

SPÅRNING AV BLODCANCERRISK PÅ EXEMPEL AV LYMFOM OCH MULTIPELT MYELOM

Florentin Späth

Cancercentrum, Hematologisektionen

Norrlands universitetssjukhus

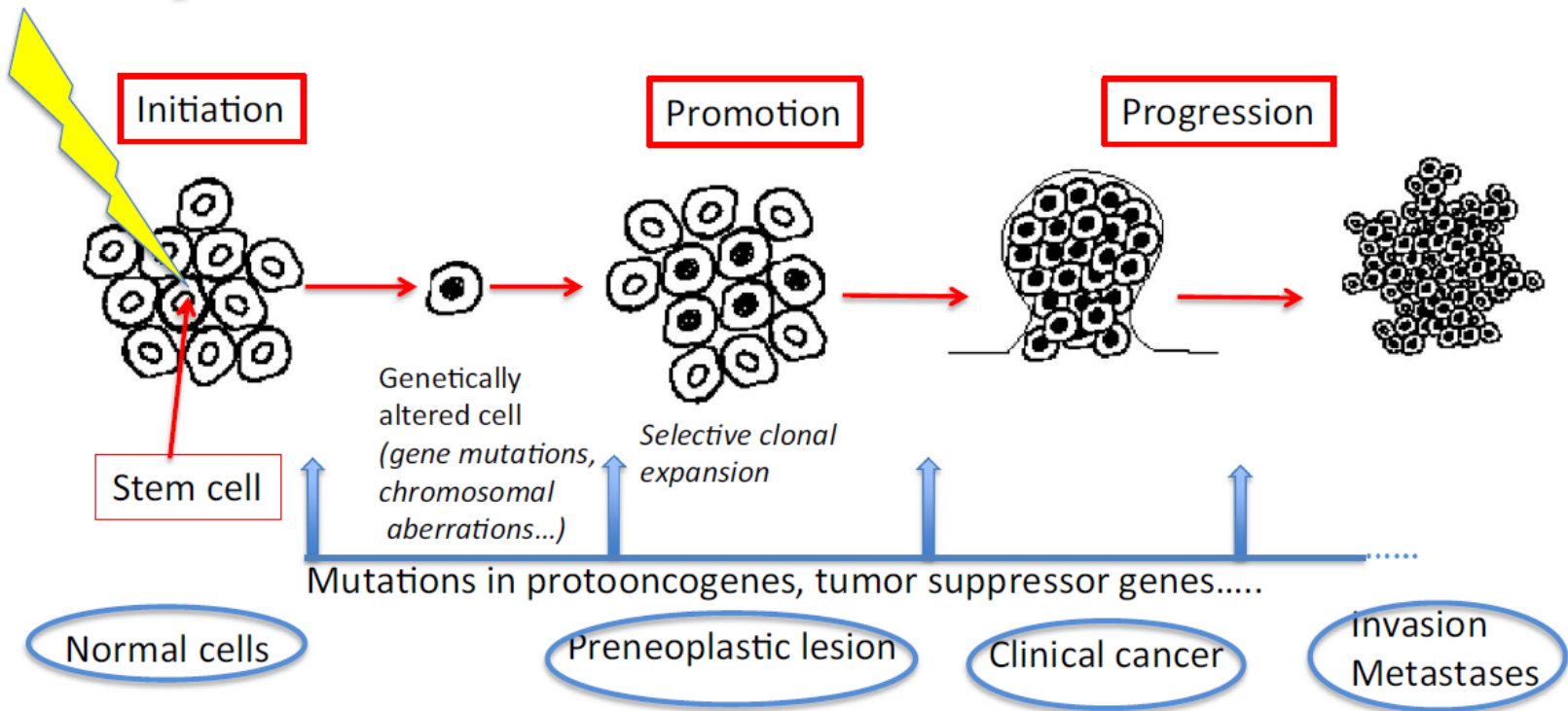


UMEA UNIVERSITY

ÖVERSIKT ÖVER PRESENTATIONEN

- Några ord om tumörutveckling
- Vad är lymfom/myelom?
- Varför spåra (blod)cancer?
- Hur ska man spåra (blod)cancer?
- Vad är biomarkörer?
- Redovisning av aktuella studie resultat
- Hur kan dessa resultat användas i kliniken?
- Sammanfattning

TUMÖRUTVECKLING



Burgio & Migliore, Mol Biol Rep. 2015 Apr;42(4):777-90.



B CELLS MALIGNITETER

Table 1. WHO 2008: the mature B-cell neoplasms.

Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma
B-cell prolymphocytic leukemia
Splenic marginal zone lymphoma
Hairy cell leukemia
Splenic lymphoma/leukemia, unclassifiable
*Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma**
*Hairy cell leukemia-variant**
Lymphoplasmacytic lymphoma
Waldenström macroglobulinemia
Heavy chain diseases
Alpha heavy chain disease
Gamma heavy chain disease
Mu heavy chain disease
Plasma cell myeloma
Solitary plasmacytoma of bone
Extrasosseous plasmacytoma
Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)
Nodal marginal zone B-cell lymphoma (MZL)
Pediatric type nodal MZL
Follicular lymphoma
Pediatric type follicular lymphoma
Primary cutaneous follicle center lymphoma
Mantle cell lymphoma
Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), not otherwise specified
T cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma
DLBCL associated with chronic inflammation
Epstein-Barr virus (EBV)⁺ DLBCL of the elderly
Lymphomatoid granulomatosis
Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma
Intravascular large B-cell lymphoma
Primary cutaneous DLBCL, leg type
ALK⁺ large B-cell lymphoma
Plasmablastic lymphoma
Primary effusion lymphoma
Large B-cell lymphoma arising in HHV8-associated multicentric Castleman disease
Burkitt lymphoma
B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma
B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma



B CELLS MALIGNITETER

Table 1. WHO 2008: the mature B-cell neoplasms.

Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma
 B-cell prolymphocytic leukemia
 Splenic marginal zone lymphoma
 Hairy cell leukemia
Splenic lymphoma/leukemia, unclassifiable
 *Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma**
 *Hairy cell leukemia-variant**
 Lymphoplasmacytic lymphoma
 Waldenström macroglobulinemia
 Heavy chain diseases
 Alpha heavy chain disease
 Gamma heavy chain disease
 Mu heavy chain disease
 Plasma cell myeloma
 Solitary plasmacytoma of bone
 Extraosseous plasmacytoma
 Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)
 Nodal marginal zone B-cell lymphoma (MZL)
 Pediatric type nodal MZL
 Follicular lymphoma
 Pediatric type follicular lymphoma
 Primary cutaneous follicle center lymphoma
 Mantle cell lymphoma
 Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), not otherwise specified
 T cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma
 DLBCL associated with chronic inflammation
 Epstein-Barr virus (EBV) DLBCL of the elderly*
 Lymphomatoid granulomatosis
 Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma
 Intravascular large B-cell lymphoma
Primary cutaneous DLBCL, leg type
 ALK⁺ large B-cell lymphoma
 Plasmablastic lymphoma
 Primary effusion lymphoma
Large B-cell lymphoma arising in HHV8-associated multicentric Castleman disease
 Burkitt lymphoma
B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma
 B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma

• Är många olika cancersjukdomar...

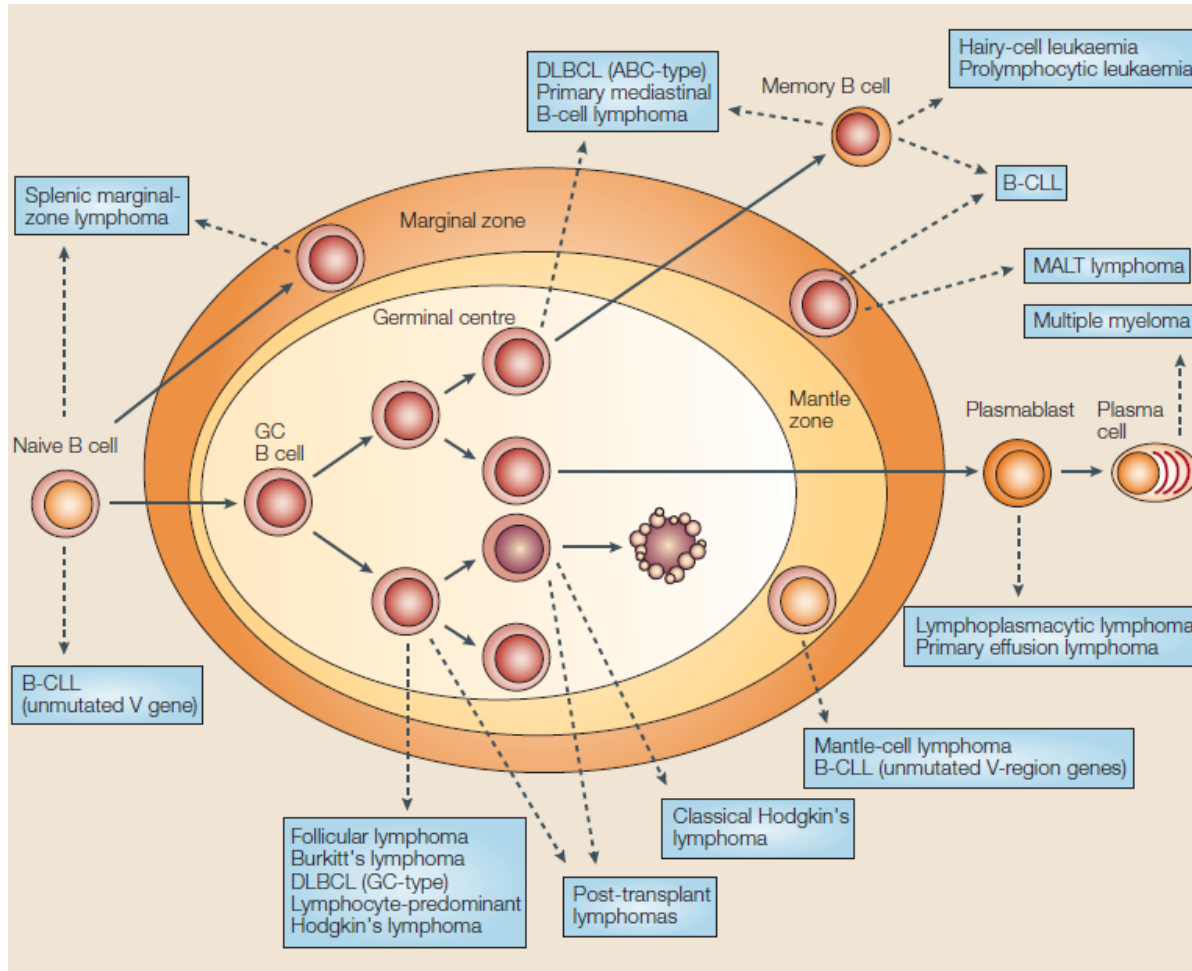
...som är olika lymfom-subtyper och myelom

Jaffe ES. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009:523-31

B CELL ELLER B LYMFOCYT

- ”vita blodkroppar”
- B celler är en av de viktigaste delarna av immunförsvaret (adaptiva eller specifika immunförsvaret)
- B celler producerar antikroppar som i sin tur bekämpar bakterier och virus

B CELL - URSPRUNG TILL LYMFOM/MYELOM



Ralf Küppers, Nat Rev Cancer, 2005 Apr;5:251-62.

LYMFOM

- ”Blandad grupp av blodcancer”
- Vissa är aggressiva och vissa är ”indolenta”
- Lymfom är den vanligaste formen av blodcancer
- Ca 2000 personer insjuknar varje år i Sverige
- Genomsnittsåldern vid insjuknandet är ca 70 år
- Lymfkörtelförstoring, feber, svettningar och viktförlust
- De flesta lymfom har sitt ursprung i B cellen (ca 90%)
- Prognosen är oftast god, många behandlingsmöjligheter

MYELOM

- Har sitt ursprung i plasmacellen – den mest ”mogna B cellen”
- Myelom är den andra vanligaste formen av ”blodcancer”
- Ca 600 personer insjuknar varje år i Sverige
- Genomsnittsåldern vid insjuknandet är ca 72 år
- Skelettmärta, trötthet, infektioner
- Myelom föregås alltid av MGUS - som är ett godartat tillstånd
- De flesta MGUS patienter kommer aldrig att utveckla myelom
- Kronisk cancersjukdom, många behandlingsmöjligheter



SPÅRNING/SCREENING – VAD ÄR DET?

Screening är en systematisk undersökning av en population för att identifiera personer som har en viss sjukdom, eller som löper en ökad risk att få en viss sjukdom.

Syftet är att upptäcka sjukdomen tidig för tidig åtgärd och på så sätt minska konsekvenserna för befolkningen.

<https://www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-screeningprogram/>

SPÅRA CANCER?

- Att spåra cancer är i många fall viktig men oftast ej lätt
- Sjukdomen ska vara ett viktigt hälsoproblem (och därmed också relativ vanlig förekommande) och möjlighet till åtgärd ska finnas
- Etablerade metoder för tidigt upptäckt finns för bl.a. bröst-, tarm-, livmoderhals-, och prostatacancer
- Risk för ”överdiagnos” och feldiagnos, avsaknad av konsekvens bland tidig diagnostiserade fall och ökad oro/rädsla bland drabbade



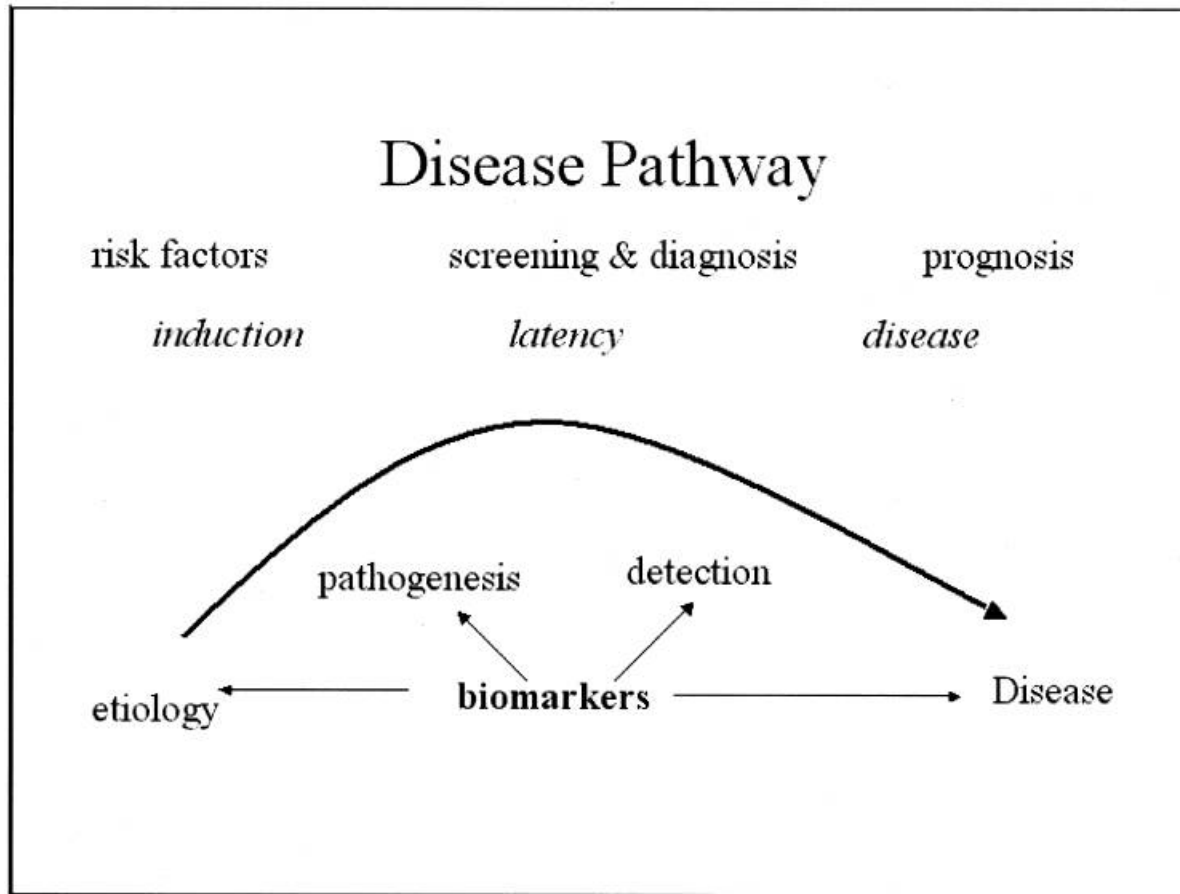
SPÅRA BLODCANCER?

- Relativt ovanliga cancersjukdomar
- Nyttan av tidigt upptäckt ej dokumenterad
- **Generell är screening för blodcancer ej etablerad idag!**

SPÅRA BLODCANCER?

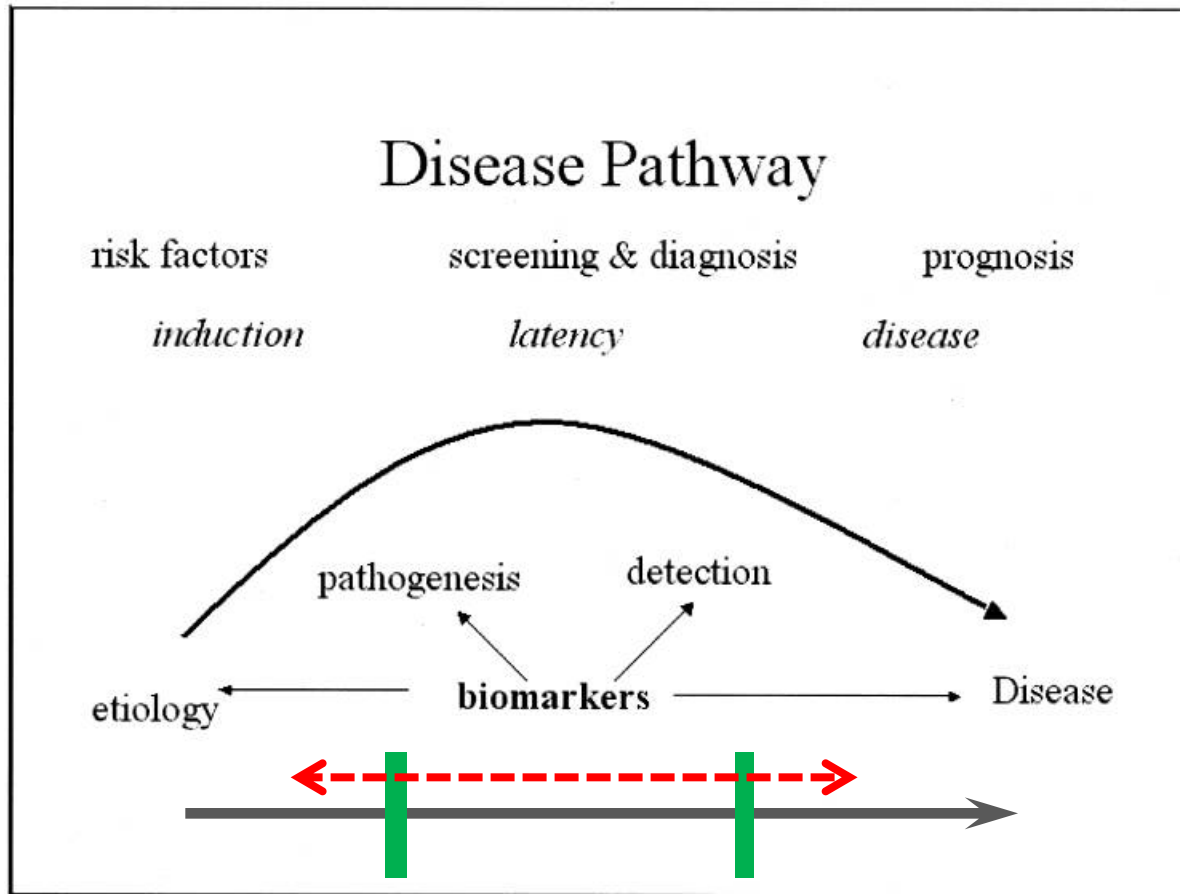
- Relativ ovanliga cancersjukdomar
- Nyttan av tidigt upptäckt ej dokumenterad
- **Generell är screening för blodcancer ej etablerad idag!**
- **Tidigt upptäckt – förbättrad prognos?**
- **Möjlighet till prevention?**
- **Ökad kunskap?**

HUR SKA MAN SPÅRA BLODCANCER?



Adapted from Richard Mayeux, *NeuroRx*, 2004 Apr; 182–188.

BIOMARKÖRER



Adapted from Richard Mayeux, *NeuroRx*, 2004 Apr; 182–188.

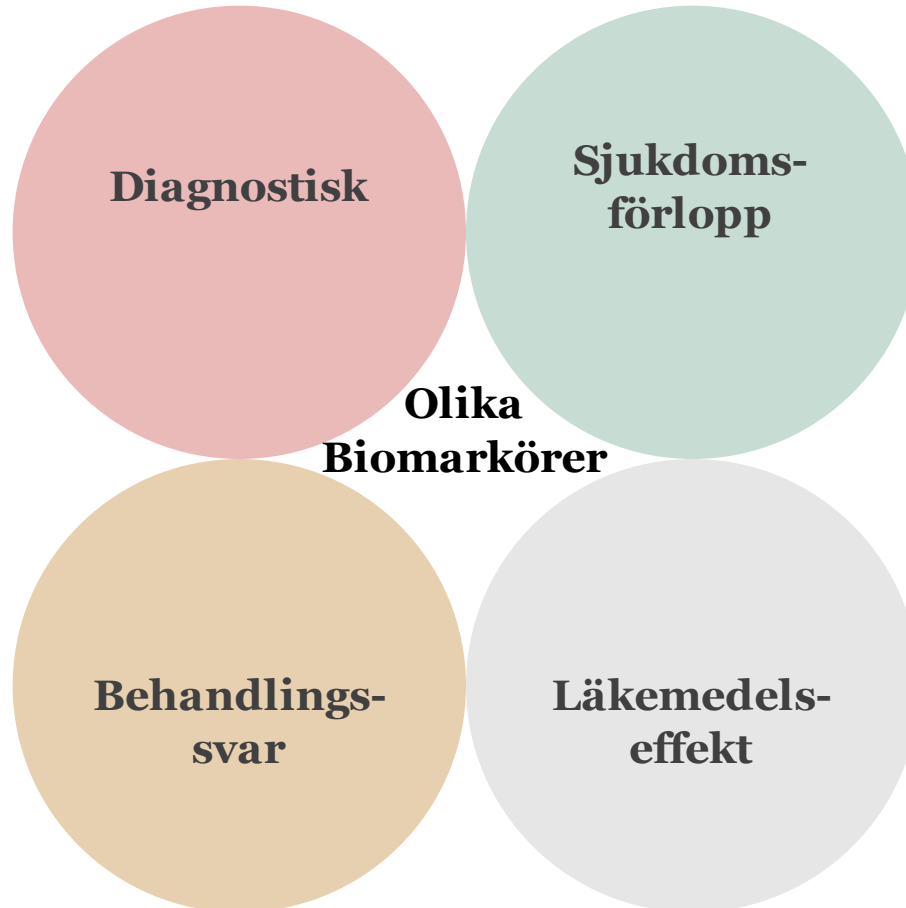


VAD ÄR BIOMARKÖRER?

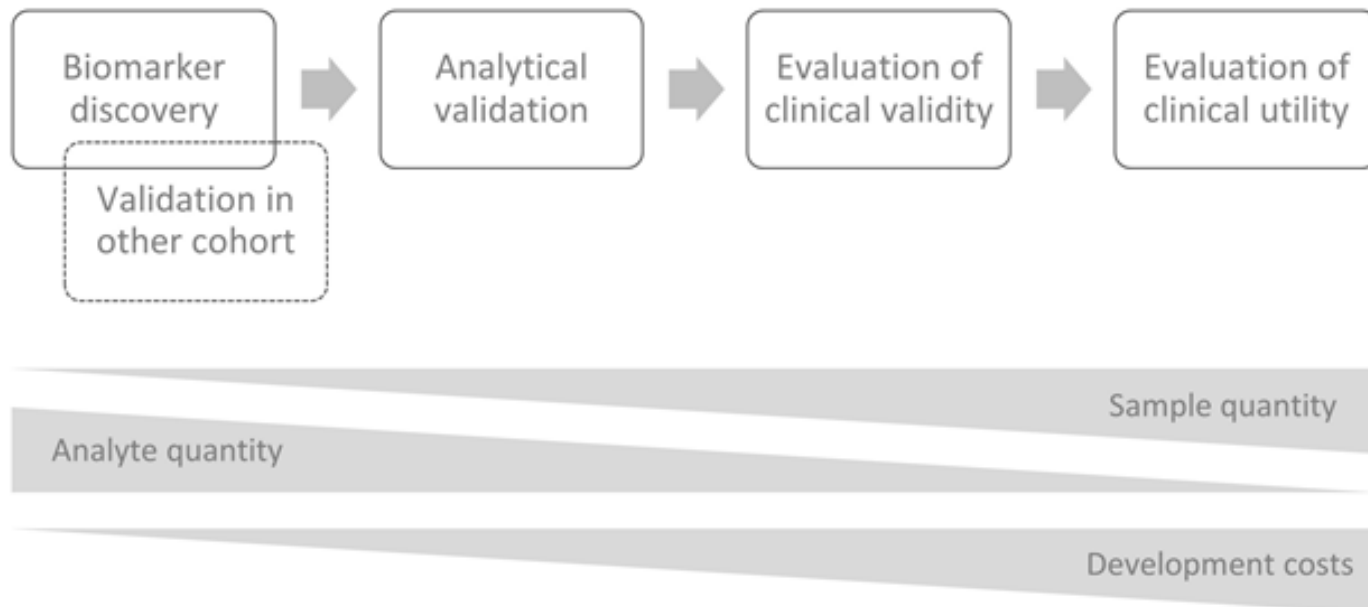
- Biomarkör eller en biologisk markör är en objektiv mätbar indikator av ett biologiskt tillstånd
- Mäta oftast sjukdomsprocesser



DET FINNS OLIKA TYPER AV BIOMARKÖRER



UTVECKLING AV BIOMARKÖRER

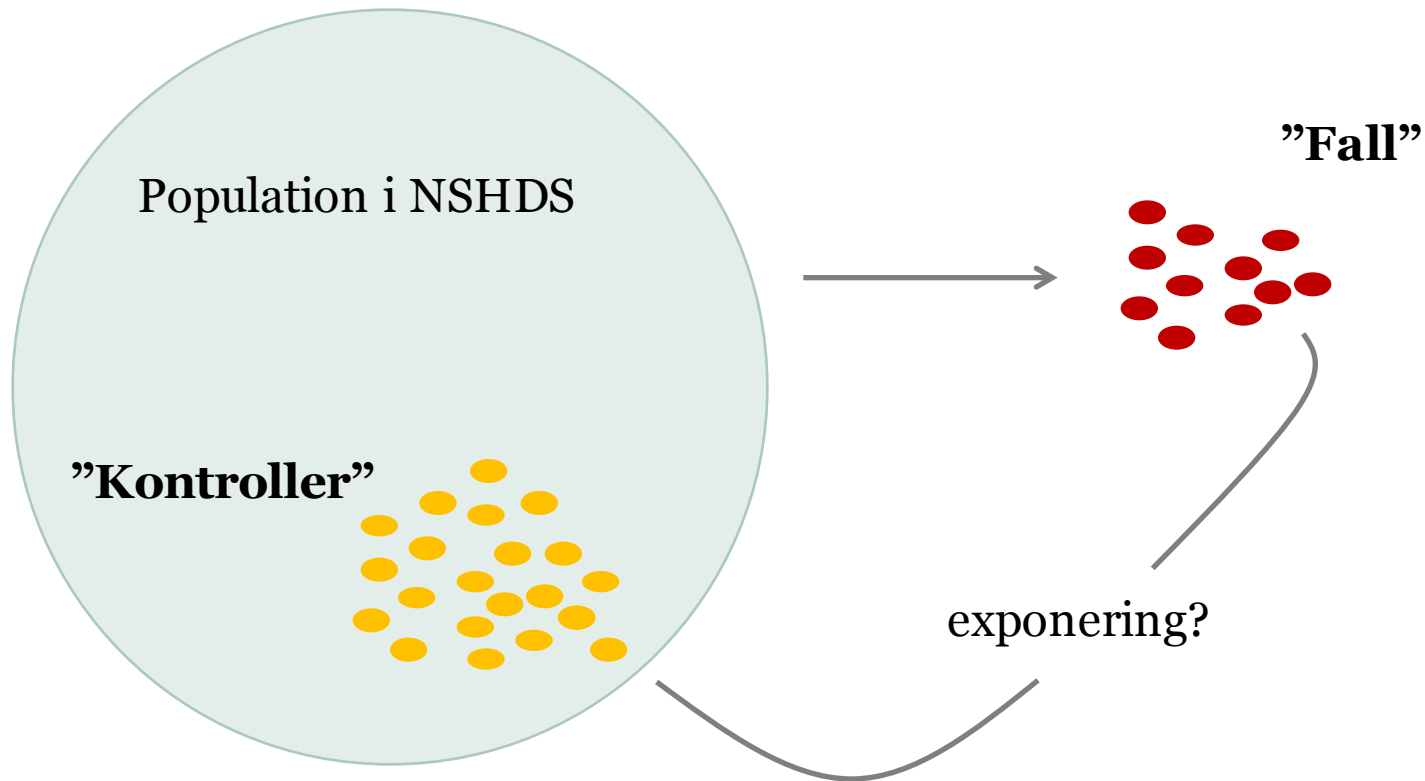


Adapted från Goossens et al, Translational cancer research 2015



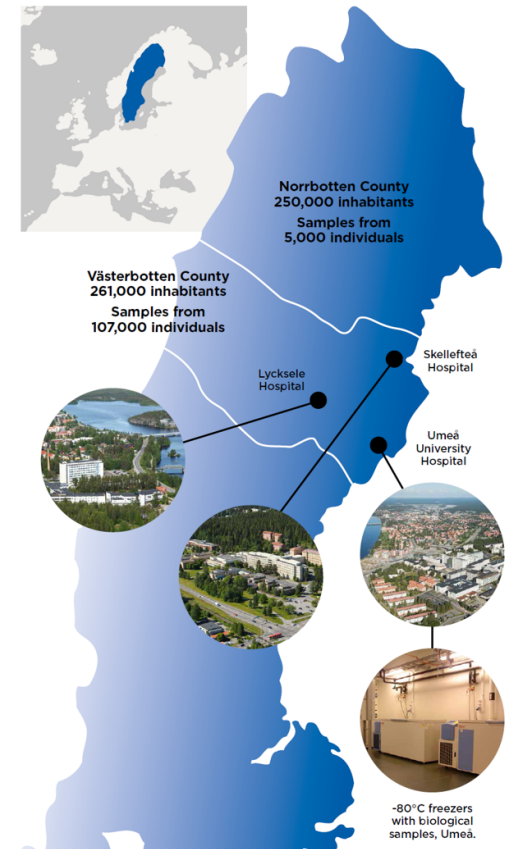
HUR SKA MAN HITTA MARKÖRER FÖR ATT KUNNA SPÅRA BLODCANCER?

HUR SKA MAN HITTA MARKÖRER FÖR ATT KUNNA SPÅRA BLODCANCER?

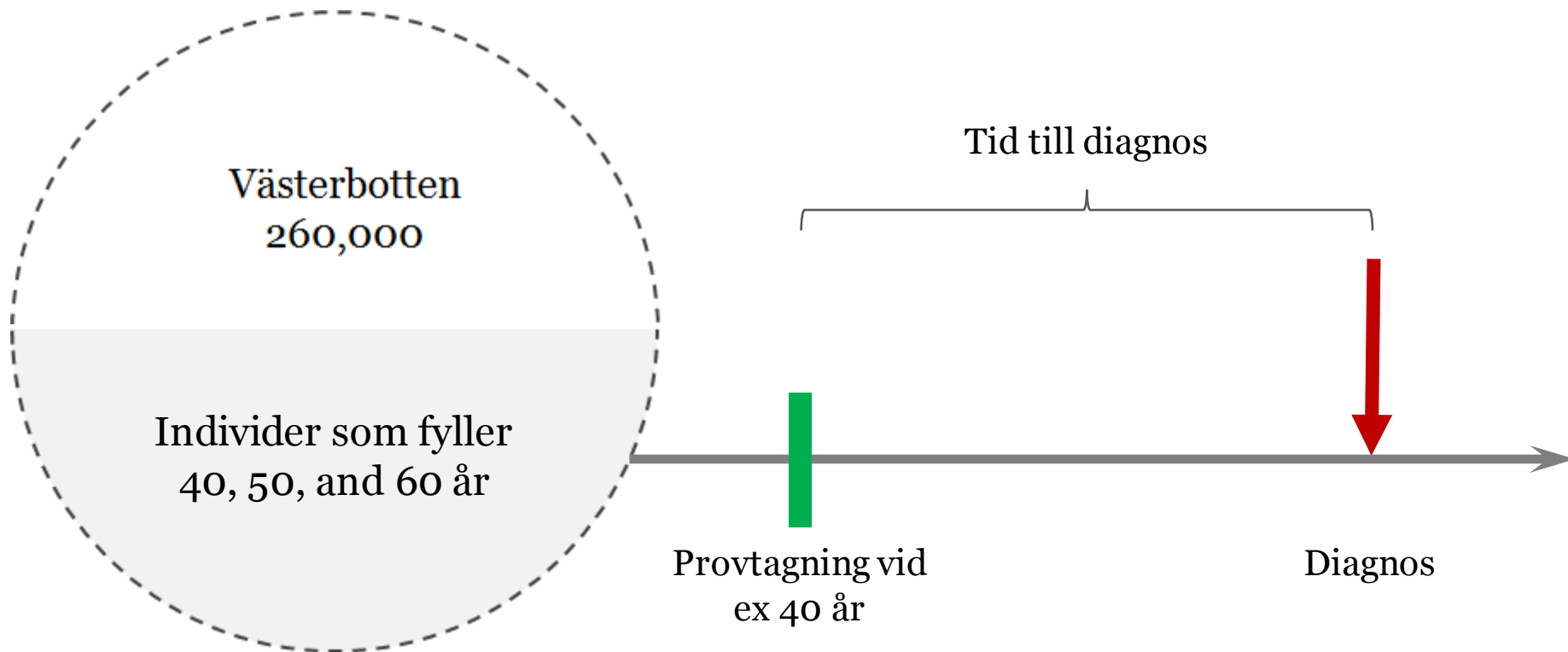


NORTHERN SWEDEN HEALTH AND DISEASE STUDY (NSHDS)

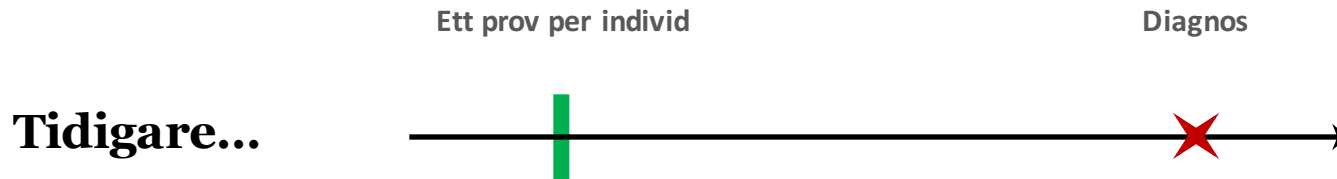
- ”Prospektiv” biobank i Västerbotten
- Startade 1985 – pågår
- I samband med allmänna hälsoundersökningar vid 40, 50 och 60 år tas också blodprover
- Över 135 000 deltagare som donerade mer än 230 000 blodprover



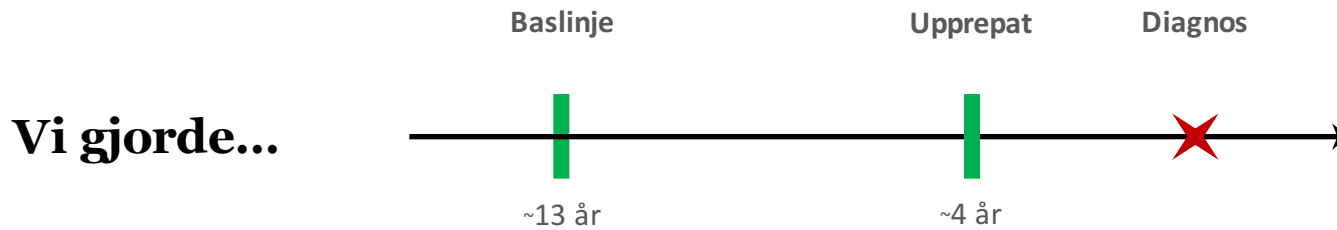
IDENTIFIKATION AV FALL INOM NSHDS



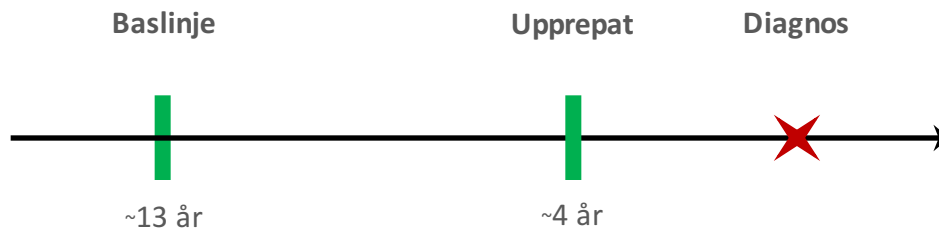
FALL-KONTROLL STUDIER



FALL-KONTROLL STUDIER



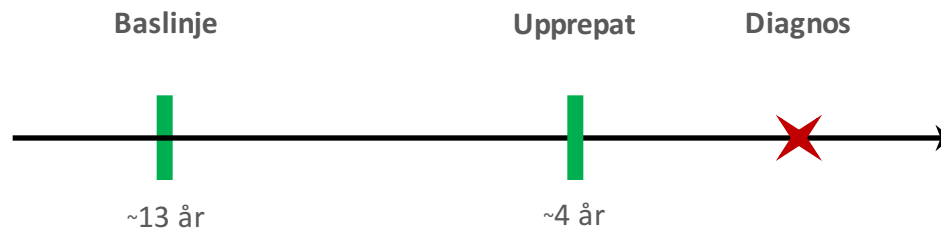
FALL-KONTROLL STUDIER



I: Lymfom
(170 fall + 170 cancerfria kontroller)

CXCL13, sTNF-R1, sCD23, sCD27 och sCD30

FALL-KONTROLL STUDIER



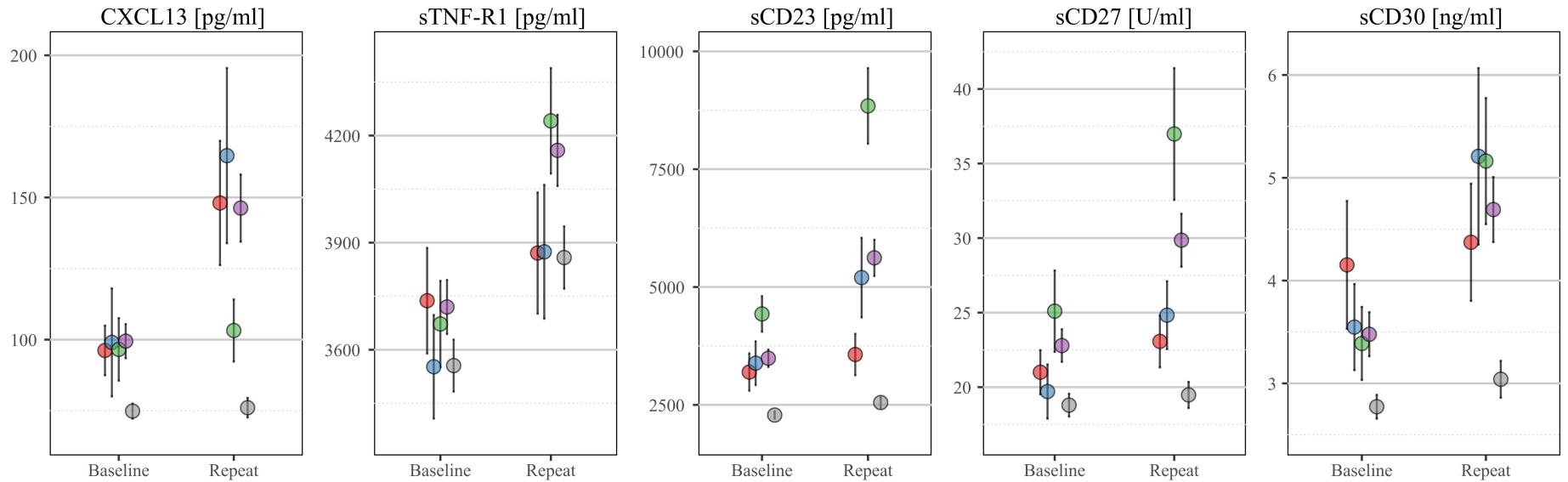
I: Lymfom
(170 fall + 170 cancerfria kontroller)

CXCL13, sTNF-R1, sCD23, sCD27 och sCD30

II: Myelom
(65 fall + 65 cancerfria kontroller)

MCP3, MIP1 α , VEGF, FGF2, fractalkine,
TGF α , MIP1 β , IL10, IL13 och TNF α

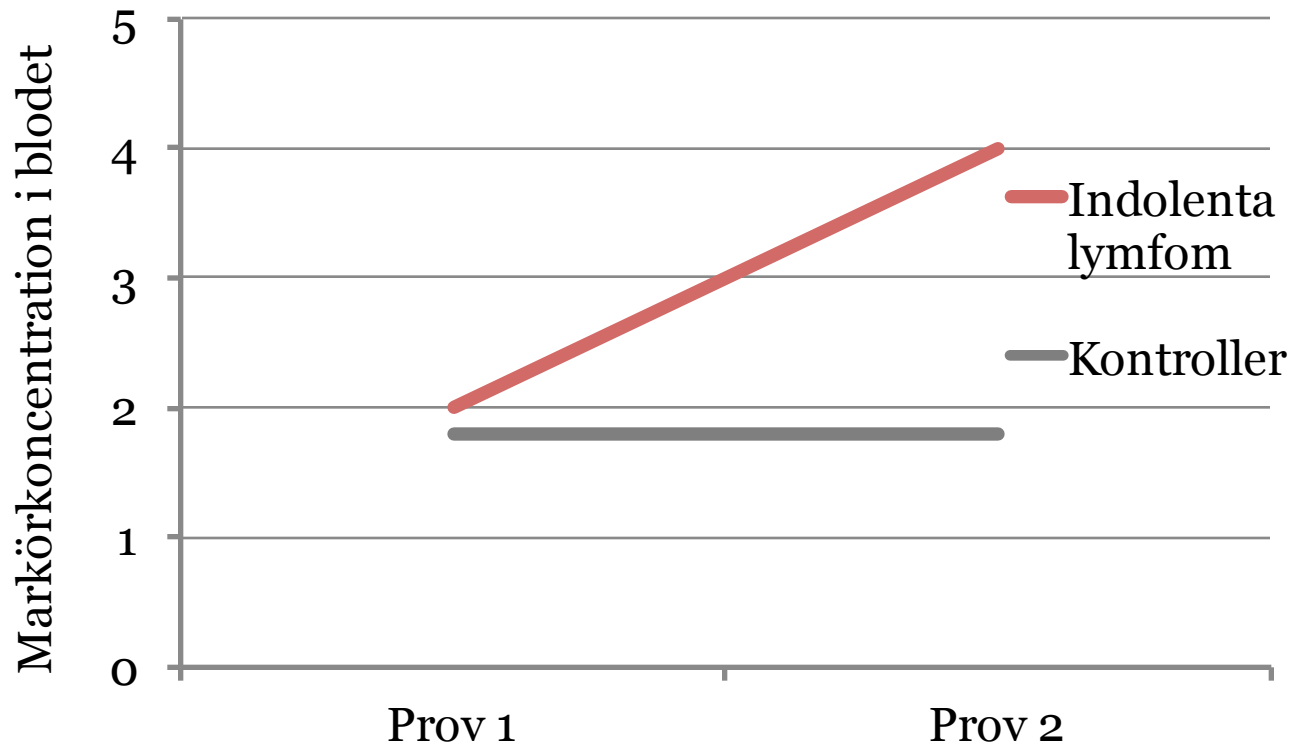
RESULTAT - LYMFOM



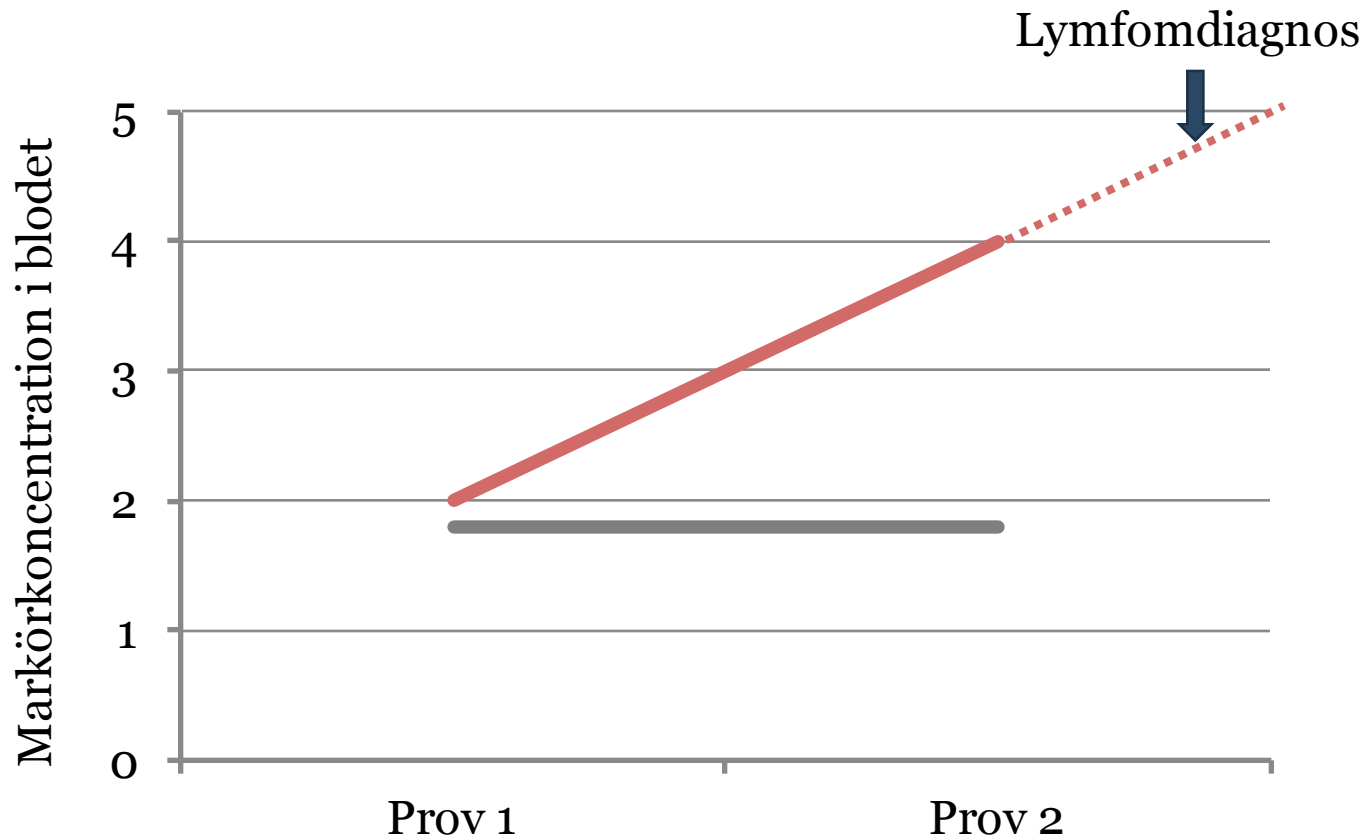
- Kontroller
- Kronisk lymfatisk leukemi
- Aggressiva lymfom
- Alla lymfom
- Follikulära lymfom

Späth et al, Cancer Research 2017

MARKÖRNIVÅ STIGER BLAND FRAMTIDA LYMFOM PATIENTER

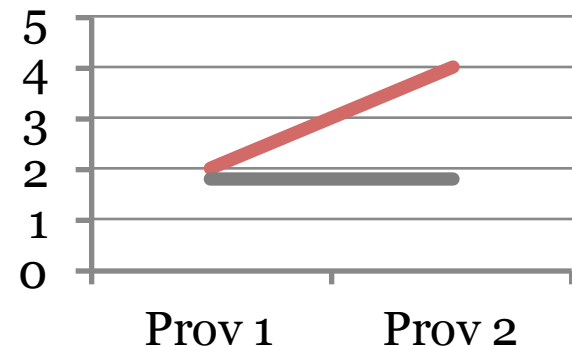


VAD STÅR LUTNINGEN FÖR?

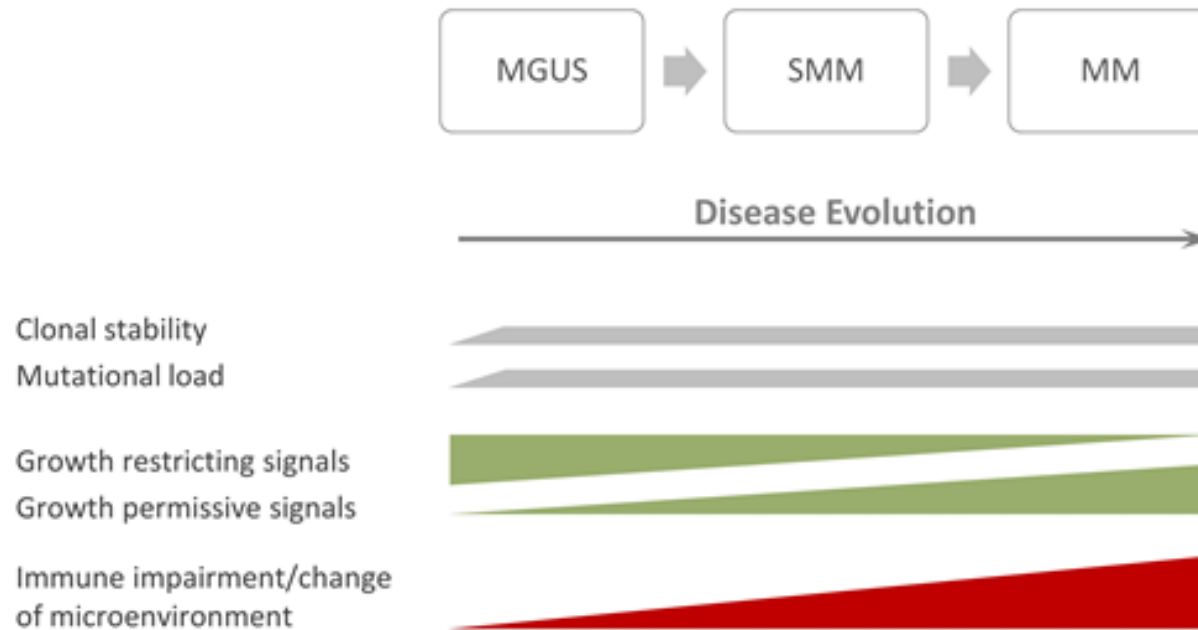


LUTNINGEN BLAND INDOLENTA LYMFOM TROLIGEN ÄR EN...

- Avspegling av sjukdomsaktivitet
- Dvs en mätning av ”hur mycket sjukdom” det finns
- Skulle kunna användas för tidig diagnos
- Eller som en förbättring av diagnostiska verktygen?
- Prognostisk markör?



MYELOMUTVECKLING

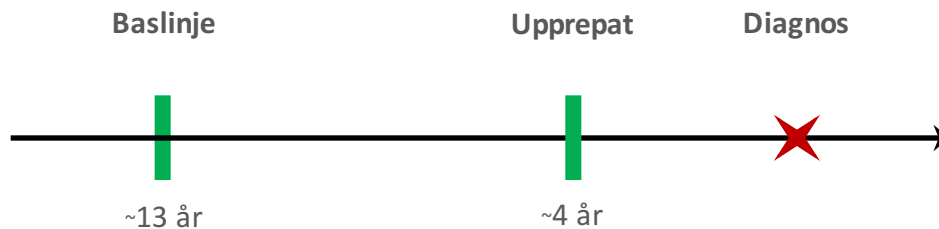


Adapterad från Dutta et al, Leukemia 2018 och
Dhodapkar MV, Blood 2016



MAJORITET AV MGUS PATIENTERNA FÅR ALDRIG MYELOM!

MYELOM FALL-KONTROLL STUDIE



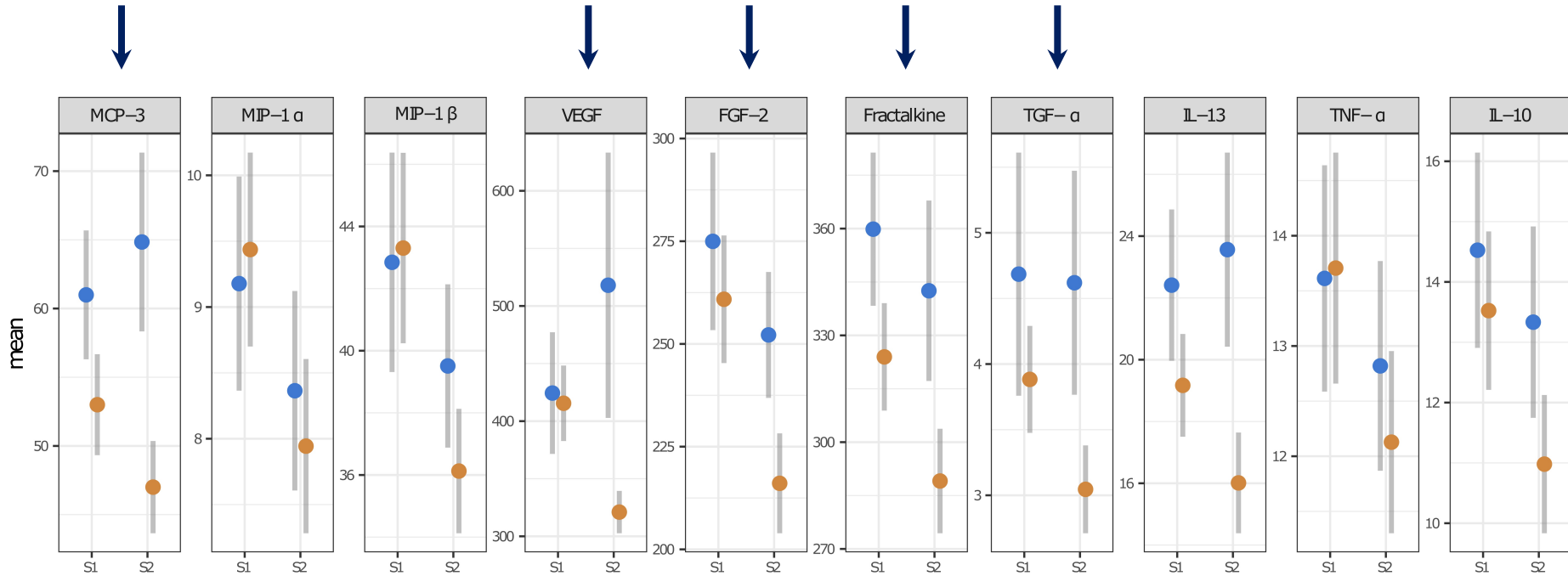
I: Lymfom
(170 fall + 170 cancerfria kontroller)

CXCL13, sTNF-R1, sCD23, sCD27 och sCD30

II: Myelom
(65 fall + 65 cancerfria kontroller)

MCP3, MIP1 α , VEGF, FGF2, fractalkine,
TGF α , MIP1 β , IL10, IL13 och TNF α

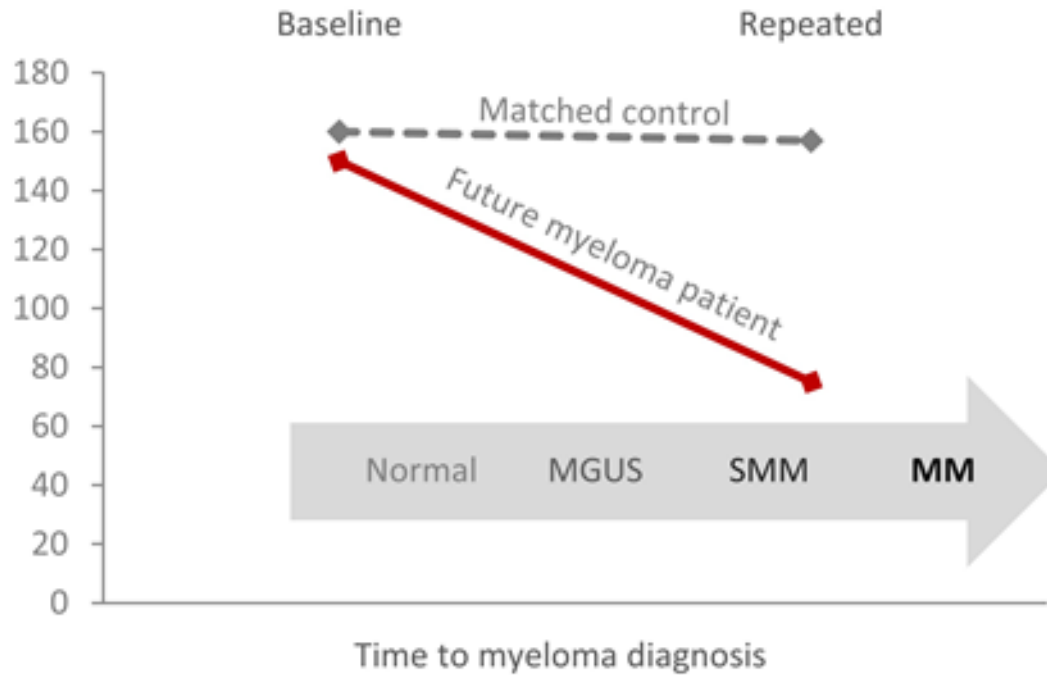
RESULTAT - MYELOM



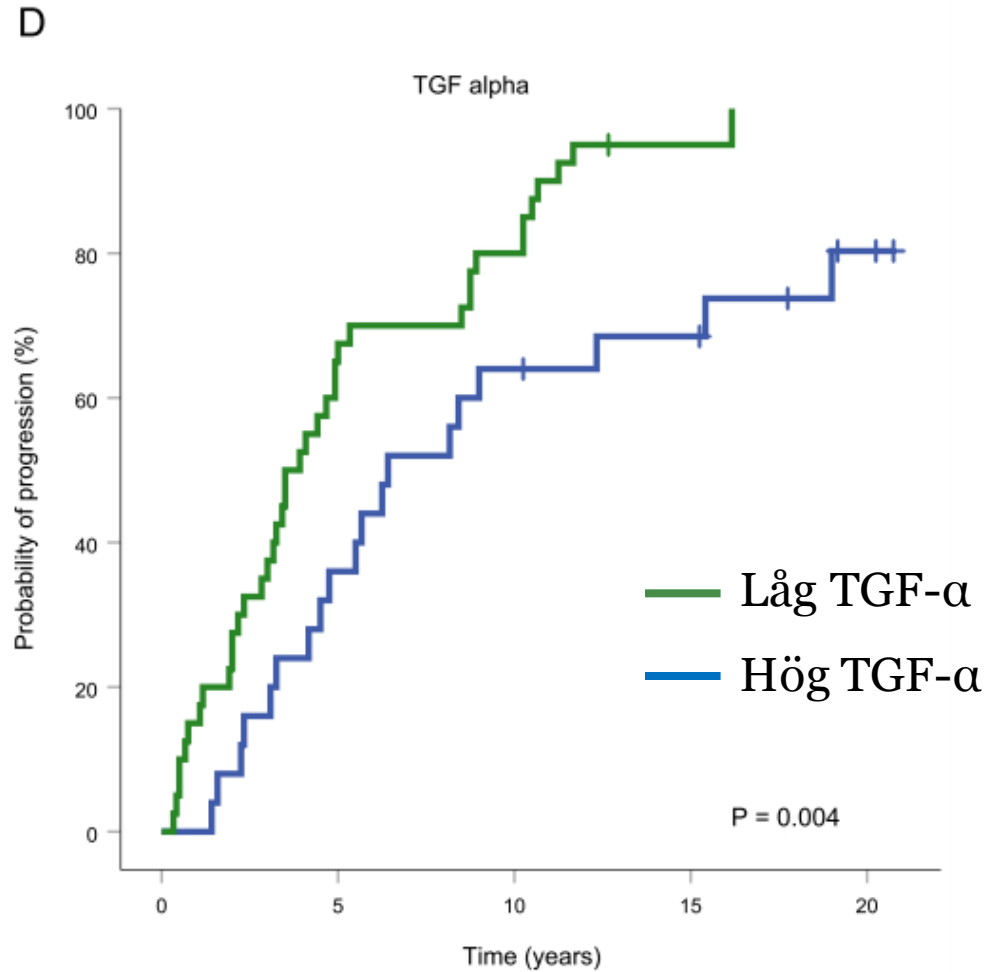
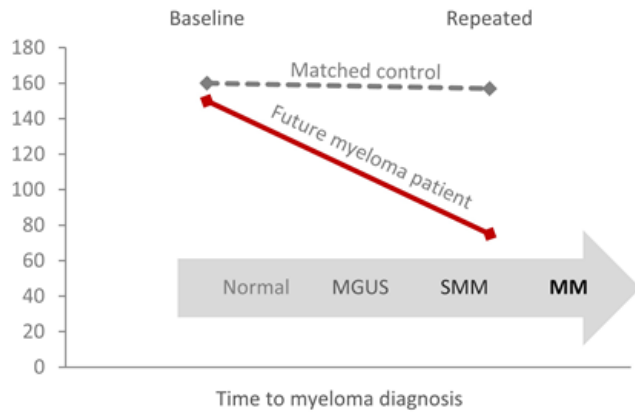
● Kontroller ● Framtida myelom patienter

Späth et al, Haematologica 2019

RESULTAT - MYELOM

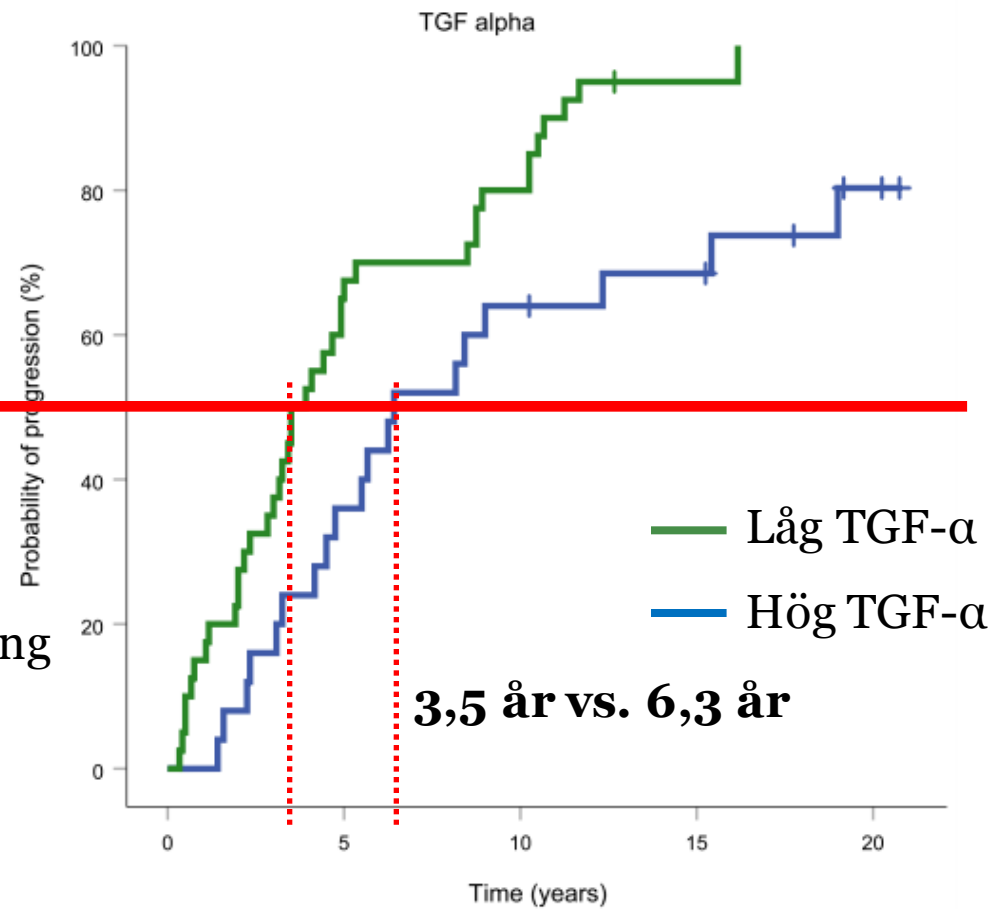
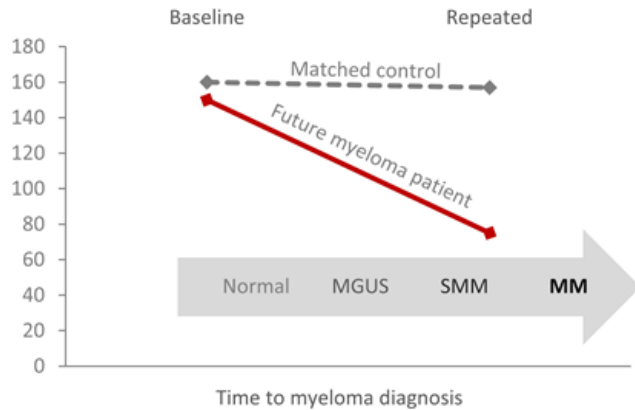


RESULTAT - MYELOM



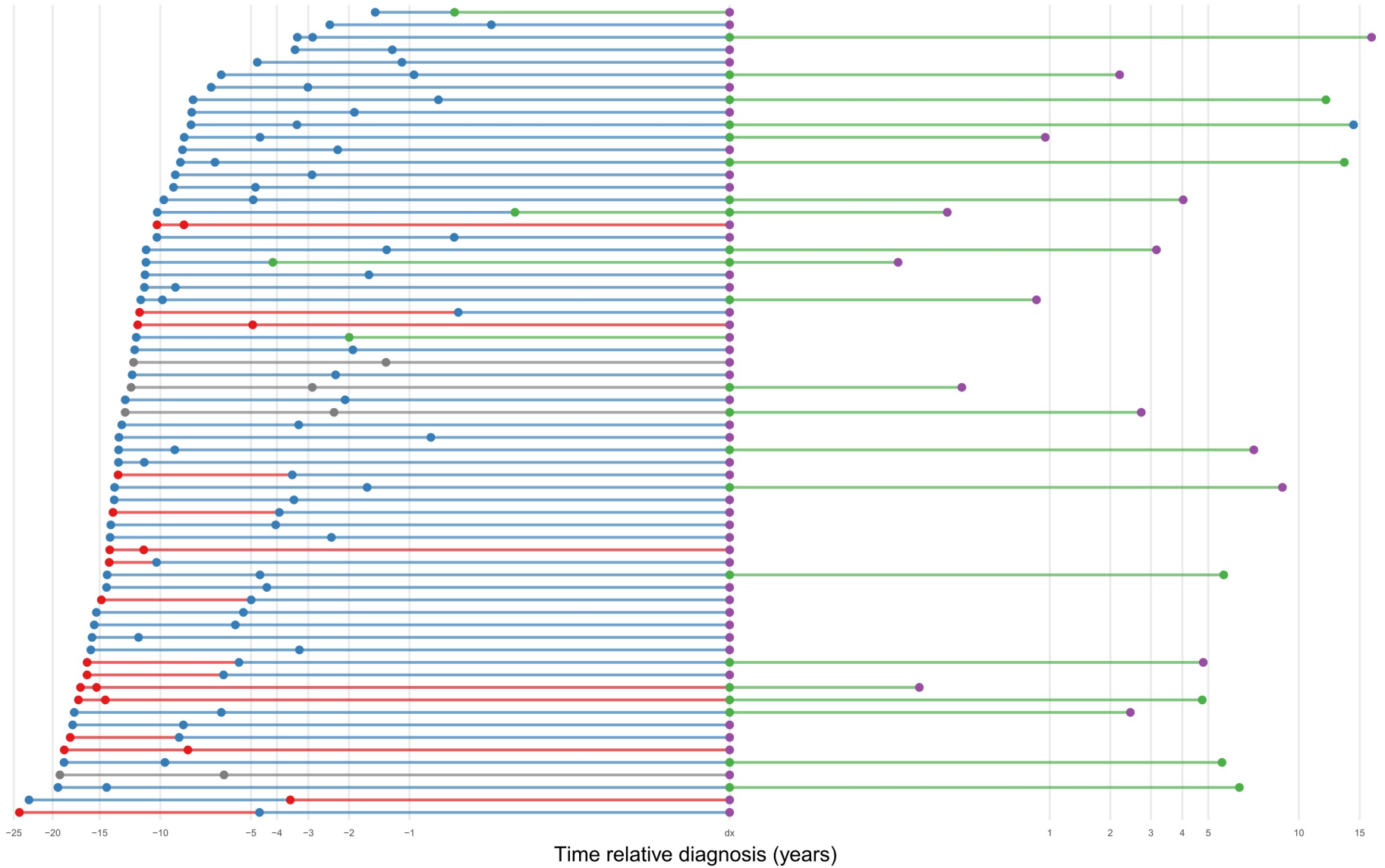
RESULTAT - MYELOM

D



50% av patienterna fått behandling

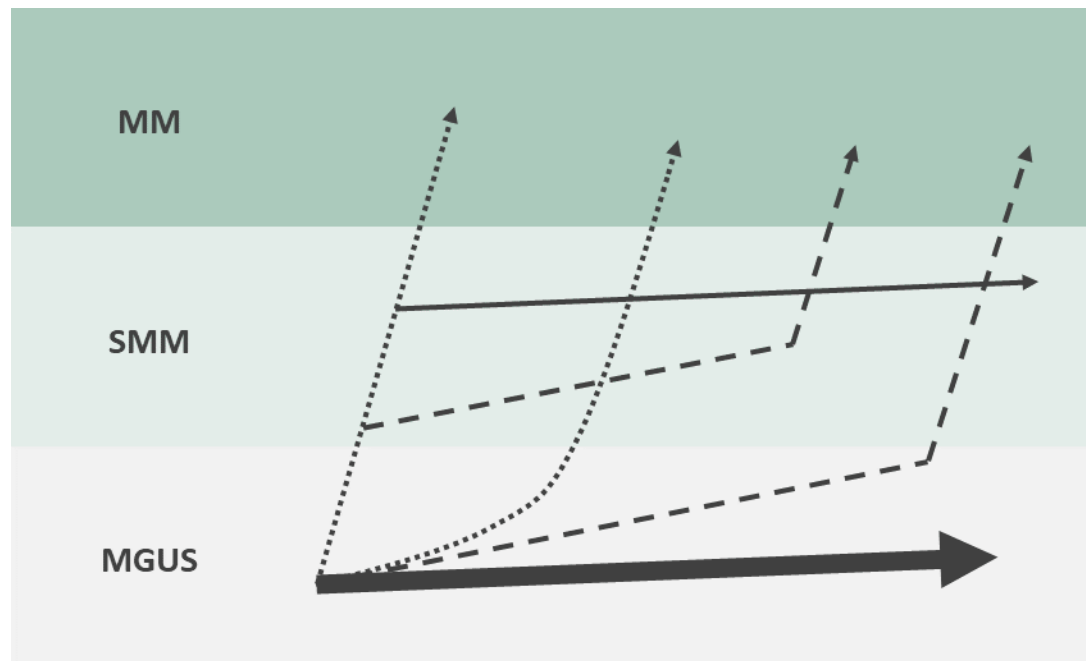
3,5 år vs. 6,3 år



SAMMANFATTNING

- Spårning av cancer ej meningsfull om det saknar konsekvens
- Spårning av lymfom för tidig diagnos är därför inte aktuell
- Nya biomarkörer som skulle underlätta MGUS uppföljningen vore dock värdefulla både för patienter och sjukvården
- NSHDS med upprepade prover före diagnos är en oerhört värdefull och unik resurs

MAJORITET AV MGUS PATIENTER UTVECKLAR ALDRIG MYELOM



Heterogeneous trajectories of progression and non-progression in MGUS & SMM.
Adapted from Weiss and Kuehl *Expert Rev Hematol.* 2010 & Blade´ et al, *Leukemia* 2008



TACK ATT NI LYSSNADE!

STORT TACK TILL

FORSKNINGSGRUPP MELIN

Beatrice Melin

Carl Wibom

NSHDS

Ingvar Bergdahl

Åsa Ågren

Robert Johansson

KLINISK KEMI

Johan Hultdin

UTRECHT UNIVERSITET, IRAS

Roel Vermeulen

Esmeralda Krop

FINANSIERING

Cancerforskningsfonden Norrland

Blodcancerförbundet

Blodforskningsfonden

Cancerforskningsfonden (Melin)

Vetenskapsrådet (Melin)



UMEÅ UNIVERSITY