Slíkir litningabreytileikar geta haft forspárgildi um horfur í mergæxli.

Forstig mergæxlis: Þegar ákveðnar forstigsbreytingar mergæxlis eru til staðar en uppfylla ekki greiningarskilmerki mergæxlis og sjúklingur er einkennalaus. Kallast einnig „Góðkynja einstofna mótefnahækkun (MGUS)“ eða „Mallandi mergæxli (e. smoldering multiple myeloma)“.

Framsækinn sjúkdómur (e. progressive disease): Mergæxli sem er að versna eða er í bakslagi, samkvæmt greiningarprófum. Það er skilgreint sem hækkun um $\geq 25\%$ frá lægsta staðfesta svörunargildi í styrk M-próteins og/eða ný ummerki um sjúkdóm.

Fríar léttar keðjur í sermi: Mótefni er byggt upp af tveimur einingum, léttar keðjur eru minni hluti þessara tveggja. Léttu keðjurnar eru af tveimur gerðum; kapp (k) og lambda (λ). Létt keðja er annað hvort bundin eða óbundin þungri keðju (fri). Fríar léttar keðjur ferðast um með blóðinu og eru nógu smáar til þess að komast inn í nýrun, þar sem þær geta verið síaðar út í þvagið eða klístrast saman og stíflað nýrnapiplurnar.

Frumuboðefni: Frumuboðefni eru prótein sem eru losuð úr frumum, þau örva eða hamlu vöxt og/eða virkni annara fruma. Frumuboðefni eru framleidd staðbundið (til dæmis í beinmergnum) og eru flutt út í blóðrásina. Frumuboðefni eru gjarnan losuð út sem svar við sýkingum.

Geislameðferð: Meðferð þar sem röntgengeislar, gammageislar eða rafeindir eru notuð til þess að skaða eða drepa illkynja frumur. Geislun

getur verið gefin utan líkamans eða innan frá með geislavirkum efnum sem hefur verið komið fyrir inni í æxlinu.

Góðkynja: Gefur til kynna að ákveðið ástand sé ekki illkynja, þ.e. dreifist ekki í aðra líkamshluta og vex ekki inn í nærliggjandi vefi og líffæri og veldur ekki líffæraskaða. MGUS er dæmi um góðkynja ástand.

Góðkynja einstofna mótefnahækkun (e. monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS): Góðkynja ástand sem einkennist af hækkun á M-próteini í blóði og/eða þvagi. Hlutfall plasmafrumna í beinmerg er lágt (< 10%) og engin einkenni mergæxlis eru til staðar (þ.e. blóðleysi, nýrnaskerðing, blóðkalsíumhækkun og beinúratur).

Há-áhættu mergæxli: Mergæxli sem er líklegra til þess að versna hratt eftir meðferð eða er ólíklegt til þess að svara meðferð. Það skilgreinist meðal annars af tilteknum litningabreytileikum; yfirfærslur t(4;14), t(14;16), t(14;20), brottfall del17p, og 1q mögnun, ásamt því að falla undir R-ISS 3.stigs sjúkdóm.

Hvít blóðkorn: Almennt hugtak yfir ýmsar gerðir hvítra blóðkorna sem berjast gegn innrás sýkla og ofnæmisvalda. Þessar frumur hefja þroskun sína í beinmergnum og ferðast svo til annarra hluta líkamans. Daufkyrningar, basafrumur, sýrufrumur, eítílfrumur og einkjörnungar eru dæmi um ákveðnar gerðir hvítra blóðkorna.

Illkynja: Lýsir getu meins til að vaxa inn í nærliggjandi vefi eða aðra líkamshluta.

Innleiðslumeðferð (e. induction therapy): Heiti yfir þá meðferð sem gefin er sjúklingi í undirbúningi fyrir stofnfrumuígræðslu. Sjá „**Fyrsta meðferð**“ og „**Meðferðarlína**“.

Ígræðsla (e. transplant): Ígræðsla beinmergsstofnfruma er gjarnan beitt sem hluti af meðferð við mergæxli. Til eru nokkrar mismunandi gerðir ígræðsla.

- **Stofnfrumuígræðsla með eigin frumum (autologous)** – Sú gerð ígræðsla sem hvað oftast er beitt í mergæxli, hún felur í sér söfnun heilbrigðra stofnfrumna úr blóðrásinni, sem eiga uppruna úr beinmergnum. Stofnfrumurnar eru síðan frystar og geymdar til notkunar eftir einhverja daga, vikur eða ár. Þegar sjúklingur er tilbúin gengst hann undir beinmergseyðandi háskammta krabbameinslyfjameðferð til þess að drepa mergæxlisfrumurnar en óhjákvæmilega eru heilbrigðar blóðfrumur drepnar samhliða. Frosnu stofnfrumurnar eru þá þíddar og þær fluttar aftur inn í sjúklinginn þar sem þær geta myndað nýjar blóðfrumur í staðinn fyrir þær sem voru drepnar af meðferðinni. Háskammtameðferð með stofnfrumubjörgun getur veitt langt og gott sjúkdómshlé.

- **Ósamgena (allogeneic) stofnfrumuígræðsla** – Gjöf beinmergs- eða stofnfruma úr einum einstaklingi (gjafi) til annars (þegi). Vefjaflokka- greining segir til um það hvort þegi og mögulegur gjafi passi saman og ef svo er þá er þeganum gefin háskammtameðferð. Þegar sjúklingur er tilbúin gengst hann undir beinmergseyðandi háskammta krabbameins- lyfjameðferð til þess að drepa mergæxlisfrumurnar en óhjákvæmilega eru heilbrigðar blóðfrumur drepnar samhliða. Gjafastofnfrumurnar koma svo í stað fyrri beinmerg og fara að mynda blóðfrumur, þar með talið hvít blóðkorn sem ráðast gegn mergæxlisfrumunum en geta stundum ráðist á aðrar frumur þegans í leiðinni.
- **Reduced-intensity conditioning (RIC) ósamgena stofnfrumuígræðsla** – Nýrri og öruggari tækni, í mergæxli, samanborið við ósamgena stofnfrumuígræðslu. RIC tæknin felur ekki í sér beinmergseyðingu. Henni er oftast beitt innan við 180 dögum frá hefðbundinni eigin stofnfrumuígræðslu.
- **Einsgena stofnfrumuígræðsla** – Gjöf beinmergs- eða stofnfrumna úr einum eineggja tvíbura til hins tvíburans.
- **Beinmergsskipti** – Söfnun stofnfrumna úr beinmergnum og gjöf þeirra inn í sjúkling. Í dag eru beinmergsskipti ekki oft framkvæmd í mergæxli. Stofnfrumum er frekað safnað úr blóðrás sjúklings.

Jáeindasneiðmyndataka [e. Positron emission tomography (PET)]:

Greiningartækni sem nýtir myndavél og tölvu til þess að framkalla myndir af líkamanum. Jáeindaskannar sýna muninn á heilbrigðum vef og vef sem starfar óeðlilega, með því að greina upphleðslu geislamerktra sykra í virkum krabbameinsfrumum.

Kalsíum (Kalk): Algengasta steinefnið í líkamanum sem finnst einkum í beinum. Ef það er framleitt eða losað í of miklu magni getur það safnast fyrir í blóðinu. Sjá „**Blóðkalsíumhækkun**“.

Klínískar rannsóknir: Rannsóknarferli þar sem öryggi og árangur nýrra meðferðarúrræða eða rannsóknaraðferða er metið með prófunum á manneskjum.

- **Slembiröðuð klínísk rannsókn** – Rannsókn þar sem þátttakendum er ráðað handahófskennt í meðferðarhópa.
- **Armur** – Einn meðferðarhópanna í slembiraðaðri rannsókn. Flestar slembiraðaðar rannsóknir hafa tvo arma, en sumar hafa fleiri.
- **Endapunktur** – Markmið rannsóknarinnar, þ.e. það sem verið er að mæla í rannsókninni. Mælingar á eitrun, meðferðarsvörun og lifun eru dæmigerðir endapunktur.

- **Tilraunahópur** – Sá hluti þátttakenda slembiraðaðrar klínískrar rannsóknar sem undirgengst nýja meðferð en ekki þá hefðbundnu eða lyfleysu.
- **Þýði** – Hópur einstaklinga í sömu rannsókn sem fá sömu meðferð eða lyfleysu (enga meðferð).
- **Viðmiðunarhópur** – Sá hluti þátttakenda slembiraðaðrar klínískrar rannsóknar sem fær hefðbundna meðferð eða lyfleysu (enga meðferð).
- **Tvíblindni** – Þegar hvorki þátttakandi né rannsakendur vita hvaða rannsóknararmi þátttakandi tilheyrir. Markmiðið með þessu er að koma í veg fyrir bjögun og hlutdrægni í túlkun á niðurstöðum.
- **Fasa 1 prófun** – Rannsókn sem hönnuð er til að meta hvaða skammta er öruggt að nota í nýrri lyfjameðferð. Oftast er þetta fyrsta rannsóknin sem gerð er á manneskjum á tiltekinni lyfjameðferð eða tiltekinni lyfjablöndu. Þátttakendur í fasa 1 prófun eru alla jafna með langt gengið krabbamein sem hefur ekki svarað hefðbundinni lyfjameðferð. Í dæmigerðri fasa 1 prófun er sjúklingum slembiraðað í 3–6 manna hópa. Allir sjúklingar í tilteknum hóp fá sama skammt. Fyrsti hópurinn fær mjög lágan skammt og næsti hópur aðeins hærrí o.s.frv. Þetta er gert þangað til að fram koma aukaverkanir sem ekki teljast ásættanlegar fyrir þá meðferð sem verið er að prófa. Sá skammtur er sagður vera hámarksskammtur lyfjameðferðarinnar. Þessi skammtur er svo notaður í fasa 2 prófun.
- **Fasa 2 prófun** – Rannsókn sem er gerð til að meta árangur meðferðar sem búið er að prófa í fasa 1 prófunum. Oftast eru 14–50 sjúklingar með tiltekna gerð krabbameins meðhöndlaðir til þess að sjá hve margir svara meðferðinni. Skilyrði er yfirleitt að þátttakendur séu með langt gengið krabbamein sem svarar ekki hefðbundinni lyfjameðferð. Þar að auki er skilyrði að sjúklingarnir séu með mælanlegan sjúkdóm. Ef fasa 2 prófun sýnir nægjanlegan árangur er farið í fasa 3 prófun. Ef árangur er mjög góður, langt um betri en hefðbundin meðferð, er fasa 3 prófunum stundum sleppt og meðferðin samþykkt byggt á niðurstöðum úr fasa 2 prófunum.
- **Fasa 3 prófun** – Rannsókn sem ber saman árangur tveggja eða fleiri meðferðarræða. Endapunktur fasa 3 prófunar er yfirleitt lifun eða sjúkdómsfrí lifun. Fasa 3 prófanir eru yfirleitt slembiraðaðar, þar sem sjúklingar fá nýju meðferðina að handahófi. Dæmigerð fasa 3 prófun inniheldur 50 til þúsundir sjúklinga. Sumar fasa 3 prófanir bera nýja meðferð sem hefur sýnt góðan árangur í fasa 2 prófunum saman við eldri, og betur þekktar, hefðbundnar lyfjameðferðir. Aðrar fasa 3 prófanir bera saman meðferðir sem eru nú þegar í mikilli notkun. Sumar meðferðir sem eru í fasa 3 prófunum er hægt að nálgast utan klínískra rannsókna.

- **Fasa 4 prófun** – Jafnvel eftir að lyf hefur verið samþykkt til notkunar í tilteknum tilfellum, getur verið frekari þörf á rannsóknum á lyfinu. Það geta verið margar ástæður fyrir því að eftirlitsnefndir krefjist fasa 4 prófana eða lyfjafyrirtæki hrindi þeim í framkvæmd. Dæmi um slíkt væri hönnun á langtíma öryggismati á lyfinu í stórum hópum, en slíkt er ekki alltaf hægt að meta í fasa 1–3 prófunum.

Krabbamein: Hugtak sem nær yfir víðan hóp sjúkdóma sem einkennast af stjórnlausri fjölgun illkynja frumna. Krabbameinsfrumur geta dreift sér til annara vefja með blóðrásinni og vessaæðum.

LDH (e. lactate dehydrogenase): Ensím sem er til staðar í nær öllum vefjum líkamans. LDH styrkur í blóðrásinni eykst við frumuskemmdir. Nota má mælingu á LDH til þess að fylgjast með virkni mergæxlis.

Léttkeðju mýlildi (AL-amyloidosis): Létt-keðju mýlildi er sjúkdómur þar sem léttar-keðjur frá mergæxlisfrumum mynda krosstengi sín á milli og safnast fyrir í vefjum og líffærum víðs vegar um líkamann, til dæmis í hjartanu, taugum og nýrum. Þessar próteinútfellingar geta valdið truflun á starfsemi þessara líffæra.

Lifun: Líkindi þess að vera á lífi á ákveðnum tímapunkti eftir greiningu á ákveðnum sjúkdómi. Lifun er oft notuð sem mælikvarði á virkni meðferðar í klínískum rannsóknum.

Lifun án versunar sjúkdóms: Tíminn sem sjúklingur sem er í eða hefur lokið meðferð við mergæxli lifir án þess að mergæxlið versni. Í klínískum rannsóknum er lifun án versunar sjúkdóms ein leið til þess að mæla hve góðum árangri meðferðin skilar. Sjá „**Ágengur sjúkdómur**“.

Light Chain Deposition Disease (LCDD): Gerð einstofna mótefnahækkunar sem einkennist af útfellingu léttra keðja í ýmsum líffærum, algengast í nýrum.

Litningur: Þráður í kjarna fruma sem er uppbyggður af DNA og próteinum. Litningar innihalda gen og gegna hlutverki við flutning á erfðaupplýsingum. Yfirleitt innihalda mannafrumur 46 litninga (23 pör).

- **Brottfall á litningi** – Stökkbreyting þar sem litningur tapast að hluta eða öllu leiti í DNA eftirmyndun. Dæmi um brottföll á litningum sem eiga sér stað í mergæxli eru tap á langa armi litnings 13 (táknað með 13q-) eða tap á stutta armi litnings 17 (táknað með 17p-).
- **Yfirfærsla á litningi** – Stökkbreyting þar sem verður endurröðun á milli tveggja ólíkra litninga. Þetta er táknað með „t“ og svo númeri þeirra litninga sem innihalda yfirfærða erfðaefnið. Dæmi um yfirfærslur á litningum sem eiga sér stað í mergæxli eru t(4;14), t(11;14), t(14;16), og t(14;20).

Lífmarkar mergæxlis (myeloma defining events, MDE): Lífmarkar sem aðgreina mergæxli frá forstigi mergæxlis. Þetta eru

1. Hlutfall plasmafrumna í beinmerg $\geq 60\%$.
2. Hlutfall frírra kappa og lambda léttra keðja í blóði ≥ 100 eða $< 0,01$.
3. Fleiri en ein staðbundin meinsemd í beini sést á segulómun (e. magnetic resonance imaging, MRI).
4. Að minnsta kosti eitt CRAB-skilmerki.

Það er skilyrði fyrir greiningu á mergæxli að a.m.k. einn lífmarki sé til staðar. Sjá „**CRAB-skilmerkin**“.

M-band: Einstofna band, hái bratti toppurinn sem sést á prótein-rafdrættinum, og gefur vísbendingu um virkni mergæxlisfrumnanna. Sjá „**Einstofna**“ og „**Einstofna prótein**“.

Mallandi mergæxli (smoldering multiple myeloma, SMM): Mallandi mergæxli fylgir meiri áhætta en MGUS á þróun í virkt mergæxli en í mallandi mergæxli eru heldur engin CRAB skilmerki sem gefa til kynna líffæraskemmdir. Sjúklingar með meðal-áhættu mallandi mergæxli þurfa ekki meðferð en þurfa hins vegar reglubundið eftirlit hjá blóðlækni/krabbameinslækni. Sjúklingar með há-áhættu mallandi mergæxli hafa stundum völ á að fá meðferð.

Meðferðaráætlun: Nákvæm meðferðaráætlun, sem inniheldur lyfjaskammta og tímasetningar lyfjagjafa.

Meðferðarlína: Hugtak notað til þess að reikna fjölda meðferða sem sjúklingur hefur hlotið. Innleiðslumeðferð ásamt stofnfrumuígræðslu reiknast sem stök meðferðarlína. Sjá „**Innleiðslumeðferð**“

Meinsemd (e. lesion): Svæði með afbrigðilegum vef svo sem fyrirferð eða kýli vegna sjúkdóms, til dæmis vegna krabbameins. Í mergæxli getur „meinsemd“ átt bæði við plasmafrumuæxli og svokallaðar beinúrátur.

- **Staðbundin meinsemd** – Afmarkað svæði óreglulegra frumna í beinmergnum, séð á segulómun og jáeindaskanna rannsóknnum. Á segulómun þurfa að sjást a.m.k. 2 staðbundnar meinsemdir, a.m.k. 5 mm að þvermáli til þess að vera sjúkdómsgreinandi í mergæxli.
- **Dreifð meinsemd** – Dreift mynstur meinsemdar í beinmerg á ákveðnu svæði beins.
- **Beinúrata (e. lytic lesion)** – Meinsemdir inni í beini sem veldur staðbundinni eyðingu beinsins. Þær birtast sem dökkir blettir á beini á röntgenmynd.

Meltikorn (e. proteasome): Samhangandi flóki ensíma (próteasar) sem brjóta niður skemmd eða óæskileg prótein í smærri búta. Meltikorn framkvæma einnig reglubundið niðurbrot á óskemmdum próteinum í frumu, ferli sem er nauðsynlegt fyrir mikilvæga frumustarfsemi. Þessir smærri bútar eru síðan notaðir til þess að mynda ný prótein sem eru nauðsynleg frumunni. Þetta er mikilvægt í viðhaldi á jafnvægi innan frumunnar og í stjórnun frumuvaxtar.

Meltikornahemlar (e. proteasome inhibitors): Lyf sem truflar eðlilega starfsemi meltikornsins. Lyf eins og velcade (bortezomib) og Kyprolis (carfilzomib) eru meltikornahemlar. Sjá „**Meltikorn**“.

Mótefni (e. antibody): Prótein, framleidd af plasmafrumum sem svar við mótefnavaka sem kemur inn í líkamann.

Ónæmisglóbúlín [e. immunoglobulin (Ig)]: Prótein, framleidd af plasmafrumum og eru ómissandi hluti ónæmiskerfisins. Ónæmisglóbúlín ráðast á framandi þætti (mótefnavaka, e. antigens) og aðstoða við eyðingu þeirra. Tegundir (svipgerðir) mótefna eru IgG, IgA, IgD, IgE og IgM. Sjá „**Mótefni**“.

- **IgG, IgA** – Tvær algengustu gerðir einstofna mótefna sem einstofna plasmafrumur framleiða í MGUS, mallandi mergæxli og mergæxli. G og A vísa í þá gerð þungu keðja mótefnanna sem mergæxlisfrumurnar framleiða. M-próteinið samanstendur af tveimur þungum keðjum bundnum tveimur léttum keðjum, sem eru annað hvort af gerð kappa eða lambda. Hugtökin “þungar” og “léttar” vísa í sameindarmassa próteinsins, þannig eru þungu keðjurnar stærri en léttu keðjurnar.
- **IgD, IgE** – Þær tvær gerðir einstofna mótefna sem eru sjaldgæfari. Sjá “**IgG, IgA**”.
- **IgM** – Yfirleitt tengt risaglóbúlíndreyra Waldenströms. Í sjaldgæfum tilfellum geta mergæxlisfrumur framleitt IgM.

Ónæmiskerfi: Varnarkerfi líkamans gegn meinvöldum og framandi efnum sem eyðir sýktum og illkynja frumum og fjarlægir frumuleifar. Hvít blóðkorn ásamt líffærum og vefjum vessakerfisins tilheyra ónæmiskerfinu.

Ónæmismótandi lyf: Lyf sem hefur áhrif á, eflir eða bælar ónæmiskerfið. Ónæmismótandi lyf eru stundum kölluð IMiD efnasambönd. Lyf eins og lenalidomide (Revlimid) og Thalidomie eru ónæmismótandi lyf.

Plasmafrumur: Sérstakar frumur ónæmiskerfisins sem við eðlilegar aðstæður framleiða mótefni. Í mergæxli mynda illkynja plasmafrumur gölluð mótefni sem skortir getu til að berjast gegn sýkingu. Þessi gölluðu mótefni eru svokölluðu M-próteinin sem geta verið æxlisvísar í mergæxli. Illkynja plasmafrumur í beinmergnum geta valdið líffæra- og vefjaskemmdum (blóðleysi, nýrnaskerðingu, beinasjúkdómi og taugaskemmdum).

Plasmafrumuæxli: Sjá „**Plasmafrumuæxli utan beinmergs**“ og „**Stakt pwlasmafrumuæxli í beini**“.

Plasmafrumuæxli utan beinmergs: Uppsöfnun einstofna illkynja plasmafruma eins og í mergæxli, utan beinmergs í mjúkvæfjum.

Prótein: Efni byggt úr aminosýrum. Prótein eru ómissandi hluti allra lífvera, einkum sem byggingareiningar vefa svo sem vöðva, hárs, kollagens og fleira en einnig sem ensím og mótefni.

Rafdráttur: Rannsókn, notuð við greiningu og eftirlit, þar sem rafkraftar eru notaðir til að draga sermi eða þvag í gegnum gel og við það raða prótein í þessum vökvum sér upp í stærðar- og hleðsluröð. Rafdráttur á þvagi eða blóði gefa bæði kost á útreikningi á magni mergæxlispróteina (M-prótein) og greiningu á tegund þess M-próteins sem er ríkjandi í viðkomandi sjúkling.

Rafdráttur með mótefnalitun (e. immunofixation electrophoresis): Ónæmisfræðilegt próf, á sermi (blóði) eða þvagi, sem notað er til að greina nákvæmlega gerð próteina. Þessi aðferð er notuð til að greina tegund M-próteins (IgG, IgA, kappa eða lambda) í mergæxlissjúklingum með nákvæmum hætti. Þetta er næmasta hefðbundna ónæmislitunartækni, en hún ber kennsl á nákvæmlega hvaða þungu- og léttu keðju er um að ræða í M-próteininu.

Rauð blóðkorn: Einnig kallaðar rauðfrumur. Þær innihalda blóðrauða (e. hemoglobin), flytja súrefni til allra hluta líkamans og fjarlægja koltví-sýring. Framleiðsla rauðra blóðkorna er örvuð af hormóni (rauðkornavaki, e. erythropoietin, EPO) sem framleitt er af nýrunum. Sjúklingar með mergæxli eru í hættu á skertri nýrnastarfsemi og við það getur myndun rauðkornavaka minnkað. Þessir sjúklingar fá oft blóðleysi. Sjúklingar með mergæxli geta einnig orðið blóðlausir vegna áhrifa mergæxlisfrumnanna á getu beinmergsins til nýmyndunar rauðra blóðkorna.

Risaglóbúlíndreyri Waldenströms (e. Waldenström's macroglobulinemia): Sjaldgæf gerð hægfara eitilfrumukrabbameins sem hefur áhrif á plasmafrumur. Ofgnótt af IgM próteini er framleitt í sjúkdómnum. Þessi sjúkdómur er ekki tegund af mergæxli.

Segulómun (e. Magnetic Resonance Imaging, MRI): Myndrannsókn sem nýtir sterka segulkrafta, ekki jónandi geislun, til að búa til tví- eða þrívíða sýn innan í líkamann. Segulóm skoðun er besta rannsóknin til að skoða flesta mjúkvæfi, einkum í kringum mænu.

Sermi: Tær vökvahluti blóðs sem hægt er að aðskilja frá storknuðu blóði.

Seytifrítt mergæxli: Um það bil 1% mergæxlissjúklinga hafa ekkert mælanlegt M-prótein í blóði (sermi) né þvagi. Hægt er að fylgjast með sumum af þessum sjúklingum með Freelite prófi en í öðrum þarf að beita beinmergssýnatöku og/eða jáeindaskanna. Sjúklingar með seytifrítt mergæxli fá samskonar meðhöndlun og þeir sem hafa mælanlegt M-prótein.

Sjúkdómssvörun eða sjúkdómshlé: Þegar sjúkdómur svarar meðferð getur orðið sjúkdómshlé að fullu eða að hluta. Þetta kallast sjúkdómssvörun.

- **Hlutasvörun** – Hlutasvörun er þegar það er a.m.k. 50% lækkun á styrk M-próteinsins og sólarhringsmagn M-próteins í þvagi hefur minnkað um a.m.k. 90% (eða 200 mg á sólarhring eða minna).
- **Mjög góð hlutasvörun** – minni svörun en fullkomin svörun. MJög góð hlutasvörun er þegar M-prótein er mælanlegt í sermi og þvagi með mótefnalitun en ekki á rafdrætti eða þegar verður meiri en 90% lækkun á styrk í sermi. M-prótein í sermi lagt saman við M-prótein í þvagi er minna en 100 mg á sólarhring.
- **Ströng fullkomin svörun (e. stringent complete response)** – Er fullkomin svörun eins og er skilgreint hér að neðan ásamt eðlilegu hlutfalli frírra léttra keðja og engum einstofna frumum í beinmerg mælt með mótefnalitun eða ónæmisflúrljómun.
- **Fullkomin svörun** – Í mergæxli telst fullkomin svörun vera þegar ekkert M-prótein mælist með rafdrætti með mótefnalitun á sermi og þvagi, öll mjúkvefja plasmafrumuæxli eru horfin og plasmafrumuhlutfall í beinmerg er undir 5%. Fullkomin svörun er ekki jafngildi lækningu.

Stakt plasmafrumuæxli í beini: Stakur og afmarkaður vöxtur illkynja plasmafrumna í beini. Til að greina stakt plasmafrumuæxli í beini þarf að staðfesta stakt mein með vefjasýni sem sýnir plasmafrumur og sjúklingar mega ekki uppfylla önnur skilmerki mergæxlis (beinasjúkdóm, blóðleysi, blóðkalsíumhækkun; og nýrnaskerðing).

Tölvusneiðmynd: Þýr til þrívíddar myndir af innri líffærum. Í mergæxli er þessi tækni notuð þegar röntgen myndir eru eðlilegar eða þegar þörf er á nákvæmari myndatöku á tilteknum svæðum. Hún er sérstaklega gagnleg við að skoða meinsemdir í beinum, þrýsting á taugar og beinbrot.

Úttaugamein: Skaði á taugum sem eiga að bera hreyfiboð til vöðva eða skynboð frá líkamanum. Þetta er alvarlegt ástand sem getur haft áhrif á taugar í höndum, fótum, hand- og fótleggjum. Úttaugamein getur orsakast af mergæxlinu sjálfu og/eða lyfjum sem notuð eru við mergæxli. Einkenni geta verið dofi-, náladofi-, bruna- og/eða sársaukatilfinning eða jafnvel máttleysi í höndum, fótum, fótleggjum og/eða handleggjum.

Veira: Örmsá eind sem getur sýkt frumur og breytt starfsemi þeirra. Sjúkdómurinn og einkennin fara eftir því hverslags veiru er um að ræða og hvaða frumur hún sýkir.

Æxli: Óeðlilegur vefur sem safnast hefur saman í fyrirferð sem myndast vegna óviðeigandi og gjarnan óstjórnlegrar frumufjölgunar. Í mergæxli er æxlið gjarnan kallað plasmafrumuæxli.



Connect. Be Informed. Take Charge.

INTERACTIVE RESOURCES AT A GLANCE

Use the hyperlinks and web addresses included in this publication for quick access to resources from the IMF.

infoline.myeloma.org



Contact the IMF InfoLine with your myeloma-related questions and concerns

videos.myeloma.org



The latest on myeloma research and clinical practice, as well as IMF webinars and other events

medications.myeloma.org



Learn about FDA-approved therapies for myeloma

support.myeloma.org



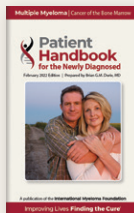
Robin Tuohy rtuohy@myeloma.org will help you find a multiple myeloma support group

diversity.myeloma.org



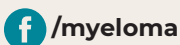
Diversity and inclusion are integral aspects of the myeloma community

publications.myeloma.org



IMF booklets, tip cards, guides, and periodicals – subscribe to stay in the know!

Sign up at subscribe.myeloma.org for our quarterly journal *Myeloma Today* and weekly e-newsletter *Myeloma Minute*, as well as alerts about IMF news, events, and actions. And engage with us on social media!



@IMFMyeloma

Þessi bæklingur er gefinn út af IMF og hefur verið lesinn yfir og samþykktur af Perlúvinum – félagi um mergæxli á Íslandi.

www.krabb.is/myeloma

*Þýtt og staðfært af Önnu Karen Richardson,
Ástrúnu Helgu Jónsdóttur og Sæmundi Rögnvaldssyni*



INTERNATIONAL
MYELOMA
FOUNDATION

4400 Coldwater Canyon Avenue, Suite 300
Studio City, CA 91604 USA

Sími:

+1.800.452.2873
(Bandaríkin og Kanada)

+1.818.487.7455
(Önnur lönd)

Fax: **+1.818.487.7454**

TheIMF@myeloma.org

myeloma.org