EN PRESENTASJON FRA DET MEDISINSKE FAKULTET, NTNU OG ST. OLAVS HOSPITAL

FØRST MYELOMATOSE?

Tobias S. Slørdahl, MD PhD, Lege og forsker ved Avdeling for blodsykdommer St. Olavs Hospital/NTNU

Myelomatoseseminar 3. november 2017

NTNU
Kunnskap for en bedre verden

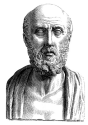
Krefthistorien

3000 f.Kr.

Edwin Smith Papyrusen

Første beskrivelse av kreft

350 f.Kr.



Hippocrates

Brukte begrepet kreft første gang

1761

Giovanni Morgagni

Første som gjorde obduksjoner

1846

Bilroth, Handley og Halsted

Narkose gjorde det mulig å gjøre kreftoperasjoner

1857

1871

Campbell De Morgan

Første som beskrev spredning av kreft

1844

Sarah Newbury

Første beskrivelse av en myelomatosepasient

Rudolph Virchow

Første som så på kreft i mikroskopet

1910-tallet

Første verdenskrig

Nitorgen mustard

1960-tallet

Første kur for kreft med spredning

Metotrexat mot koriokarsinom

1962

Melfalan

Stort behandlings-gjennombrudd for myelomatose

1998

Høydose med stamcellestøtte

2000-tallet

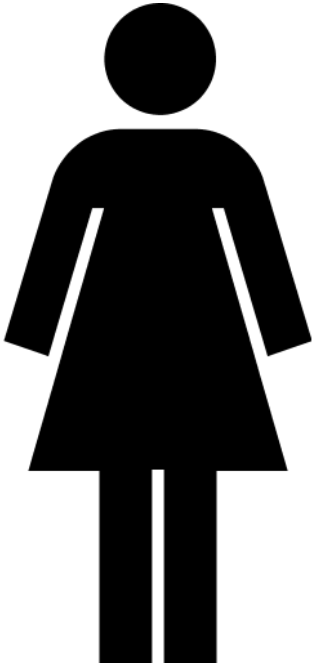
Biologisk behandling

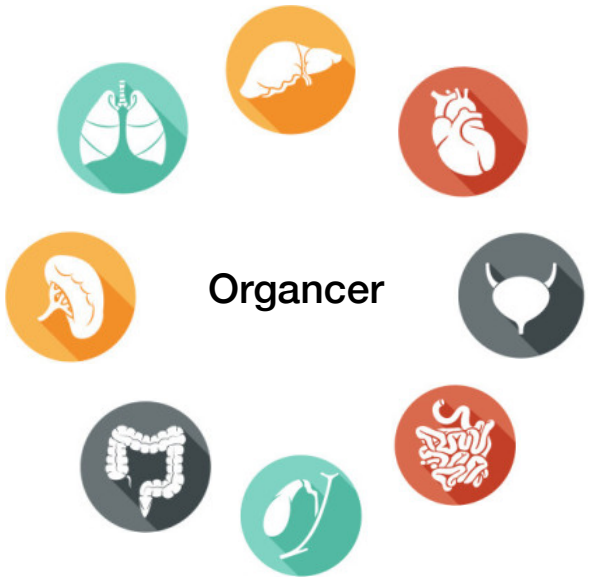
Thalidomide og Velcade ved Myelomatose

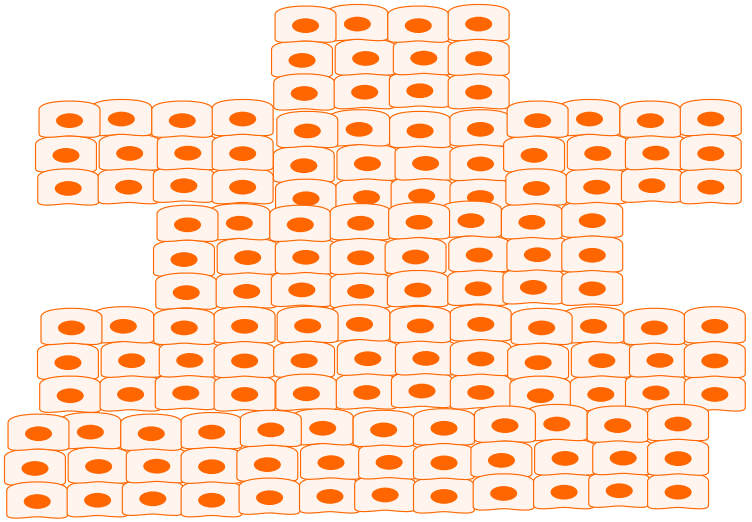
Fremtiden er lys

Kroppens består av

organer og celler







40 000 000 000 000 celler

En celle

og dens oppbygning

GOLGIKOMPLEKSET

Distribusjonssentralen for proteiner som skal transporteres ut av cellen

ENDOPLASMATISK RETIKULUM og RIBOSOMER

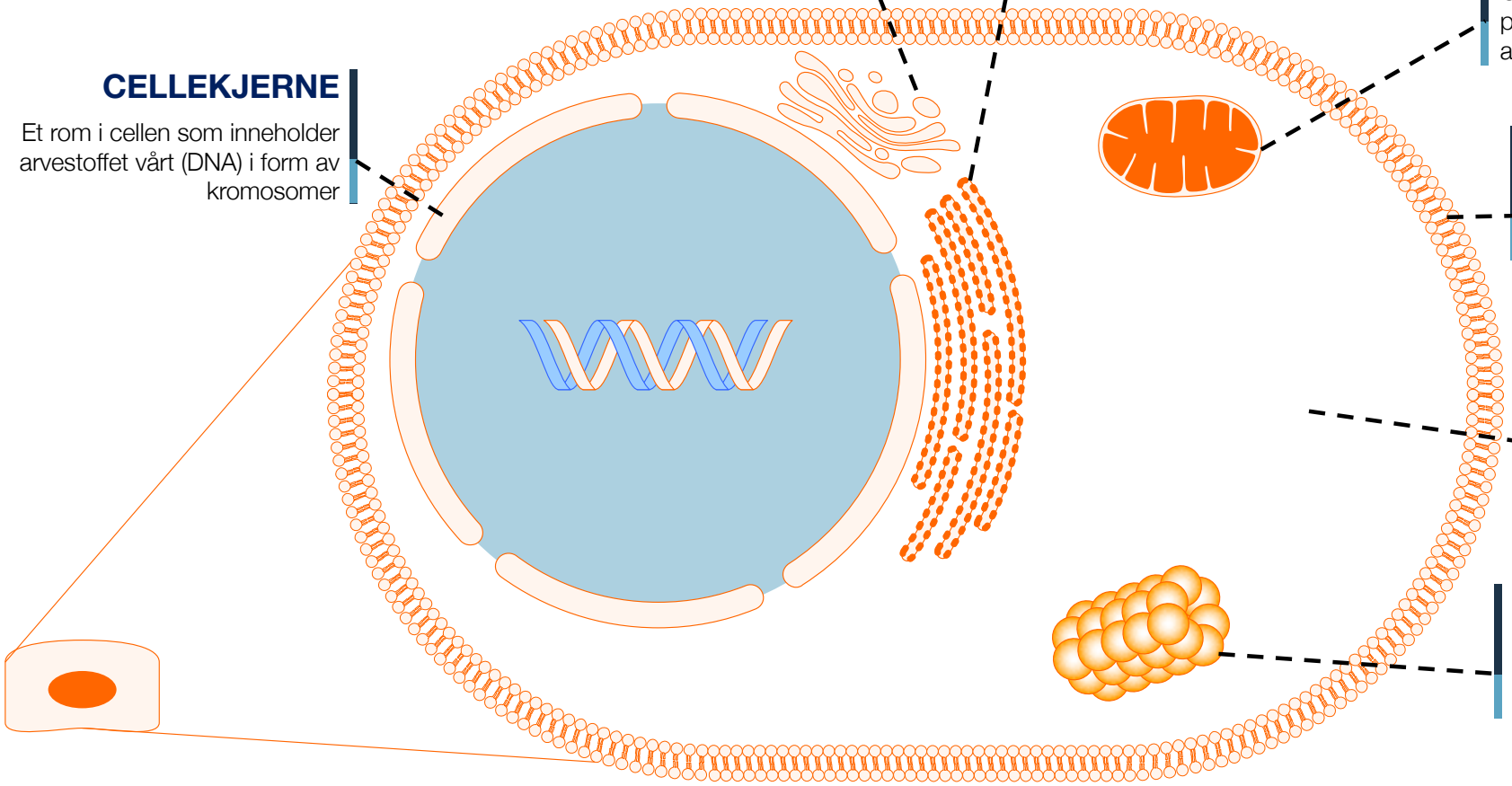
Ribosomene er proteinfabrikken i cellen. Proteinene som produseres pakkes i det endoplasmatiske retikulum

MITOKONDRIUM

Cellens energifabrikk. Alle prosesser i en celle er avhengig av energi. Denne produseres her.

CELLEKJERNE

Et rom i cellen som inneholder arvestoffet vårt (DNA) i form av kromosomer



CELLEMEMBRAN

Omslutter alle celler og består hovedsakelig av fett. Skiller cellens indre miljø fra miljøet rundt.

CYTOPLASMA

Det man kaller alt innhold i cellen utenom kjernen.

PROTEASOM

Renholdsverket for proteiner, hvor disse nedbrytes. Svikter dette systemet hoper proteiner seg opp.

Celledeling

skjer gjennom hele livet

BEFRUKTET EGGCELLE

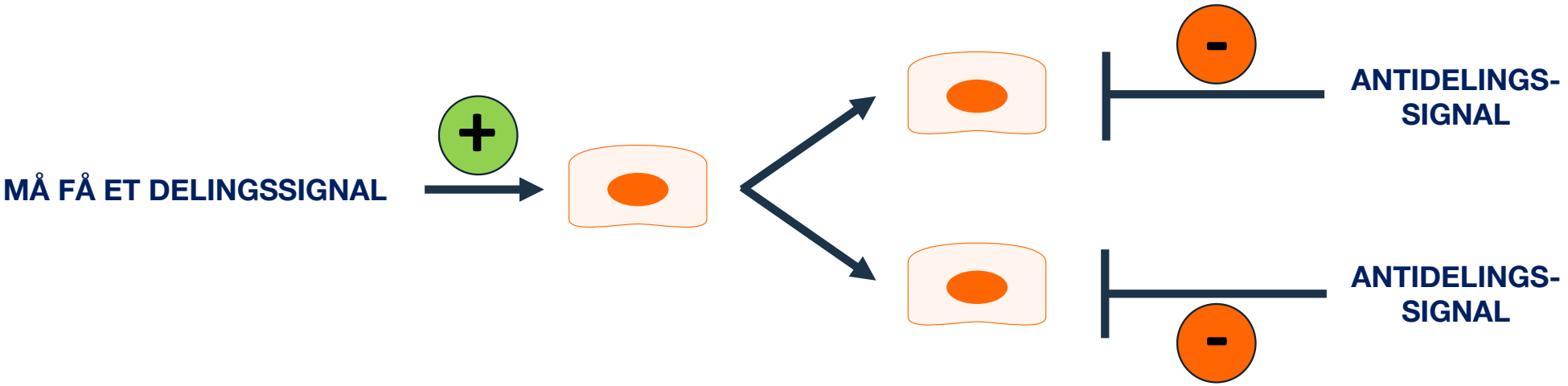
UKE 3

UKE 6

UKE 12

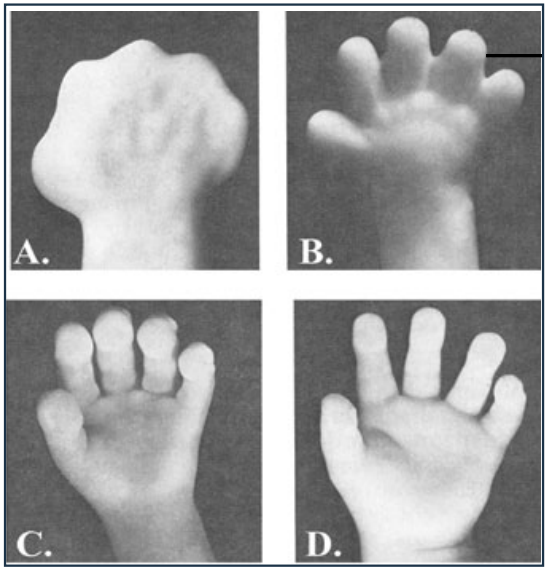
BARN

VOKSEN

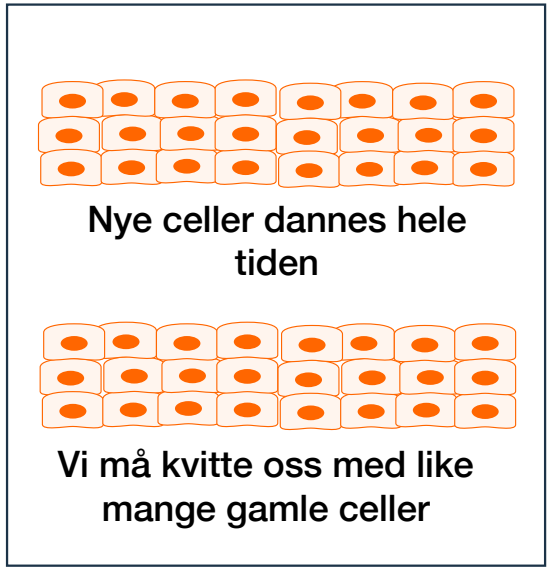


Celledød (apoptose)

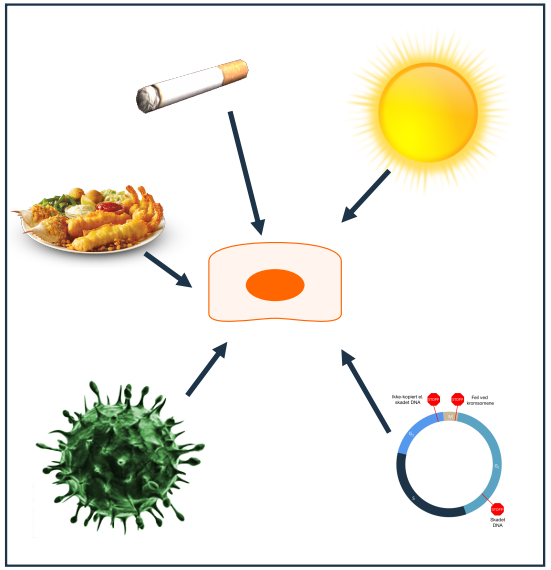
er helt nødvendig for liv



Utvikling



Likevekt

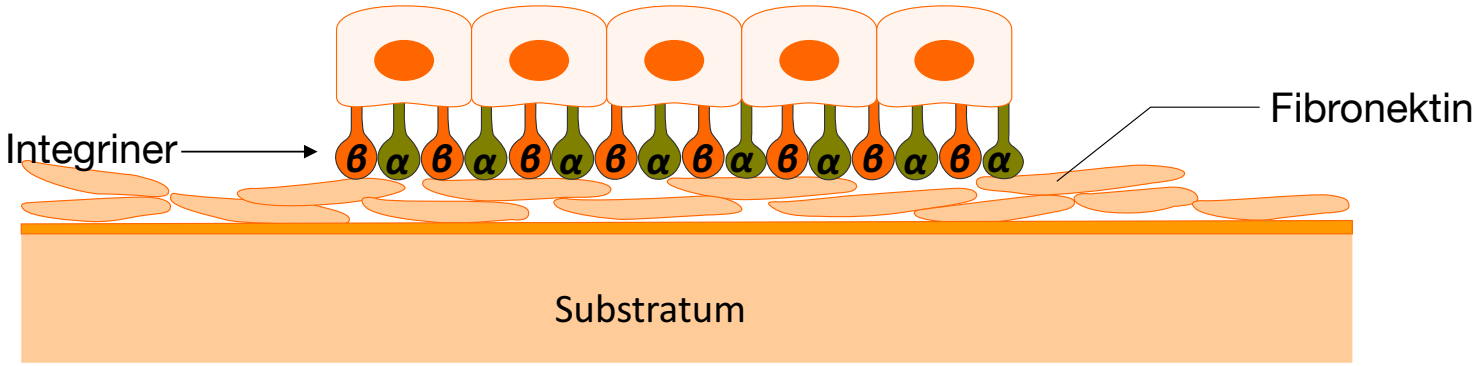


Skadde celler

Foto fra Wertheims Embryology and morphology of friction ridge skin

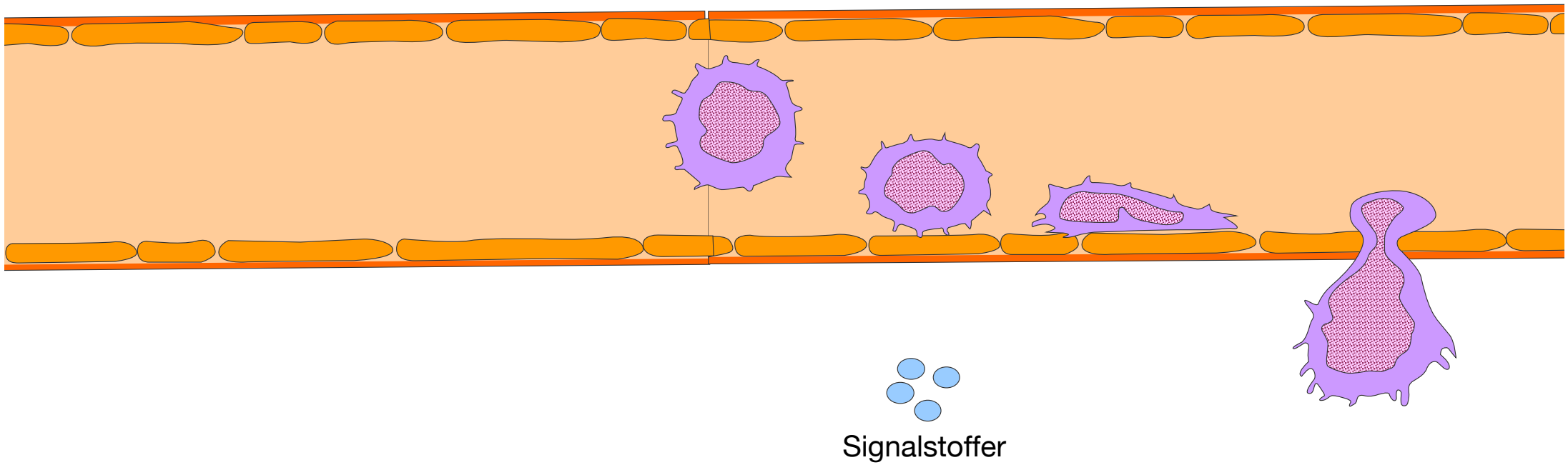
Cellenes bevegelighet

i vev



Cellenes bevegelighet

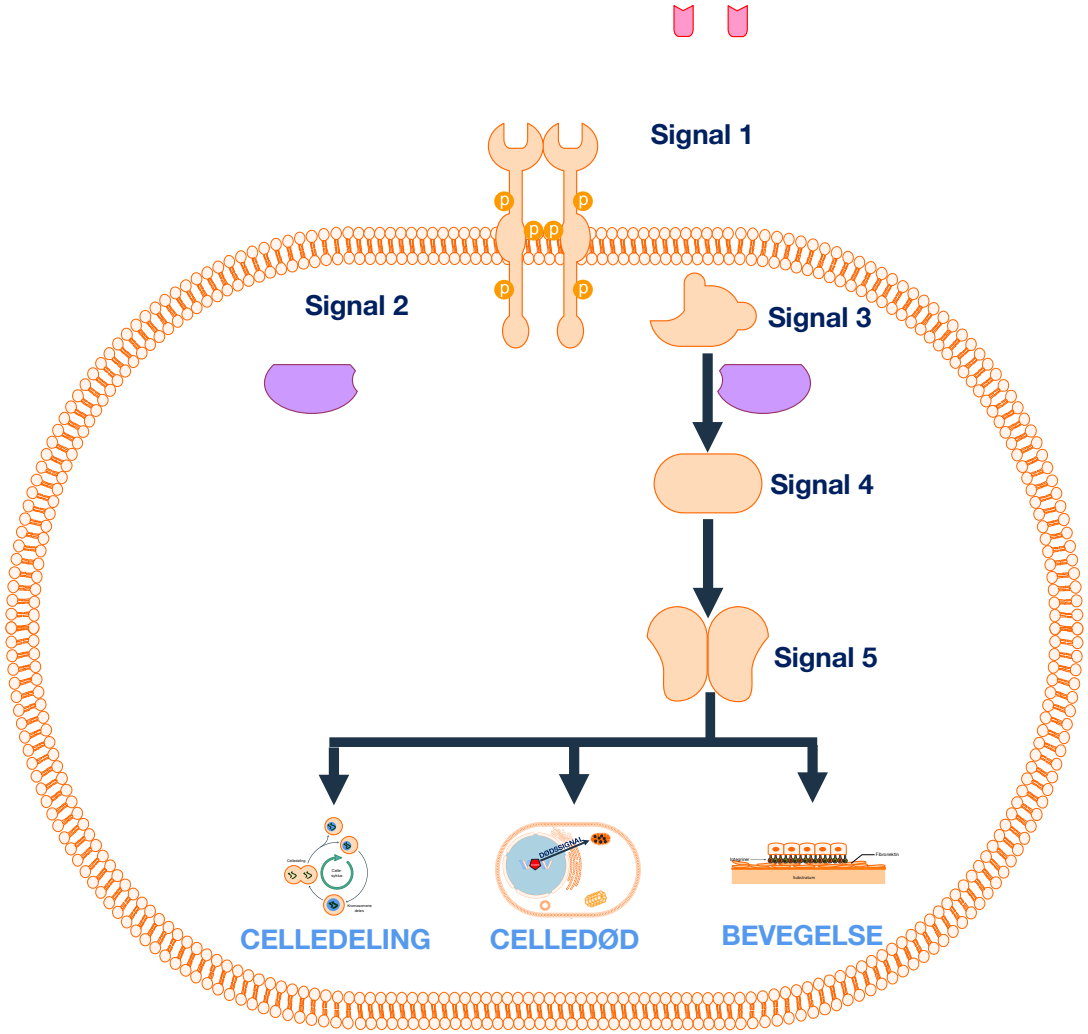
i blod



Cellenes signalveier

Cellenes telefonlinjer

- Signalveiene styrer alle celleaktivitetene og koordinerer disse
- Gjør det mulig for celler å ta i mot og sende signaler til andre celler
- Finjustert prosess
- Feil i signalveiene fører til sykdom



Hva er kreft?

Definisjonen

Sykdommer hvor unormale celler deler seg uten kontroll og har evne til å invadere annet vev.

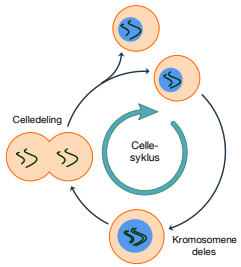
Foto fra abc.net.au

Hvorfor får vi kreft?

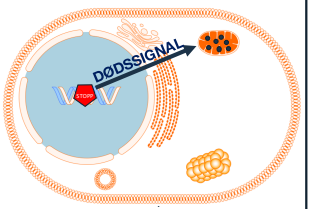
prinsippene er enkle, detaljene komplisert

Genetiske forandringer

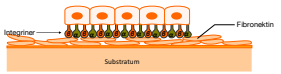
CELLEDELING



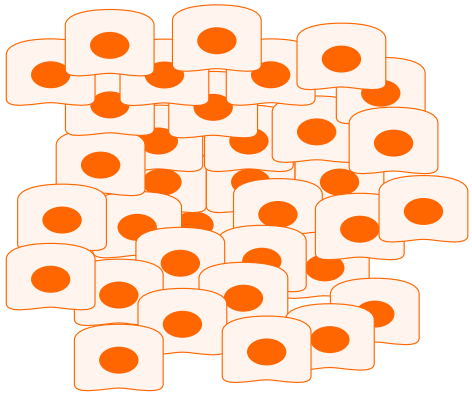
CELLEDØD



MOBILITET



Tumor



Oppsummering

av de viktigste poengene

- Celledeling, celledød og cellenes evne til å bevege seg er nøye regulert
- Genetiske endringer i cellene fører til at disse prosessene kan komme ut av kontroll og gi kreft

EN PRESENTASJON FRA DET MEDISINSKE FAKULTET, NTNU OG ST. OLAVS HOSPITAL
SÅ HVA ER MYELOMATOSE?
NTNU
Kunnskap for en bedre verden

Historien

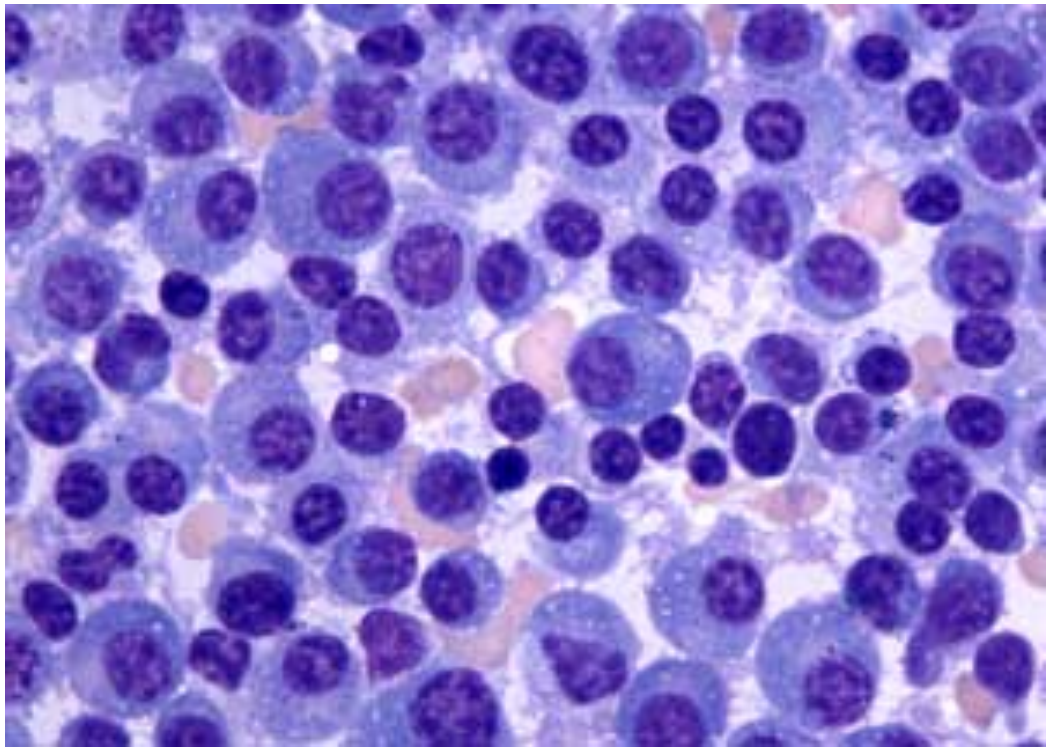
bak myelomatose

- Dr. Samuel Solly 1844
- Pasient: 39 år gamle Sarah Newbury
- Økende skjelettsmerter, deformerte bein og fallende appetitt
- Beskrevet nærmere av legene Watson, Bence Jones og Macintyre

Myelomatose

definisjon

En neoplastisk utbredelse av beinmargs-plasmaceller

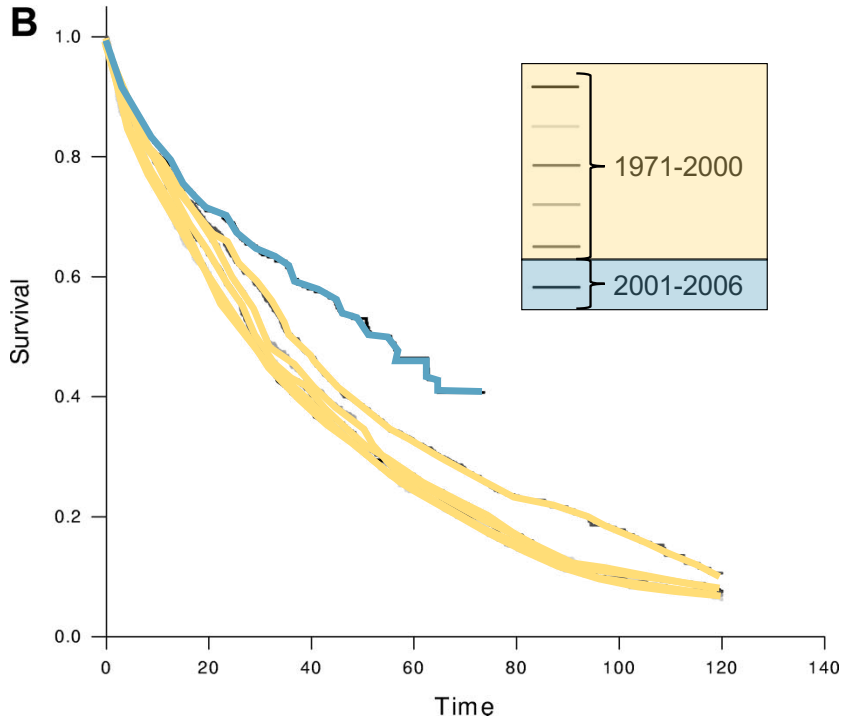


Noen tall

om myelomatose

- I Norge ca 380 nye tilfeller per år
- Snittalder ved diagnose er ca. 70 år
- Gjennomsnittspasienten lever i 45 måneder. I dag trolig mer?

- En forløper som heter MGUS
- 3,2 % av befolkningen over 50 år
- 1 % av disse får årlig myelomatose

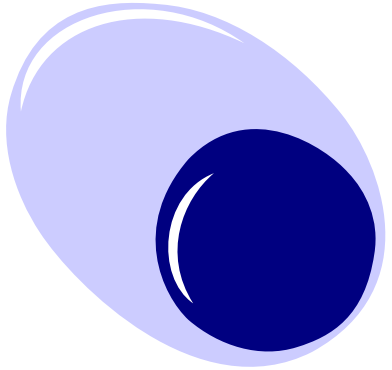


Referanser: Cancer Registry of Norway. Cancer, 2013, Waxman AJ Blood 2010;116(25):5501-6, Phekoo KJ Br J Haematol 2004;127(3):299-304 Kumar et al Blood. 2008 Mar 1;111(5):2516-20

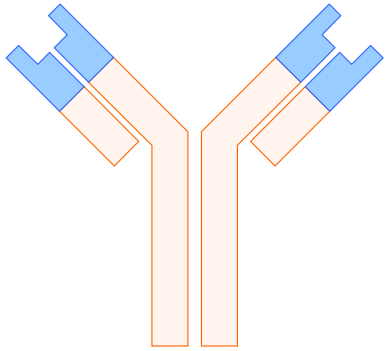
Plasmacellen

hva gjør den?

- Produserer antistoffer
- Viktig del av immunforsvaret ved at de fester seg til bakterier og virus og fører til at de blir fjernet
- En plasmacelle kan kun produsere antistoff mot en bestemt del av en bakterie eller virus



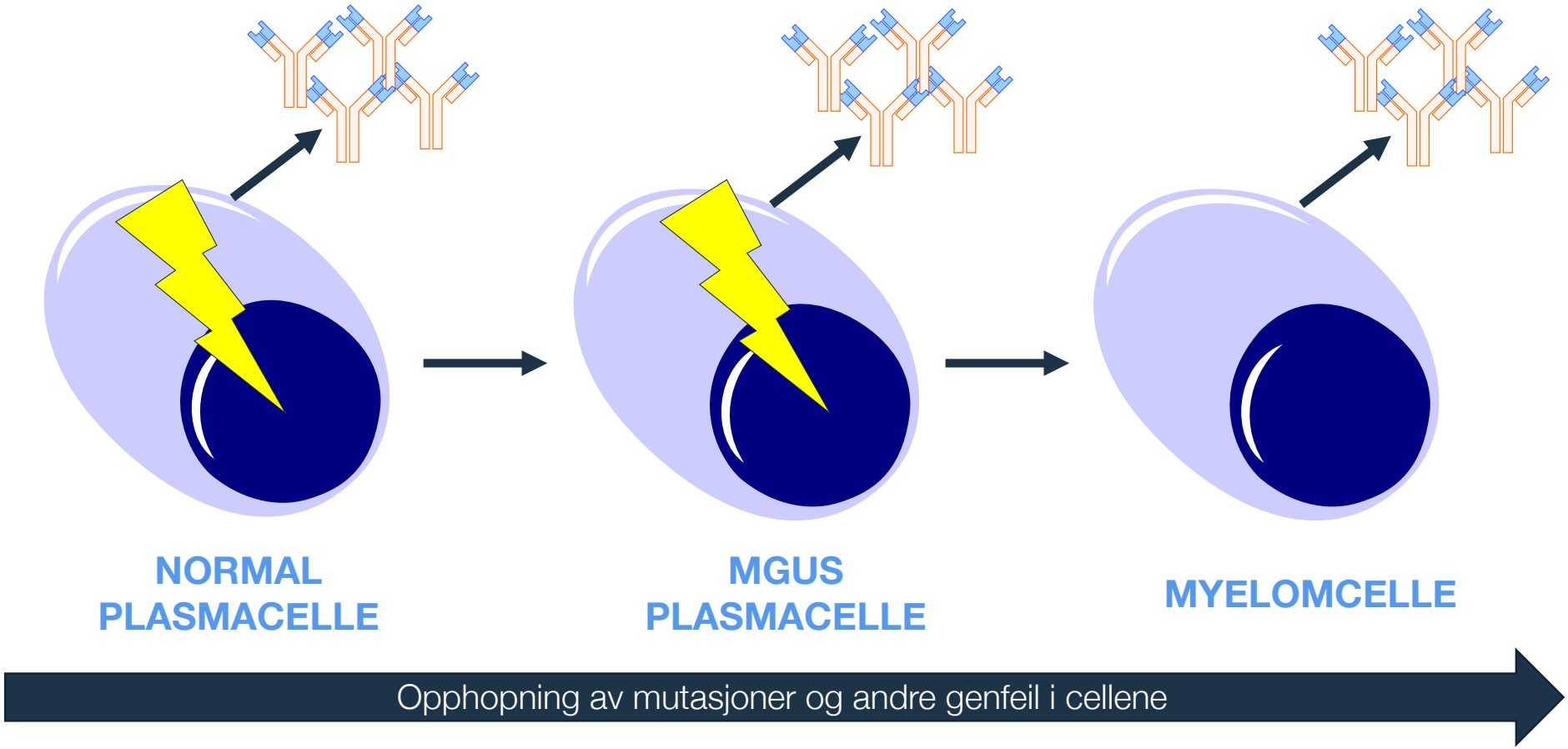
PLASMACELLE



ANTISTOFF

Fra plasmacelle til myelomcelle

mye må gå galt i cellen



To ting er viktig for utvikling av myelomatose

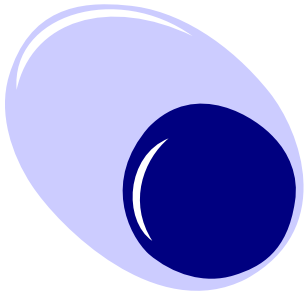
ikke bare gener

MUTASJONER OG ANDRE GENFEIL

MILJØET I BEINMARGEN

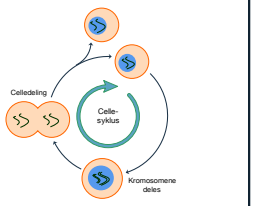
Så hvorfor blir det trøbbel

med myelomcellene



MYELOMCELLE

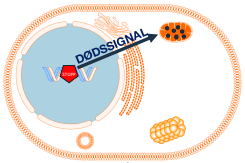
CELLEDELING



For mange plasma celler i beinmargen

Unormal høy produksjon av antistoff

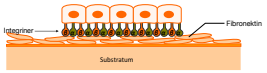
CELLEDØD



For mange plasma celler i beinmargen

Unormal høy produksjon av antistoff

MOBILITET



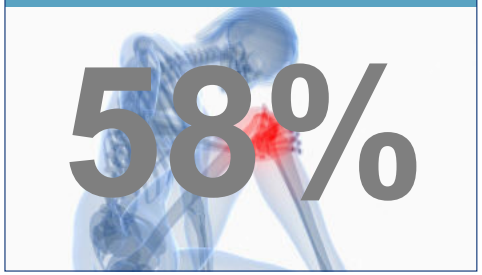
Myelomatoseceller spres til mange deler av skjelettet.

Symptomer og funn ved undersøkelse

hos myelomatosepasienten

Symptomer

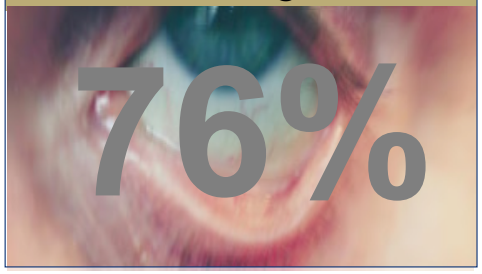
Skjelettsmerte



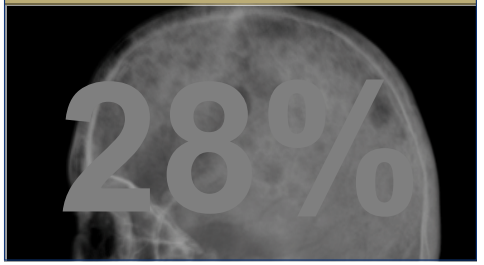
Tretthet

Funn ved undersøkelse

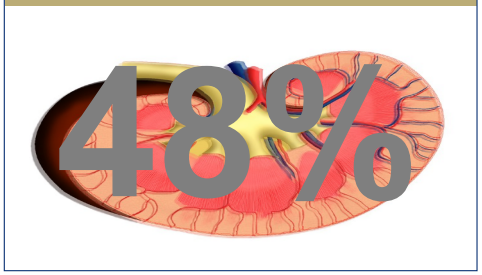
Lav hemoglobin



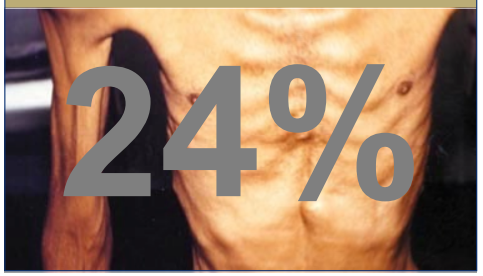
Forhøyet kalsium



Redusert nyrefunksjon



Vekttap



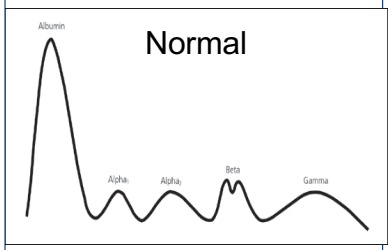
Referanser: Kyle RA et al. Mayo Clin Proc 2003;78(1):21-33.

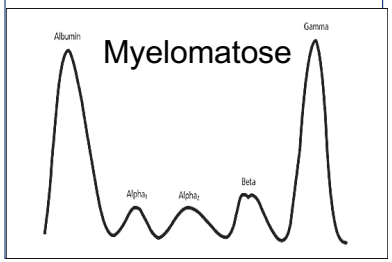
Bilder: www.bonepains.org, www.netdoctor.co.uk, siriasis.blogspot.no, www.gponline.com,www.sclerodermasociety.co.uk, www.njem.org,

Diagnostikk

av myelomatosepasienten

Serum protein elektroforese



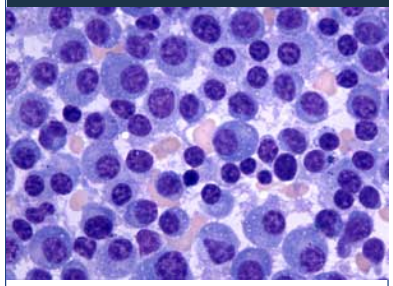


Urin elektroforese Lettkjeder i blod

For å undersøke om det er antistoff i urinen. Eller om det er lette kjeder i blod.

.

Benmargsprøve



For å bestemme andelen plasma celler i beinmargen.

Organ og vevspåvirkning av myelomatose

Skjelettforandringer

Høyt kalsium i blod

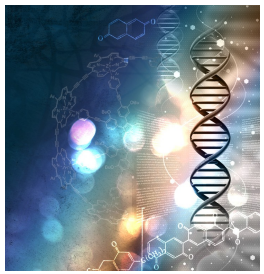
Redusert nyrefunksjon

Lav hemoglobin (anemi)

Diagnosen stilles ved: M-komponent i blod og/eller urin, plasmaceller i beinmargen og myelomatoserelaterte symptomer

Hvordan forskes det for å finne ny behandling?

en målrettet jakt på laboratoriet

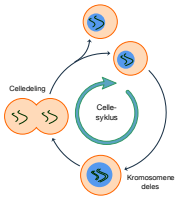


GENEKTIKK

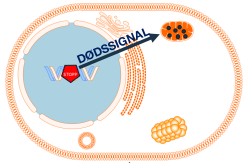
MILJØ

FINNE MEKANISMER

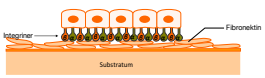
CELLEDELING



CELLEDØD



MOBILITET



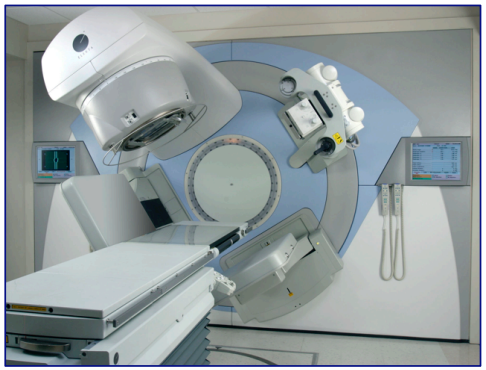
HEMME MEKANISMENE

BEHANDLINGSPOTENSIALE?

Kreftbehandling

skjer med ulike virkemidler

Kirurgi



Stråling

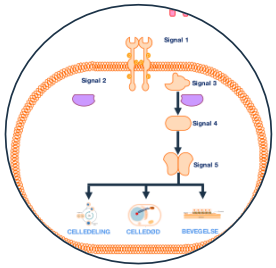
Medikamenter

Bilder: www.peninsuladeanery.nhs.uk, www.medicalexpo.com, www.endalldisease.com

EN PRESENTASJON FRA DET MEDISINSKE FAKULTET, NTNU OG ST. OLAVS HOSPITAL
HVORDAN VIRKER MEDISINENE?
NTNU
Kunnskap for en bedre verden

Hvordan blir myelomatosemedikamentene til?

forskningens stige mot en kur

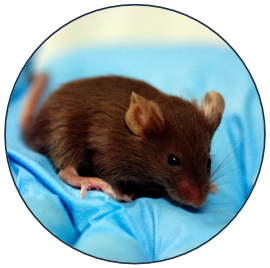


HYPOTESEN

Basert på det du leser og vet om sykdommen kommer du opp med en hypotese om hvordan man kan behandle myelomatose.

LABFORSØK

Du tar med deg ideen til laboratoriet og gjør forsøk på cellelinjer. Hvor du angriper mekanismen på forskjellige måter.



MUSFORSØK

Hvis ideen lar seg bekrefte i laboratoriet tar du den med til musestallen hvor du tester den ut på myelomatosemus. Senere på andre dyremodeller.

FASE 1

Hvis behandlingen virker på mus, må man først teste medikamentet i en liten gruppe friske frivillige for å se om det er trygt å gi behandlingen.

FASE 2

Deretter tester man den på en litt større gruppe med pasienter i den høyeste dosen som var trygg i testpersonene. Her får man for første gang peiling på om dette fungerer.

FASE 3

Kjempestore studier som gjennomføres i mange land for å se om den effekten man så i fase 2 studien er reell og hvis så gir dette grunnlaget for at medisinen godkjennes og kommer på markedet.

Myelomatosegruppen i Trondheim jobber med hele spekteret av forskning – fra lab til klinikk

Fra oppfinnelse av et medikament til det kommer på markedet tar det i snitt 12 år

Behandling ved myelomatose - begreper

Nasjonale retningslinjer

Førstegangs-behandling

Den første linjen av behandling man får mot myelomatose

Behandling av tilbakefall

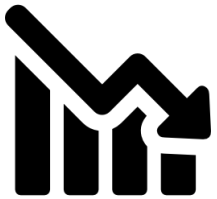
Den behandlingen man før etter tilbakefall

HMAS kandidater

Pasienter <65-70 år som er relativt friske fra tidligere kan få høydosebehandling med autolog stamcellestøtte

Ikke-HMAS kandidater

Pasienter >65-70 år eller yngre som ikke vil tåle høydosebehandling med autolog stamcellestøtte



Respons

Hvordan behandlingen virker målt ut fra M-komponenten (antistoffene i blodet) eller lette kjeder.

Bivirkninger og livskvalitet

Hvordan man tåler behandlingen og hvilke plager behandlingen eventuelt påfører pasientene.

Behandling med HMAS

Nasjonale retningslinjer

Diagnose

Utredningen er fullført
Man vurderes for om man er kandidat for HMAS eller ikke

Induksjonskur

Forbehandling før høydosebehandlingen
Man får vanligvis 4 kurer med tre ulike medikamenter.

Høstekur

Man legges inn for en cellegiftkur som skal stimulere stamcelleproduksjon
Sprøyter for å stimulere stamcelledannelse etterpå.

Høsting

Man kommer på poliklinikken for å få høstet stamcellene som så fryses ned

HMAS

Man legges inn på avdelingen. Får cellegift i høydose. 2 dager etterpå får man infusjon av egne stamceller.
Observeres på St. Olavs eller lokalsykehus til beinmargen har normalisert seg.

Behandling for de som ikke er kandidat for HMAS

Nasjonale retningslinjer

Diagnose

Utredningen er fullført
Man vurderes for om man er kandidat for HMAS eller ikke

Cellegiftkur

Man får kur med kombinasjoner av ulike cellegifter.
Førstegangsbehandling er i dag ofte Alkeran, prednisolon og Velcade, eller Revlimid og Dexametason

Cellegiftkur

Kurene gjentas til platåfase – altså respons av behandlingen og at man ser at effekten er stabil.

Cellegiftkur

Kurene gjentas til platåfase – altså respons av behandlingen og at man ser at effekten er stabil.

Behandling ved tilbakefall

Nasjonale retningslinjer

- Alle pasienter får tilbakefall, men etter ulik tid
- Tilbakefall vil si en 25 % økning i M-komponenten
- Behandlingstrengende tilbakefall hvis symptomer/funn
- Behandling tilpasses den enkelte pasient (alder, hvor frisk man er ellers, preferanser, reisevei, bivirkninger osv)
- HMAS pasienter kan få en 2. HMAS hvis tilbakefall kommer etter mer enn 1-2 år
- De fleste vil kunne få nye medikamenter og vi har heldigvis mange å velge i.

Disse medisinene bruker vi vanligvis

i dag

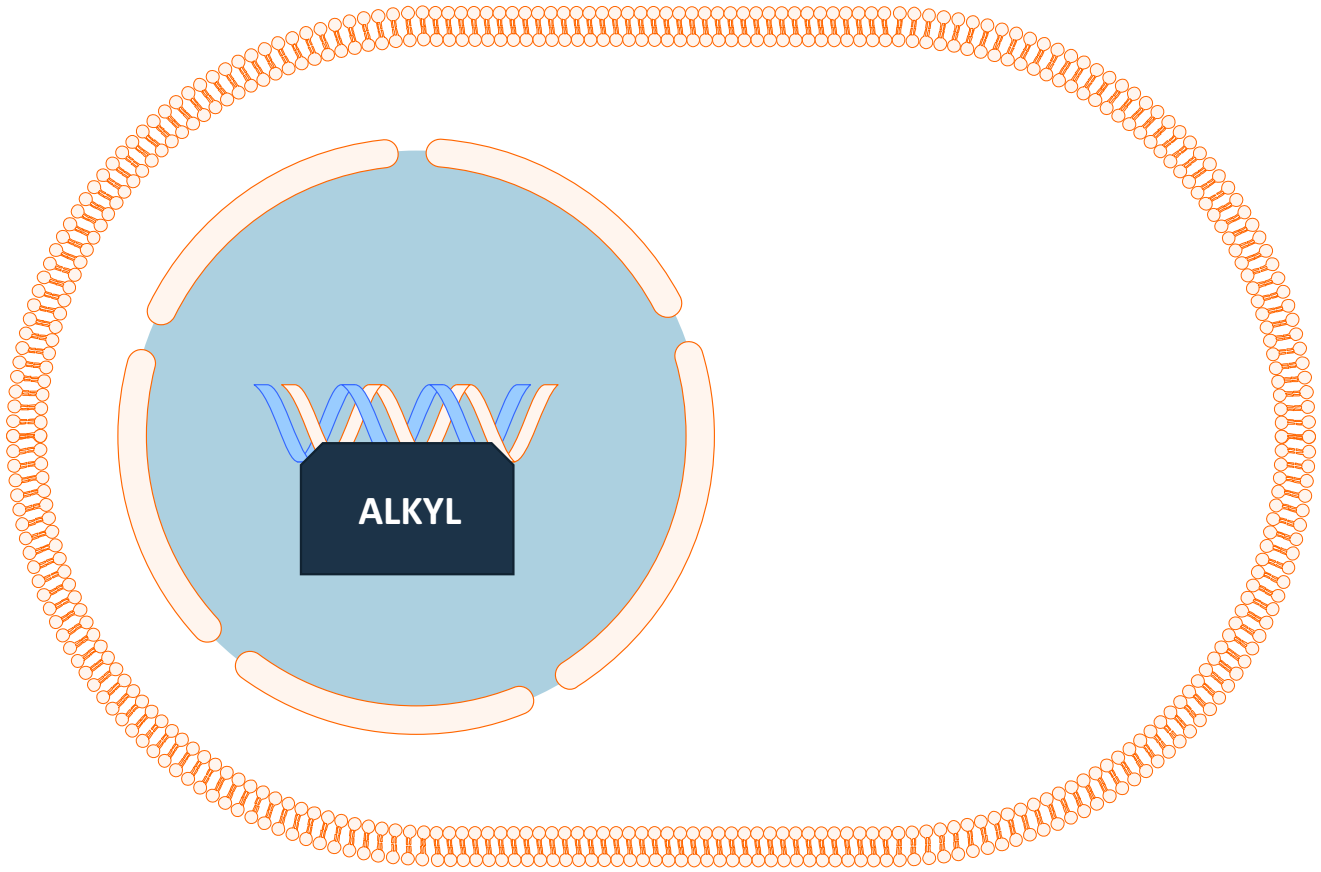
- Forbehandling høydosebehandling: Cyclofosfamid, Velcade, Dexametason

- Høydosebehandling: Alkeran (melfalan)

- Velcade (bortezomib)
- Thalidomid
- Revlimid (lenalidomid)
- Imnovid (pomalidomide)
- Kyprolis (carfilzomib)
- Darcalex (daratumumab)

Cyclofosfamid og melfalan

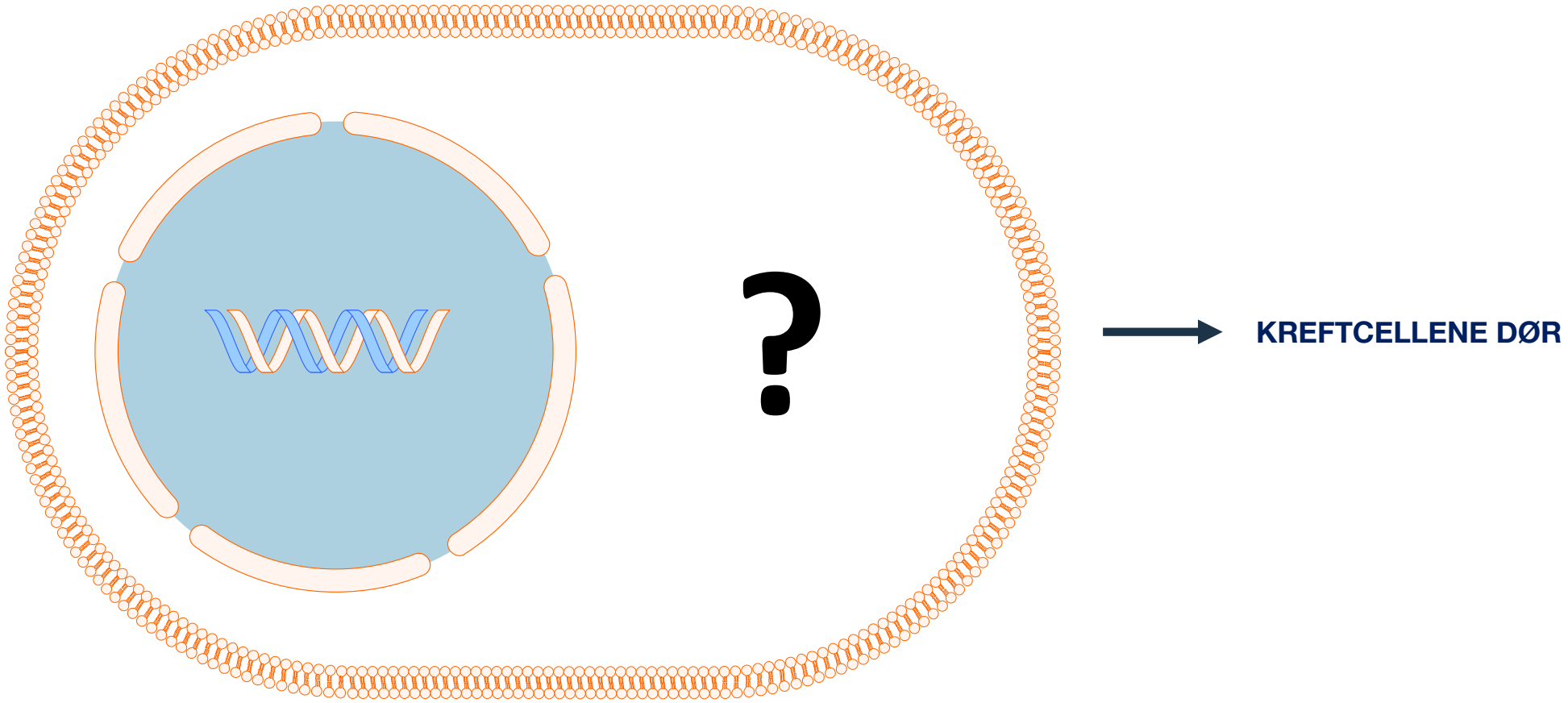
virker omtrent på samme måte



KREFTCELLENE DØR

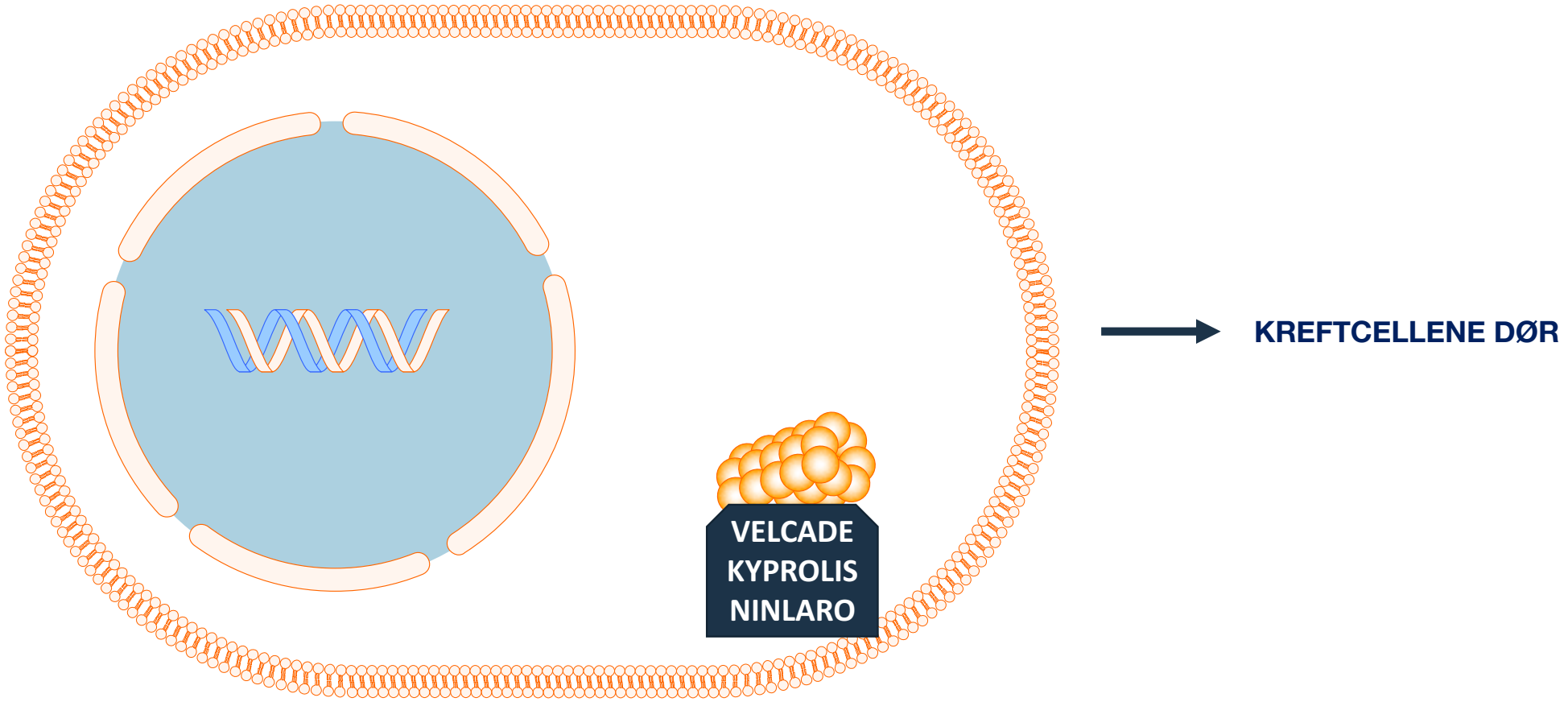
Dexametason

hvorfor den tar livet av kreftceller er fortsatt usikker



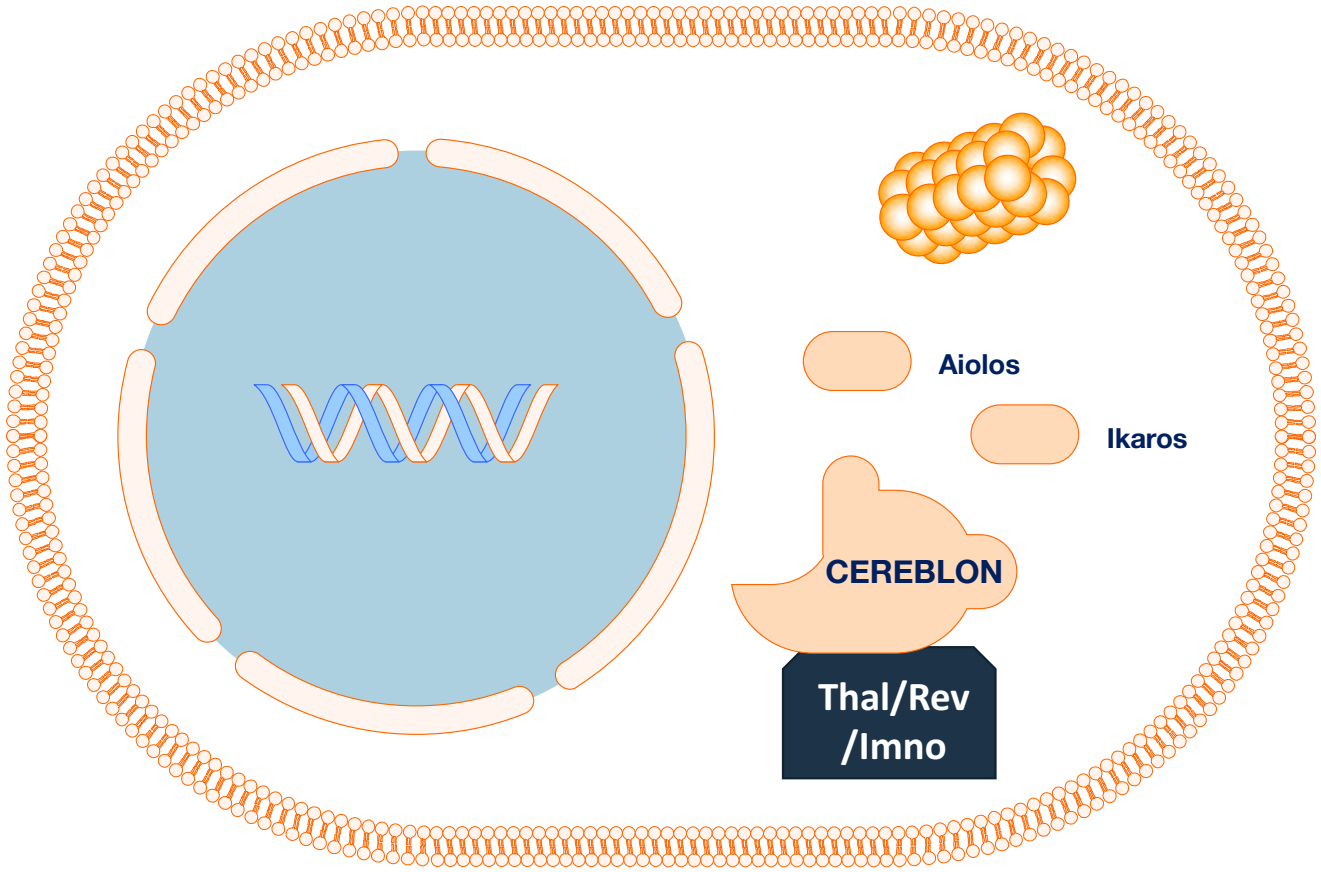
Velcade (bortezomib), Kyprolis (carfilzomib) og Ninlaro (ixazomib)

Stenger ned avfallshåndteringen



Thalidomid, Revlimid (lenalidomide), Imnovid (pomalidomide)

alle effekter ikke kjent



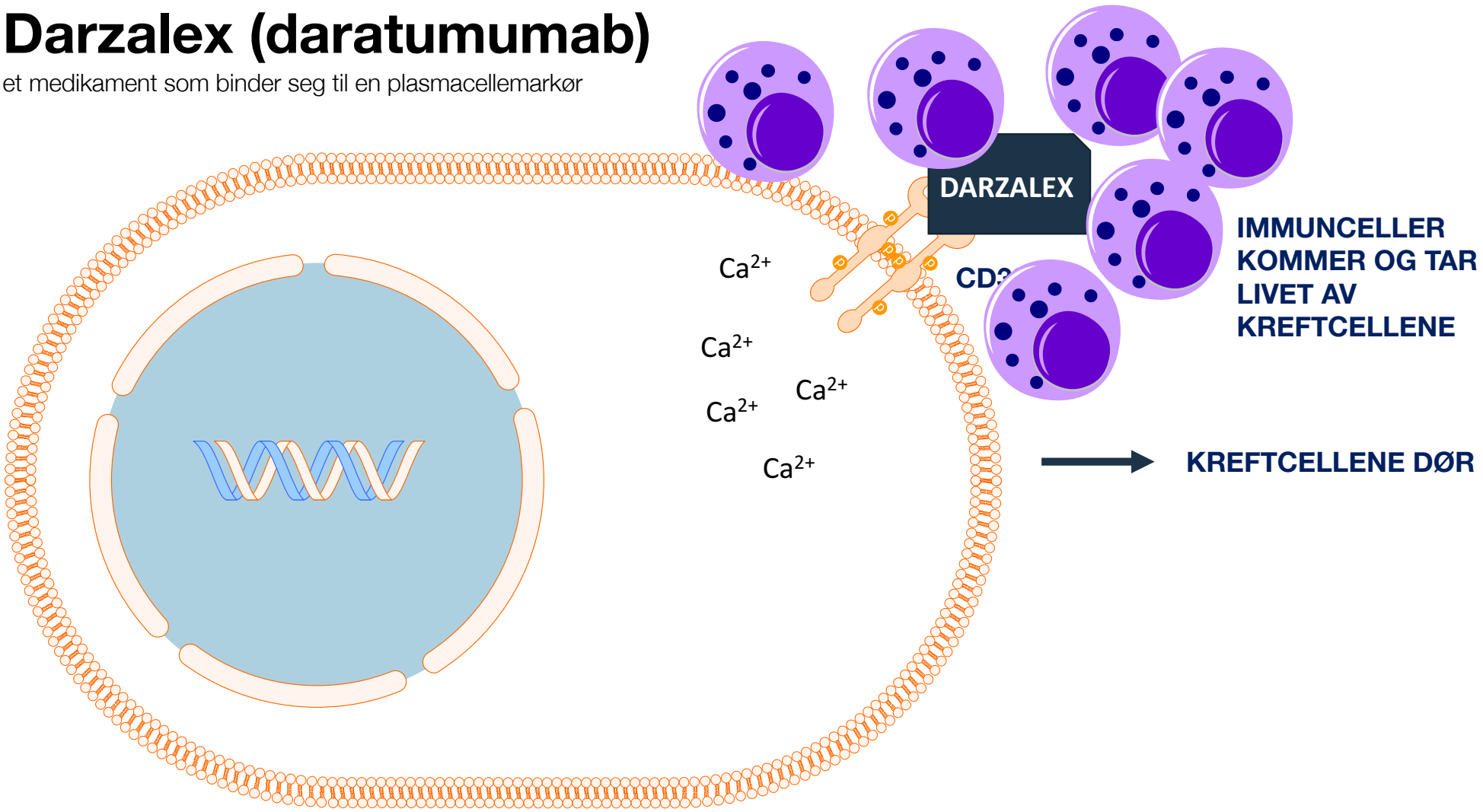
KREFTCELLENE DØR

FLERE EFFEKTER:

- **Økt antall immunceller**
- **Hemmer melkesyre transport ut av kreftceller**

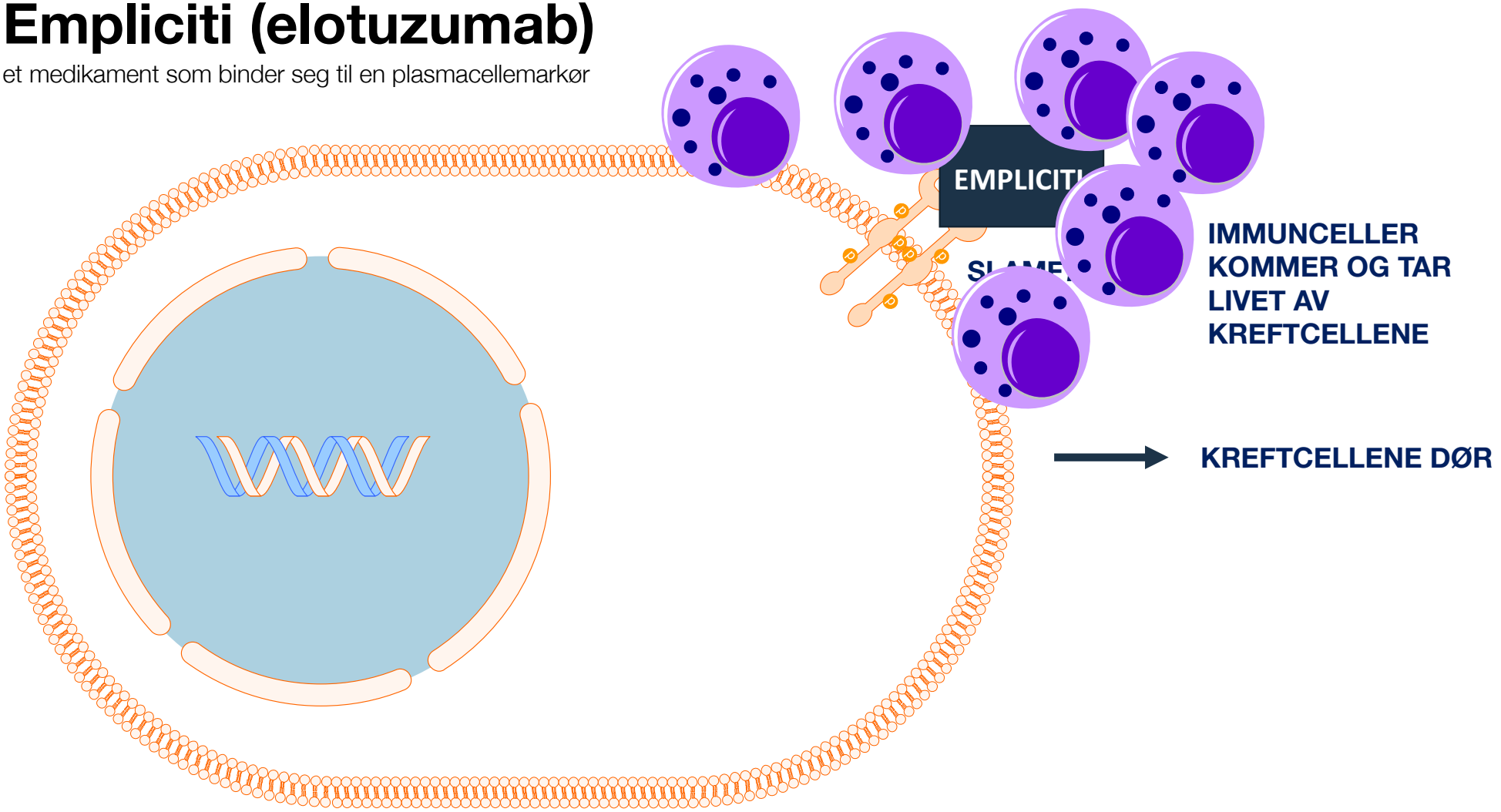
Darzalex (daratumumab)

et medikament som binder seg til en plasmacellemarkør



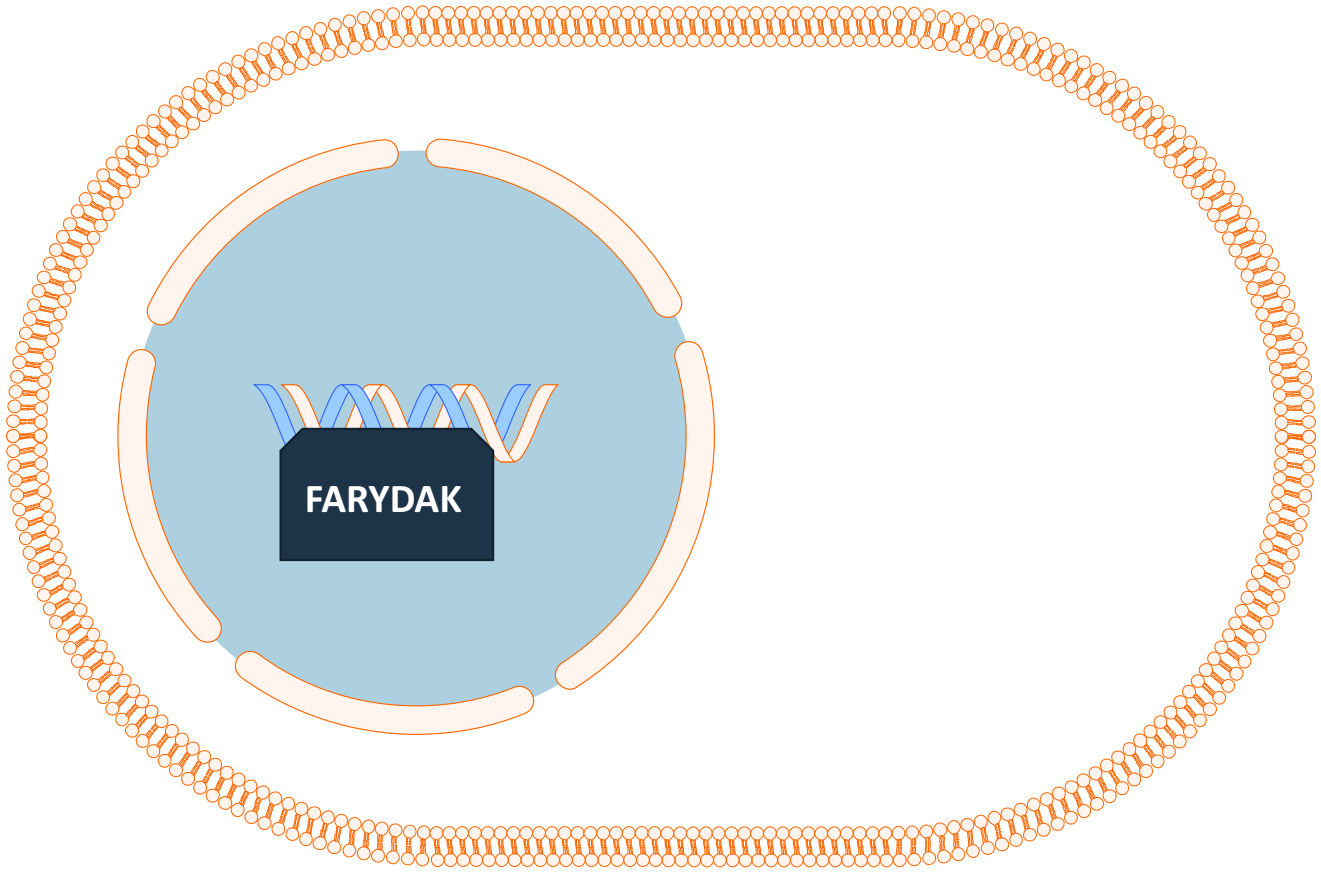
Empliciti (elotuzumab)

et medikament som binder seg til en plasmacellemarkør



Farydak (panobinostat)

et medikament som påvirker hvordan arvestoffet er pakket



KREFTCELLENE DØR

Medikamentene gis i kombinasjon

For bedre effekt

- De fleste pasienter vil få en kombinasjon av flere medisiner
- Effekten blir da forsterket

Oppsummering

av de viktigste poengene

- Dagens medisiner virker på nedbrytningen av proteiner (avfallsanlegget), tukler med arvestoffet eller påvirker celledeling.
- Nye medisiner virker på ulike molekyler i og utenpå cellene, noen retter immunforsvaret mot kreftcellene
- Mange medikamenter vil komme de nærmeste år og tiår.