

Myelomatose

Aymen Bushra Ahmed. MD. PhD
Seksjonsoverlege- Hematologisk seksjon
Haukeland Universitetssykehus

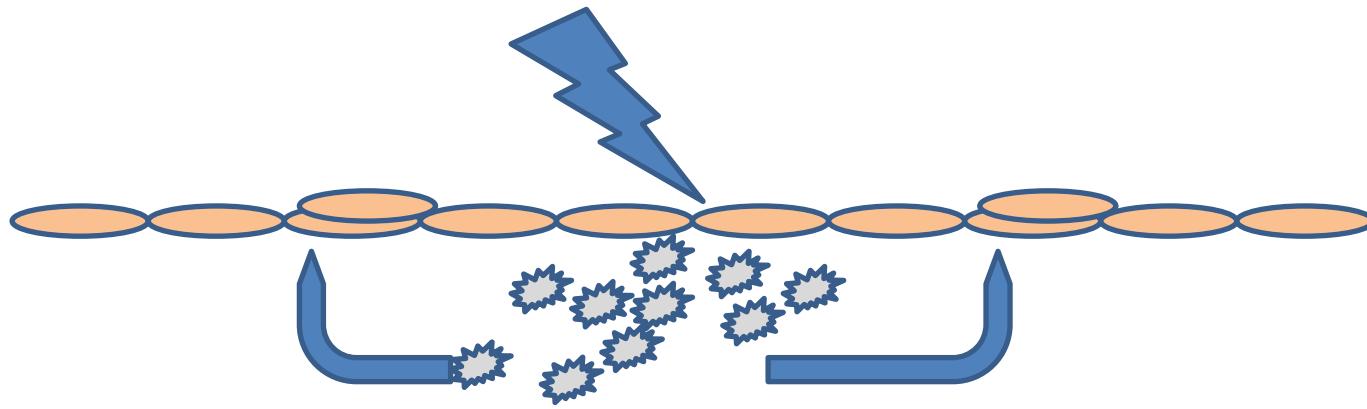
Onsdag 05.11.18

- Hva er kreft og hvorfor/hvordan oppstår kreft?
- Hva er benmargen
- Hva er myelomatose
 - Hvordan viser sykdommen seg?
 - Hvordan behandler vi sykdommen?

Pasients reaksjon på: Du har kreft

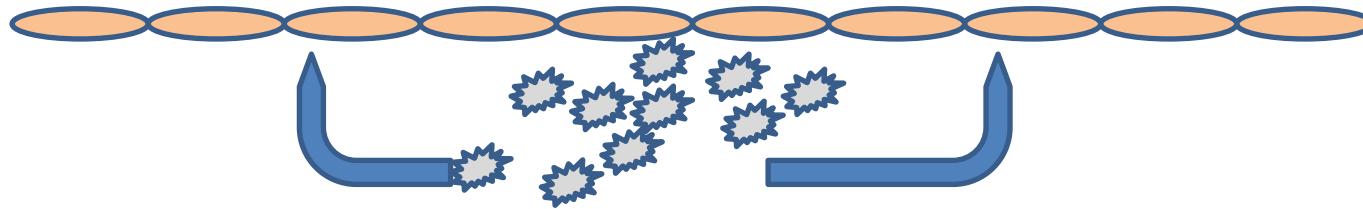
- Hvorfor har jeg fått kreft?
- Kan mine barn få den?
- Kan denne kreftformen behandles?
- Vil behandlingen være besværlig?

Hvordan oppstår kreft?



Hvordan oppstår kreft?

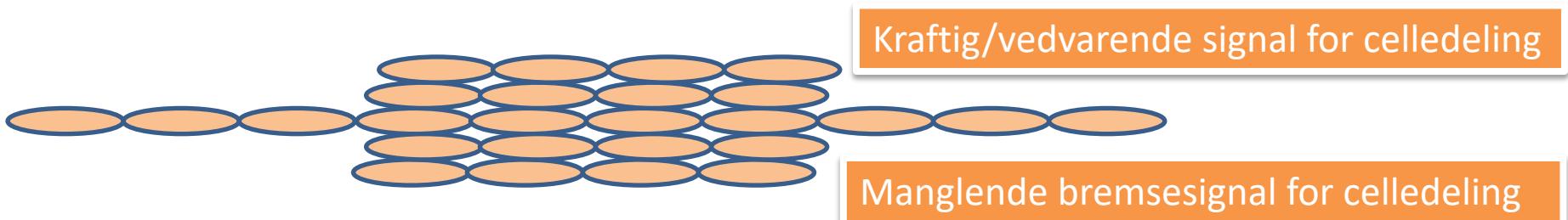
Scenario 1: normal tilheling



Scenario 2: Manglende tilheling

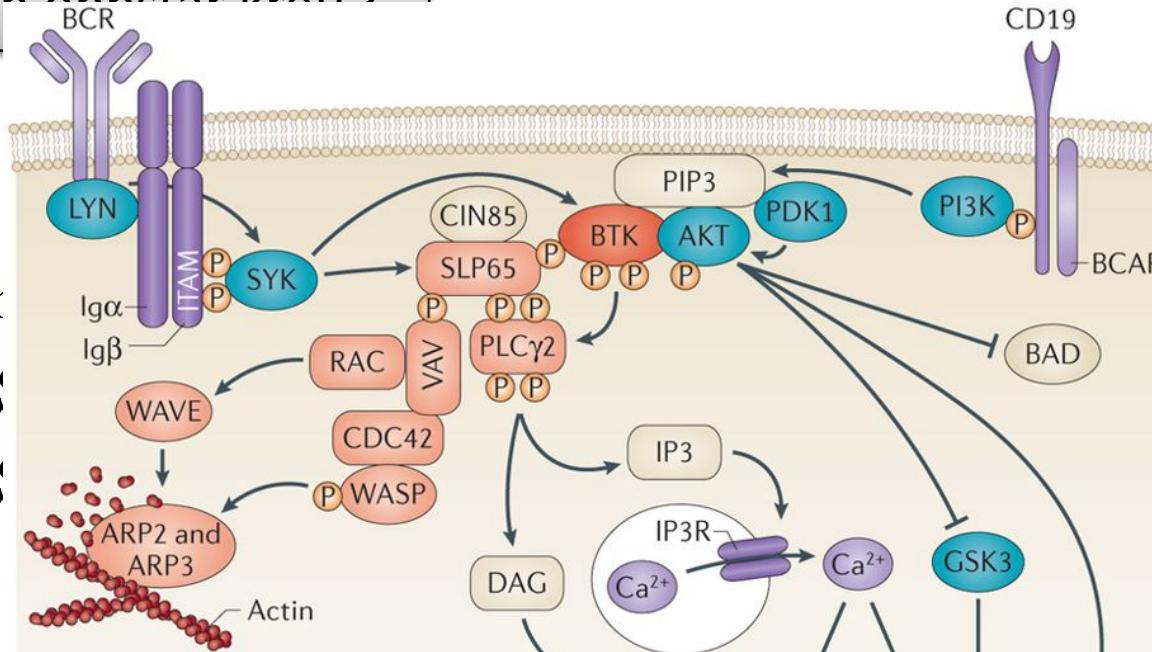


Scenario 3: Altfor mye celledeling

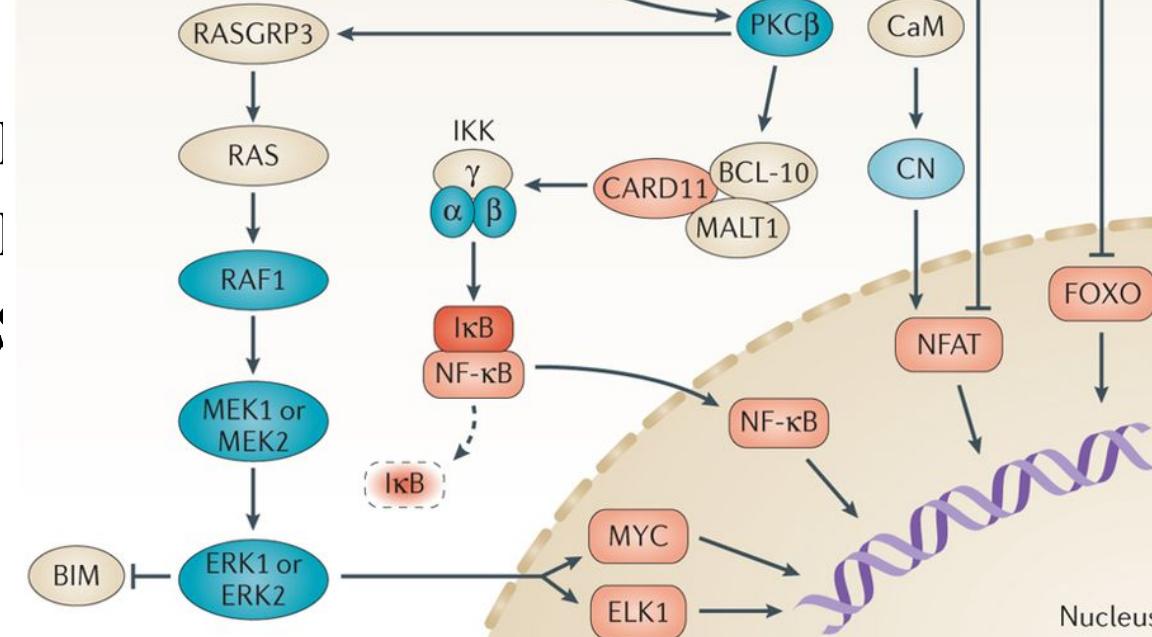


Hvordan opnås kraft?

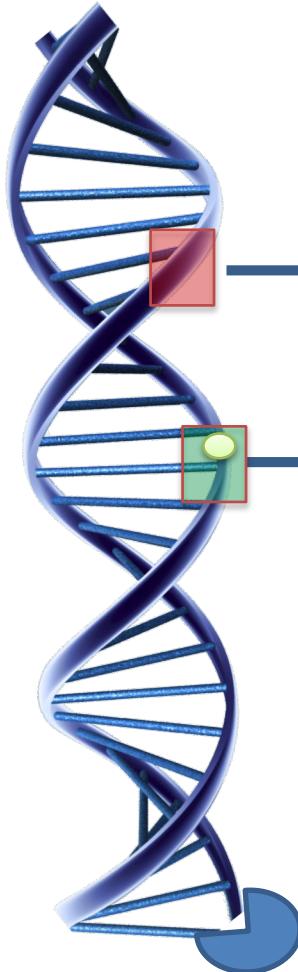
- Kon



- Vet



Hvordan oppstår kreft?



Insulin (genet)

Gene for celledeling signal

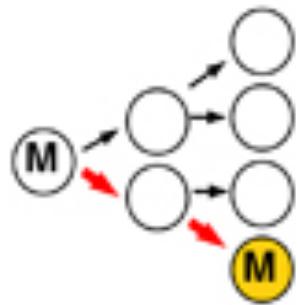
For å få kreft må cellen ha flere tusener feil
→ Kvalitetskontrollsystemet svikter

Hvordan oppstår kreft?

- Alle celler i kroppen kan utvikle kreft
- Celler som deler seg oftere er mer utsatte for å utvikle kreft

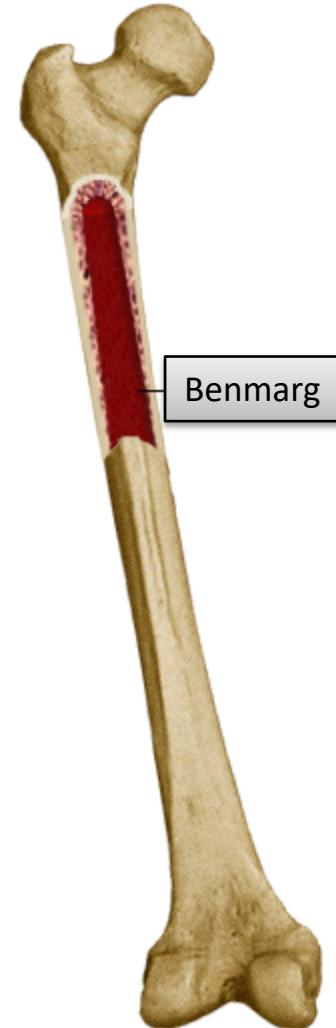
Hvordan oppstår kreft?

Utvikling av kreft



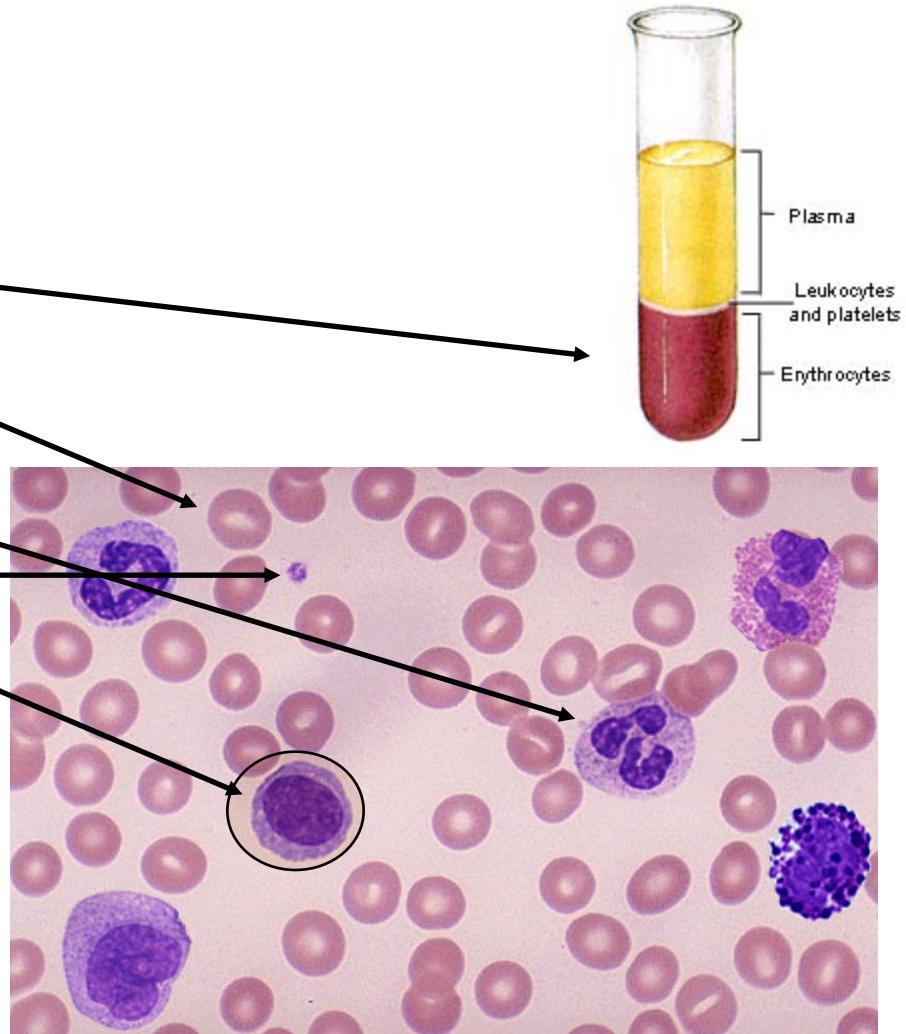
Benmargen: struktur & funksjon

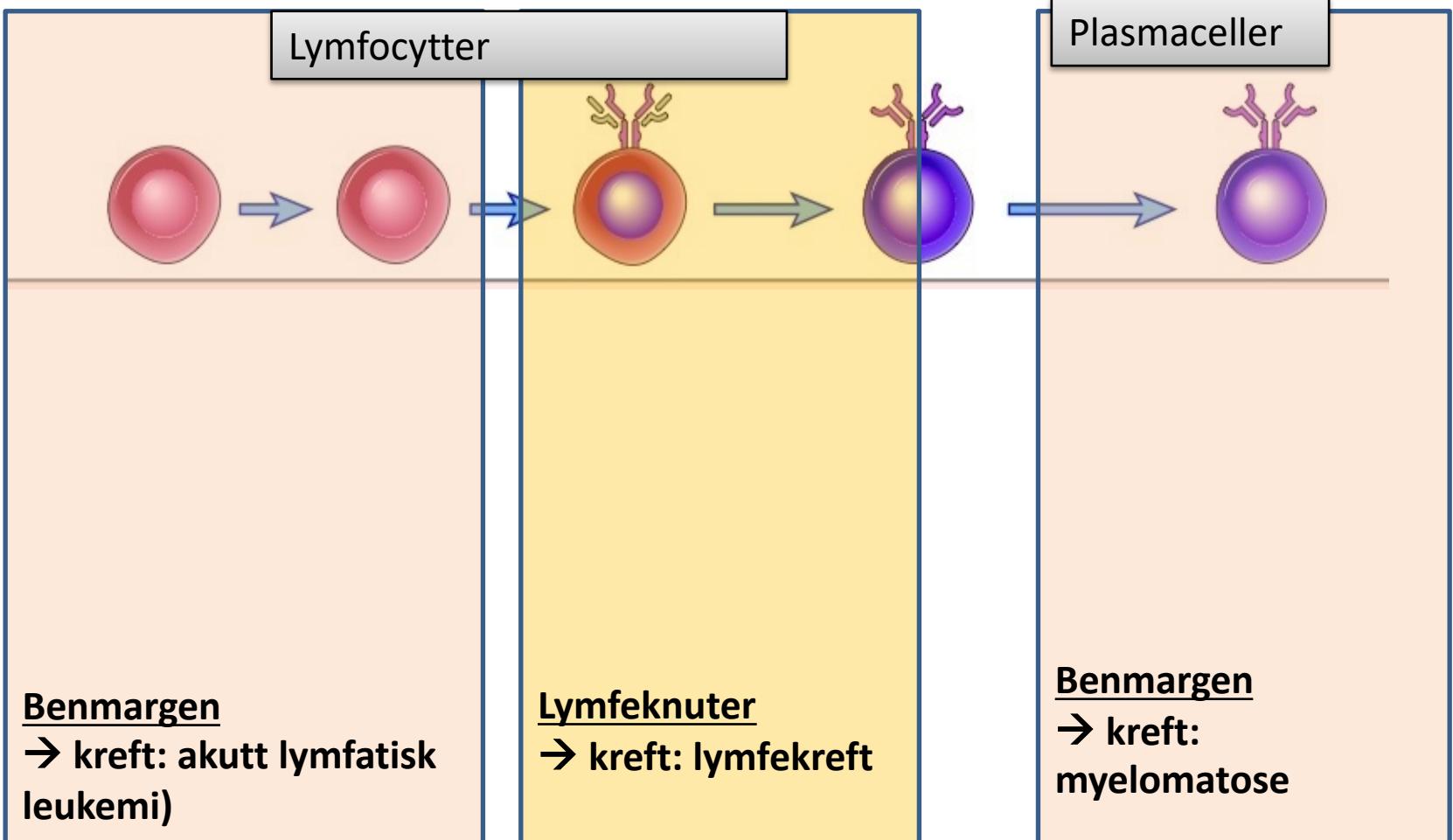
- Spesial ”halvt-flytende” vev innenfor ben
- Består av fett og blodceller eller celler som danner blodceller
- 4% av kroppsvekt, ca 2,6 kg
- Hovedfunksjon: produksjon av blodceller



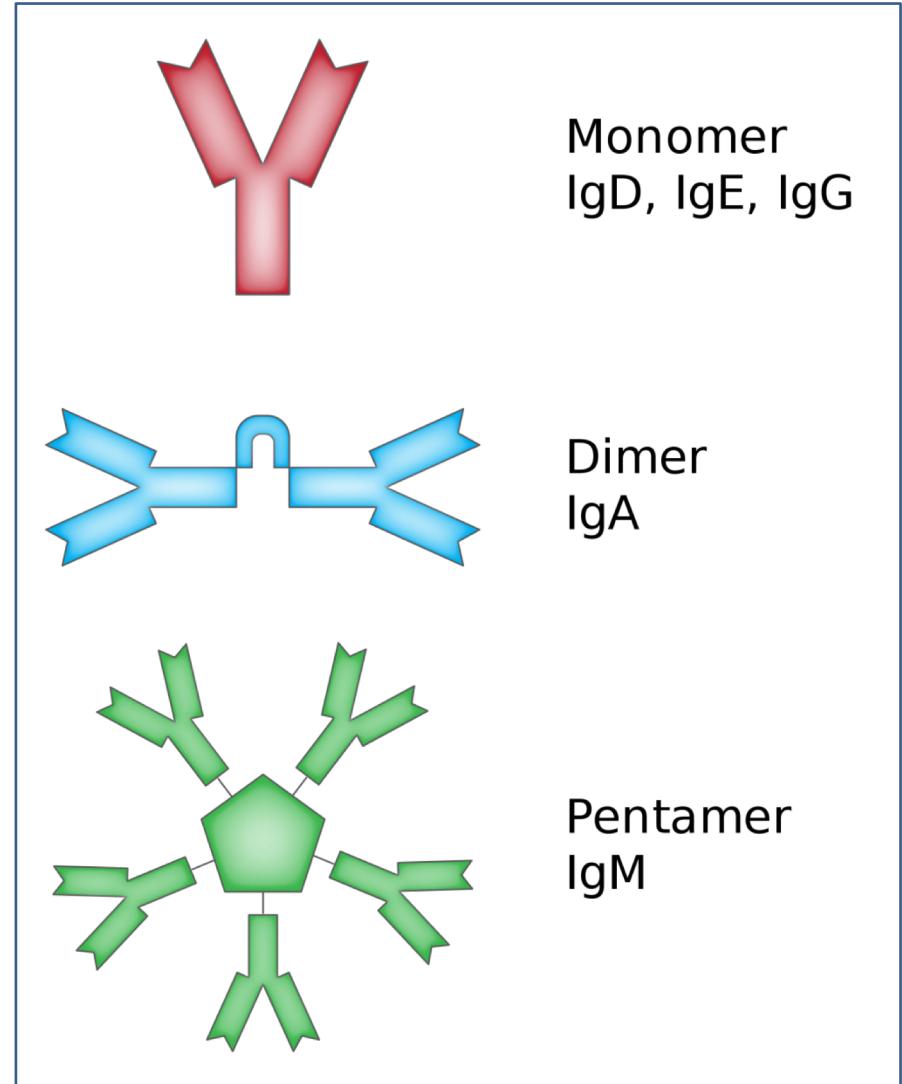
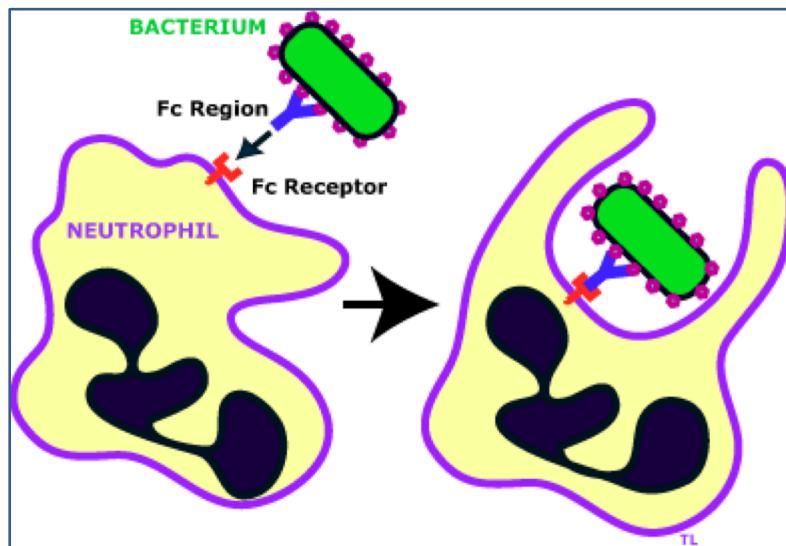
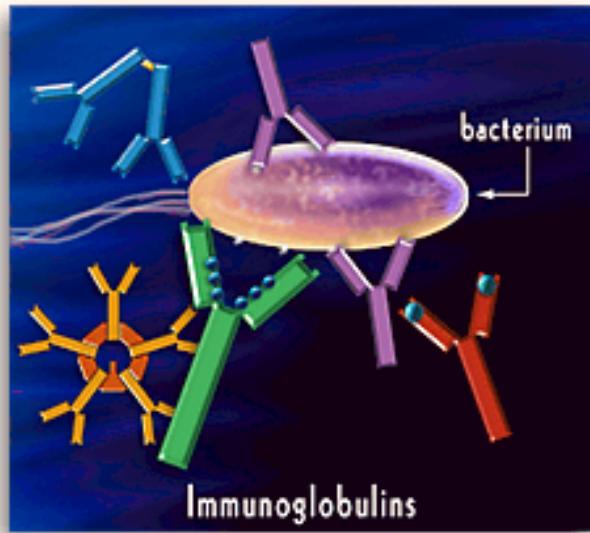
Hva er blodceller?

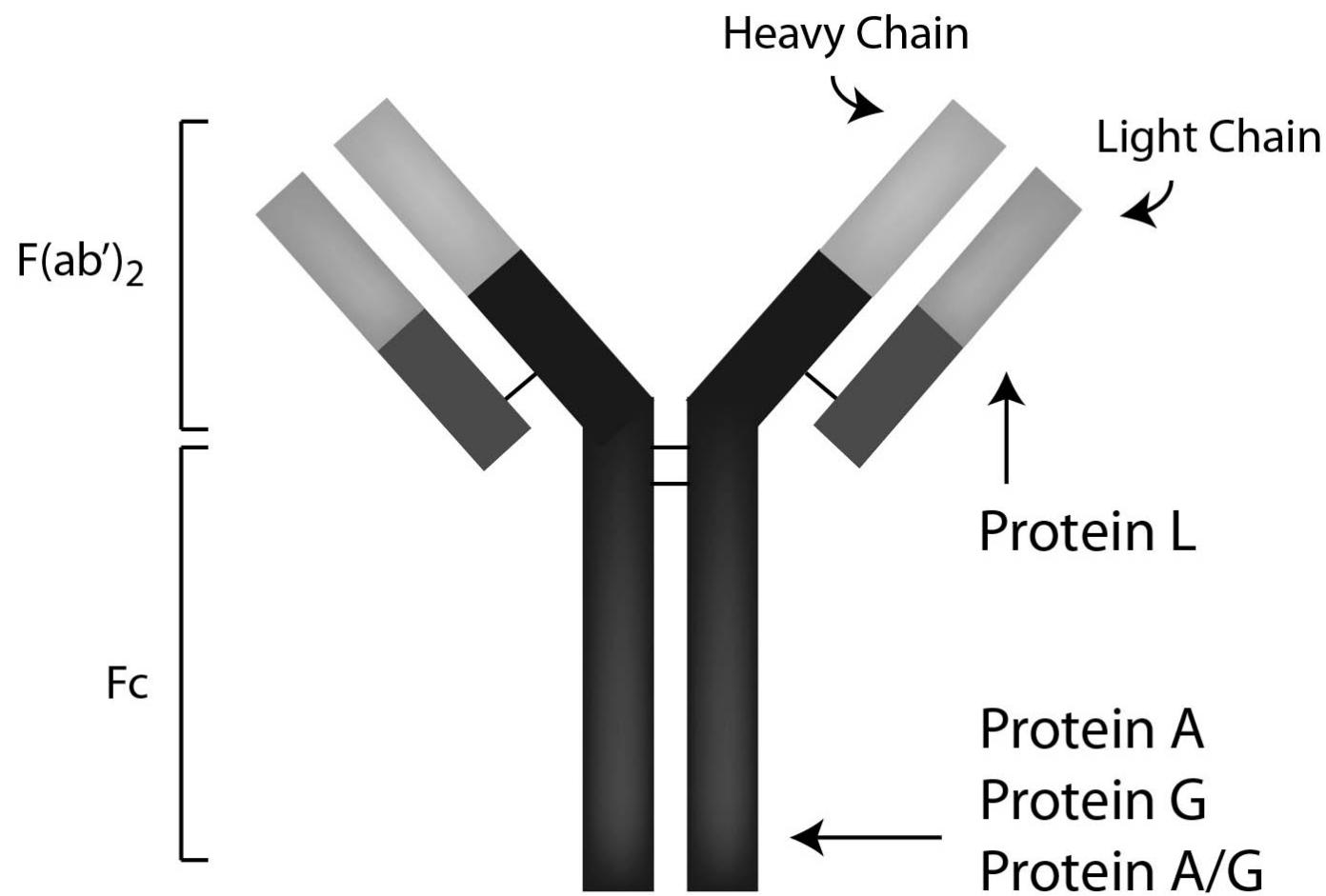
Blodprosent
Røde blodlegemer
Hvite blodlegemer
-Granulo/nøytrofile
-Lymfocytter
Blodplater





Immunoglobuliner: Funksjon og typer





Myelomatose

Myelomatose

- Definisjon
- Epidemiologi
- Hva som skjer i kroppen ved myelomatose?
- Hvordan viser myelomatose seg?
- Hvordan utredes pasienten?
- Behandling
- Oppfølging

Definisjon:

- Ondartet celledeling i plasmaceller med produksjon av unormalt antistoff

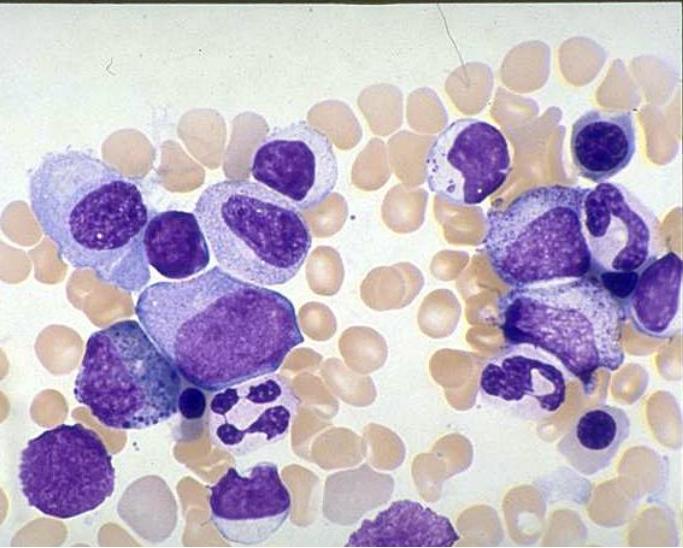
Epidemiologi

- 1% av alle kreftsykdommer
- 10% av kreft i blod/benmarg
- 4-5 nye tilfeller per 100,000 mennesker per år
- Afrikansk opphav > hvite > asiater
- Menn > kvinner
- Gjennomsnittsalder: 66
- 10% <50 år og 2% < 40 år
- Opphopning i familier, men ikke arvelig

Type antistoff (immunoglobuliner)

- IgG — 52 %
- IgA — 21 %
- Kappa eller lambda lette kjeder — 16 %
- IgD — 2 %
- Biclonal (2 typer antistoff samtidig) — 2 %
- IgM — 0.5 %
- Ikke-sekretorisk (ingen antistoff).
- Kappa > lambda (2:1)

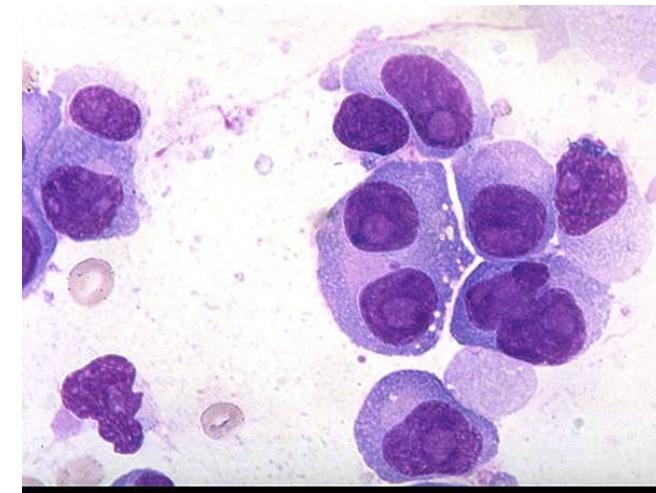
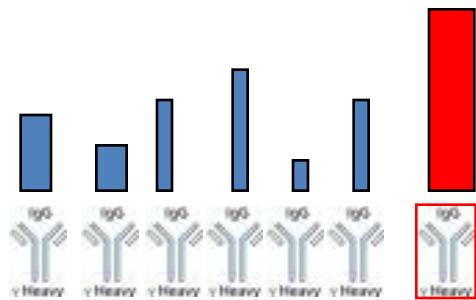
Etiologi/patologisk mekanismer



Blodprosent=14

Hvite: 8

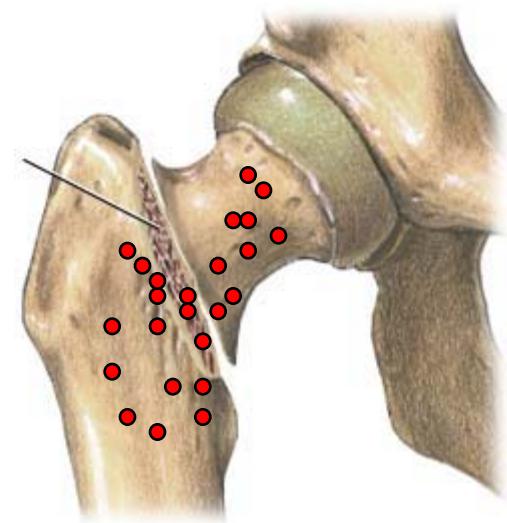
Blodplater: 200

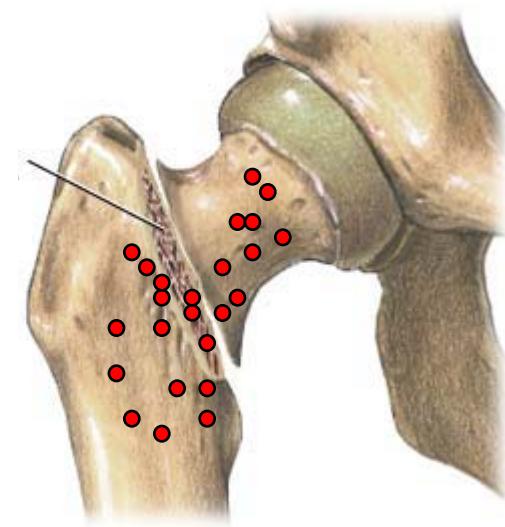
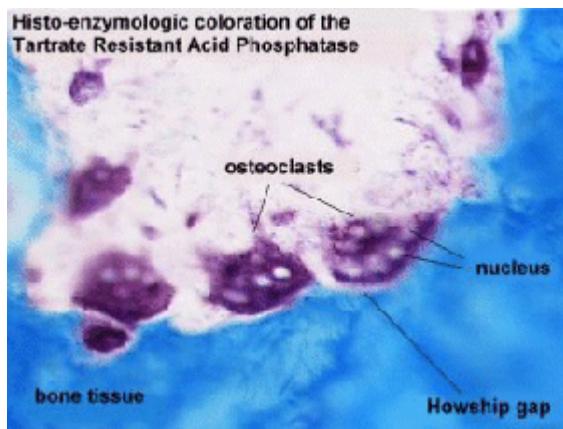
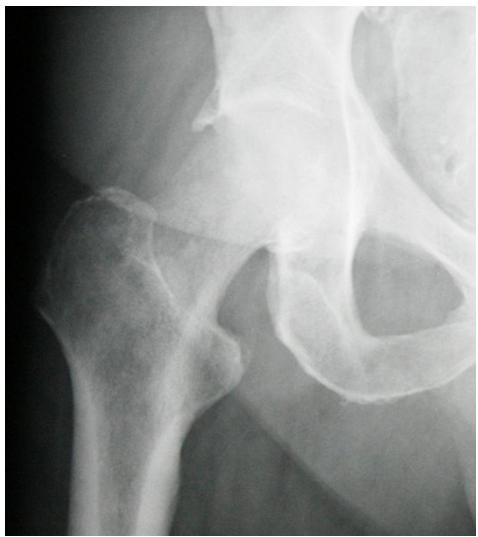
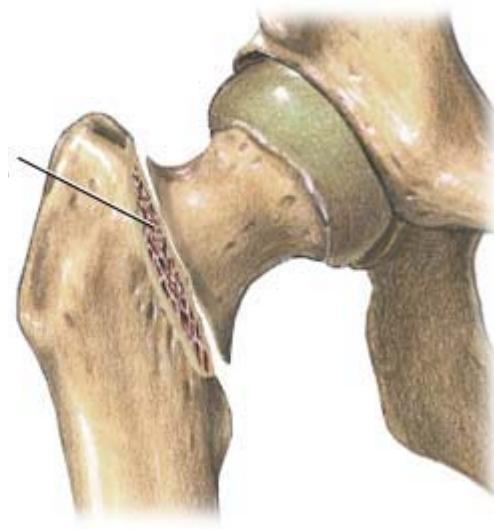


Hb:8

lpk:2

tpk:50





Hvordan viser myelomatose seg?

- Blodmangel (lav blodprosent=anemi) – 73 %
- Skjelettsmerter – 58 %
- Nyresvikt- 48%
- Tretthet/slapphet – 32%
- Høyt kalknivå i blodet (Hyperkalcemi) - 28 %
- Vekttap - 24 %
- Sykdom utenfor benmargen (Ekstra-medullært plasmasyntom) -7%

Hvordan utredes pasienten?

- Blodprøver:
 - Blodprosent (hemoglobin)
 - Nyrefunksjon (kreatinin)
 - Kalk (kalsium)
 - Antistoffmengde (den syke delen =M-komponent)
- Benmargsundersøkelse:
 - Antall plasmaceller
- Røntgen undersøkelse
 - Oppklaringer i skjelettet?
 - Eventuelle svulst utenfor skjelettet?

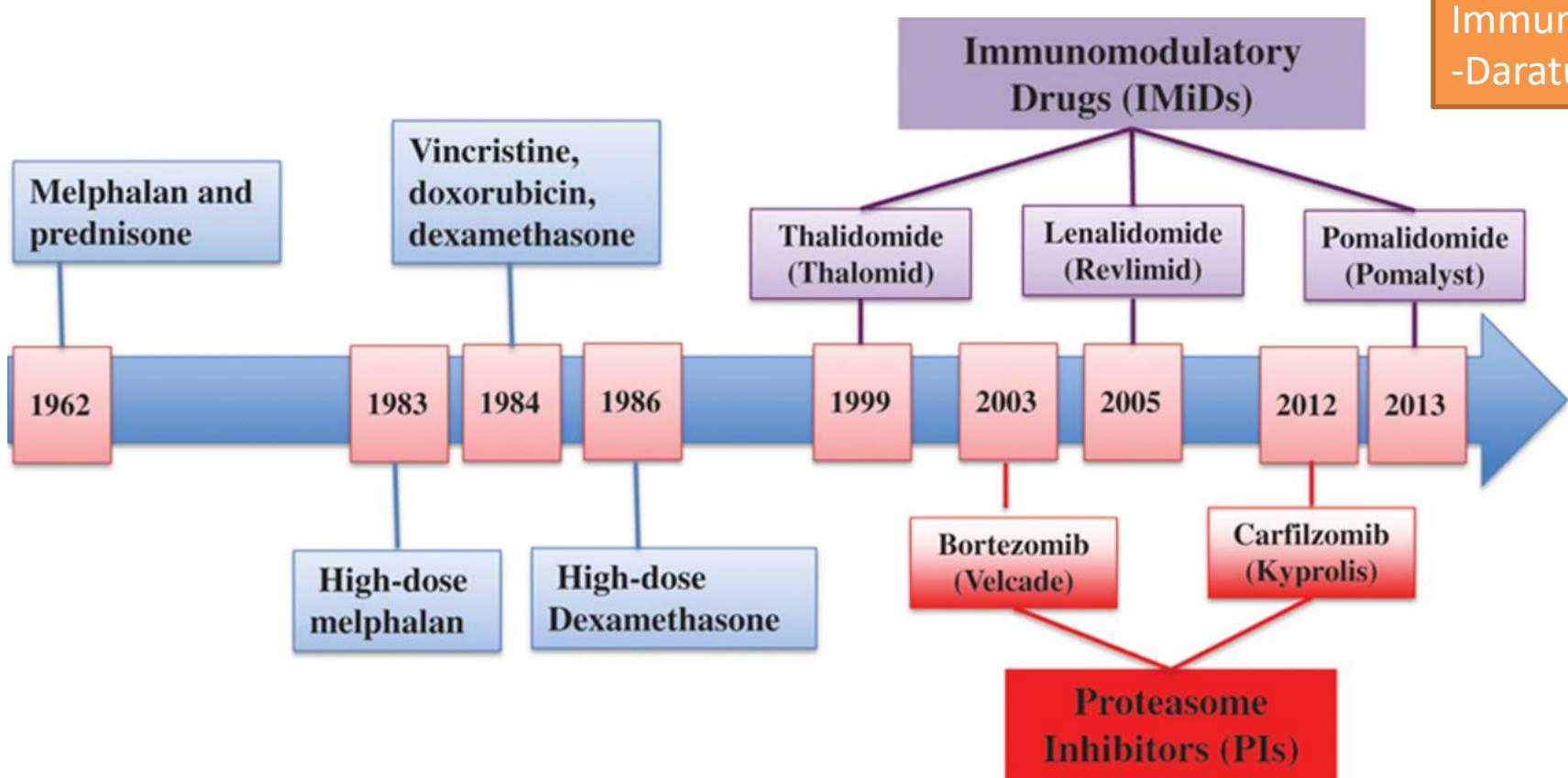
Risikogrupper

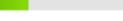
- Basert på:
- Blodprøver: Blodprosent, blodplater, LD; albumin, beta-2-mikroglobulin
- Cytogenetikk: t(4;14), del 17p)
- Alder: >70
- Plasmaceller: >50%

Behandling av myelomatose

- **Behandlingsprinsipp:**
 - Behandle når det er behov → når sykdommen gir problemer
 - Oppnå så god respons på behandling som mulig
 - Man vet på forhånd ikke om en viss medisin gir effekt på den enkelte pasient.
 - Man vet på forhånd ikke hvor lenge responsen varer
 - Ved manglende respons/mistet respons gir det andre medisiner:
 - Det finnes mange myelomatosemidler med forskjellige virkningsmekanismer
- Behandling av komplikasjoner:
 - Anemi, skjelett, nyresvikt
 - Ernæring

Immunterapi:
-Daratumumab



Drug name	Rx / OTC	Preg	CSA	Alcohol	Reviews	Rating	Popularity
> Revlimid	Rx	X	N		8 reviews	6.0	
> dexamethasone	Rx	C	N		1 review	1.0	
> Velcade	Rx	D	N		3 reviews	8.0	
> Pomalyst	Rx	X	N		1 review	10	
> Decadron	Rx	C	N		Add review	Rate	
> Dexamethasone Intensol	Rx	C	N		Add review	Rate	
> thalidomide	Rx	X	N	X	Add review	Rate	
> cyclophosphamide	Rx	D	N		1 review	Rate	
> Thalomid	Rx	X	N	X	Add review	Rate	
> Alkeran	Rx	D	N		Add review	4.0	
> bortezomib	Rx	D	N		3 reviews	8.0	
> Kyprolis	Rx	D	N		2 reviews	3.0	
> lenalidomide	Rx	X	N		8 reviews	6.0	
> pomalidomide	Rx	X	N		1 review	10	
> carfilzomib	Rx	D	N		2 reviews	3.0	
> melphalan	Rx	D	N		Add review	4.0	

Rx OTC Off Label Only Generics

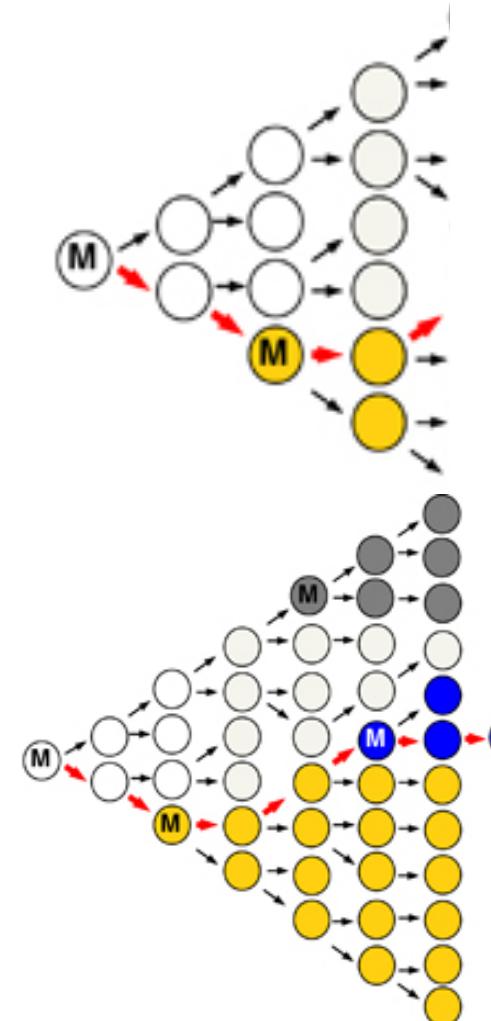
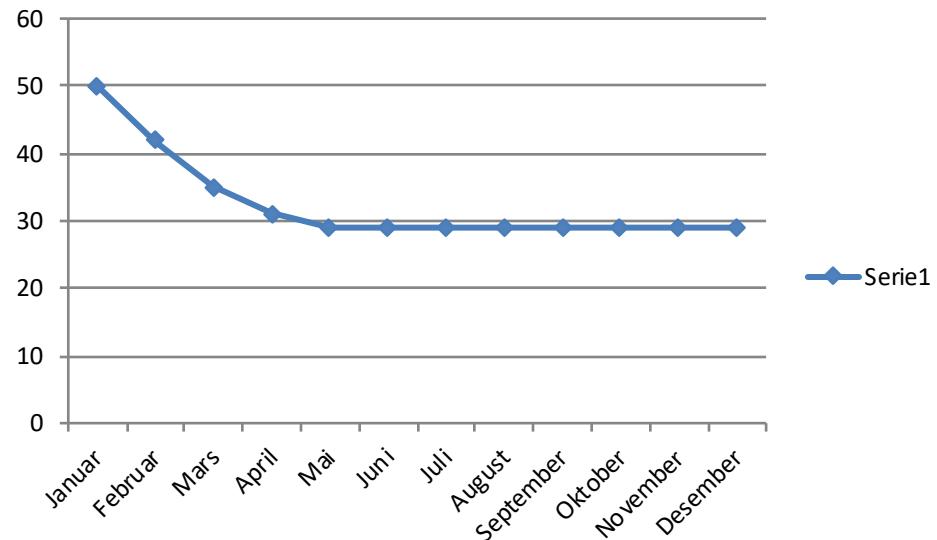
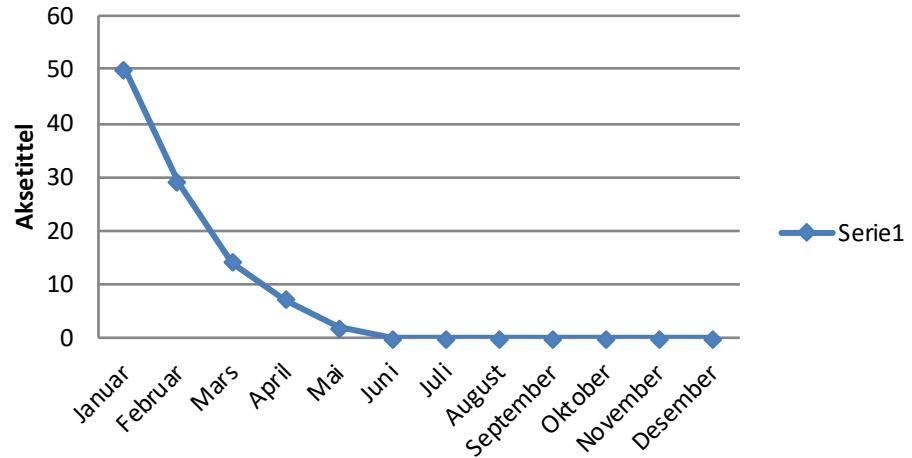
Update

Drug name	Rx / OTC	Preg	CSA	Alcohol	Reviews	Rating	Popularity
> Solurex	Rx	C	N		Add review	Rate	
> Solurex LA	Rx	C	N		Add review	Rate	
> Zonacort	Rx	C	N		Add review	Rate	
> Darzalex	Rx		N		Add review	10	
> Empliciti	Rx		N		Add review	Rate	
> Farydak	Rx		N		Add review	Rate	
> Mozobil	Rx	D	N		Add review	Rate	
> BiCNU	Rx	D	N		Add review	Rate	
> daratumumab	Rx		N		Add review	10	
> Doxil	Rx	D	N		Add review	Rate	
> doxorubicin	Rx	D	N		Add review	Rate	
> elotuzumab	Rx		N		Add review	Rate	
> Gliadel	Rx	D	N		Add review	Rate	
> Ninlaro	Rx		N		Add review	Rate	
> Oncovin	Rx	D	N		Add review	Rate	

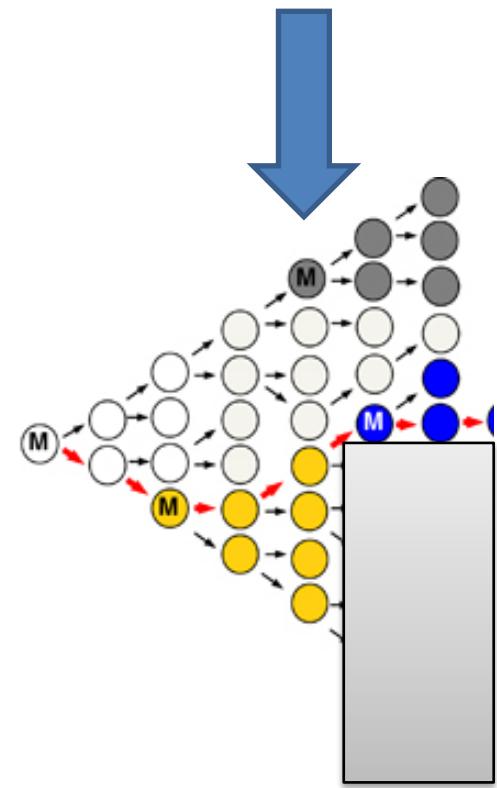
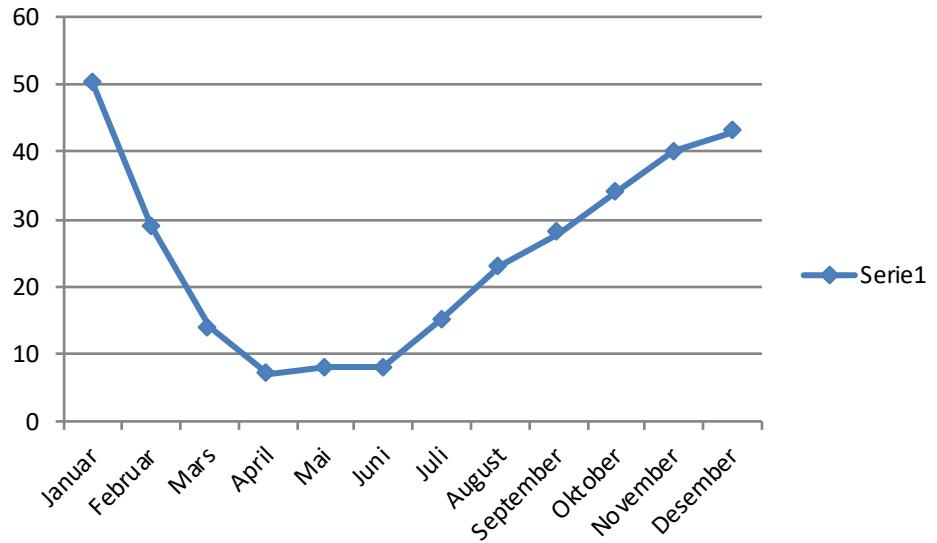
Behandling av myelomatose

- Forskjellige scenaria

Respons på behandlingen

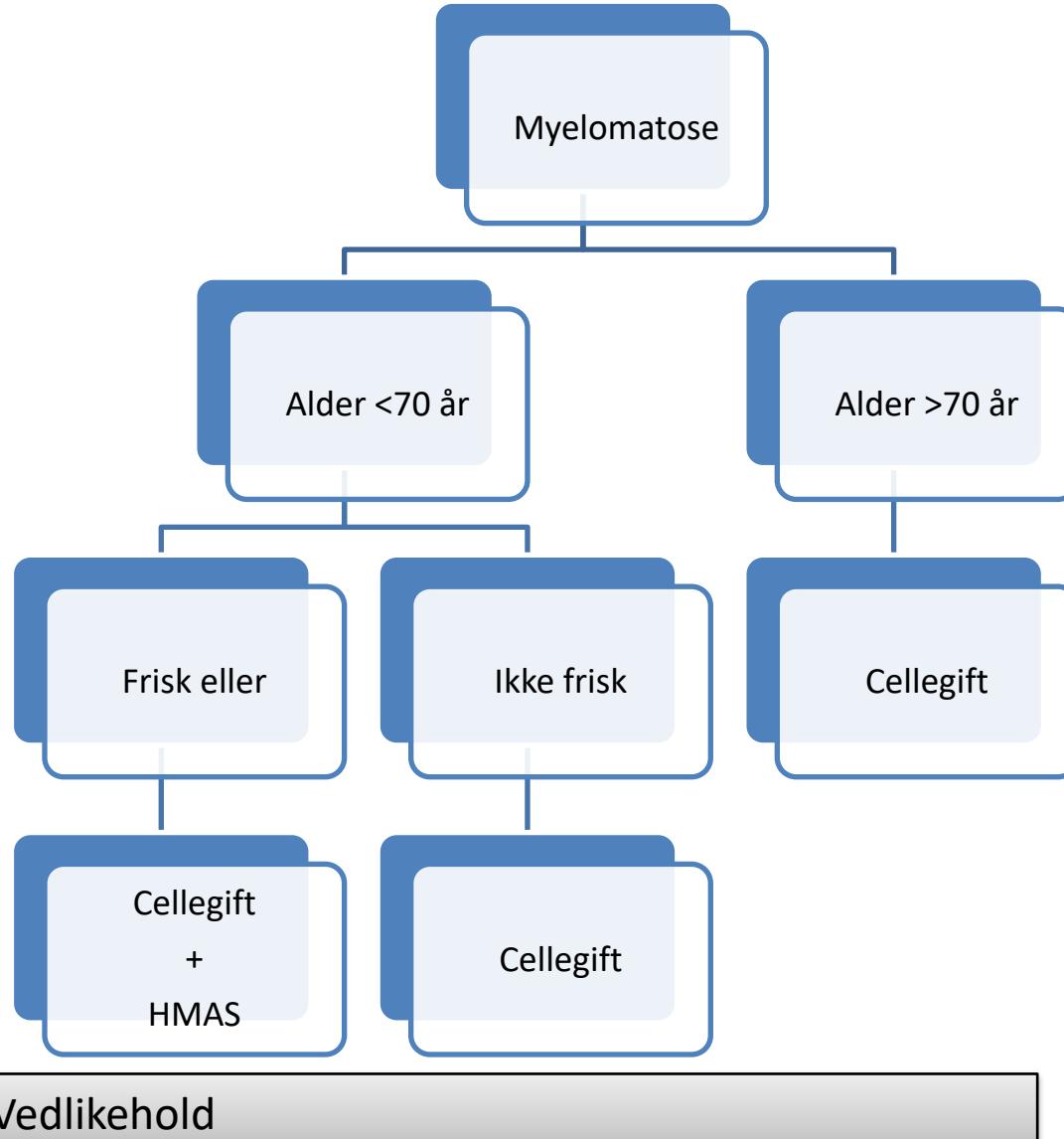


Behandling av myelomatose



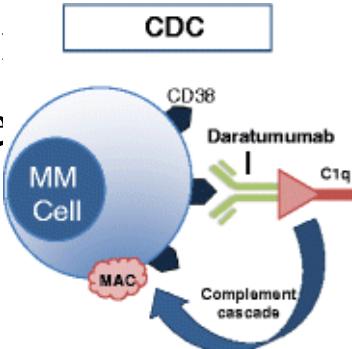
Behandling av myelomatose

- Avhengig av alder og funksjonsevne

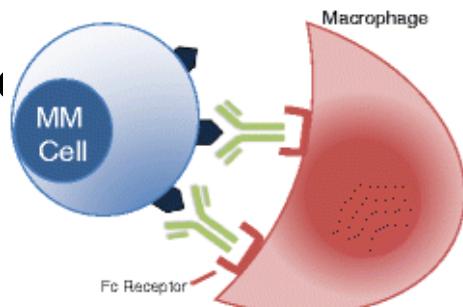


Prognose

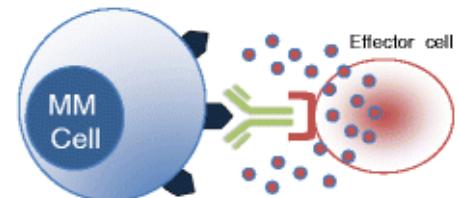
- Kan myelomatose helb
– 1990: forventet leve



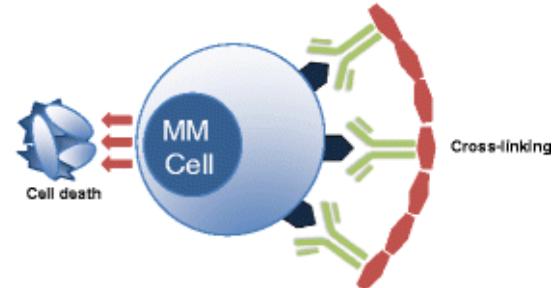
ADCP



ADCC



Apoptosis



- Nå:
 - Bedre behandling
 - Lang responstid
 - Flere medisiner
 - Immuterapi
 - Celleterapi
- Obs: Nye behandlingsmidler er dyre → må godkjennes av beslutningsforum

Takk for oppmerksomheten

Celleterpi ved myelomatose

Aymen Bushra Ahmed. MD. PhD
Seksjonsoverlege- Hematologisk seksjon
Haukeland Universitetssykehus

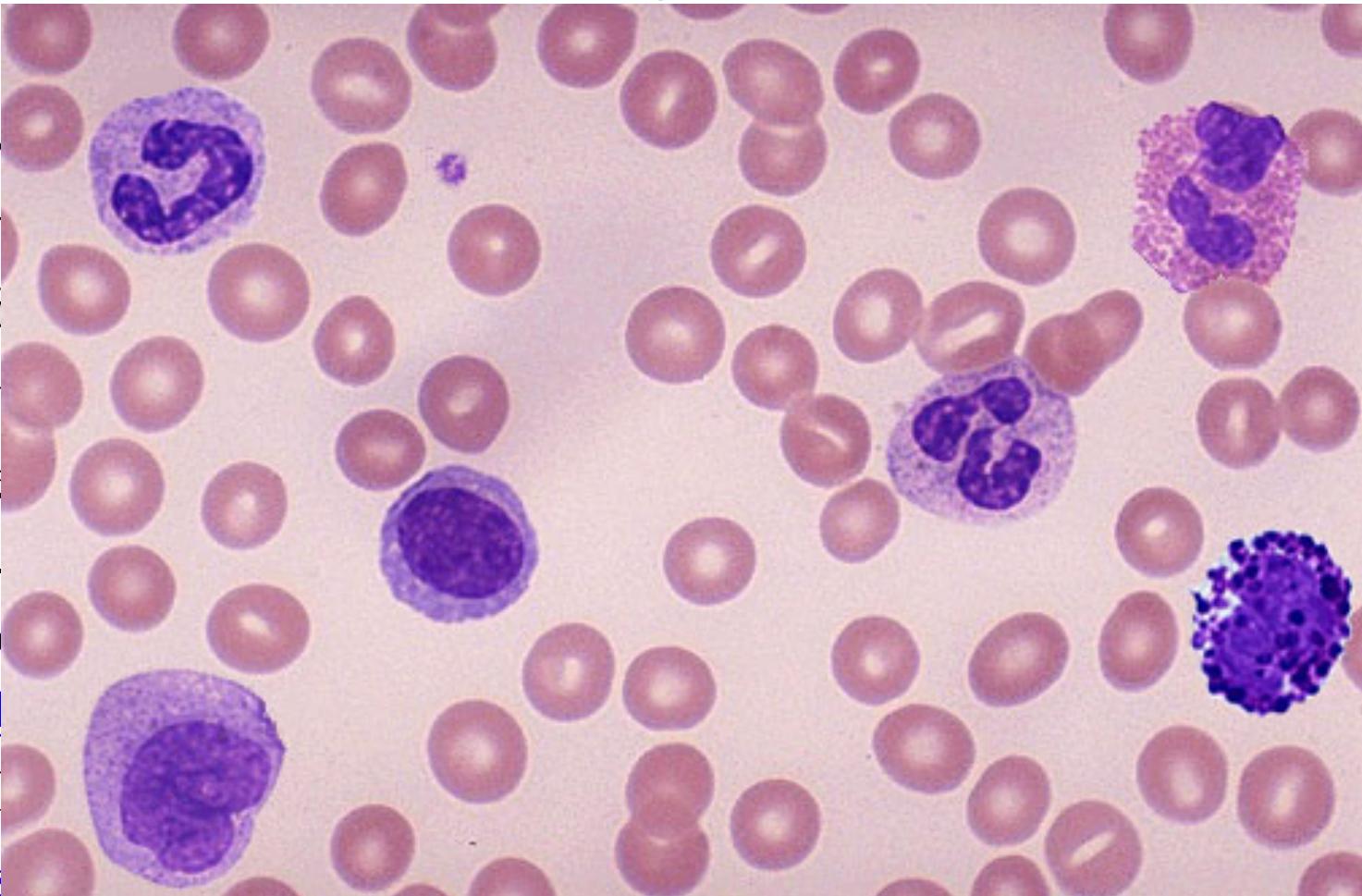
Onsdag 05.11.18

Immunterapi

- Kjemoterapi (cellegift)
 - Tar knekken på kreftcellene direkte ved bruk av ulike mekanismer
- Immunterapi:
 - Stimulerer pasientens immunsystem til angripe og drepe kreftcellene

Litt om immusystemet

- Granulocyter
- Lymfocyter
 - Spesielle
 - Har en cellekern
 - 2 typer
 - B-lymfocyt
kompetent
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1000000/>
 - T-lymfocyt
kompetent
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1000000/>



Celleterapi

Allogen stamcelletransplantasjon:

- Gi cellegift for å utrydde alle celler i benmargen
- Gi stamceller fra andre mennesker (friske stamcellegivere)
- Resultat: Ny sunn benmarg. GvL (graft versus leukemi).
 - Gode resultater hos enkelte pasienter
 - Ikke nødvendigvis bedre enn autolog (HMAS) når det gjelder overlevelse
 - For toksisk, GHVD

Celleterapi

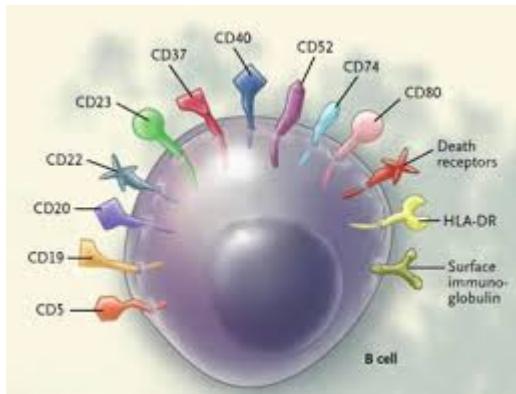
- Antistoff-basert
- Vaksiner
- CAR-T

Celleterapi

- Antistoff-basert
- Vaksiner
- CAR-T

Antistoff-basert

- Antistoff er rettet mot kun et molekyl i celleoverfatten



- Utfordringen er å finne antistoff mot et antigen som er høyt uttrykt i plasmaceller, og vil ikke ødelegge andre celler

Monoclonal Antibodies in MM: Ongoing Clinical and Preclinical Development.

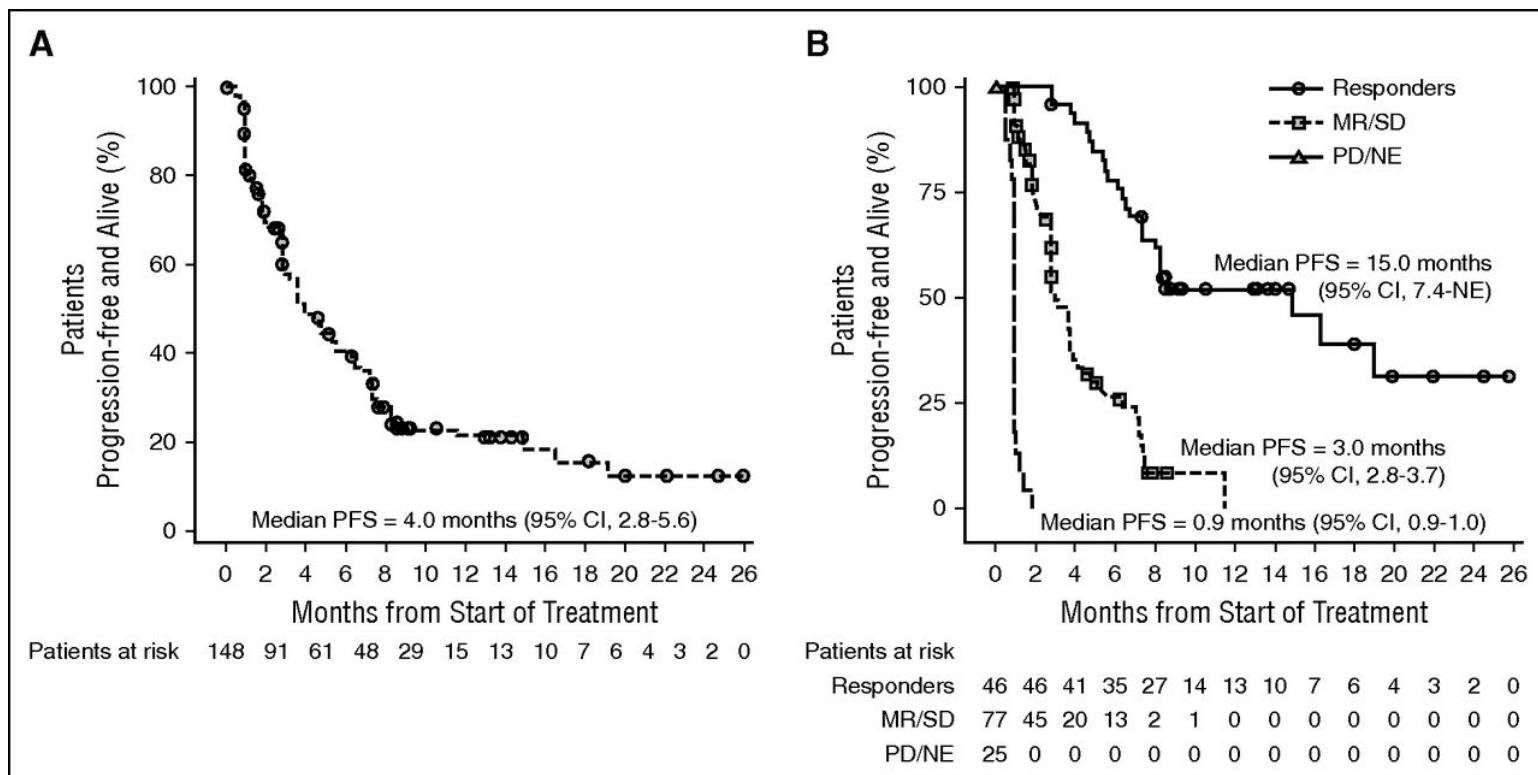
Target	Role in MM Cells	mAb
CD40	High expression on the surface of MM cells	SGN-40 (anti-CD40) XmAbCD40
CS1	High expression on the surface of MM cells	Elotuzumab (HuLuc63)
CD138	High expression on the surface of MM cells	BT062/indatuximab ravidansine
CD74	80% of MM cases ⁵²	LL1
CD162	Constitutively expressed in MM cells ⁵⁴	KPL1
CD38	High expression on all malignant cells in MM	Daratumumab SAR650984, MOR03087
PD-1	NK cells from patients with MM express PD-1	CT-011
GM-2	High expression on MM cells	BIW-8962
HM1.24	Over expressed on malignant plasma cells	XmAb5592
CD56	Expressed in up to 78% of MM cells	Lorvotuzumab mertansine IMGN901
VEGF	Stimulates IL-6	Bevacizumab
RANKL	Promotes bone loss in osteoporosis	Denosumab
DKK1	Correlated with focal bone lesions ⁵⁶	BHQ880
IGF-1R	Angiogenesis growth factor	Dalotuzumab (MK-0646; h7C10) ⁵⁷

Monoclonal Antibodies in MM: Completed Clinical Trials.

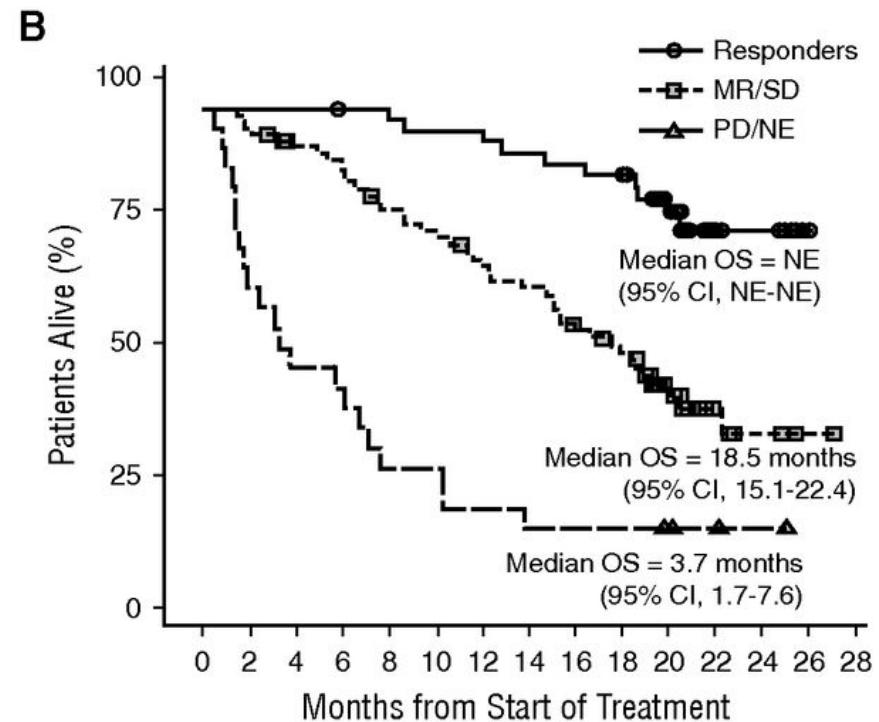
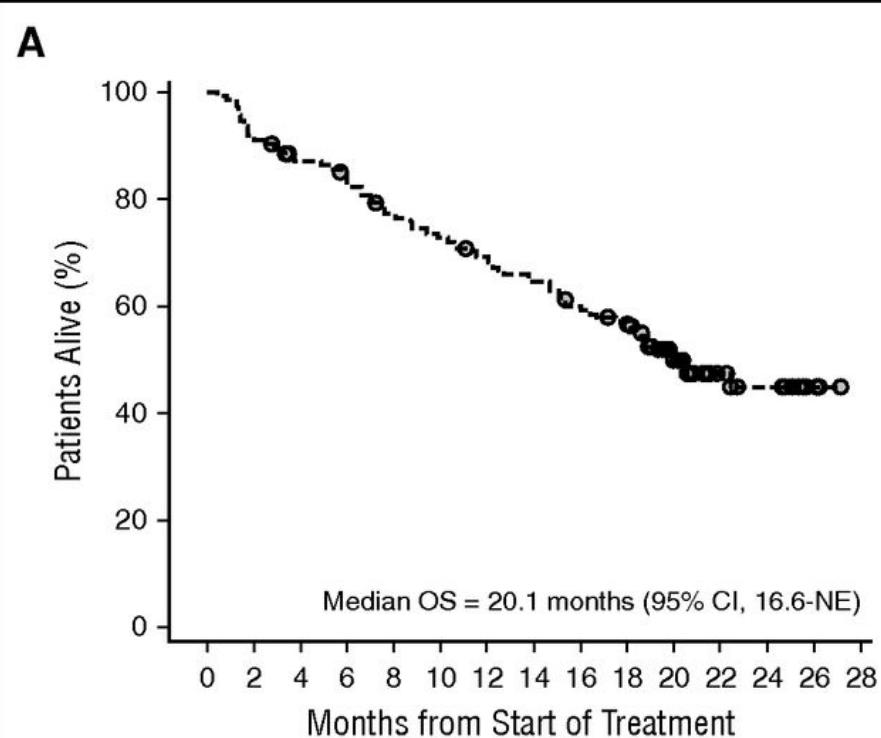
Clinical Trials	mAb	Target	Inclusion Criteria
<u>NCT00911859</u>	Siltuximab	IL-6	Transplant-ineligible patients with newly diagnosed MM (n = 106)
<u>NCT00401843</u>	Siltuximab	IL-6	Relapsed/refractory (n = 281)
<u>NCT00552396</u>	IPH2101	KIR(1-7F9)	Recurrent or refractory (n = 32)
<u>NCT01248455</u>	IPH2101	KIR(1-7F9)	Smoldering MM (n = 9)

- Daratumumab
- <https://www.youtube.com/watch?v=q4F5WLsPu7I>

Daratumumab



PFS in the combined daratumumab 16 mg/kg group. At a median follow-up of 20.7 months, the median PFS of patients in (A) the combined data set and (B) stratified by response category are shown.



- Daratumumab + Revlimid + Dexamthason:
 - 9 av 10 pas responderte
 - 7 av 10 med kun Rev+Dex
- Dara + Velcade + Dex
 - 8 av 10 responderte
 - 6 av 10 med kun Vel+Dex

- Antistoff-basert
- Vaksiner
- CAR-T

Myelomtosevaksine

- Få immunsystemet til å bekjempe kreftcellene
- Man bruker spesielle immunceller som finner og lærer T-cellene ved å presentere antigenet til dem (Antigen presenterende celler → dendritiske celler)
- Utfordringen er å finne egnede molekyler i plasmaceller

- Antistoff-basert
- Vaksiner
- CAR-T

CAR T-cell Therapy

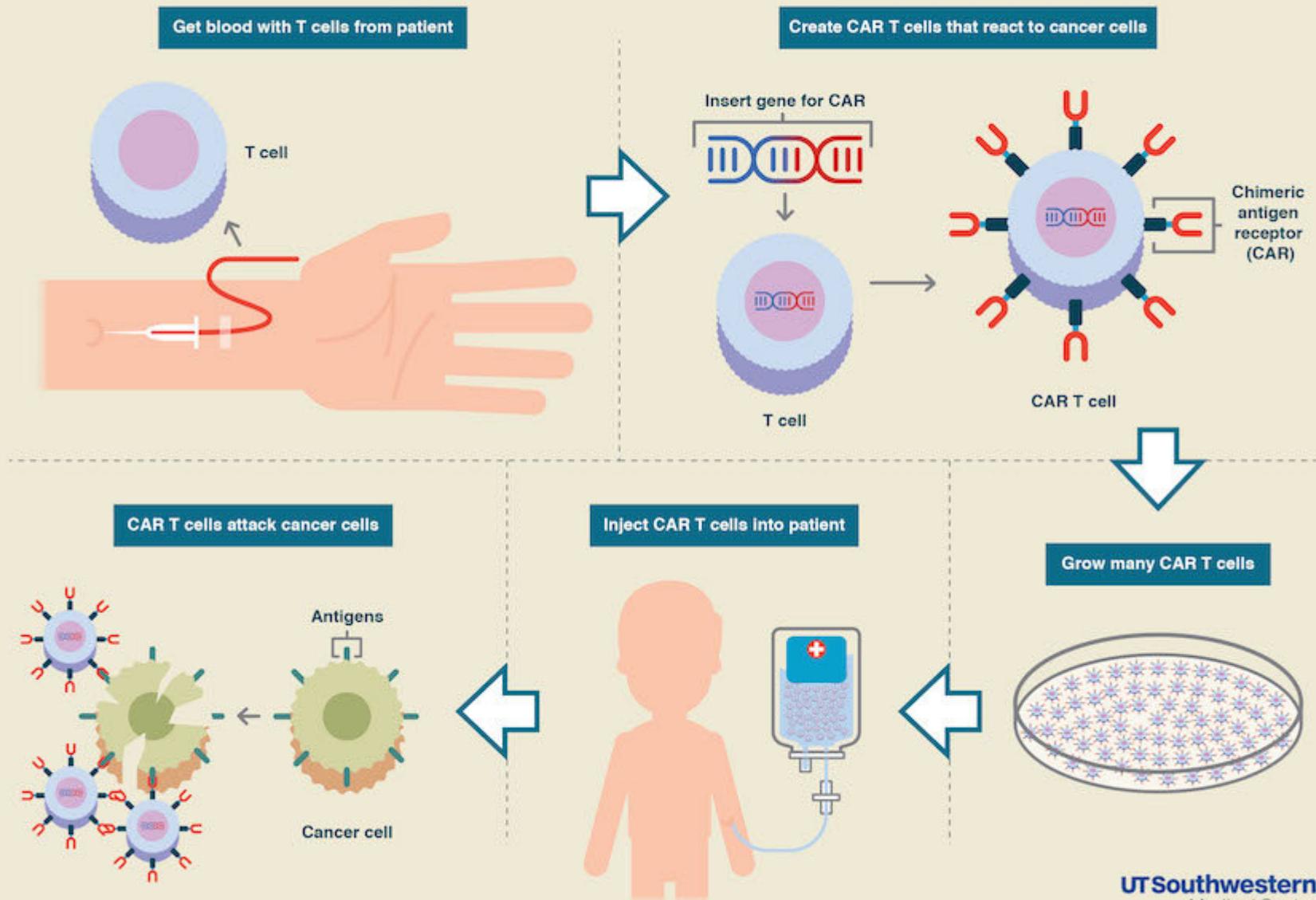


Table 1.

Ongoing Clinical Studies of CAR-T Cells in MM.

Identifier	CAR Target	CAR T Type	Recruitment Status
NCT00881920	κ light chain	CD28-based second-generation CAR	Recurrent, refractory, κ-light chain MM
NCT01886976	CD138	4-1BB-based second-generation CAR	Recurrent or refractory CD138+ MM
NCT01716364	Lewis Y antigen	CD28-based second-generation CAR	Recurrent, refractory, or molecular genetic abnormalities
NCT02215967	B cell maturation antigen	CD28-based second-generation CAR	Recurrent or refractory
NCT02203825	NKG2D-ligands	CD28-based second-generation CAR	Recurrent or refractory

Abbreviations: CAR T cells, chimeric antigen receptors T cells; MM, multiple myeloma; NK, natural killer.

Spørsmål