

# Müeloomidest ja nende ravist

Maris Pärnat  
TÜK, hematoloog

23.03.2022

- Hulgimüeloom ehk müeloomtõbi ehk multiipelne müeloom (MM) on plasmarakkudest arenenud pahaloomuline vereloome kasvaja.

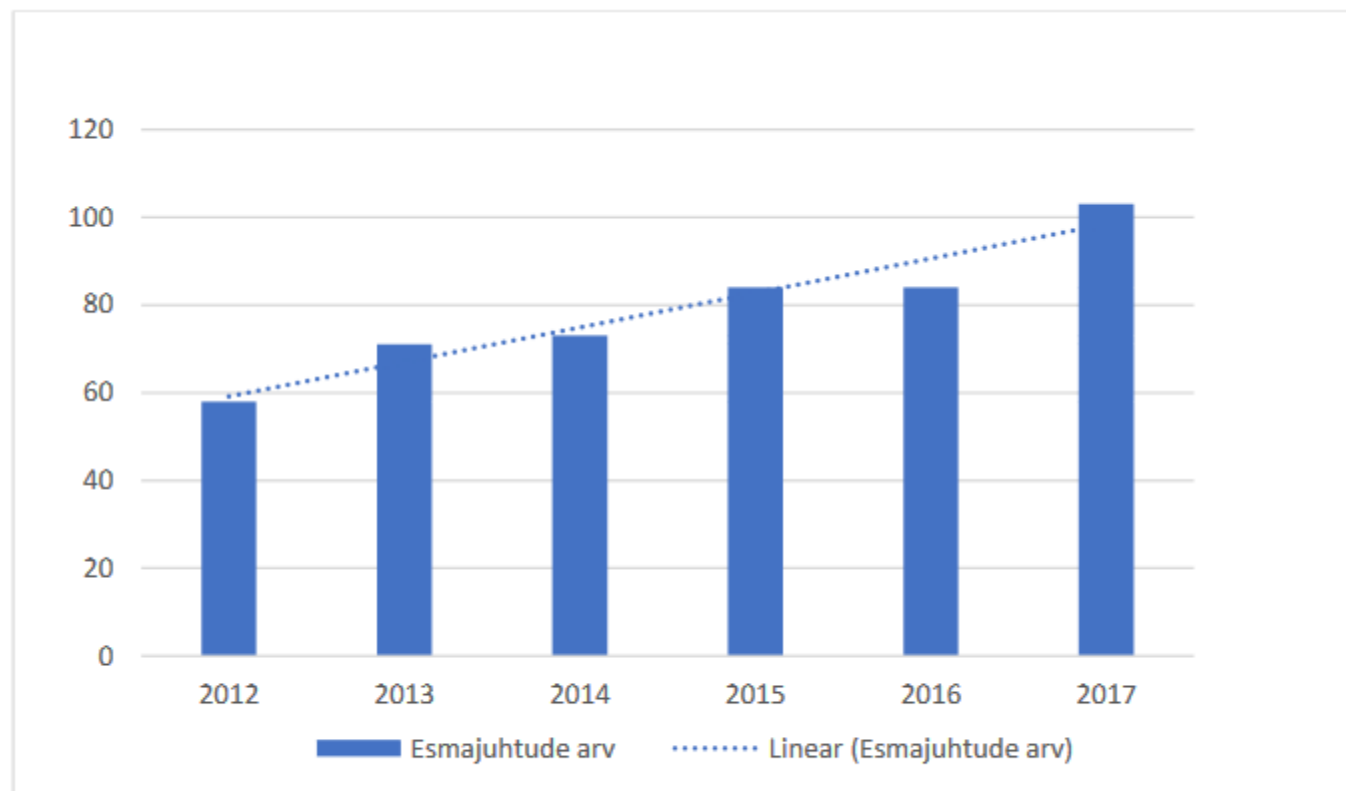
- Müeloomtõve korral suureneb luuüdis pahaloomuliste müeloomirakkude hulk
- Väheneb normaalne vereloome luuüdis
- Väheneb luukude
- Organkahjustused
- Immuunpuudulikkus

- Müeloomirakud võivad luuüdis moodustada tuumori- plasmotsütoom
- Solitaarne ehk üksik plasmotsütoom- harva
- Mitu plasmotsütoomi erinevates luudes või keha piirkondades- hulгимüeloom ehk multiipelne müeloom



# Hulgimüeloom

- 1% kõigist pahaloomulistest kasvajatest
- 10-15% hematoloogilistest pahaloomulistest kasvajatest
- Haigestumus 3-4 juhtu 100 000 inimese kohta aastas
- > 70a seas suureneb haigestumus 30- 40 juhtu 100 000
- Keskmise vanus diagnoosimisel 65-70 a



**Joonis 1.** Esmajuhtude arv aastatel 2012-2017 haigekassa raviteenuste arвете järgi

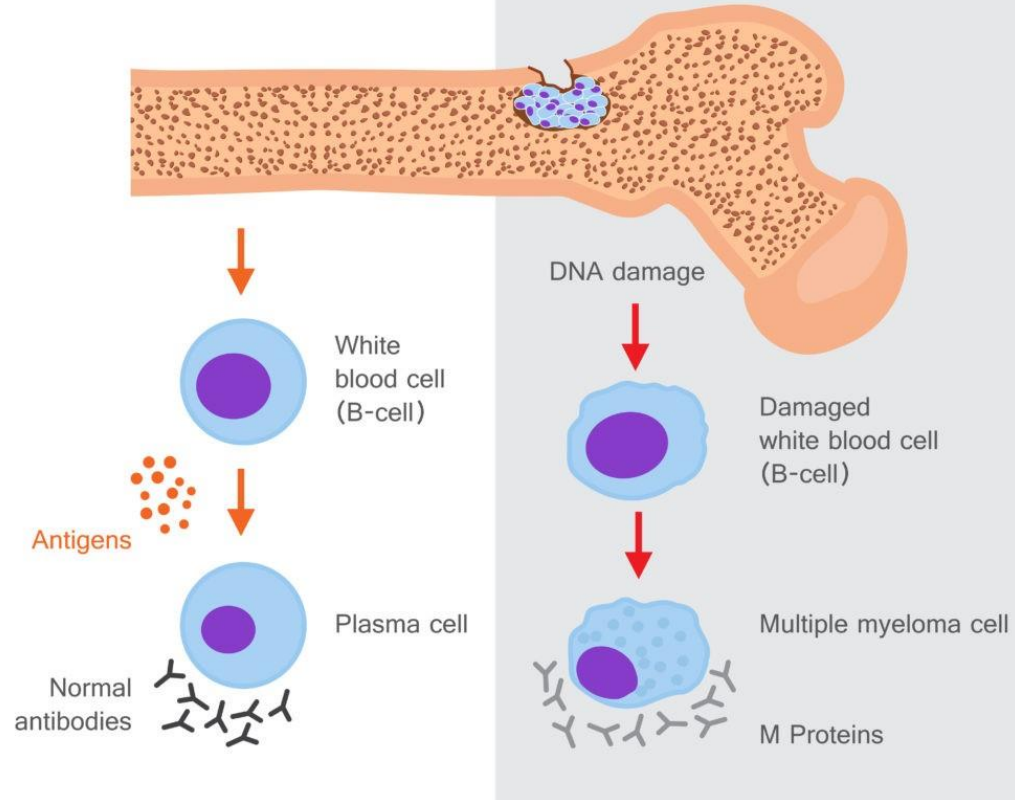
- „Hulgimüeloomi diagnoosiga patsientide käsitus Eesti haiglates“. (2020). Eesti Haigekassa.

# Etioloogia

- Kiirgus
- Orgaanilised kemikaalid, nt benseen
- Taimekaitsevahendid
- Krooniline põletik, viirus
- Geneetiline eelsoodumus
- Ülekaalulisus
- $M > N$

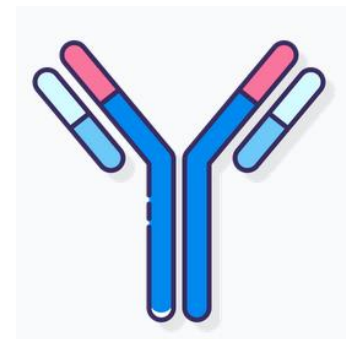
## Healthy Bone Marrow

## Multiple Myeloma





- Antikeha molekul koosneb kahest identsest raskest ja kergest ahelast
- Raske ahelad: IgG, IgA, IgM, IgD ja IgE
- Kerged ahelad: kappa ja lambda



# Hulgimüeloomi alavormid

- IgG 55%
- IgA 20%
- Kergahelad 20%
- IgD, IgM, IgE ja mittesekretoorne
- Analüüsidega on võimalik tuvastada paraproteiini alatüüp ja selle hulk veres ja/või uriinis

- Aktiivne hulgemüeloom- sümptomaatiline haigus, mis vajab ravi
- Loiu kuluga (*smoldering myeloma*)-asümptomaatiline haigus, vajalik jälgimine

Sümpptomid

- Seotud plasmarakkude tõusuga luuüdis
- Paraproteineemiaga

# Luude kahjustus

- Müeloomtõve diagnoosimisel esineb luuvalu 60%-l patsientidest
- Luuhaigus on sagedaseim müeloomtõve tüsistus
- Luukolded haiguse jooksul ~90%-l patsientidest

- Kõige sagedamini valu seljas ja roiete piirkonnas
- Valu liikumisel, rahuolekus valu tavaliselt ei esine
- kõige sagedasemad on lülisamba kompressioonmurrud
- Pikkades toruluudes- reie-, õlavarreluu

# Luude kahjustus

- Müeloomirakkude otsesel ja kaudsel mõjul on luukoe tasakaal häiritud
- Luukude väheneb
  - Osteoporoos
  - Lokaalsed luukahjustused e lüütilised kolded
  - Patoloogilised murrud





# Hüperkaltseemia

- Luukoe lagunemisel vabaneb verre kaltsium
- Diagnoosimisel 10-15%
  - Isutus, iiveldus, oksendamine
  - Sage urineerimine
  - Janu
  - Kõhukinnisus
  - Nõrkus
  - teadvushäire

# Neerupuudulikkus

- Paraproteiini ja kaltsiumi kõrge tase võivad kahjustada neere
- Diagnoosimisel neerupuudulikkust ~50%

# Üldsümptomid

- Väsimus, nõrkustunne
  - Aneemia- punaste verelibledede vähesus
  - Väheneb keha hapnikuga varustamine
  - 2/3 haigetest esineb diagnoosimisel aneemia

- Palavik:
  - Sagedased infektsioonid
  - Normaalsete antikehade vähesus
  - Leukotsüütide ehk valgete vereliblede vähesus

# Veritsusnähud

- Vereliistakud ehk trombotsüüdid aitavad peatada veritsust, paraneda vigastustel
- Plasmarakkude tõusul luuüdis jääb normaalsetele rakkudele ruumi vähem
  - Vereliistakute vähesus
- Kõrge paraproteiini tase häirib hüübimifaktorite funktsiooni

# Neuroloogilised sümptomid

- Radikulopaatia:
  - valu
  - Tundlikkuse häired
  - Lihasnõrkus
- Seljaaju kompressioon:
  - Tugev seljavalu, lihasnõrkus (jalad), tuimus
  - Uriin-/roojapidamatus
  - Erakorraline meditsiiniline abi

# Neuroloogilised sümptomid

- Hüperviskossus kõrgest paraproteiini tasemest
  - Nägemishäired
  - peavalu



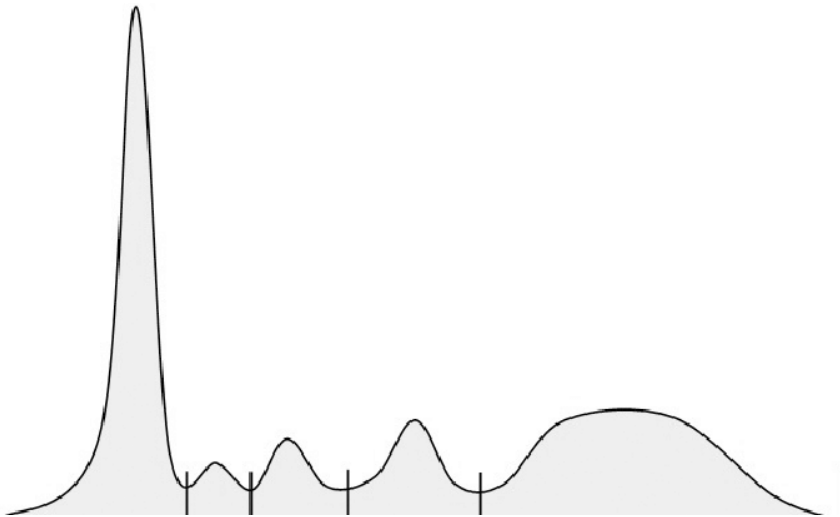
Diagnoosimine

- Iseloomulikud haigustunnused
- Vereanalüüsid
- Uriinianalüüsid
- Luuüdi uuringud
- Radioloogilised uuringud

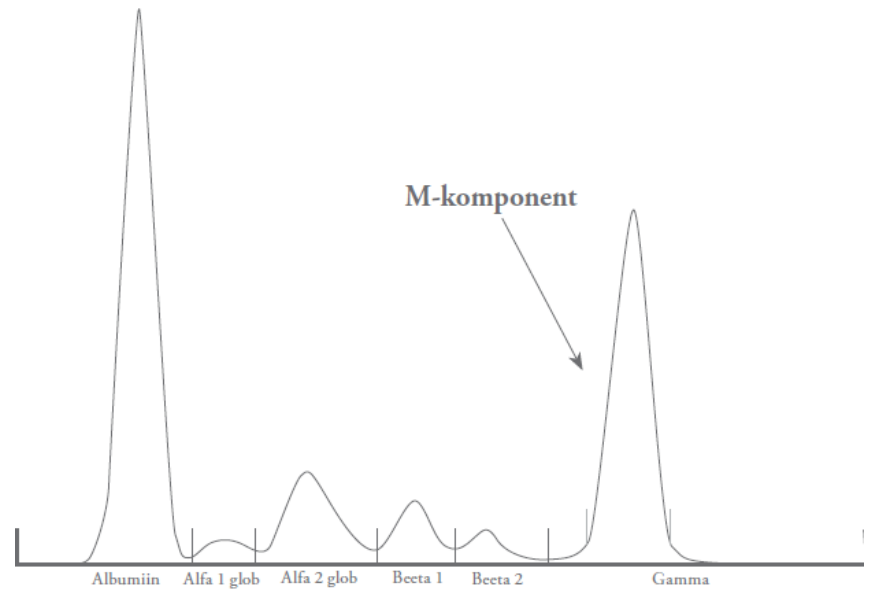
# Vereanalüüsid

- Hemogramm
  - Aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenia
- Immunoglobuliinide tase
  - IgG, IgM, IgA
- Seerumi valkud elektroforees (proteinogramm) ja immuunfiksatsioon
- Kerged ahelad seerumis
  - Kappa ja lambda ahelad, nende suhe

## Normaalne proteiinogramm



## Hulgimüeloom



# Vereanalüüsid

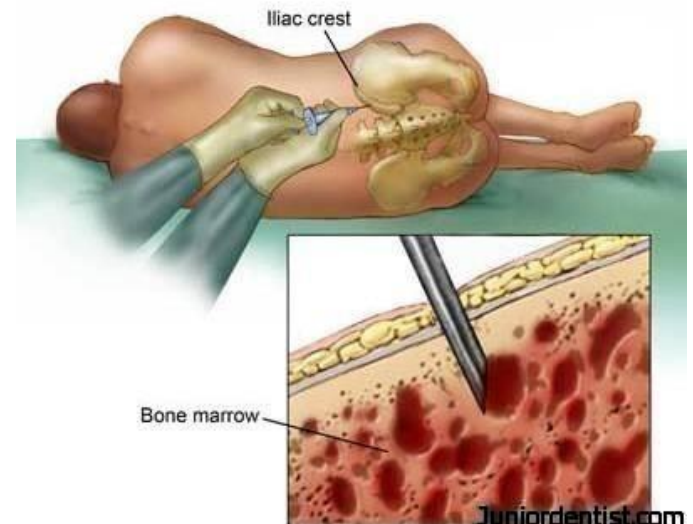
- Kliinilise keemia analüüsid:
  - Kaltsium
  - Kreatiniin
  - Kusihape
  - Albumiin
  - Beeta-2-mikroglobuliin
  - LDH
  - Maksa analüüsid

# Uriinianalüüs

- Valgu sisaldus uriinis
  - Analüüs 24-tunni uriinist
- Uriini valkude elektroforees
- Uriini immuunfiksatsioon

# Luuüdi uuringud

- Luuüdi uuringud on hulгимüeloomi diagnoosi aluseks
  - Plasmarakkude hulk ja tüüp luuüdis
  - geneetilised muutused (FISH)



# Radioloogilised uuringud

- Luukahjustuse hindamiseks
  - madalas doosis kogu keha KT
  - MRT
  - PET-KT



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.



# Müeloomtõbe saab diagnoosida, kui:

- Monoklonaalsed plasmarakud luuüdis >10% ja/või koe biopsial plasmatsütoom
- Ja müeloomist tingitud organi või koe düsfunktsioon: hüperkaltseemia, neerupuudu-likkus, aneemia, luukahjustus .
- Või 1 biomarkeritest:
  - Luuüdis >60% plasmarakke
  - >1 luukolle MRT-l
  - Vabade kergahelate suhe >100

# Haigus staadiumid

- Durie-Salmon süsteem:
  - aneemia
  - Kaltsium
  - neerude funktsioon
  - Luukahjustused
  - paraproteiini hulk
- Vanem süsteem, jaotab haiged kolme staadiumi: I, II ja III
- Näitab pigem haiguse koormust, mitte prognoosi

# Haigus staadiumid

- Prognoosi hindamiseks ISS (International Staging System)
  - Albumiin ja beeta-2-mikroglobuliin
- I, II ja III staadium
- R-ISS (Revised International Staging System)
  - geneetilised muutused
  - LDH

# Haiguse riski hindamine

- Müeloomirakkudes esinevad geneetilised muutused ennustavad haiguse agressiivsust
- Kõrgriski haigus- 25%
  - t(14;16)
  - t(14;20)
  - t(4;14)
  - 1q lisa
  - del17p
- Standardriski haigus- kõik ülejäänud muutused
  - keskmine elulemus 8-10a

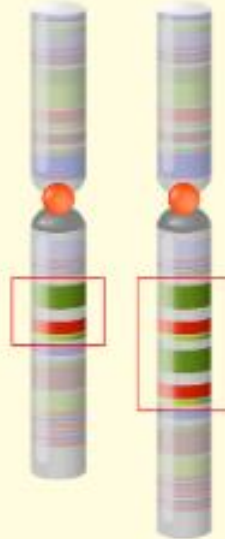
# R-ISS (*revised international staging system*)

Stage	Frequency (% of patients)	5-Year survival rate (%)
Stage I <ul style="list-style-type: none"><li>● ISS stage I (serum albumin &gt;3.5 g/dL, serum <math>\beta_2</math>-microglobulin &lt;3.5 mg/L) and</li><li>● No high-risk cytogenetics</li><li>● Normal lactate dehydrogenase</li></ul>	28	82
Stage II <ul style="list-style-type: none"><li>● Neither stage I or III</li></ul>	62	62
Stage III <ul style="list-style-type: none"><li>● ISS stage III (serum <math>\beta_2</math>-microglobulin &gt;5.5 mg/L) and</li><li>● High-risk cytogenetics [t(4;14), t(14;16), or del(17p)] or elevated lactate dehydrogenase</li></ul>	10	40

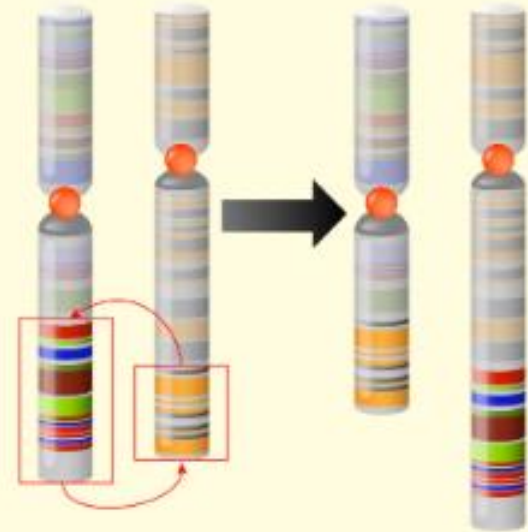
Deletion



Duplication



Translocation



Ravi

- Viimase kümne aastaga on ravivõimalused oluliselt paranenud
- Täna sel päeval ravimatu haigus
- Haigusvaba perioodi pikendamine
- Elukvaliteedi säilitamine
- Ravimeid kombineeritakse omavahel



# Immunomoduleerivad ravimid

- Kasutavad immuunsüsteemi müeloomirakkude vastu võitlemisel
- Lenalidomiid, talidomiid, pomalidomiid
- Seotud loote väärarengutega
- Tromboosirisk- verdvedeldav ravi
- Tabletravi

# Proteasoomi inhibiitorid

- Proteasoomi inhibiitorid blokeerivad rakusisesi signaale, mille tulemusena rakk sureb.
  - Bortesomiib
  - iksasomiib
  - karfilsomiib
- Võivad põhjustada närvikahjustust, suurendada infektsiooniriske

# Monoklonaalsed antikehad

- Puhastatud valgud, mis suunatud kindla rakugrupi vastu
- Ründavad müeloomiraku pinna antigeeni
  - Daratumumab
  - Elotuzumab
  - Isatuximab
  - belantamab mafodotin

- CAR T-ravi
- Histooni deatsetülaasi inhibiitor
  - panobinostaat
- Tuuma ekspordi inhibiitor
  - Selineksoor
  
- Kõrvaltoimed:
  - Väsimus, iiveldus, kõhulahtisus, kõhukinnisus, infektsioonid

# Kortikosteroidid

- Vähivastane toime
  - Deksametasoon
  - Prednisoloon
- Kasutatakse kombinatsioonis keemiaravi, sihtmärkravi või mõlemaga
- Kõrvaltoimed:
  - Söögiisu tõus, unetus, seedehäired, tursed, meeleolu muutused

# Keemiaravi

- Ravimid, mis peatavad või aeglustavad kasvajaraku jagunemise
  - Melfalaan
  - Tsüklofosfamiid
  - Doksorubitsiin
- Kõrvaltoimed:
  - liveldus, oksendamine, kõhulahtisus, stomatiit

# Kiiritusravi

- Lokaalne ravi
  - Valulik luukolle
  - Üksik plasmatsütoom
- Kõrvaltoimed:
  - Naha punetus, isutus, iiveldus, väsimus

# Kirurgiline ravi

- Sümptomaatiline üksik plasmatsütoom
- Luumurdude fikseerimine
- Lülisamba stabiliseerimine
  - Vertebroplastika
  - küfoplastika

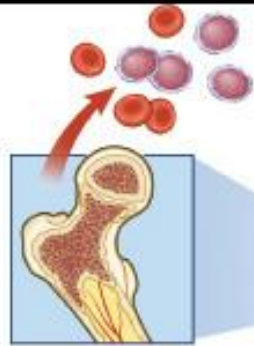


# Tüviraku siirdamine

- Autoloogne siirdamine
  - Kasutatakse patsiendi enda tüvirakke
- Allogeenne siirdamine
  - Kasutatakse sobiva doonori tüvirakke (sugulasdoonor, registridoonor)

# Autoloogne siirdamine

- Seotud riskidega, intensiivne ravi
- Vanus < 65 (70)a
- Üldseisund ja kaasuvad haigused
- Eelnev ravi
- Patsiendi soostumus ja koostöö
  
- Kõrvalnähud:
  - liveldus, oksendamine, kõhulahtisus, infektsioon
  - Nõrkus, väsimus

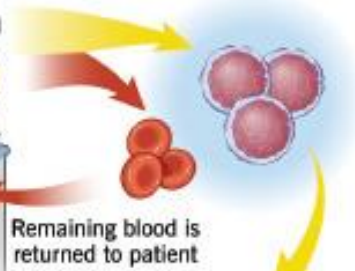


1 Patient receives pretreatment to release HSC from bone marrow into bloodstream

2 Collection of patient blood stem cells



CD34 stem cells are separated and removed

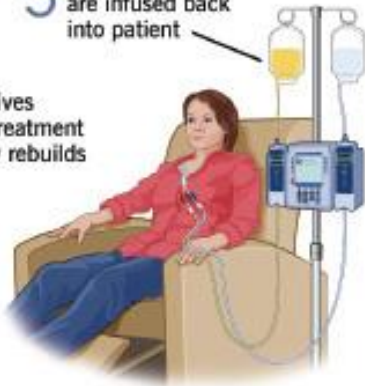


Remaining blood is returned to patient

3 Stem cells are cryopreserved until needed



5 Thawed stem cells are infused back into patient



6 Patient receives supportive treatment as immunity rebuilds

4 Patient receives chemotherapy to suppress immune response



Millal alustada ravi?

# Ebaseelge tähendusega monoklonaalne gammopaatia

- Vereanalüüsis tuvastatakse paraproteiin, enamasti juhuslikult
- M-komponent < 30 g/l
- Luuüdis plasmarakke < 10%
- Puudub organkahjustus
- Progressioon MM-ks 1% aastas
- Vajalik jälgimine

# Loiu kuluga müeloom (*Smoldering myeloma*)

- M-komponent veres või uriinis
- Ja/või luuüdis plasmarakke 10-59%
- Aktiivse hulгимüeloomi kriteeriumid ei ole täidetud
  
- Vajalik jälgimine- progressioon aktiivseks haiguseks
  - Plasmarakke luuüdis > 20%
  - Kergahelate suhe > 20
  - M-komponet > 20 g/l

- Sümptomaatiline hulgemüeloom vajab ravi
- Ravi on suunatud nii haiguskoormuse vähendamisele kui sümptomite leevendamisele
- Ravi eesmärk
  - Nooremad vs vanemaealised patsiendid

## Eligibility for ASCT

Yes

No

### Induction

First option:  
VRd [II, B]  
DaraVTD [I, A]

If first option is not available:  
VTD [I, A]  
VCD [II, B]

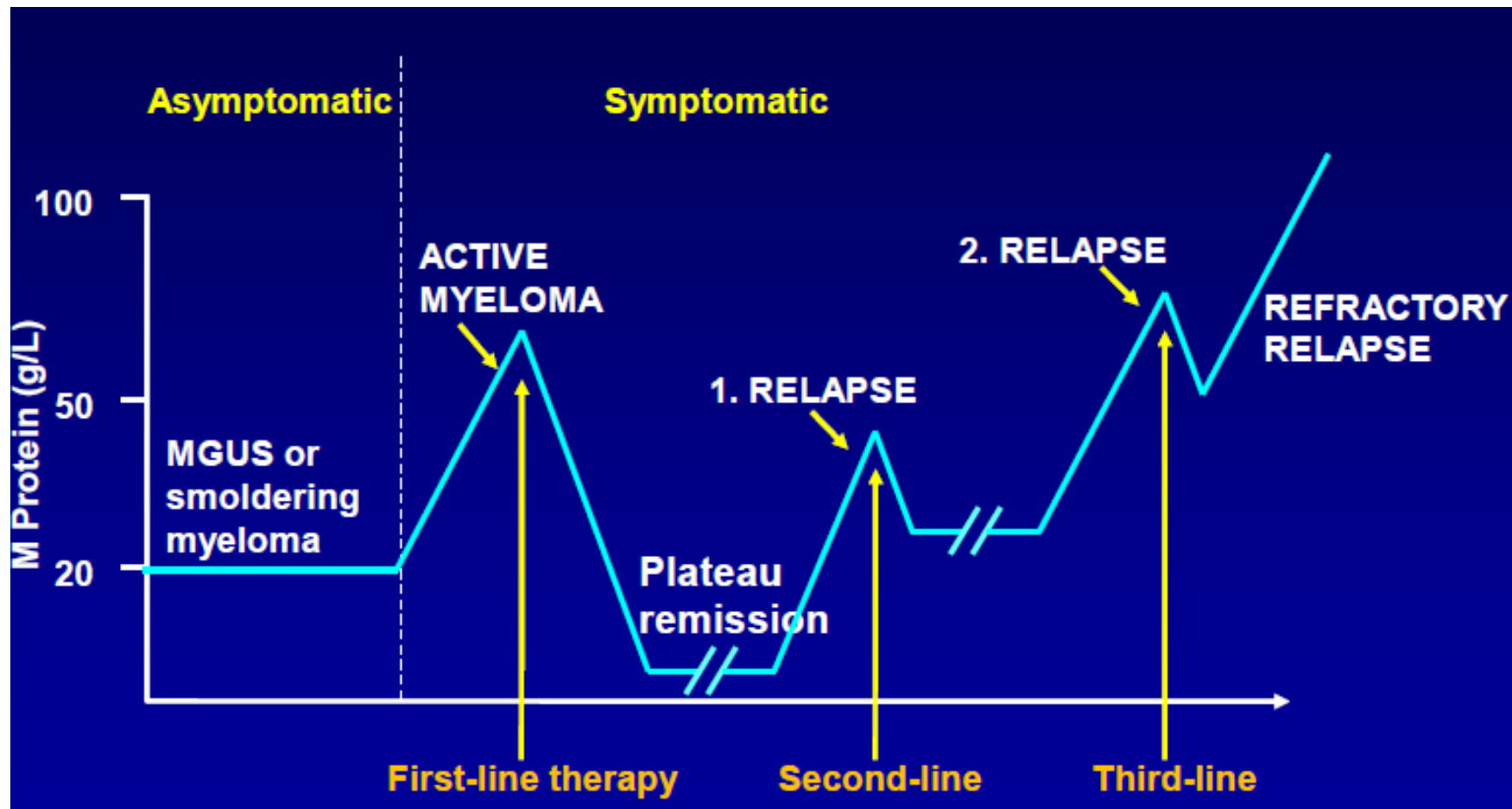
200 mg/m<sup>2</sup> melphalan [I, A]  
followed by ASCT [I, A]

Lenalidomide maintenance [I, A]

First option:  
DaraRd [I, A]  
DaraVMP [I, A]  
VRd [I, A]

If first option is not available:  
VMP [I, A]  
Rd [I, A]





# Haiguse retsidiiv/progressioon

- Hulgimüeloom ei ole välja ravitav
- Ravi ei pruugi enam efektiivne olla
- Kui haigu reageerib ravile halvasti või ei reageeri üldse- refraktaarne haigus, mille ravi võib olla keeruline
- Kasutatakse erinevaid ravimkombinatsioone, võimalusel lisades skeemi patsiendi jaoks uusi ravimeid
- Paljud patsiendid saavad oma haiguse jooksul ravi kõikide saada olevate preparaatidega
- Korduv autoloogne siirdamine

Toetav ravi

# Luuhõrenemise vastane ravi

- Näidustatud kõigile aktiivse hulgimüeloomiga patsientidele
  - tugevdab luustikku
  - vähendab luumurru riski
  - vähendab luuvalu
- Bisfosfonaadid
- Denosumab
- Enne ravi alustamist hambaarsti visiit- lõualuude osteonekroosi risk

# Lõualuude osteonekroos

- Suus esineb paljastunud luu
  - Hea suuhügieen
  - Enne invasiivseid protseduure katkestada ravi
  - Antibakteriaalne profülaktika



# Bisfosfonaadid

- Zoledroonhape
- Pamidroonhape
  
- Manustatakse keskmiselt 1 x kuus aktiivse hulgemüeloomi ravi ajal
  - Sügava ravi vastuse korral võib aasta pärast intervalli pikendada või ravi lõpetada
  
- Jälgida neerufunktsiooni

# Denosumab

- Monoklonaalne antikeha
- Manustatakse 1 x kuus, nahaaluse süstina
- Eelistatud neerupuudulikkuse korral
- Ravi vähemalt 2 aastat

- Vajalik kaltsiumi ja vitamiin-D asendus
  - Ca<sup>2+</sup> 1000- 1200mg/p
  - vitamiin D3 600-800 IU/p
  - 60% MM haigetest esineb vitamiin D defitsiit
- Enne ravi alustamist määrata Ca<sup>2+</sup> ja vitamiin D tase
- Ettevaatust neerukahjustuse korral



# Luuvalu ja -murrud

- Füüsiline aktiivsus, hoiduda vigastustest
- Lokaalne kiiritusravi, kirurgiline ravi
- Valuvaigistid- vältida NSAID

# Neerupuudulikkus

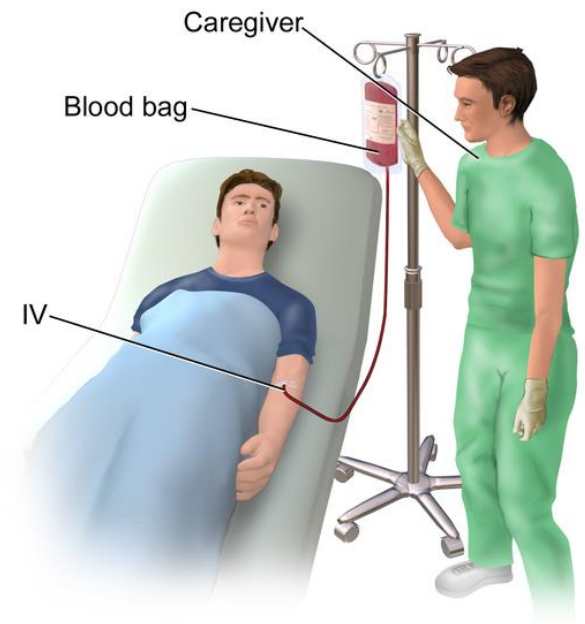
- Õigeaegne müeloomi ravi
- Toetavad ravimid (allopurinool)
- Tarbida piisavalt vedelikku
- Dialüüsravi
- Vältida neerudele kahjulikke ravimeid
  - mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid (NSAID )ibuprofeen, diklofenak, ketoprofeen

# Hüperkaltseemia

- Oluline säilitada füüsilist aktiivsust, kuna see aitab säilitada ja ka suurendada luukude
- Vedelikuasendus ja hormoonravi (deksametasoon, prednisoloon)
- Bisfosfonaadid
- denosumab

# Aneemia ravi

- Vereülekanne
- Ravi erütropoetiiniga (EPO)



Blood Transfusion

# Infektsioonid

- Bakteriaalsed infektsioonid vajavad kohest antibakteriaalset ravi
- Profülaktiline antibakteriaalne ravi
- Profülaktiline viirusevastane ravi
  - atsiklovir
- Asendusravi immunoglobuliinidega
- Vaktsineerimine (pneumokokk, gripp, COVID-19)

Lõpetuseks

- Haigus ja haigusekulg patsienditi väga varieeruv
- Haigus ei ole väljaravitav, kuid raviga on võimalik kontrollida ja aeglustada progresseerumist, parandada elukvaliteeti ja pikendada eluiga
- Tänu uutele ravimitele, toetavale ravile on prognoos viimase kahekümne aastaga oluliselt paranenud
- Oluline on patsiendi terviklik lähenemine
- Õigeaegne diagnoos ja ravi

Tänan kuulamast!