

Referat fra Globale NF konferansen i Bryssel 20-25 juni 2024

Arvid Heiberg- tidligere overlege og professor

Avdeling for medisinsk genetikk, Oslo Universitetssykehus

Jeg deltok via nettet, ikke fysisk, så jeg vet ikke hvordan møtet fungerte for de som var til stede, men denne gangen virket ikke den appen de hadde valgt særlig bra, men jeg fikk med meg det viktigste. Det var noen ekstrasymposier med klinisk viktig stoff som ikke ble overført, men det viktigste står under.

Den forrige «Globale» kongressen i Europa var i Paris i 2018, og det er den amerikanske Children's Tumor Foundation (CTF) som arrangerer sin årlige kongress, som i praksis flytter den til Europa en gang imellom. Det var åpenbart mange amerikanske deltagere, og en rekke kjente størrelser fra forskningen var til stede, både fra Europa og USA. Mye var basalvitenskap med celleforsøk og museforsøk, noe som er nødvendig for å komme videre. Det er åpenbart stor forskningsaktivitet i feltet, men også en del utprøving av medikamenter i forskjellige tidlige faser.

De er viktig med utdanning av leger som steller med pasienter med forskjellige varianter av NF1, og NF2 samt Schwannomatose, og det gis såkalte Masterklasser der supereksperter forteller på video om feltet og standard behandling f.eks av Pleksiforme nevrofibromer (PN), hudnevrofibromer (cnf), Vestibulære Schwannomer på likevektsnerven ved NF2, ortopediske komplikasjoner som scoliose, bøyd leggben/med og uten falske ledd osv.

Disse seminarene holdes med noen måneders mellomrom og er tilgjengelig på nettet, både fra USA og Europa. Den europeiske avleggeren av CTF arbeider også bra, og først og fremst mot fagpersoner. CTF i USA er en vesentlig større organisasjon er mye rettet mot å skaffe penger til forskning, men produserer opplysningsmateriale rettet mot pasienter og er den ledende på feltet.

Kliniske resultatet av interesse:

Hudnevrofibromer: Jeg har tidligere referert forsøkene med pensling av stoffet TFX-179 på fibromene. Foreløpige forsøk taler for at dette er effektivt- de fleste svarer på behandlingen, den egner seg best for mindre cnf, mindre enn 2 cm, av forskjellig dybde og noen svinner, andre slutter og vokse, men det tar tid, og det

blir ikke særlig skjemmende arr. Svulstene blir mindre, men oftest ikke helt borte.

Ytterligere langtidsforsøk er startet, vil bli avsluttet og rapportert i 2026. Deretter vil det sikkert ta et par år før stoffet er registrert i Norge, og prisen godkjent i bestefall. Men pasienter som har prøvd dette og som kan sammenlikne med laser, kirurgisk eller elektrisk behandling foretrakk slik pensling. Stoffet er en lokal cellegift som ikke har kjente bivirkninger av betydning, og som nedbrytes raskt.

Ingen annen systemisk (tabletter eller cellegift) behandling virker. Finske Sirku Peltonen fremla imidlertid resultater med en ny type Høyintensitets ultralyd (HIFU) som også var lovende- det var å sette proben(hodet på ultralydapparatet) over svulsten og fyre løs. Litt vondt et øyeblikk, men svulsten ble langsomt borte uten arr og lokalbedøvelse var ikke nødvendig. Apparatet er ennå ikke tilgjengelig i salg, men kan bli en god hjelp.

Pleksiforme neurofibromer og Maligne nerveskjedesvulster (PN og MPNST)

Mange foredrag handlet om dette, siden opptil 40% av NF1- pasientene har slike PN er det viktig å vite når de vokser, hvor de vokser og hvilke funksjonelle følger de gir. Men det er vanskelig å vite, annet enn at veksten er størst i barnealder og at det ofte går i rykk og napp. Noen svinner av seg selv, mens alle er vanskelige å fjerne helt.

Indikasjonen for kirurgisk behandling er vel først og fremst smerter og nedsatt funksjon, mange sitter vanskelig til og i/nær indre organer. Mange forsøk pågår og ble nevnt med såkalte MEK-hemmere. Preparatet Kosulugo=Selumetinib er det første av disse, er ennå ikke godkjent til bruk hos barn i Norge for det offentliges regning på grunn av prisen. Mange registrert andre stoffer i samme gruppe i er imidlertid i bruk hos kreftpasienter, og hos pasienter med rask voksende svulster som ikke lar seg kirurgisk behandle, kan disse være verdt å prøve. Men store sammenliknende studier mellom forskjellige preparater i gruppen er vanskelig å utføre pga svulstenes sjeldenhet,

Ved MPNST-svulster som kommer gradvis er det mange som jobber med å kunne finne såkalte biomarkører, stoffer i blodet som kan peke på at dette er en ondartet svulst som bør behandles i tidlig stadium. Forsøk med MEK-hemmere pågår også for denne gruppen, men med noe usikre resultater på hva som er best. Hvilken måte PN skal følges på for å sikre tidlig diagnose av hvilke som

holder på å bli ordartete er vanskelig, men forandringen i smerteplagene, økende hardhet eller nedsatt funksjon bør føre til nærmere undersøkelse.

Brystkreftrisikoen hos kvinner med NF1 er tidligere omtalt, men finske Juha Peltonen hadde ytterligere samlet materiale fra Finland, med data fra det finske kreftregisteret og nf-registeret. Brystkreftrisikoen er økt, særlig hos kvinner mellom 30-50 år og årlig brystkreftscreening helst med MRI- undersøkelse, eventuelt mammogram og ultralyd iverksettes ved brystkirurgisk senter fra 30 år.

Kommer det svulster bør disse behandles etter vanlige retningslinjer, men overlevelsen i yngre år er dårligere enn gjennomsnittet, og andre risikofaktorer enn NF1 forklarer ikke den nedsatte dette. Risikoen for en kreftsvulst er omtrent 3-doblet totalt, mens relativt størst hos kvinner under 40 år, og avtar så mot det dobbelte av jevnaldrenes finske kvinner risiko. Overdødligheten er høyest under 40 år, og synker så til det dobbelte her også.

Moralen er at kvinner med NF1 må selv også passe på at de screenes fra 30 år! Som i Norge starter normal brystkreftscreening ved 50 år og slutter ved 69 år, til tross for brystkrefthyppigheten øker etter 70 år hos normale.

Effekten av behandling er ikke annerledes, men flere av svulstene har en mindre gunstig profil for behandling.

Gen- og Immunterapi

Mye tid var satt av til forskjellige foredrag om genterapi, altså korrigere svulstveksten, enten det dreier seg om PN, MPNST eller andre svulster. Det er mye å lære av hvorledes andre fagområder har angrepet dette, for eventuelt å kunne overføre slik behandling til NF-feltet. Detaljene er høyst intrikate og vanskelig å forstå og skal ikke referes her. Teknikker som genredigering med CRISPR og Immunterapi var også viet flere sesjoner- her er tanken at man skal å antistoffer som man kan fremstille kunstig til å binde seg til overflaten av spesielle celletyper i nevrofibromene og dermed hindre eller bremse svulstveksten. Foreløpig er dette grunnforskning, men slik immunterapi har f.eks vesentlig bedret utsiktene ved lungekreft og forskjellige typer genterapi er også på vei inn i klinisk virksomhet ved forskjellige sjeldne sykdommer i Norge. Musemodeller er videreutviklet og tjener som nyttige verktøy for forsøk, men åpenbart lar ikke alt seg overføre fra mus til mennesker,

Flere forsøk var på gang ved NF2-Schwannomatose, det nye navnet på NF2, såkalt ASO-antisenseoligonukleotid- behandling er forsøksvis i gang ved andre

sykdommer i nervesystemet med godt resultat, men alt tar lang tid og krever mye og dyr forskning og utprøving før medikamentene står på hylla på apoteket.

Men såkalt personalisert/eller persontilpasset medisin har økende plass og oppmerksomhet, også her hjemme. Det å levere kreftsvulstundertrykkende gener i svulstene er forskningsmessig et stort felt. Men fordi det er forskjellige mutasjoner hos forskjellige individer med NF1, så vel som NF2 må man nok satse på ytterligere skreddersøm for «kuren».

Smerte og smertemestring

Smerter er et vesentlig problem, mest ved Schwannomatose, men også ved NF1 og NF2. Man er i økende grad klar over viktigheten av å behandle disse smertene tidlig for at de ikke skal bli kroniske og heller ikke føre en inn i misbruksproblematikk. Smertene kan deles i 2 grupper-mekanisk smerte som skyldes skader eller trykk på nerverøtter og Nociplastisk. Den siste typen er forandret smerteoppfattelse er vanskelig å sette direkte i forbindelse med vevsskade, men skyldes mekanismer i nervene som sender signaler som oppfattes på same måte som vevsskade, men som er vanskeligere å behandle.

Slik nociplastisk smerte kan være jevn, eller plutselig som knivstikk, mer eller mindre utløst av små smertestimuli, men sterkere og mer vedvarende enn det som lett kan forklares. En nøyaktig smertekartlegging med at personen angir hvor på kroppen smerten kommer, alvorlighet på en skala fra 1-10 f.eks., tid og varighet, utløsende faktorer samt annen sykdom som også kan gi slike smerter, f.eks diabetes. Supplerende undersøkelser kan være nødvendig som f.eks elektrisk måling av nervehastighet og hudbiopsi for å se på nervefibrenes tykkelse.

For mye vekt har vært lagt på smertestillende medikamenter av forskjellige typer, mer vekt burde vært lagt på annen tilnærming som *mestring*, såkalt kognitiv atferdsterapi, og det er ikke holdepunkter i kontrollerte forsøk for at cannabisprodukter (hasj og marijuana) hjelper noe bedre i det lange løp.

Mye av smertene ved lokaliserte schwannomer ved Schwannomatose og NF2 som fjernes fortsetter, og kan forklares av slike nociceptive smertemekanismer.

En sosionom som heter Abby Rosenberg holdt et flott foredrag om Resiliens- Motstandskraft er vel et forsøk på oversettelse. Utgangspunktet er at noen individer/familier makter store legemlige og/eller psykiske påkjenninger gjennom lang tid uten at de bukker under for påkjenningene. Det er uklart om

dette skyldes individet selv, familiens måte å håndtere påkjennningene, samfunnets støtteordninger eller kulturelle forutsetninger- alt spiller antagelig sammen.

Dersom man visste mer om hva som virker, kunne man kanskje hjelpe bedre i enkelttilfelle, men mye taler for at «det som ikke dreper deg, gjør deg sterkere», eksistensielle verdier som tro, og at det er en «mening i prøvelsene» kan styrke andre, hvordan man kan mobilisere egne eller familiens resurser hjelper atter andre. (Referenten er imponert over at mange som har store egne eller familiebelastninger med kroniske funksjonshemninger makter å stille opp for andre f. eks. i foreningssammenheng år etter år).

Det å selv ta kontroll i situasjonen krever mye, men hjelper også til at en selv og de omkring en kommer styrket gjennom situasjonen. «Øvelse gjør mester»- er sant ved kroniske sykdommer der den ene komplikasjonen følger den andre, og ved å se hva man gjorde sist, kan man kanskje lære hva man kanskje ikke skal gjøre om igjen. Sette seg realistiske mål for hva man selv kan gjøre hjelper åpenbart, og noe kan læres. Men det å leve med usikkerhet i det lange løp er stressende.

Søvnforstyrrelser og «forandret kroppsklokke»

Nye og interessante forsøk viser av NF1-nerveceller i vevskultur viser forandret døgnrytme. Ved NF1 er søvnrytmen ofte forandret og avvikende fra det normale, som f.eks. hos friske søsken. Når man vet at hodepine og fatigue er vanlig, er det ikke unaturlig å forske på en slik sammenheng. Forskjellige celler i kultur frigjør stoffer med bestemt døgnrytme, og dette er et større forskningsfelt, noen forskere fikk for et par år siden Nobelprisen i medisin for slik forskning. Dyremodeller med NF1 celler fra gris, mus og bananfluer viser at MAPK- systemet er innblandet og slik døgnrytme kan ha betydning for svulstvekst, bl.a. vist for MPNST-celler. Melatonin-utskillelsen viser også forskjeller i et begrenset NF1 forskningsprosjekt, særlig hos kvinner, men det er forhøyet melatonin i blodet, så det hjelper ikke å ta dette for de som har dårlig søvn.

Søvn mønsteret er kartlagt med spørreskjema til foreldre hos 900 barn med NF1 i USA og mer enn 50% rapporterte søvnvansker hos barn og ungdom, særlig vansker med å sovne inn, men også vansker med utilstrekkelig søvndybde var vanlig, også mareritt var plagsomt hos 20%, og for de barna/ungdommene som selv kunne svare, var plagene mer uttalt enn foreldre anga. Det var en

sammenheng med at de som hadde søvnplager oftere scoret høyere på spørsmål om ADHD, trøtthet på dagtid og angst, men ikke depresjon.

God søvnhygiene med regelmessig leggetid, ikke skjermtitting eller TV rett før man legger seg osv spiller en rolle.

Kliniske forsøk

Mye tid ble brukt til å rapportere forskjellig kliniske forsøk hos forskjellige pasientgrupper med forskjellige typer medikamenter. Det er vel ikke revolusjonerende nytt, disse preparatene er i samme klasse som Kodelon (selumetinib), og det er vanskelig å vite om de har avgjørende fordeler. Så vel MPNST-svulster, som PN ved NF1 og forskjellige NF2 svulster som Vestibulære Schwannomer på likevektsnerven eller andre steder i kroppen som meningeomer var undersøkt. Noe som også gjør det vanskelig å se klare effekter er at alle disse svulstene vokser litt i rykk og napp, ja til og med kan krympe noe uten behandling. Noen arbeider også med vaksiner- en slags immunterapi, og slik terapi kan brukes i kombinasjoner med cellegift, og synes i beste fall å egne seg for langsomt voksende svulster.

Konklusjon: Mye forsøk, men usikkert hva som hjelper best, stor variasjon mellom pasienter og hos samme pasient på hvilke svulster som reagerer på hvilken behandling, men fordi så mye prøves ut er det bra håp om at man på sikt kan finne riktig behandling for riktig pasient!

KI-kunstig intelligens og NF- sykdommene.

Feltet har det til felles med andre sjeldne sykdommer at det egner seg til å samle alle forskjellige data og sammenlikne med resultatet fra annen forskning. Det var tatt i bruk på felter som å tolke MRI-bilder av forskjellige svulster med godt resultat, gjenkjenne normale schwannske celler fra PN- og MPNST-celler i kultur med forskjellige fargeteknikker og det å kunne forutsi følsomhet for forskjellige cellegifter utfra biomarkører som cellene utskilte, alle med godt om enn ikke perfekte resultater. Et interessant forsøk var å forutsi bedre hvilke svulster på synsnervene som kom til å vokse, og hvilke som ikke kom til å gi synstap, noe som vil kunne tilsa når man eventuelt bør starte behandling.

Oppsummering:

Kongressen viste at mye forskning foregår, at mer vekt bli lagt på å skape et helhetlig tilbud for pasientene mange steder, men at det er stor variasjon

mellom hva man kan tilby og hva som tilbys i det daglige, noe som dessverre stemmer med norske erfaringer.