

Fyrri greining forstiga mergæxlis og aðdragandi mergæxlisgreiningar: Slembiröðuð rannsókn

Sæmundur Rögnvaldsson^{1,2}, Sigrun Thorsteinsdóttir^{2,3}, Elias Eythorsson^{1,2}, Inga Dröfn Wessman⁴, Gudrun Asta Sigurdardóttir², Brynjar Vidarsson¹, Pall T. Onundarson^{1,2}, Bjarni Agnarsson^{1,2}, Margret Sigurdardóttir¹, Isleifur Olafsson¹, Ingunn Thorsteinsdóttir¹, Andri Steinthor Bjornsson⁴, Jon Thorir Oskarsson², Andri Olafsson², Gauti Gislaason², Ingigerdur Sverrisdóttir^{2,5}, Thorir E. Long^{2,6}, Elfa Rún Guðmundsdóttir, Asdis Rosa Thordardóttir, Asbjorn Jonsson⁷, Runolfur Palsson^{1,2}, Olafur Indridason¹, Malin Hulcrantz⁸, Brian GM Durie⁹, Stephen J. Harding¹⁰, Thor Aspelund², Ola Landgren¹¹, Thorvardur Jon Love^{1,2} and Sigurdur Yngvi Kristinsson^{1,2}

1: Landspítali University Hospital, Reykjavik, Iceland; 2: Faculty of Medicine, University of Iceland, Reykjavik, Iceland; 3: Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark; 4: Faculty of Psychology, University of Iceland, Reykjavik, Iceland; 5: Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden; 6: Skane University Hospital, Lund, Sweden; 7: Akureyri Hospital, Akureyri, Iceland; 8: Myeloma Service, Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY; 9: Samuel Oschin Comprehensive Cancer Institute, Cedars-Sinai Outpatient Cancer Center, Los Angeles, CA, USA; 10: Binding Site Group Ltd., Birmingham, United Kingdom; 11: Division of Myeloma Program, Department of Medicine, University of Miami, Sylvester Comprehensive Cancer Center, Miami, FL, USA

Inngangur

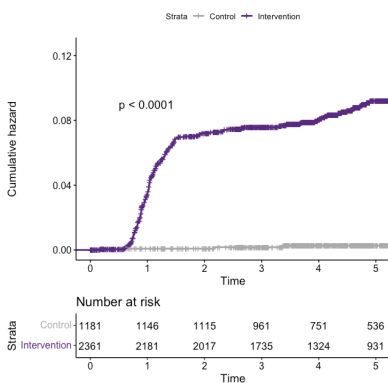
Mergæxli er krabbamein í plasmافرúnum í beinmerg sem þróast yfir ár og áratugi úr einkennalausum forstigum sem nefnast góðkynja einstofna mótefnahækkun (e. monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS) og síðar mallandi mergæxli. Nýlegar slembiraðaðar rannsóknir hafa auk þess sýnt að með því að meðhöndla þá sem hafa hááhættu mallandi mergæxli megi lengja líf og bæta horfur. Þannig virðist snemmgreining og meðferð við mergæxli bæta horfur. Mallandi mergæxli er hins vegar einkennalaus og aðeins um 5% mergæxlissjúklinga höfðu áður þekkt forstigi. Auk þess fylgir mergæxlisgreiningu umtalsverð greiningartöf en sjúkdómurinn greinist oftast þegar óafturkræfar líffæraskemmdir hafa nú þegar náð föttestu. Það er þó minnihluti þeirra sem hafa MGUS og mallandi mergæxli sem munu nokkurn tíman fá mergæxli. Það er því óljóst hversu miklu munar um að hafa fyrri vitneskju um forstigi mergæxlis þegar kemur að greiningu mergæxlis og hversu mikið það býður upp á fyrri meðferð.

Markmið þessarar rannsóknar var að nota efnivið slembiröðuð rannsóknarinnar Blóðskimunar til bjargar til að meta áhrif fyrri greiningar á forstigi mergæxlis á möguleikum á snemmbúinni meðferð og klínískri birtingarmynd mergæxlis.

Efniviður og aðferðir

Blóðskimun til bjargar eða Iceland Screens, Treats, or Prevents Multiple Myeloma (iStopMM) er lýðgrunduð skimunar- og slembiröðuð íhlutunarrannsókn. Öllum yfir 40 ára aldri sem bjuggu á Íslandi í september 2016 var boðin þátttaka og alls veittu 80.759 (53%) upplýst samþykki. Í kjölfarið voru 75.422 (93%) þátttakenda skimuð. Einstaklingar sem höfðu MGUS var slembiraðað í þrjá íhlutnaramma: Armur 1 var viðmiðunarahópurinn en armur 2 og 3 voru kallaðir inn til frekari rannsókna og effirlits. Þeir sem reyndust hafa mallandi mergæxli með miðlungs eða háa áhættu var boðin snemmbúin meðferð. Þeir sem höfðu fyrri sögu um MGUS eða mergæxli og skylda sjúkdóma var ekki slembiraðað. Armur 1 (Viðmiðunarahópur) og armur 2 og 3 (Íhlutunarahópur) voru borin saman m.t.t. tíðni greininga mallandi mergæxlis, tímalengd að greiningu og klínísk birtingarmynd mergæxlis við greiningu.

Niðurstöður



Mynd 1: Uppsöfnuð hætta á mallandi mergæxli hjá inngrips- og viðmiðunarahópum.

Alls voru 75.422 Íslendingar skimaðir og 3.541 reyndust hafa áður óþekkt forstigi mergæxlis og var slembiraðað í armana þrjá (Tafla 1). Alls greindust 203 (8,6%) þeirra sem voru í íhlutunarahópnum (örmum 2 og 3) en 4 (0,3%) í viðmiðunarahópnum (Armi 1), þannig var íhlutunarahópurinn 27,5-falt líklegri til að greinast með mallandi mergæxli en viðmiðunarahópurinn (hættuhlutfall (HH) =27,5; 95% Öryggi-sbil (ÖB): 10,2-73,9; p<0,001; Mynd 1).

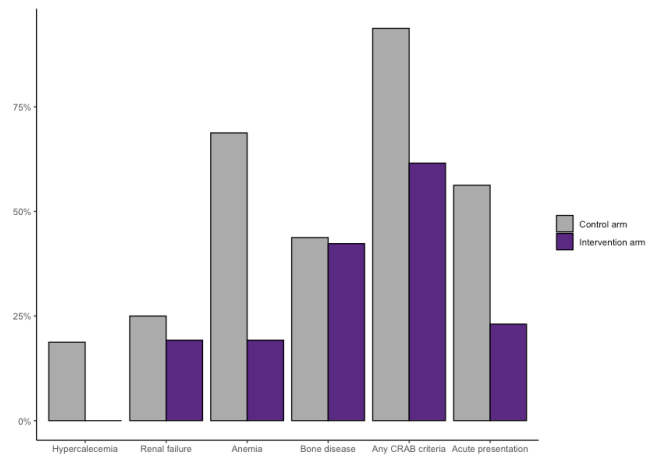
Niðurstöður - framhald

	Íhlutunarahópur (Armar 2 og 3)	Viðmiðunarahópur (Armur 1)
n	2.361	1.181
Miðgildi aldrs (bil)	70 (41-100)	69 (42-97)
% karlar	54.2%	54.5%
Meðalstyrkur M proteins (bil) [g/L]	2.8 (0,1-26)	2,9 (0,1-29)
n með M protein >15g/L (%)	30 (1.3%)	15 (1.3%)
Afbrigðilegar fríar léttar keðjur (%)	358 (15%)	189 (16%)
Útkomur		
Mallandi mergæxli	203 (8,6%)	4 (0,3%)
Mergæxli	26 (1,1%)	16 (1,4%)

Tafla 1: Tafla með grunnupplýsingum og útkomur um þátttakendur í íhlutunarahóp (Armar 2 og 3) og viðmiðunarahóp (Armur 1)

Alls greindust 26 (1,1%) þátttakenda í íhlutunarahópnum með mergæxli en 16 (1,4%) þátttakenda í viðmiðunarahópnum. Þeir sem greindust með mergæxli eða mergæxli og skylda sjúkdóma greindust 1,4 og 1,0 ári fyrir en þeir sem greindust með mergæxli í viðmiðunarahópnum (2,4 vs 3,8 ár; p=0,02 og 2,0 vs 3,0 ár; p=0,02).

Áhætta þess að hafa einkennagefandi mergæxli við greiningu var 43% minni hjá þeim sem höfðu verið í íhlutunarahópnum (áhættuhlutfall (risk ratio, RR)=0,57; 95% ÖB: 0,38-0,84; p=0,03) og áhættan á því að þurfa sjúkrahúsinnlögn vegna alvarlegra einkenna við greiningu var 46% minni (RR=0,54; 95% ÖB: 0,27-1,00; p=0,047; Mynd 2).



Mynd 2: Hlutfall þátttakenda með mergæxli sem höfðu mismunandi klíniska eiginleika eftir því hvort þeir voru í íhlutun- og viðmiðunarahópnum.

Umræður

Þetta er fyrsta slembiraðaða rannsóknin sem kannar gagnsemi þess að vita hvort maður. Hafi forstigi mergæxlis. Niðurstöðurnar sýna að fyrri vitneskja um forstigi mergæxlis leiðir til...

- um 27-faldrar aukningar í greiningu mallandi mergæxlis
- styttingar á greiningartöf mergæxlis um meira en 1 ár
- umtalsvert vægari sjúkdómsmyndar við greiningu mergæxlis

Þannig virðist fyrri vitneskja af forstigum mergæxlis gjörbreyta möguleikum á því að fá snemmbúna meðferð sem gæti haft umtalsverð áhrif á langtímahorfur hjá einstaklingum með mergæxli.

Tengiliður:

Sæmundur Rögnvaldsson (srognval@hi.is)