

Patofyziologie hematopoetického systému I

hematologické malignity

Doc. RNDr. Sabina Ševčíková, PhD.
Babáková myelomová skupina
Ústav patologické fyziologie LF MU

M U N I M E D

I. Hematopoéza

II. Přehled základních krevních buněk

III. Hematologické malignity

IV. Přežívání pacientů s hematologickými malignitami

M U N I
M E D

I. Hematopoéza

Hematopoéza



Proces tvorby buněčných komponent krve

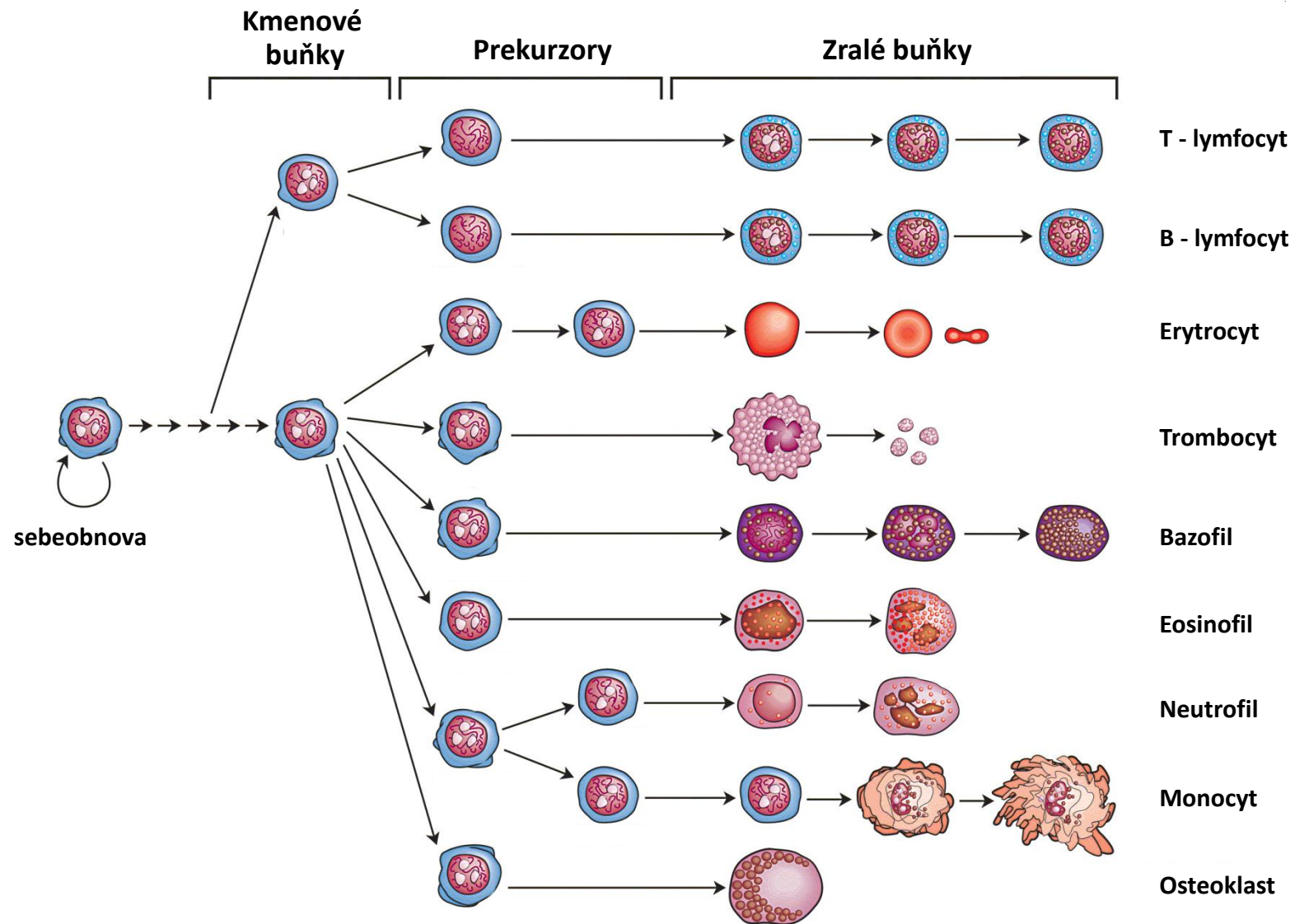


Dospělý člověk produkuje 4 – 5 x 10¹¹ hematologických buněk denně



Vysoce regulovaný, vysoce responzivní systém

Hematopoéza



Produkce a rozklad krve

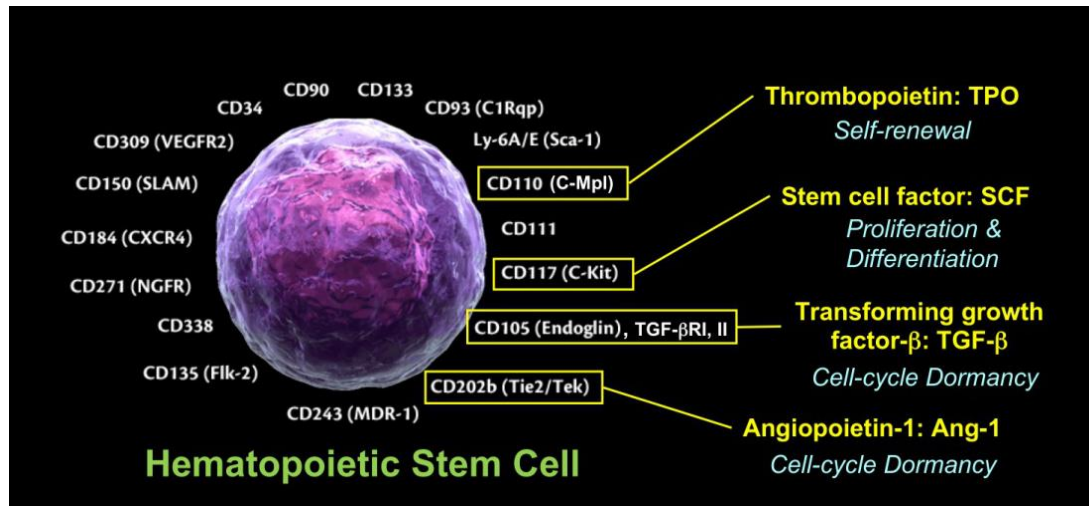
- **Tvorba krve (krvetvorba)**
 - játra tvoří proteinové složky krve
 - endokrinní žlázy produkují hormony
 - zažívací trakt a ledviny udržují vodní frakci
- **Rozklad krve**
 - slezina – zánik krevních buněk
 - játra – zánik krevních buněk, vychytávání proteinů a AK
 - ledviny – vychytávání proteinů, regulace množství vody
- **Životnost krvinek**
 - <1 týden (bílé kr.)
 - 2 týdny (kr. destičky)
 - 120 dní (červené kr.)

Hematopoetické kmenové buňky - HSC

- Multipotentní - schopnost generovat celý hematopoetický systém
- Embryogeneze - aorto-gonado-mesonephros, fetální játra
- Dospělí - kostní dřeň
- Vysoce specializované raritní buňky
 - Schopnost sebeobnovy
 - Schopnost diferenciaci ve funkční progenitory
- Důležité po transplantaci, infekci, poranění
- Nutná rovnováha mezi diferenciací a sebeobnovou
- Vnitrobuněčné faktory
 - Transkripční a epigenetické regulátory, metabolické dráhy
- Externí faktory
 - Humorální a neurální signály, signály z tzv. bone marrow niche

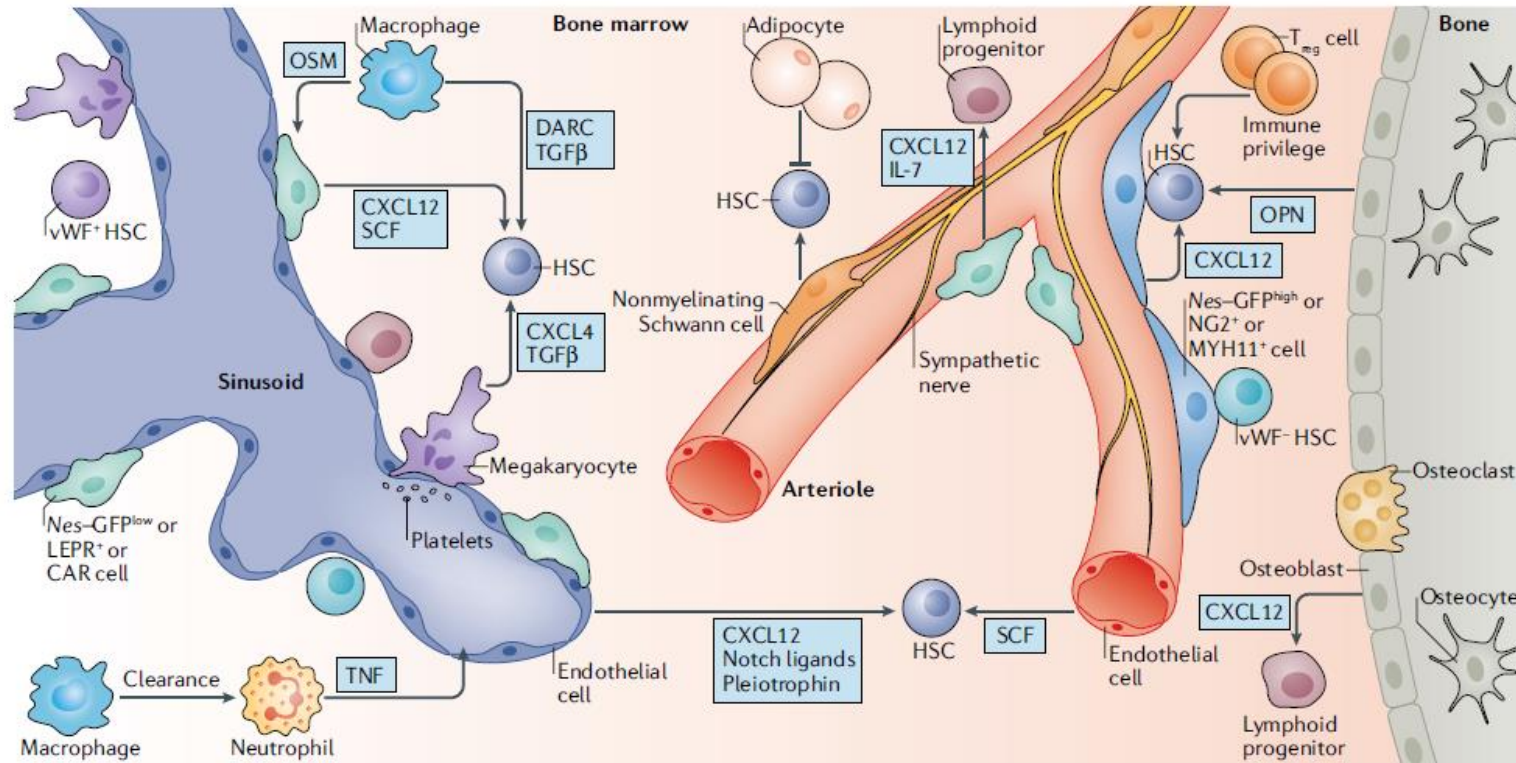
Pinho 2019

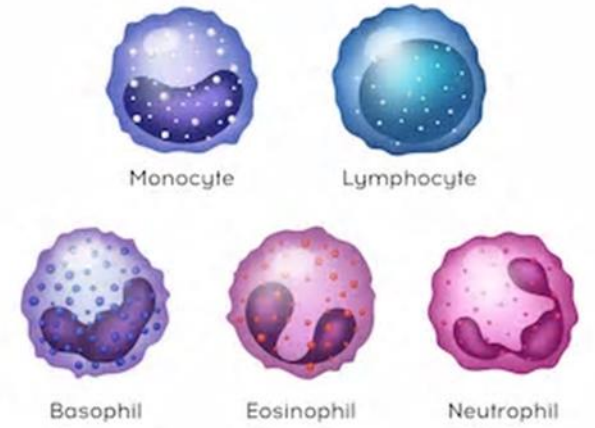
Hematopoetické kmenové buňky - HSC



- 1:10 000 buněk v kostní dřeni
- Izolovány na základě exkluze barvičky Hoechst, rezistence k 5-fluorouracilu nebo γ záření
- Flow-cytometrie – nepřítomnost CD markerů diferencovaných buněk, ale přítomnost c-Kit (receptor pro cytokinový růstový faktor)
- Nacházejí se ve specifických nikách v kostní dřeni

Dospělá kostní dřeň v homeostáze

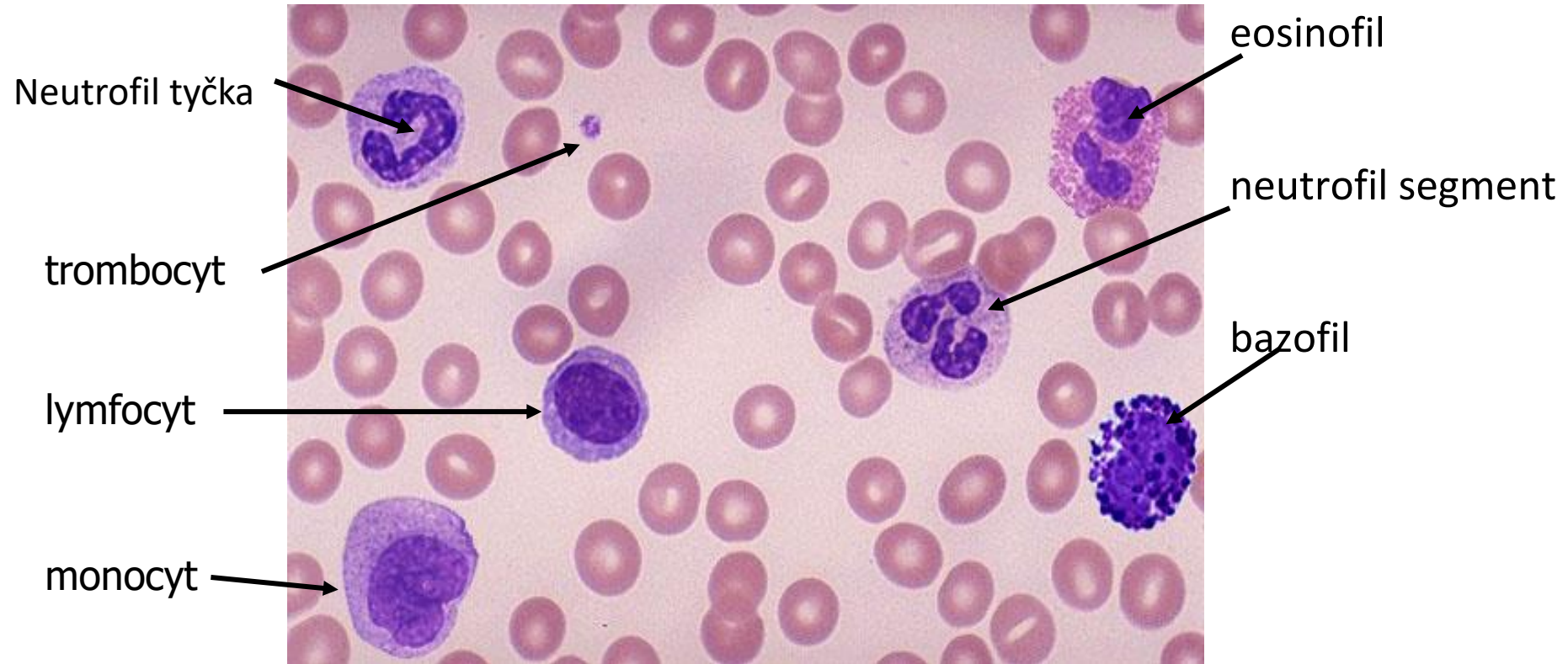




shutterstock.com • 1341259721

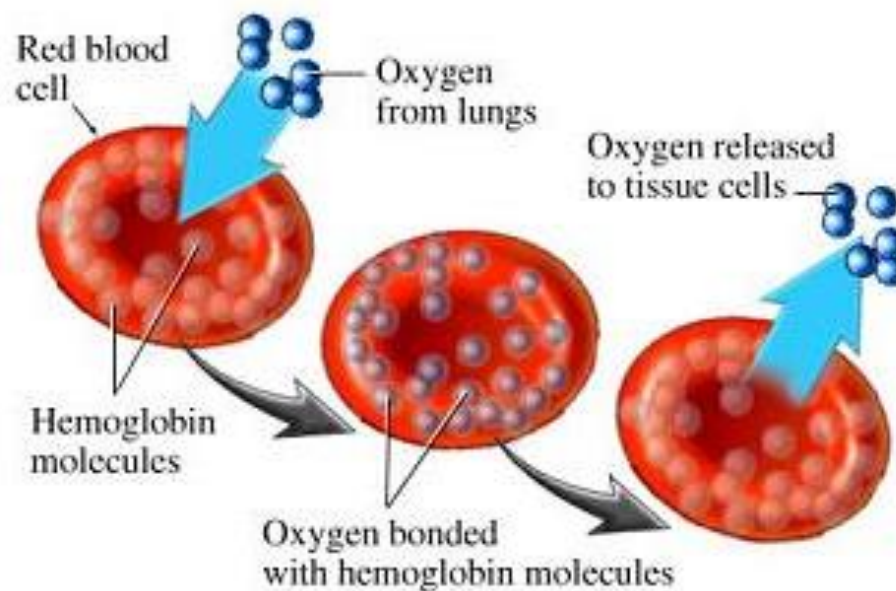
II. Přehled základních krevních buněk

Krevní nátěr

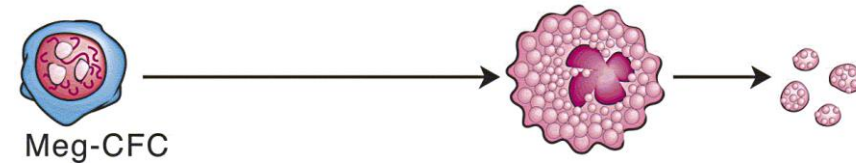


Erytrocyty

- kulovitý, na průřezu piškotovitý tvar (zvětšení plochy pro výměnu plynů)
- Žádné buněčné jádro ani organely
- **Funkce**
- přenos dýchacích plynů, které jsou uvnitř buňky vázány na hemoglobin
- transport kyslíku z plic k tkáním, oxidu uhličitého z tkání do plic a pryč z těla



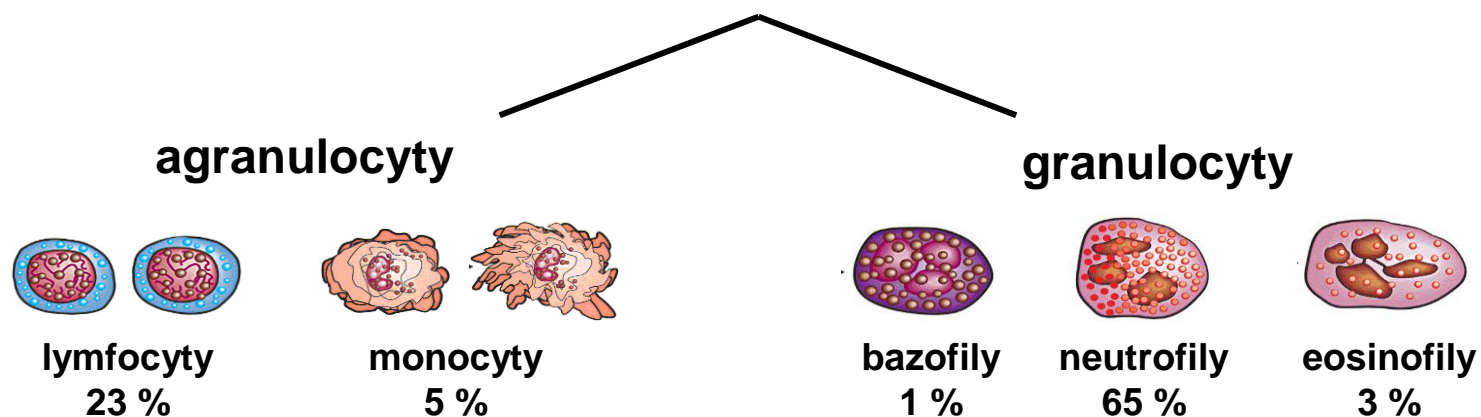
Trombocyty



- drobné buňky oválného tvaru s výběžky a panožkami, neobsahují jádro, 4 dny přežívají
- vznikají fragmentací cytoplasmy obrovských buněk megakaryocytů
- **Funkce**
 - trombocyty mají schopnost přilnavosti a shlukování se
 - podílí se na procesu srážení krve (**koagulace**), při každém poranění krevní cévy
 - umožňují tvorbu uzávěru (trombu), který brání větším ztrátám krve

Leukocyty

- souhrnný termín označující krevní buňky, které mají ve srovnání s červenými krvinkami **světlejší barvu** a obsahují **jádro**
- Rozdělení podle velikosti, tvaru jádra a funkce

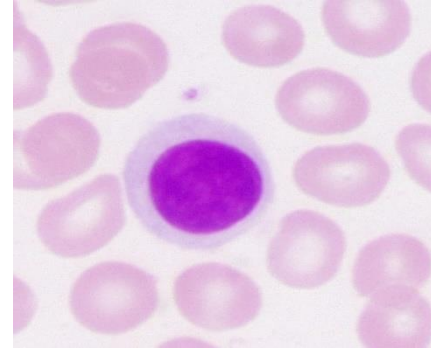


Leukocyty

- **Funkce**

- pohyblivé buňky se schopností adheze, diapedézy a fagocytózy
- jsou součástí imunitního systému, podílejí se na obraných reakcích organismu,
- zmnožují se při infekcích a zánětech

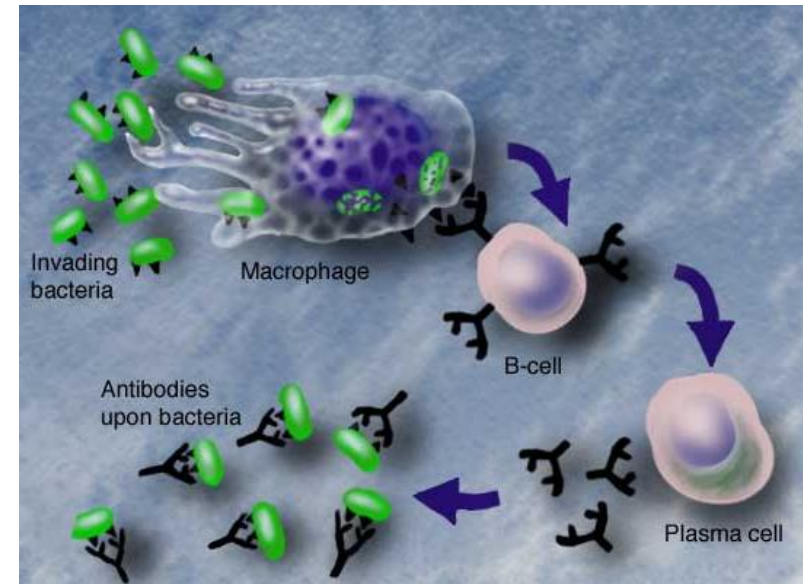
Lymfocyty



- kulaté jednojaderné buňky s malým množstvím cytoplasmy
- 2 základní skupiny lymfocytů lišící se svojí funkcí
 - T – lymfocyty (přímá likvidace)
 - B – lymfocyty (produkce protilátek)
- **Funkce**
 - zajišťují **specifickou** imunitu organismu (antigen specifické receptory)
 - pouze menší část lymfocytů je obsažena v cirkulující krvi, většina je v kostní dřeni, ve slezině, lymfatických uzlinách a míze
 - po rozeznání cizí částice spustí obrannou reakci organismu vedoucí k odstranění patogena

B-lymfocyty

- vznikají a dozrávají v kostní dřeni pak do lymfatických uzlin, sleziny a střeva
- **funkce** - tvorba **protilátek** (imunoglobuliny - Ig)
- po rozpoznání antigenu (cizí částice) - přeměna na **plazmatické buňky (produkce protilátek)**
- Ty se pak dostávají do krve, dýchacích cest, střeva, slz, mateřského mléka



B-lymfocyty – produkce protilátek

- Rozeznat a zneškodnit cizí objekty v organismu.
- Dokáží reagovat prakticky s jakýmkoliv antigenem
- Specifické rozeznání antigenů funguje na principu „zámku a klíče“
- Jakmile protilátka zareaguje na specifický antigen, spustí se řetěz reakcí - eliminaci daného patogena.
- **Funkce** protilátek: opsonizace (vede k fagocytóze), neutralizace, tvorba komplexů
- Jednotlivé protilátky se od sebe liší schopností vázat se na různé typy antigenů, ale i rozdílnou chemickou strukturou.
- IgG, IgA, IgM, IgE a IgD.

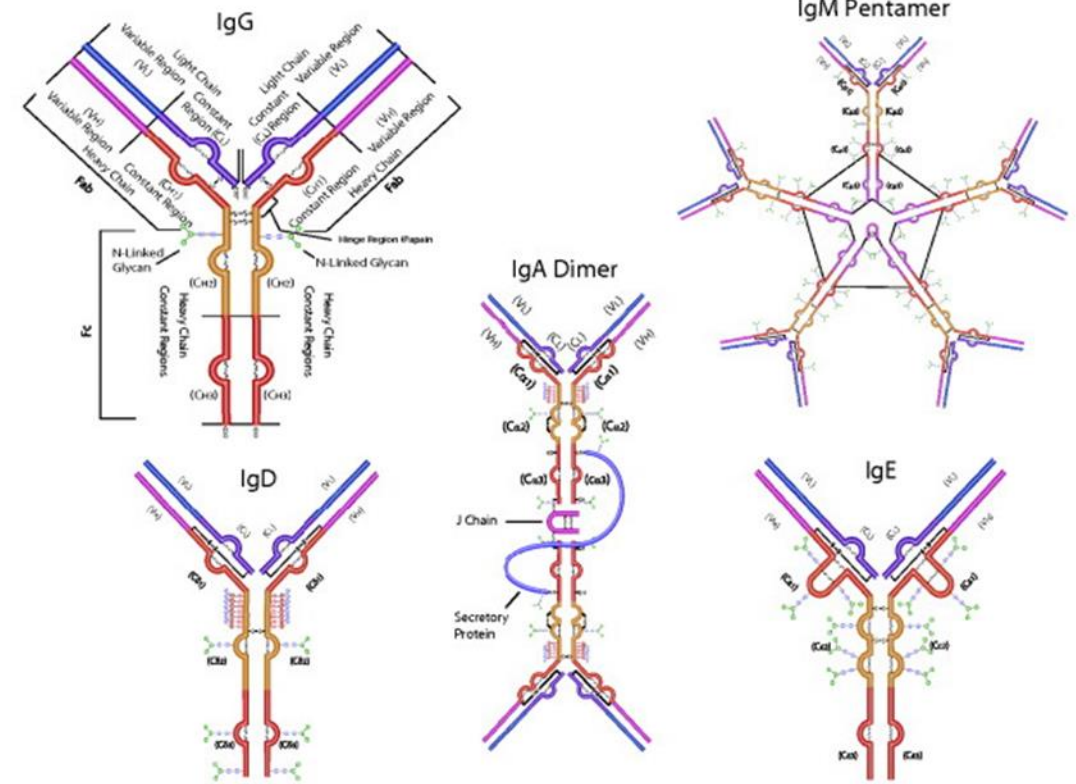
Protilátky třídy **IgG** jsou schopné pronikat do tkání a jako jediné během těhotenství prostupují placentou do těla plodu. Nejdůležitější protilátky.

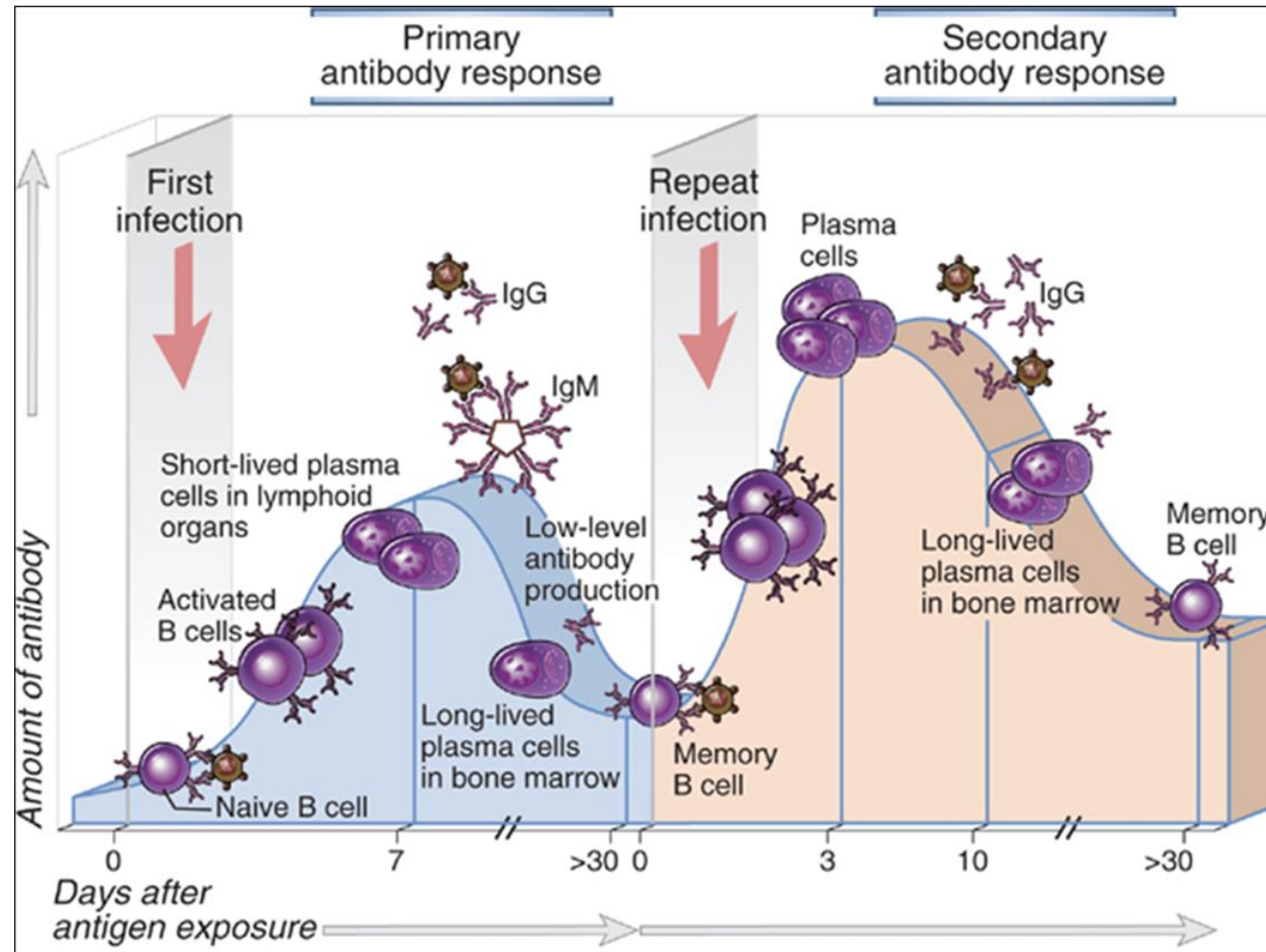
Protilátky třídy **IgA** vznikají hlavně ve sliznicích (střeva a dýchacích cest) a zabraňují průniku mikroorganismů do těla.

Protilátky třídy **IgM** se tvoří jako první během infekce. Zajišťují tak ochranu organismu během prvních dní, než se vytvoří ostatní typy protilátek.

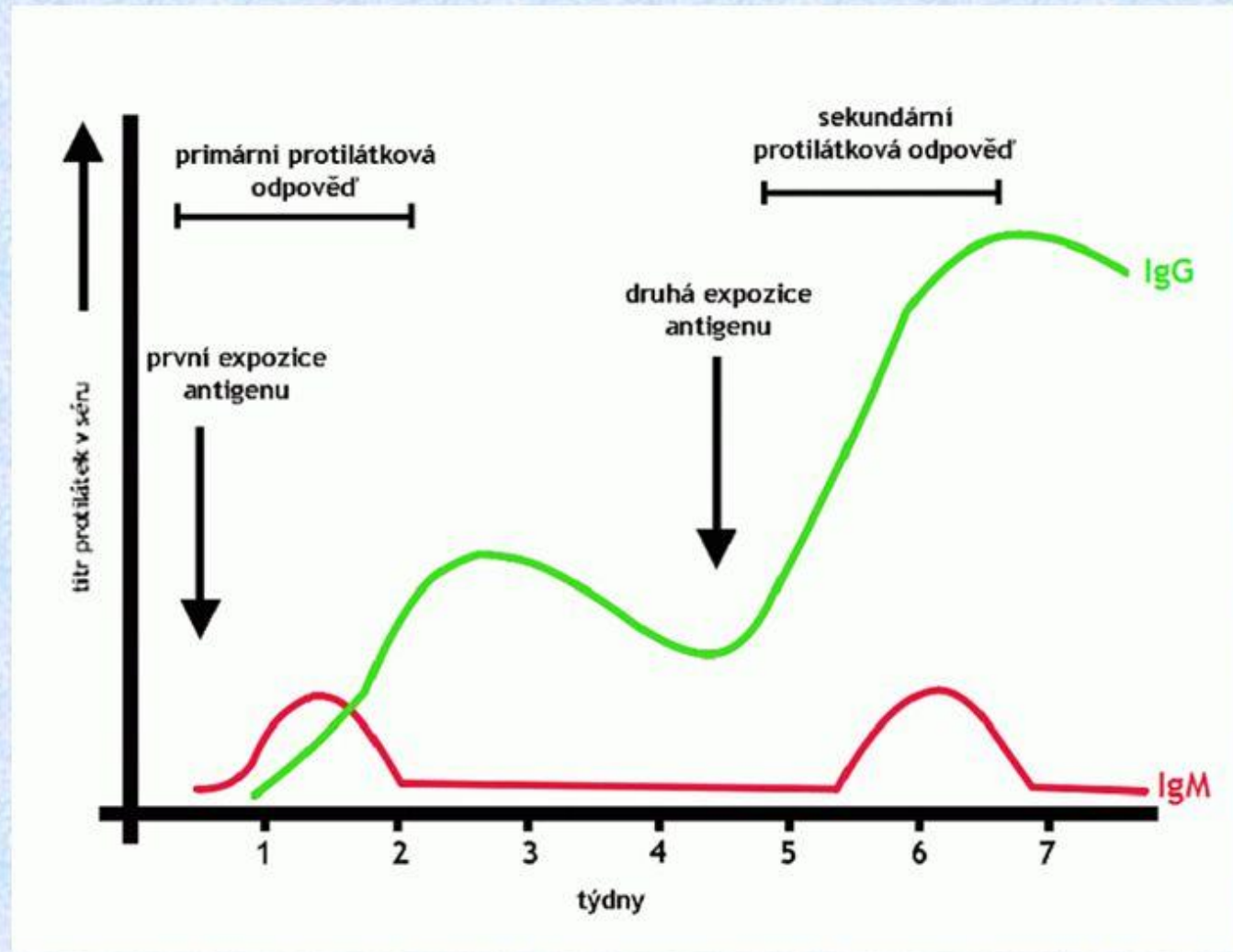
Protilátky třídy **IgE** se účastní hlavně při obraně proti cizorodým parazitům a účastní se alergických reakcí.

Protilátky třídy **IgD** jsou málo zastoupené, vyvolávají uvolnění histaminu

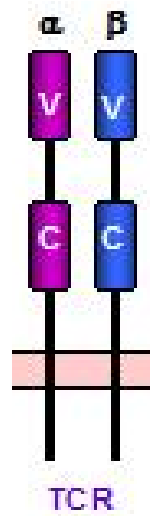
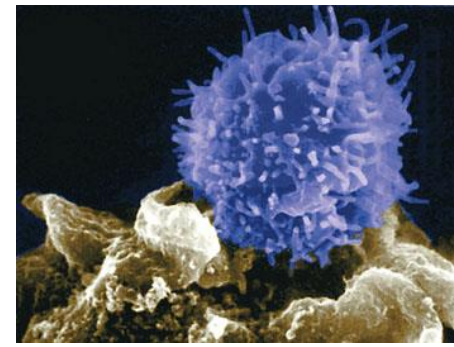




Dynamika tvorby protilátek při primární a sekundární odpovědi



T lymfocyty



- v kostní dřeni, do **brzlíku** (pokud brzlík chybí, chybí i zralé T lymfocyty)
- zralé T lymfocyty putují do lymfatických orgánů, hlavně lymfatických uzlin, sleziny, kostní dřeně a krve.
- Pomocí TCR receptorů **specificky vážou antigeny**.
- T- lymfocyty nemají schopnost tvořit protilátky
- **likvidují** buňky napadené mikroorganismy
- **regulují** funkci ostatních imunitních buněk

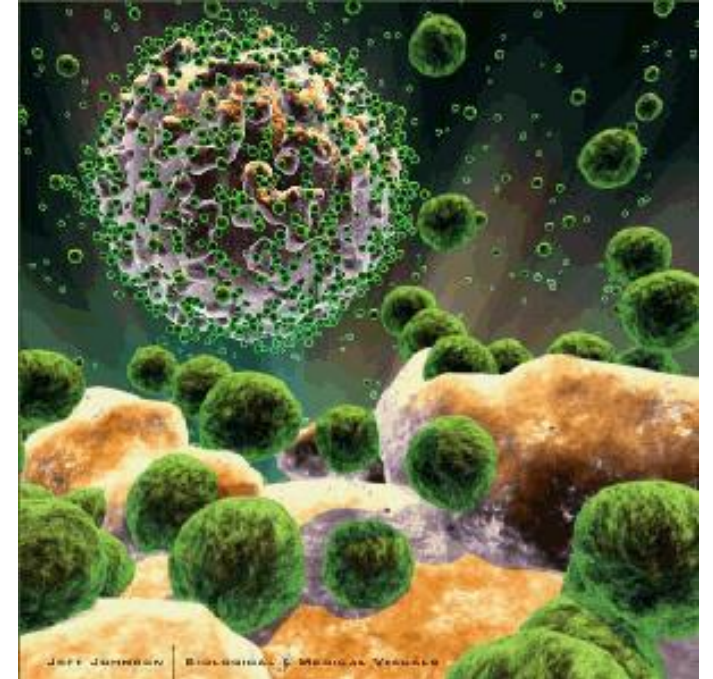
Rozdělení T lymfocytů

- **Cytotoxické** (Tc - cytotoxic)
 - T - lymfocyty přímo **zabíjejí** nežádoucí buňky (viry mají schopnost přežít, a množit se uvnitř buněk lidského těla. Infikované buňky musejí být zlikvidovány, aby se infekce dále nešířila.
- **Pomocné** (Th - helper)
 - T lymfocyty, které **podporují** funkce ostatních buněk imunitního systému (Tc, B - lymfocyty, makrofágy)

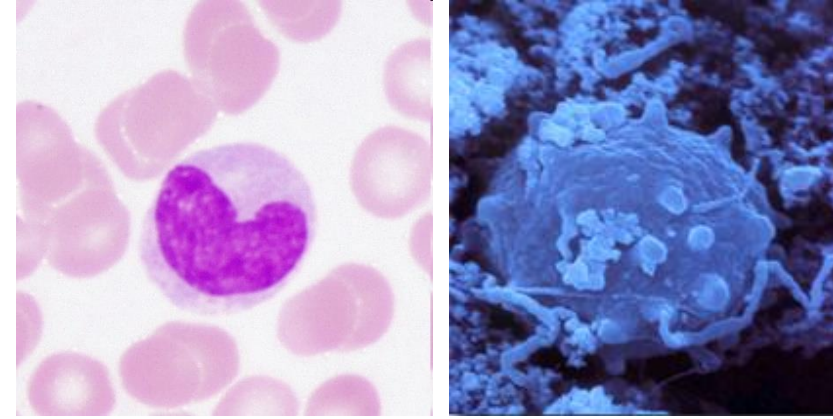
T – lymfocyty jsou **cílovými buňkami viru HIV**

HIV

- Patří do tzv. získaných imunodeficitů – poškození imunitního systému během života jedince
- Syndrom získané imunodeficiency (AIDS) - infekcí virem HIV
- HIV infikuje Th lymfocyty, makrofágy a buňky CNS
- Po úvodní infekci virus několik let v organismu pouze přežívá bez symptomů onemocnění
- Následně dochází k replikaci viru a prudkému úbytku Th lymfocytů
- Nedostatek Th lymfocytů vede k náchylnosti k oportunním infekcím (Kaposiho sarkom....)



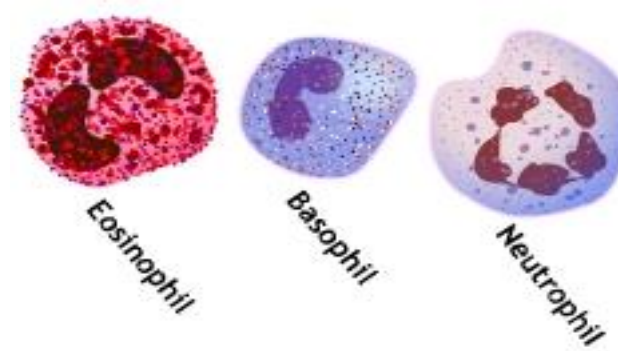
Monocyty



- Velké buňky s kulatým nebo ledvinovitým jádrem
- tvořeny v kostní dřeni, vyplavovány do krevního oběhu, kde kolují cca 8 hodin.
- Poté do tkání - změna na makrofágy.

- **Funkce**
- monocyty a makrofágy jsou součástí imunitního systému.
- Základní funkcí makrofágu je fagocytóza bakterií, cizorodých látek či mrtvých buněk

Granulocyty



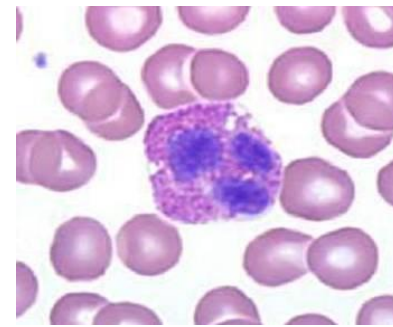
- obsahují **členité** (polymorfní) **jádro** tvořené 2 - 5 segmenty
- v cytoplazmě obsahují **cytotoxická granula**
- **neutrofilní** – růžovo-fialová granula
- **eozinofilní** – oranžová až červená granula
- **bazofilní** – tmavomodrá granula

- **Funkce**
- granulocyty jsou součástí **nespecifické** imunity
- podílejí se na likvidaci bakterií a parazitů

Neutrofilly

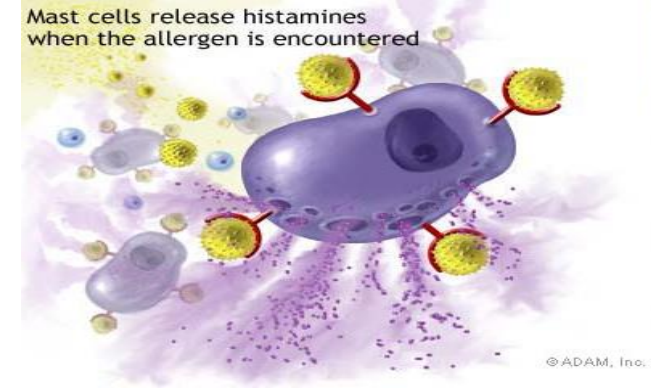
- profesionální fagocyty – záněty
- **Mají schopnost**
 - **fagocytózy** cizorodého materiálu. Pokud **opsonizace** - pohlcení usnadněno
 - opsonizace – proces, jímž se zvyšuje účinnost fagocytózy cizorodé částice (např. bakterie)
 - **chemotaxe** = schopnost migrovat k místu s největší koncentrací určitých látek bakteriálního nebo vlastního původu
 - **diapedézy** = proces pronikání z krevního řečiště stěnou krevních kapilár do místa zánětu
- **nejčtenější** typ bílé krvinky v krvi člověka s **nejkratší** životností (12 hod v krvi, 1-2 dny v tkáních)
- Mohou fagocytovat pouze jednou, potom buňka zahyne (**hnis z rány** - mrtvé neutrofilly)

Eosinofily



- slabá fagocytární aktivita
- hlavní úlohou je obrana proti **parazitárním onemocněním** (prvoci, tasemnice, hlístice).
 - Hromadí se v místech pronikání parazitů do těla (plíce, trávicí ústrojí),
 - přichycují se na jejich povrchu
 - **degranulací** uvolňují látky, které parazity poškozují
- uplatňují se také při alergiích (zvýšení množství těchto buněk)

Bazofily



- málo pohyblivé, nejméně četné ze všech granulocytů i bílých krvinek
- na membráně přítomny **receptory** pro protilátky typu **IgE**
- jejich hrubá granula obsahují značné množství heparinu a **histaminu** - záněty a alergie
- obdobou bazofilů v tkáních a pojivu jsou **žírné buňky**

- **Histamin**
- působí na hladké svalstvo, rozšiřuje cévy
- uplatňuje se při vzniku **zánětu** (prostupnost cév) a zvyšuje vylučování žaludeční šťávy
- nadměrné uvolnění při **alergické reakci** způsobuje otok, zúžení průdušek, poruchy činnosti cév, kopřivku aj
- potlačení jeho působení je součástí léčby alergických stavů a žaludečního vředu (**antihistaminika**)

M U N I
M E D

III. Hematologické malignity

Důležité pojmy

- Incidence je počet nových případů onemocnění za určité časové období (nejčastěji za rok) vztažený na populační jednotku (nejčastěji 100.000 obyvatel)
- Prevalence je počet pacientů s daným onemocněním v určitém okamžiku. U onkologických onemocnění je to počet žijících pacientů (i vyléčených), u kterých byl diagnostikován daný typ nádoru.
- Overall survival (OS) – celkové přežití – doba od diagnózy nebo zahájení léčby

Důležité pojmy

- Remise je ústup / vymizení všech známek onemocnění včetně normalizace laboratorních hodnot (např. krevní obraz) a nálezů na zobrazovacích vyšetření (např. rentgen, ultrazvuk, CT) v odpovědi na léčbu.
- Kompletní remise – vymizení známek nádoru v odpovědi na léčbu. Neznamená, že nádor byl vyléčen.
- Dosažení remise ještě nemusí být úplné vyléčení, protože (dle typu nádoru) mohou přetrvávat ložiska, která nelze uvedenými metodami zjistit. Tato ložiska pak mohou být zdrojem nového vzplanutí nemoci (relaps).
- U hematologických nádorů (leukémií) se hodnotí počet nádorových (leukemických) buněk v krvi, částečná (parciální) remise je pokles počtu nádorových buněk o nejméně 50 %, ne však úplné vymizení.

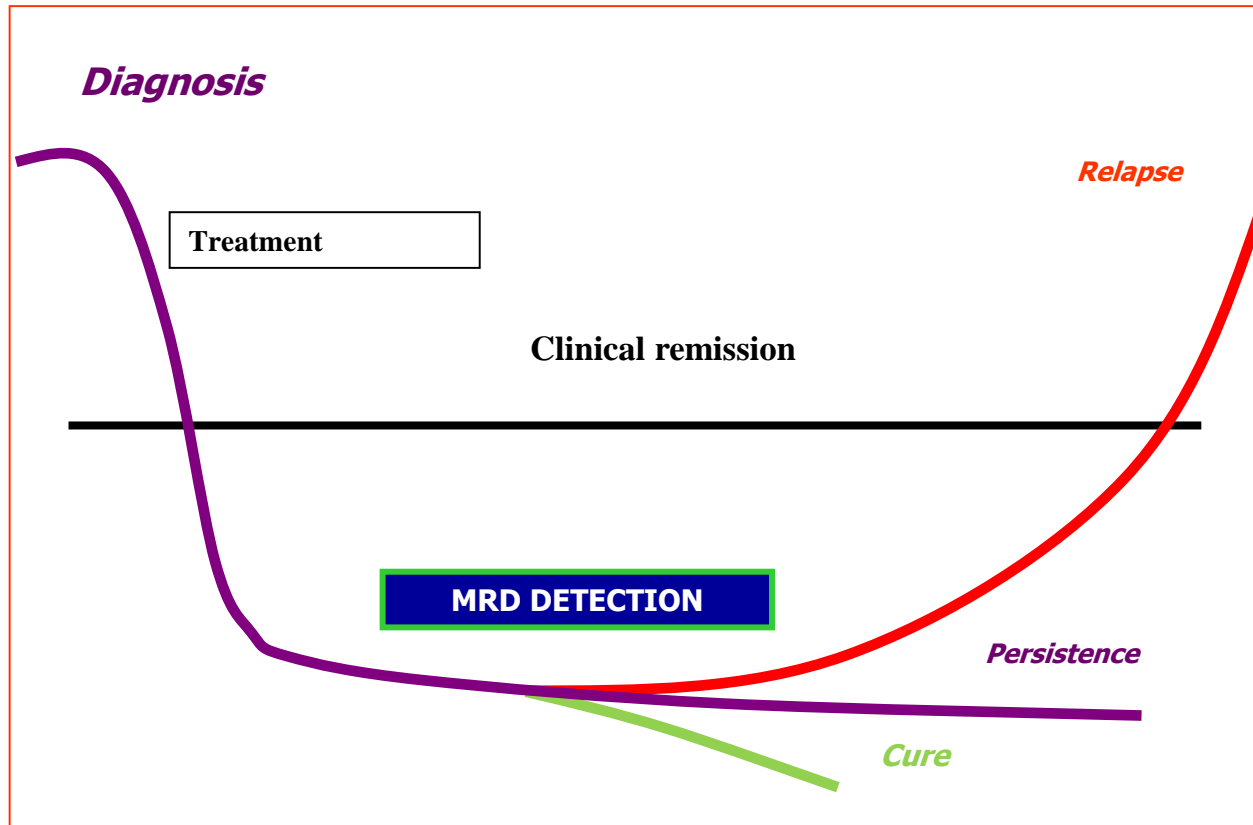
Minimální residuální choroba - MRD

- Nádorové buňky nejsou zničeny léčbou
- Tyto buňky znovu proliferují – rezistence na léčbu
- Nový komponent detekce kompletní odpovědi

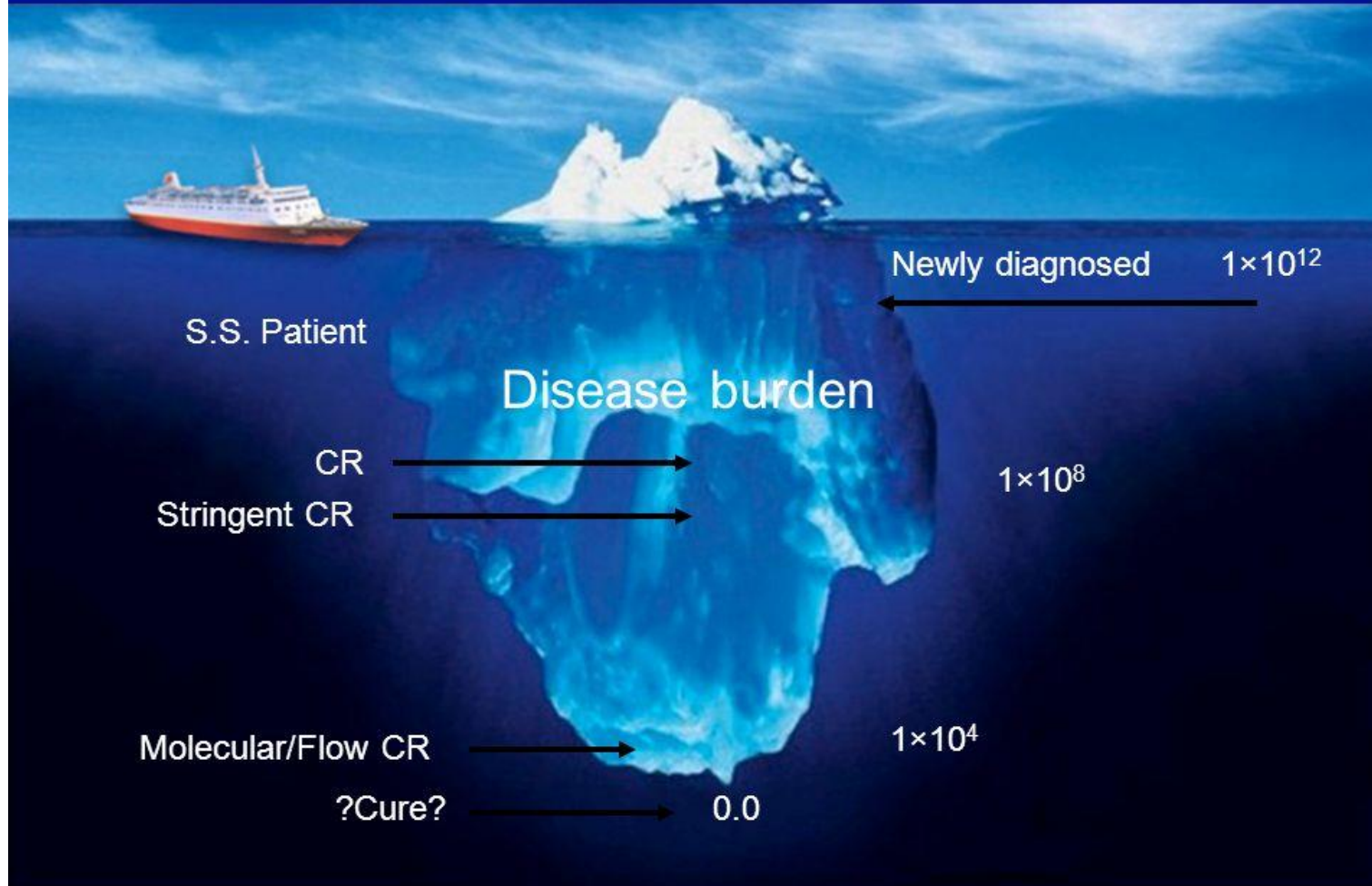
- MRD negativita – spojená s lepším OS u MM pacientů

• *Paiva et al, 2008; Rawston et al., 2013*

MRD



Getting to Minimal Residual Disease (MRD)



Nádorová onemocnění krvetvorby



Leukémie



Lymfomy



Mnohočetný myelom

Nádorová onemocnění krvetvorby



Leukémie



Lymfomy



Mnohočetný myelom

Leukémie

- Z řečtiny – leukos-bílý, hemos-krev
- Příznaky známy již v době Hippokrata (asi 460 - 370 př. nl.)
- Popsáno až v 1839 – 1845, kdy již bylo možné klinické vyšetření doplnit mikroskopickým vyšetřením krve – R. Virchow
- 1847- R. Virchow pojmenoval leukemia
- „Omnis cellula e cellula“

Leukémie

- Heterogenní skupina onemocnění
- Nejčastější nádory u dětí
- Leukemické buňky ztrácí schopnost diferenciaci, vysoký proliferační potenciál
- 2 populace buněk v těle - zralé buňky a nezralé buňky = blasty

Klinické příznaky

- Erytropénie – anémie
- Trombocytopenie – krvácivost
- Leukocytopenie – náchylnost k infekcím

Prognóza leukemií



Morfologie - stádium vývoje



Chromosomální aberace



Vysoký věk – horší prognóza



B buňky-horší prognóza

Léčba leukemií

- Indukce – léčba s cílem navodit kompletní remisi
- Konsolidace – opakování indukční léčby u pacienta, který se dostal do kompletní remise
- Udržovací léčba – dlouhodobá nízko dávková léčba s cílem zabránit růstu residuálních nádorových buněk
- Radiace, chemoterapie (kombinace)

Po chemoterapii následuje

- Biopsie kostní dřeně
- Pokud víc než 5-10 % blastů- další léčba
- Transplantace kostní dřeně

Rozdělení leukémií



Akutní



Chronické

Rozdělení leukémií



Akutní



Chronické



Myeloidní



Lymfoidní

Akutní leukémie

- velice rychlý nárůst nezralých buněk
- kostní dřeň potom nestíhá 'vyrobit' zdravé buňky
- leukemické buňky se dostanou do krve a napadají další orgány (i CNS)
- nutná rychlá léčba – „medical emergency“
- nejčastější u dětí

Chronické leukémie

- Nárůst buněk relativně zralých, ale abnormálních
- Trvá měsíce i roky
- Někdy není nutná léčba ihned (na rozdíl od akutních leukémií)
- Většinou u starších lidí

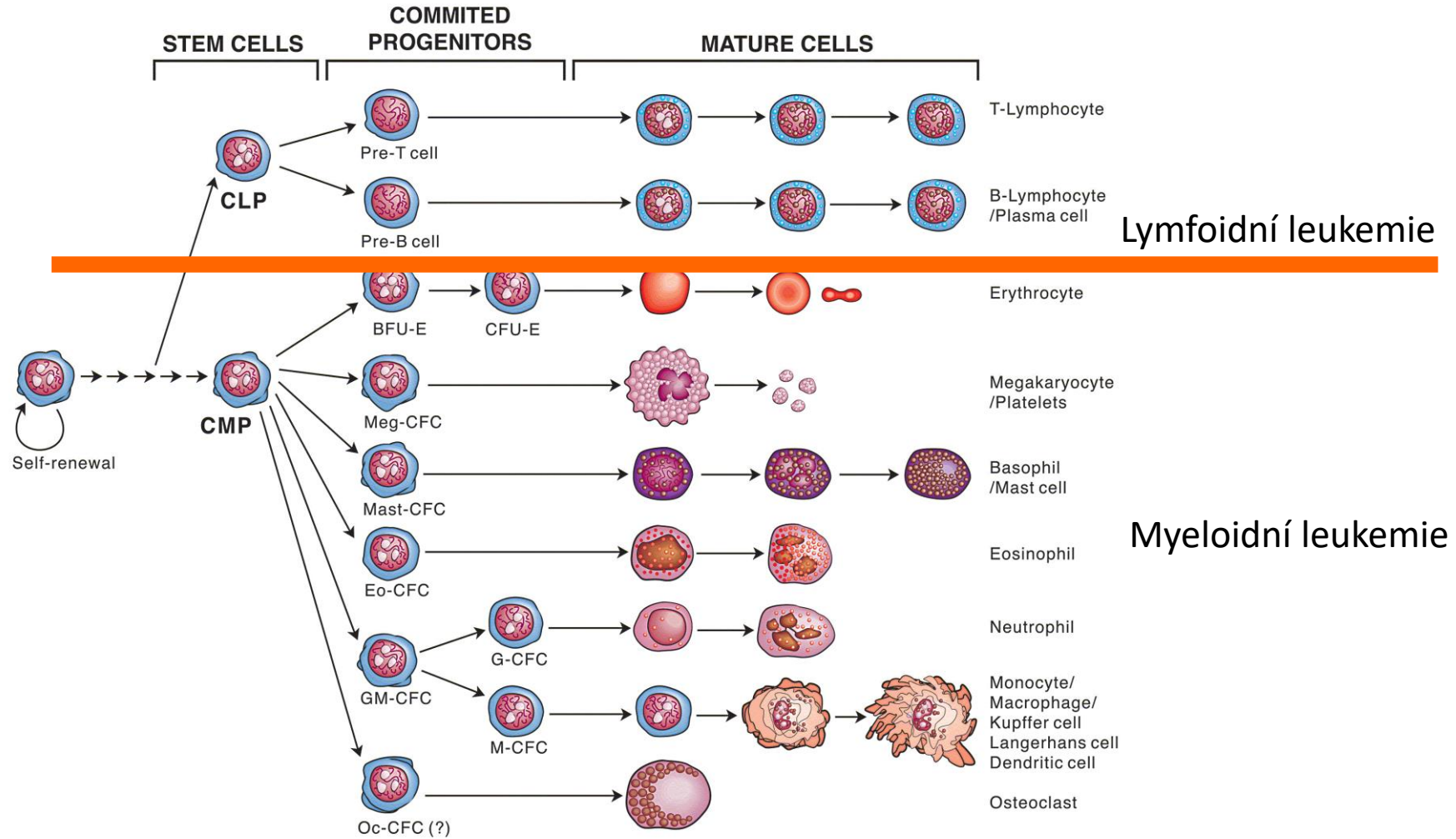
ALL –
častější u dětí

AML –
častější u
starších lidí

CLL – nejčastější
leukemie
dospělého věku

CML – postihuje
především
dospělý věk

Hematopoéza



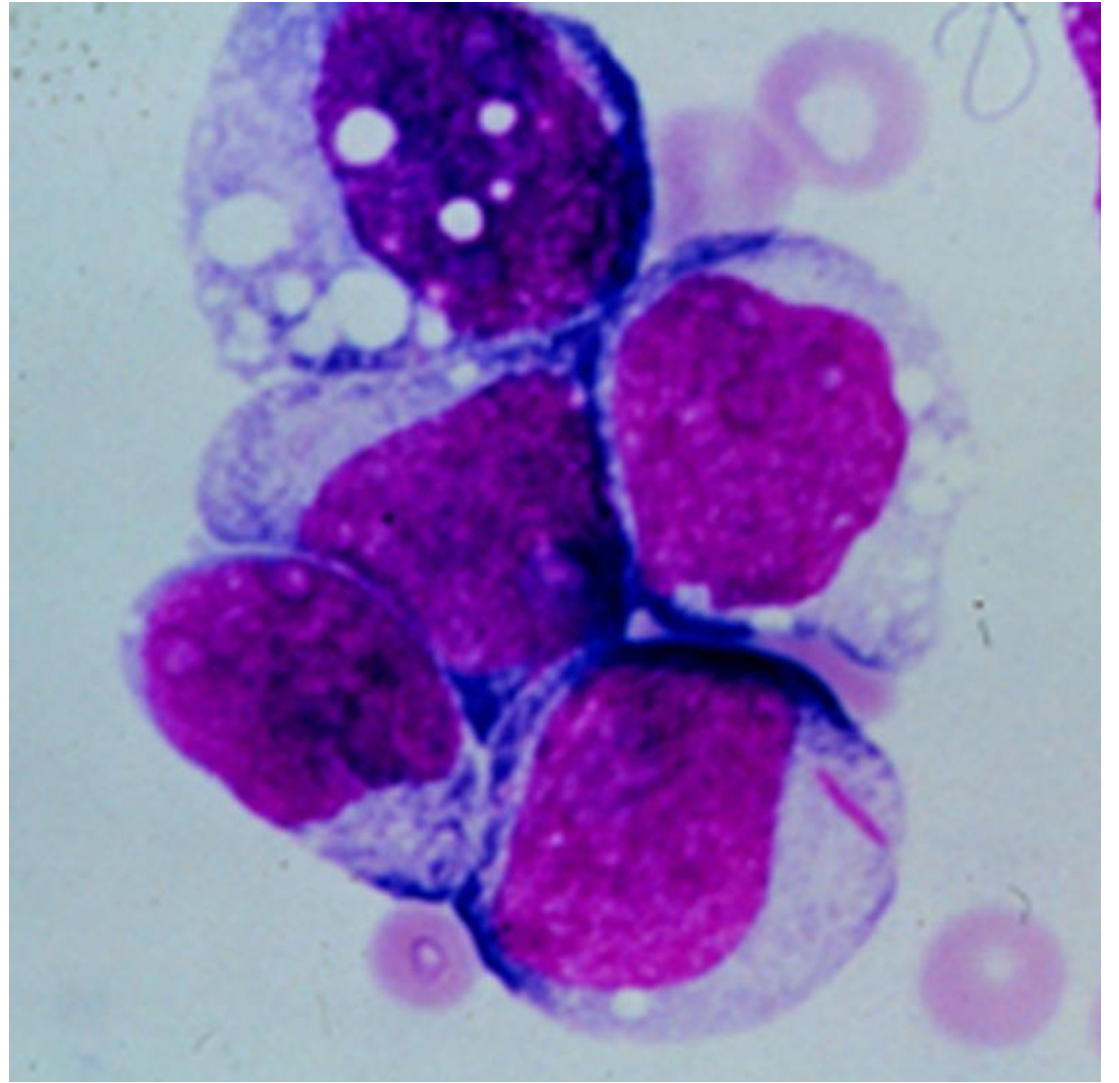
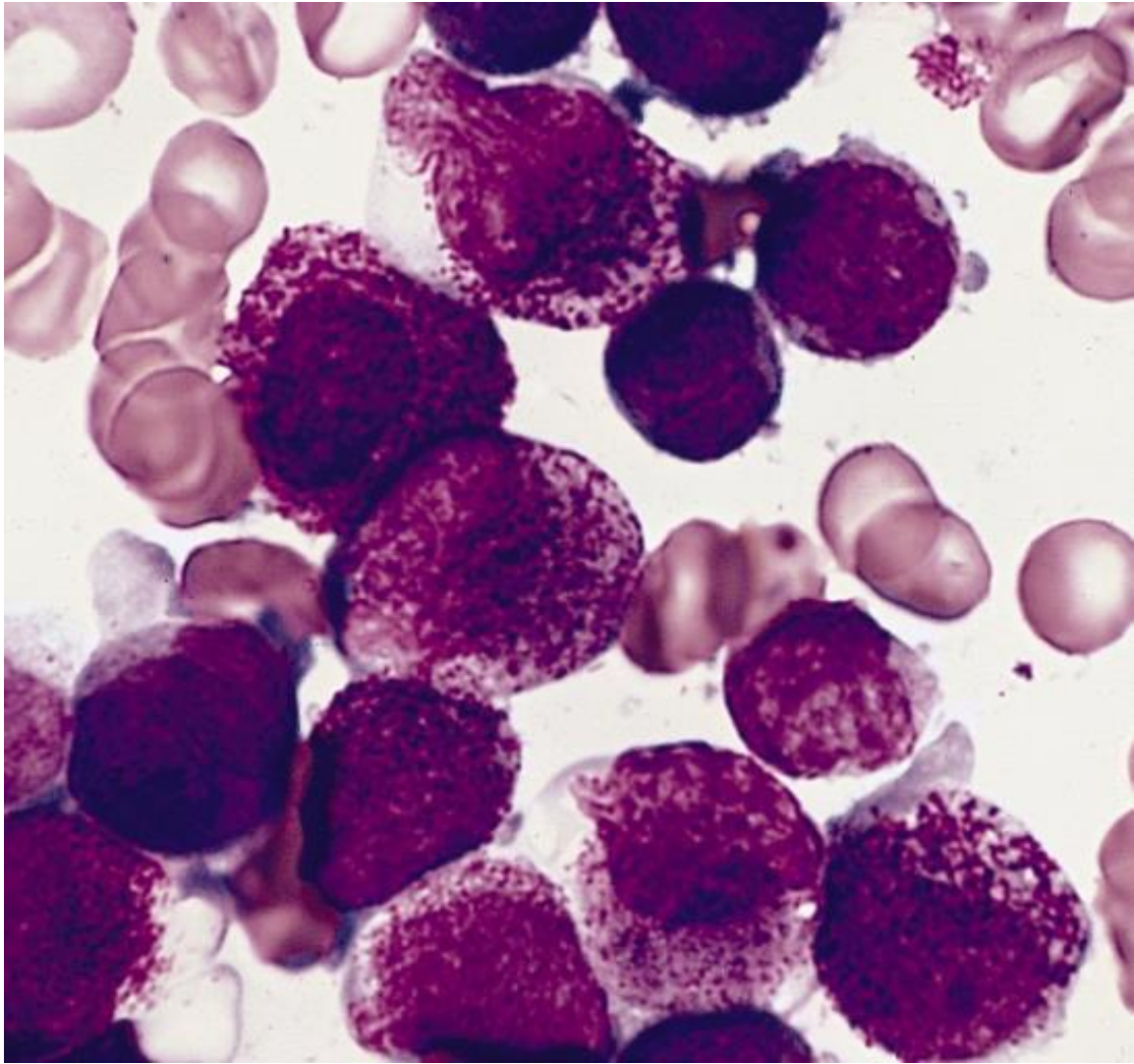
Rizikové faktory pro rozvoj leukémií

- Ionizující záření
- chemické látky – benzen a další aromatické uhlovodíky, cytostatika, alkylační činidla a další karcinogeny
- některé syndromy: Downův (trisomie 21), Klinefelterův (47, XXY)
- viry – HTLV-1 působí vznik leukémie z T-buněk u dospělých
- Často po léčbě jiných malignit – sekundární leukémie

Akutní myeloidní leukemie AML

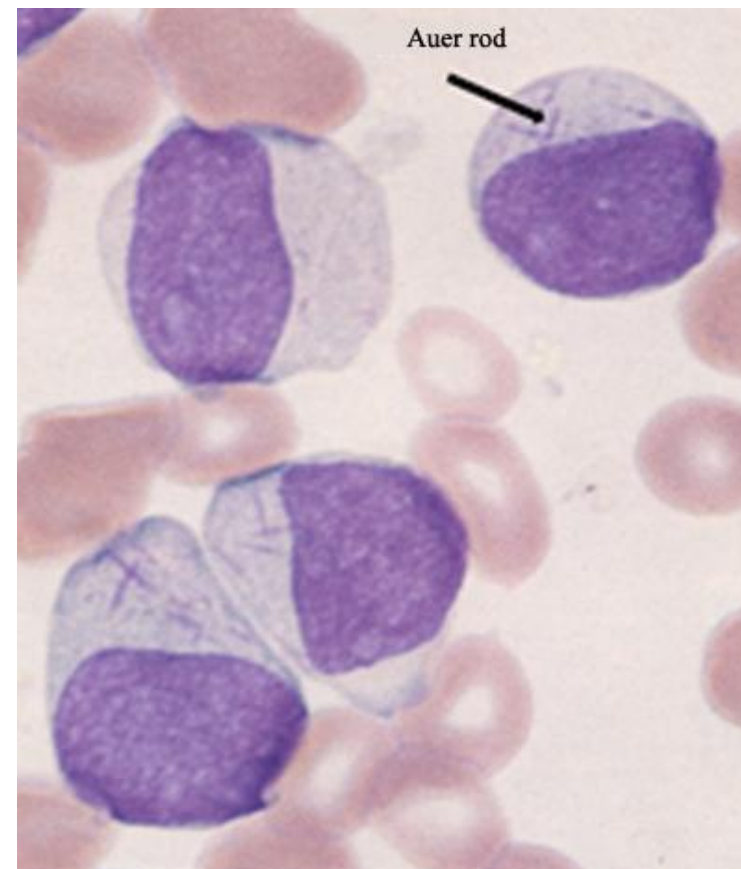
Akutní myeloidní leukemie AML

- Únava, horečka, snadná tvorba modřin, krvácivost
- Akumulace blastů v kostní dřeni (> 20 %), selhání kostní dřeně
- Blasty v periferní krvi
- Zástava diferenciaci na nějakém stupni
- Nejčastější leukemie u dospělých nad 65 let (80 %)
- Zhruba 20 000 nově diagnostikovaných pacientů za rok
- 1,3/100 000 do 65 let, 12,5/100 000 nad 65 let
- 70 % umírá do roku po diagnóze



Auerovy tyčky

- Typický znak pro AML
- V cytoplazmě myeloblastů
- Negativní prognostický faktor
- Abnormální fúzí primárních granul
- Pojmenovány podle amerického fyziologa Johna Auera v roce 1905



Prognóza AML



Morfologie



Chromosomální aberace



Věk při diagnóze



Počet leukocytů při diagnóze
FAB klasifikace

Klasifikace AML

FAB-French American British

- 8 subtypů
- Podle morfologie a cytochemie

WHO klasifikace

- Podle molekul, morfologie, kliniky

Classification of AML

FAB
klasifikace

| Classification of AML | | | |
|-------------------------------|----|--|-------------------------------------|
| | | | |
| AML w/o maturation | M0 | no azurophil granules | - |
| AML | M1 | few Auer rods | del(5); del(7); +8 |
| AML w/ differentiation | M2 | maturation beyond promyelocytes; Auer rods | t(8:21) t(6:9) |
| Acute Promyelocytic Leukemia | M3 | hypergranular promyelocytes; Auer rods | t(15:17) |
| Acute Myelomonocytic Leukemia | M4 | > 20% monocytes; monocytoid cells in blood | inv(16) del(16) t(16:16) t(4:11) |
| Acute Monocytic Leukemia | M5 | monoblastic; promonocytic | t(9:11) t(10:11) |
| Acute Erythroleukemia | M6 | predominance of erythroblasts; dyserythropoiesis | - |
| Acute Megakaryocytic Leukemia | M7 | 'dry' aspirate; biopsy dysplastic with blasts | - |

Table 1. 2016 WHO classification of mature lymphoid, histiocytic, and dendritic neoplasms

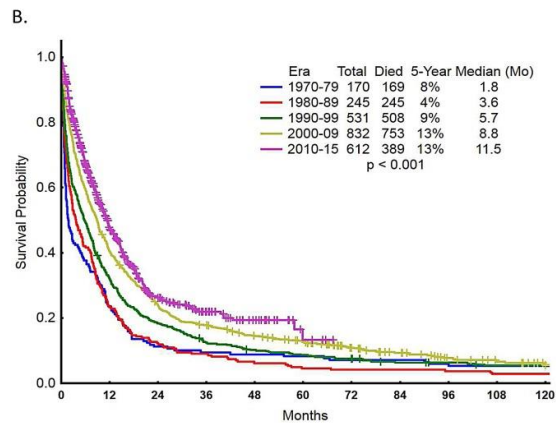
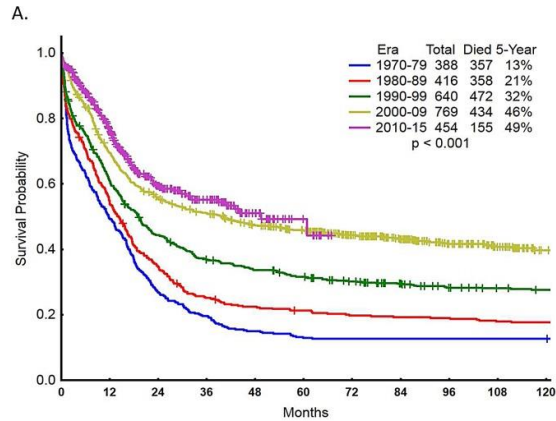
| |
|--|
| Mature B-cell neoplasms |
| Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma |
| Monoclonal B-cell lymphocytosis* |
| B-cell prolymphocytic leukemia |
| Splenic marginal zone lymphoma |
| Hairy cell leukemia |
| <i>Splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable</i> |
| <i>Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma</i> |
| <i>Hairy cell leukemia-variant</i> |
| Lymphoplasmacytic lymphoma |
| Waldenström macroglobulinemia |
| Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgM* |
| μ heavy-chain disease |
| γ heavy-chain disease |
| α heavy-chain disease |
| Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgG/A* |
| Plasma cell myeloma |
| Solitary plasmacytoma of bone |
| Extraosseous plasmacytoma |
| Monoclonal immunoglobulin deposition diseases* |
| Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma) |
| Nodal marginal zone lymphoma |
| <i>Pediatric nodal marginal zone lymphoma</i> |
| Follicular lymphoma |
| In situ follicular neoplasia* |
| Duodenal-type follicular lymphoma* |
| Pediatric-type follicular lymphoma* |
| <i>Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement*</i> |
| Primary cutaneous follicle center lymphoma |
| Mantle cell lymphoma |
| In situ mantle cell neoplasia* |
| Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS |
| Germinal center B-cell type* |
| Activated B-cell type* |
| T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma |
| Primary DLBCL of the central nervous system (CNS) |
| Primary cutaneous DLBCL, leg type |
| EBV ⁺ DLBCL, NOS* |
| <i>EBV⁺ mucocutaneous ulcer*</i> |
| DLBCL associated with chronic inflammation |
| Lymphomatoid granulomatosis |
| Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma |

Table 1. (continued)

| |
|--|
| Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma* |
| <i>Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the GI tract*</i> |
| Hepatosplenic T-cell lymphoma |
| Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma |
| Mycosis fungoides |
| Sézary syndrome |
| Primary cutaneous CD30 ⁺ T-cell lymphoproliferative disorders |
| Lymphomatoid papulosis |
| Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma |
| Primary cutaneous γδ T-cell lymphoma |
| <i>Primary cutaneous CD8⁺ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma</i> |
| <i>Primary cutaneous acral CD8⁺ T-cell lymphoma*</i> |
| <i>Primary cutaneous CD4⁺ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder*</i> |
| Peripheral T-cell lymphoma, NOS |
| Angioimmunoblastic T-cell lymphoma |
| <i>Follicular T-cell lymphoma*</i> |
| <i>Nodal peripheral T-cell lymphoma with TFH phenotype*</i> |
| Anaplastic large-cell lymphoma, ALK ⁺ |
| Anaplastic large-cell lymphoma, ALK ⁻ * |
| <i>Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma*</i> |
| Hodgkin lymphoma |
| Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma |
| Classical Hodgkin lymphoma |
| Nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma |
| Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma |
| Mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma |
| Lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma |
| Posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD) |
| Plasmacytic hyperplasia PTLD |
| Infectious mononucleosis PTLD |
| Florid follicular hyperplasia PTLD* |
| Polymorphic PTLD |
| Monomorphic PTLD (B- and T-/NK-cell types) |
| Classical Hodgkin lymphoma PTLD |
| Histiocytic and dendritic cell neoplasms |
| Histiocytic sarcoma |
| Langerhans cell histiocytosis |
| Langerhans cell sarcoma |
| Indeterminate dendritic cell tumor |
| Interdigitating dendritic cell sarcoma |
| Follicular dendritic cell sarcoma |
| Fibroblastic reticular cell tumor |
| Disseminated juvenile xanthogranuloma |
| Erdheim-Chester disease* |

WHO klasifikace
Swerdlow 2016

Rozdíly v přežití mezi mladými a starými AML pacienty

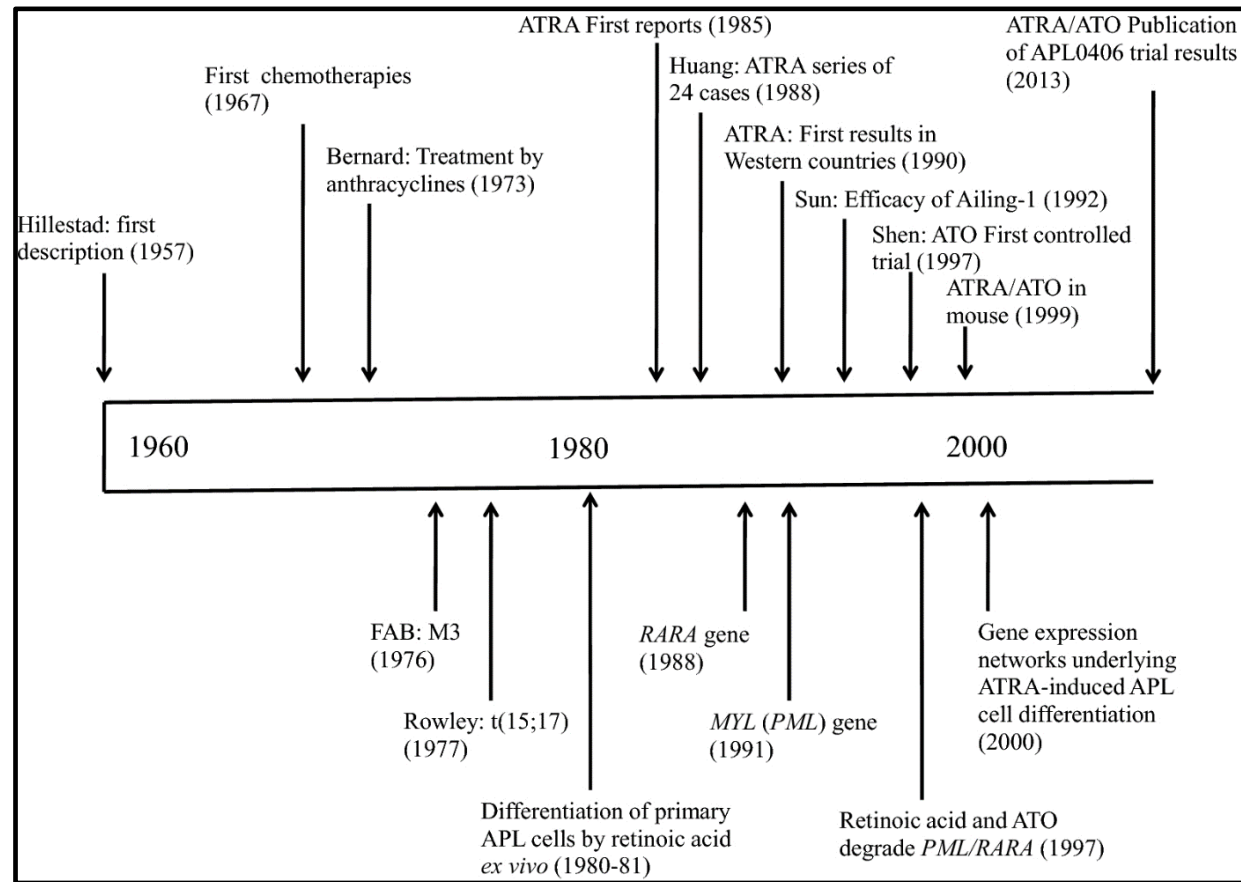


- Horní graf ukazuje přežití mladých (<60 let) pacientů s AML od roku 1970
- Dolní graf přežití starších pacientů s AML od roku 1970
- Kantarjian et al 2015 - MD Anderson

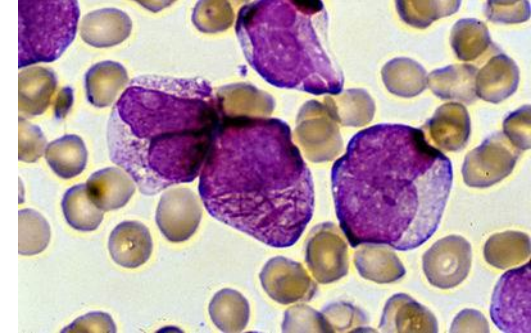
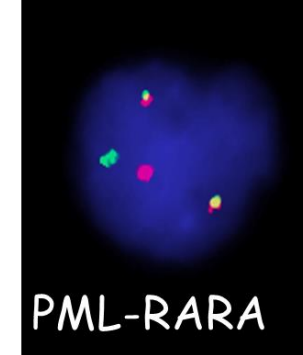
Akutní promyelocytární leukémie APL

nejmalignější lidská leukémie

APL - léčba



APL

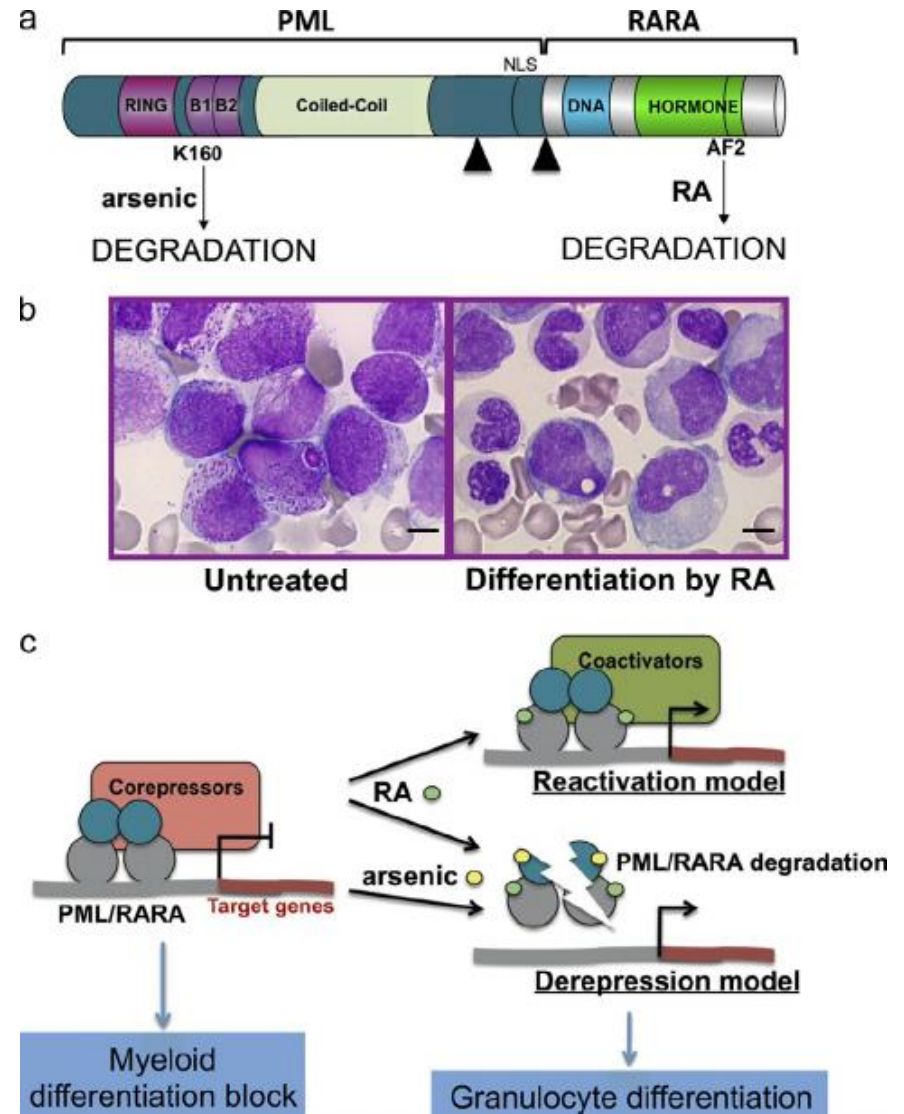


- Akumulace promyelocytů (vývoj stadium granulocytů)
- M3 klasifikace podle FAB
- Nutná urychlená léčba
- Pro diagnózu nutná detekce t(15;17) PML-RAR α
- Medián při diagnóze je 40 roků, riziko je stejné pro celý život

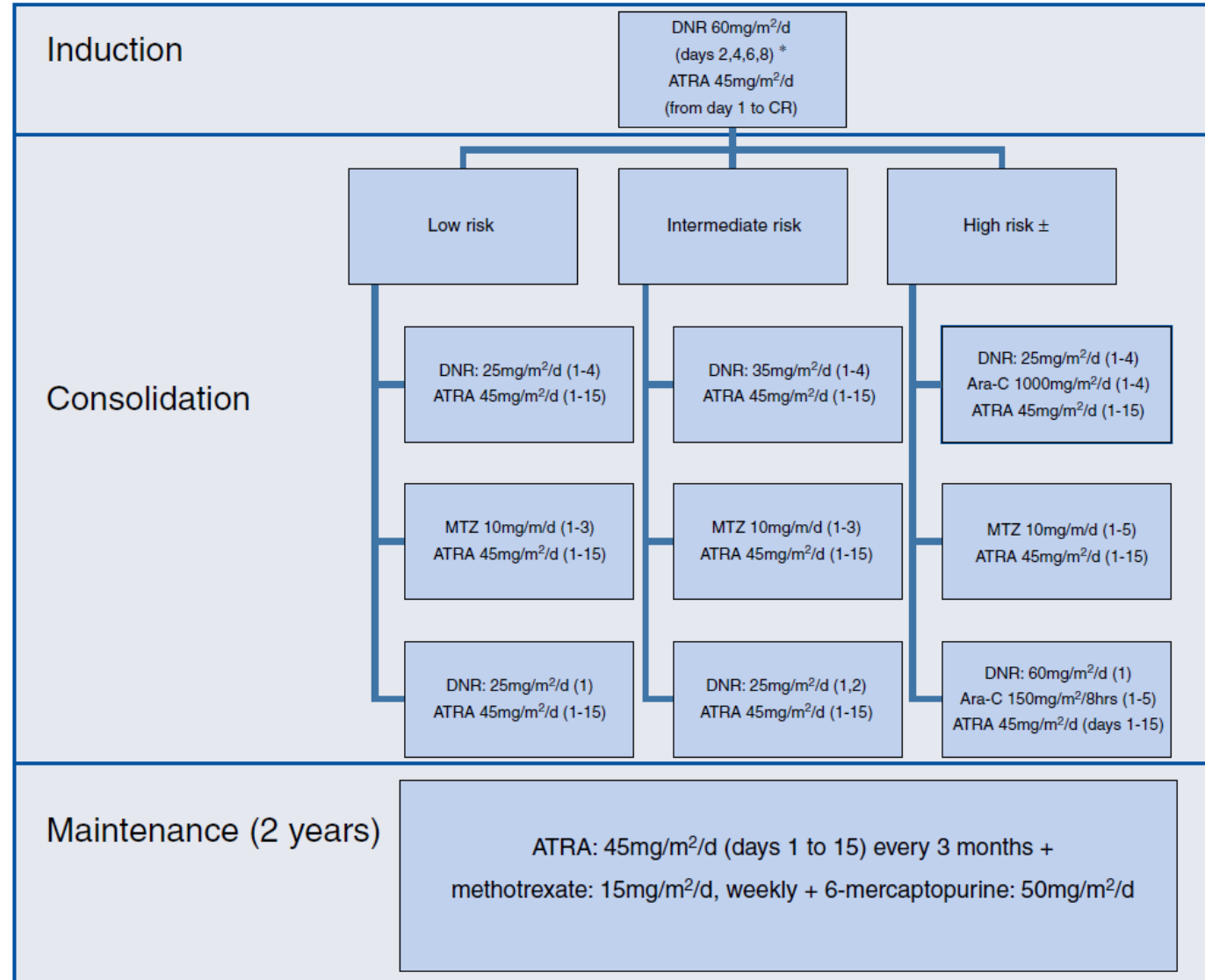
- 1957 - subtyp leukemie
- 1970 - identifikace translokace - Dr. J. Rowley

Molekulární podstata APL

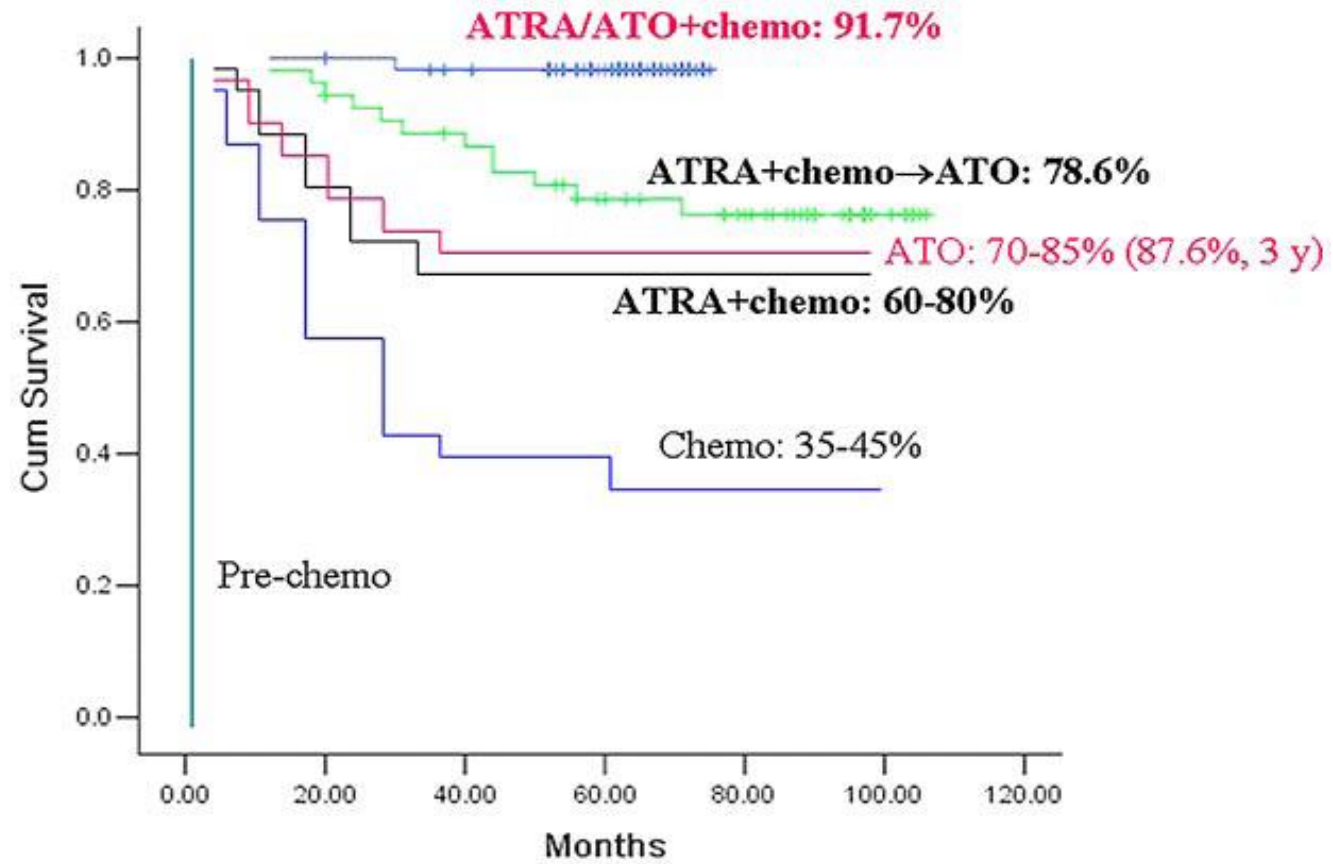
- RAR α – receptor pro all-trans kyselinu retinovou
- PML – gen promyelocytární leukemie
- Translokace t(15;17) – reciproká translokace



APL léčba



APL přežití



Akutní lymfoidní leukemie - ALL

Akutní lymfoidní leukemie - ALL

- Maligní transformací a proliferací lymfoidního progenitoru v kostní dřeni, periferní krvi a extramedulárních oblastech
- 80 % ALL u dětí
- Incidence 1,6/100 000 (USA)
- 2016 - 6590 nově diagnostikovaných případů, 1400 úmrtí
- Bimodální distribuce incidence – děti (4 roky) a dospělí (50 let)
- U dětí přežití 90 %, ale jen 30-40 % dospělých dosáhne dlouhodobé remise

Etiologie ALL

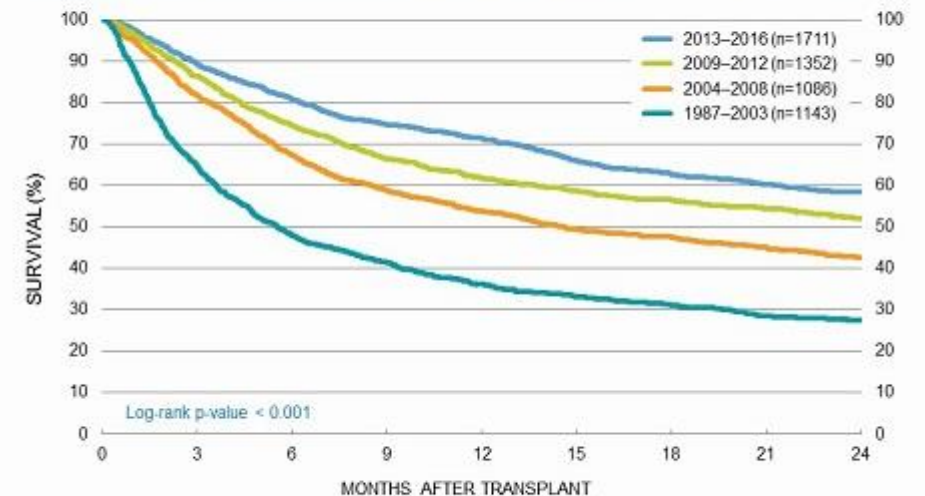
- Významná korelace s Downovým syndromem, Fanconiho anemií, Bloomovým syndromem, Ataxia Telangiectasia and Nijmegen breakdown syndrome
- Ionizující radiace, pesticidy, kouření
- Viry - Epstein-Barr a HIV
- Ale u zdravých velice často *de novo*
- Chromozomové aberace t(12;21), t(1;19), t(9;22) a aberace v MLL – nejsou dostatečné k rozvoji ALL

Léčba ALL

- Indukce (vinkristin, kortikosteroidy, antracyklin)
- Transplantace kostní dřeně
- Nebo

- Konsolidace
- Udržovací léčba – 2-3 roky

Acute Lymphoblastic Leukemia Overall Survival
Adult Patient Transplantation by Year of Transplant
Unrelated Transplants Facilitated by NMDP/Be The Match (1987–2016)

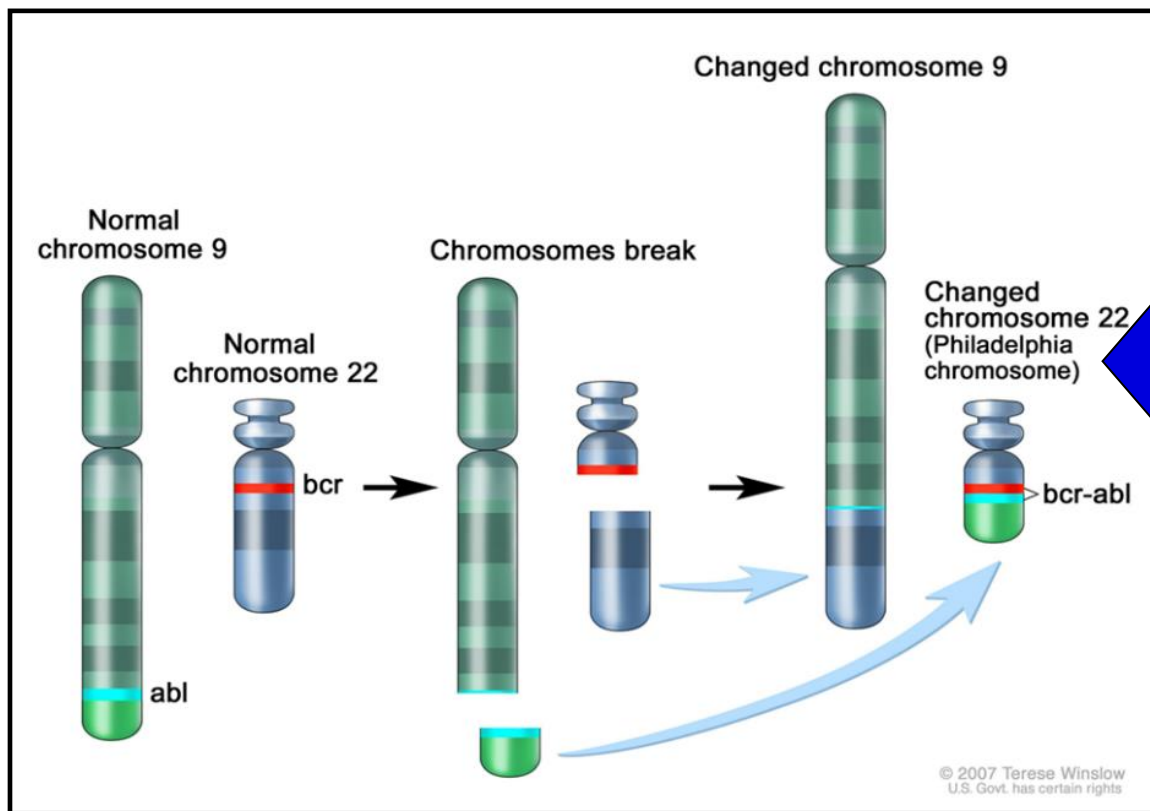


SOURCE: CIBMTR®, the research program of NMDP/Be The Match



Chronická myeloidní leukemie CML

Chronická myeloidní leukemie CML



První nádor spojený se specifickou aberací
Translokace mezi
chromozomy 9 a 22

Filadelfský chromozom



- 1960 – Peter Nowell a David Hungerford popsali abnormální chromozom u CML
- První genetická podstata nádorů
- 1972 - Příčina nebo konsekvence? Janet Rowley – t(9,22)

CML

- 1. nádor spojený se specifickou aberací
- Chromosom popsán v 1960 ve Philadelphii – Philadelphia chromosome
- 1972 popsána translokace t(9;22) (Rowley)
- 1983 popsána kináza abl na chromozomu 9 (Heisterkamp)
- 1984 popsána oblast bcr na chromozomu 22 (Groffen)
- 1990 bcr-abl důvod CML (Daley)
- Bcr-abl- abnormální tyrosin kináza (Lugo, 1990)
- Chronická fáze, akcelerovaná fáze, blastická krize
- Velice špatná prognóza (méně než 3 roky)

CML

- Incidence 1-2/100 000
- 15 % nově diagnostikovaných pacientů s leukémií
- 9000 nových případů v USA/rok, 1000 zemře (od zavedení léku Gleevac je roční mortalita 1-2 %)
- Prevalence – 25 000 (2000), 100 000 (2017), 180 000 (2030)

CML léčba

- Do 2000 – hydroxyurea, IFNa
- Transplantace kostní dřeně kurativní, ale velká mortalita
- Gleevac – 10 leté přežití 80-90 %

Gleevec (1993) Novartis

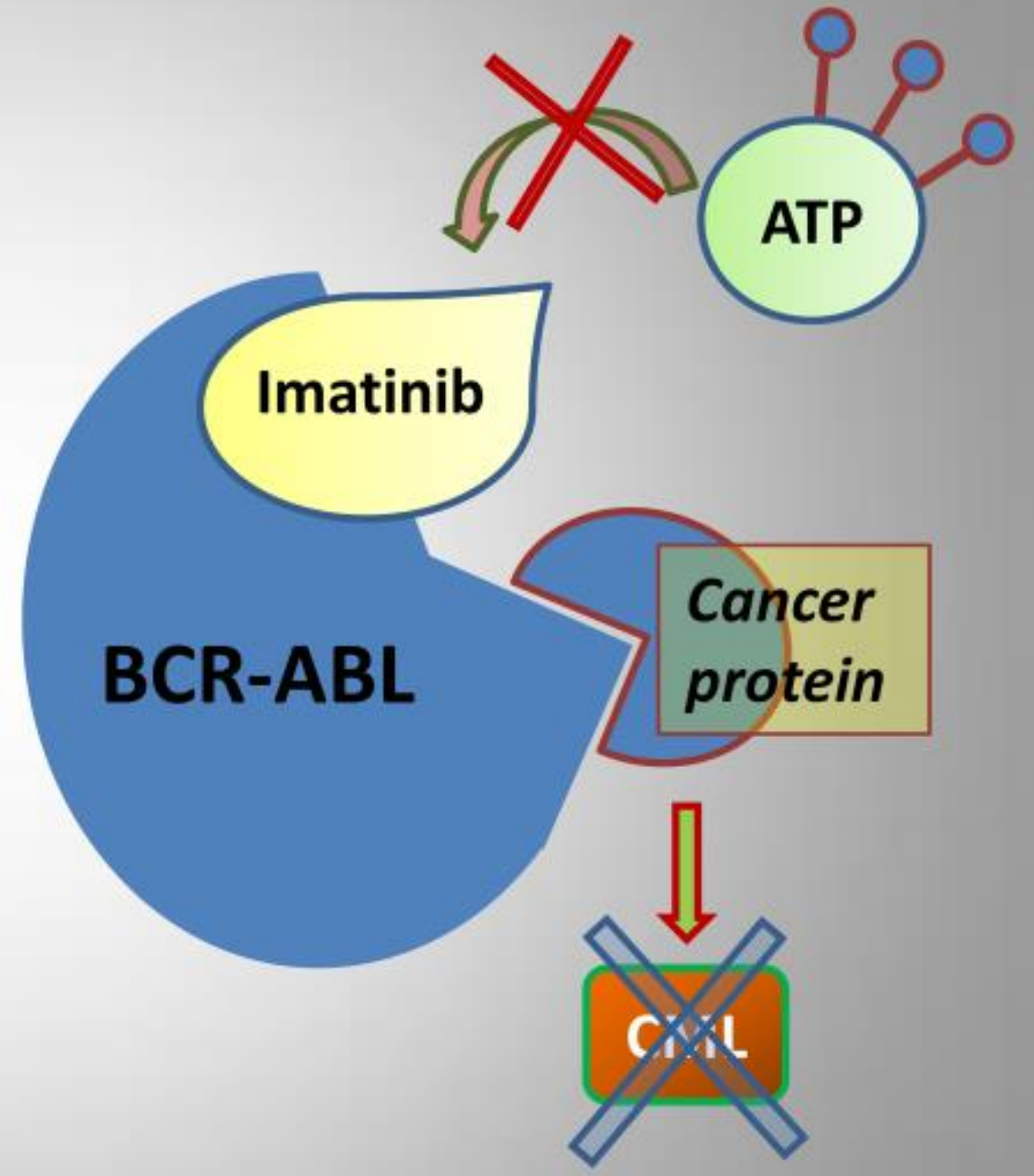
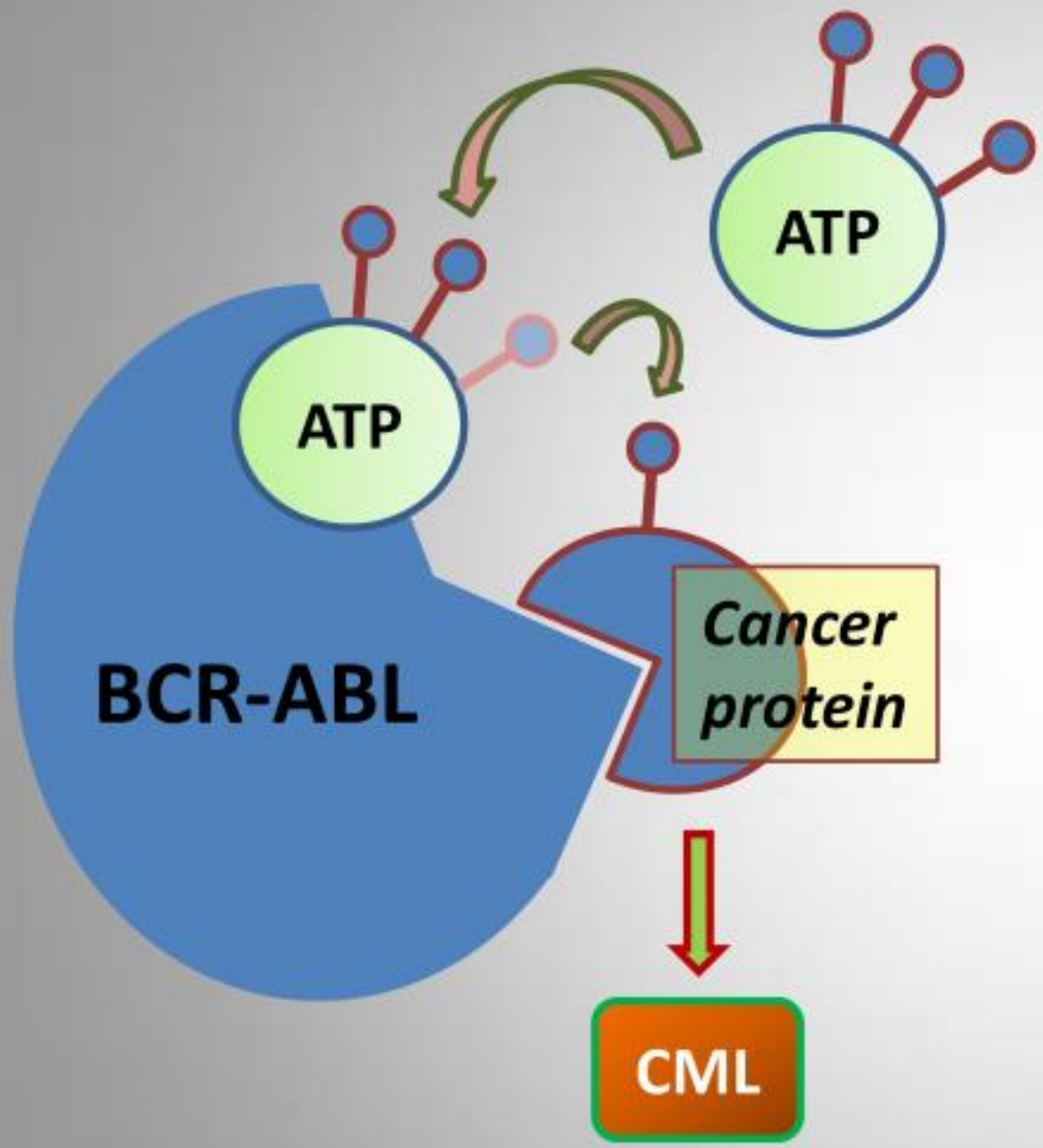
- Imatinib mesylate
- Aktivní proti koloniím CML (Druker 1996)
- O 2 roky později klinická studie, 31 pacientů, 98 % odpověď na léčbu
- Studie fáze III – 16 zemí, 177 center, 1100 pacientů- všichni pacienti na Gleevec
- Přežití 95 %, přežití 65 % v blastické krizi (8 let)
- Molekulární pozitivita bcr-abl je stále problém – leukemické buňky přežívají – nebezpečí relapsu

Současná léčba CML

- Imatinib – poslední dobou i generika
- Dasatinib
 - 350 krát účinnější než imatinib
 - Inhibice i Src dráhy
 - 5-leté přežití podobné jako imatinib
- Nilotinib
 - Strukturní analog imatinibu, ale lépe se váže
 - 5-letý přežití lepší než imatinib
- Bosutinib - Src/Abl inhibitor
 - Pro resistantní pacienty na předchozí léčbu

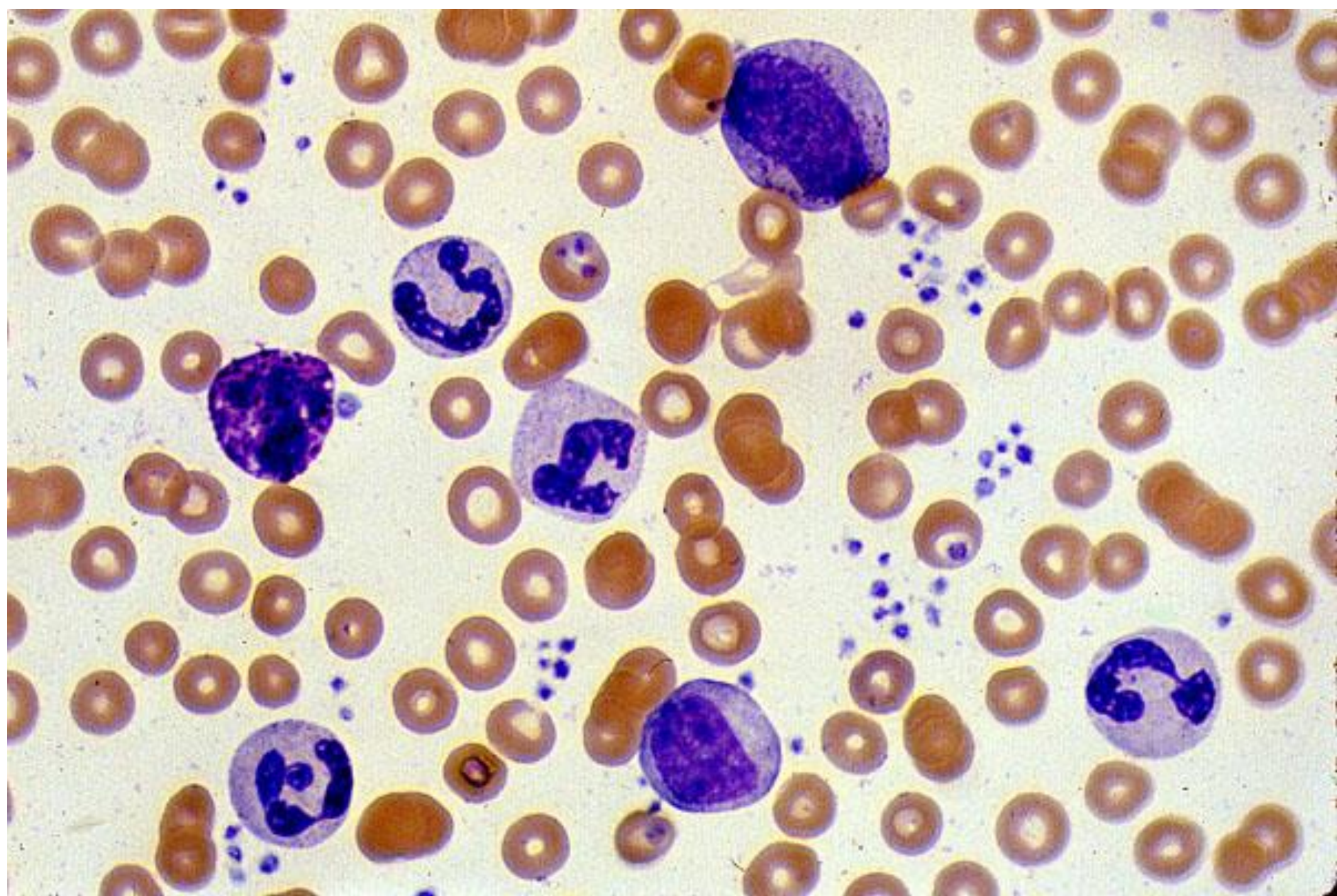
Cena léčby

- Imatinib – 30 000 USD/rok - původně
- Dnes 132 000 USD/rok
- Generika – 8000 USD/rok (2016) – ale fungují stejně?



CML diagnóza

- 50 % pacientů asymptomatických
- Anemie, zvětšení sleziny, únava, malátnost, snížení váhy
- Cytogenetika – potvrzení aberace
- 100 % pacientů bcr-abl, ale mohou být i jiné přidružené aberace (trisomie 8, ...)
- Aspirát kostní dřeně



Chronická lymfocytární leukemie - CLL

Chronická lymfocytární leukemie - CLL

- 30% všech leukemií
- Nejčastější typ leukémie v západních zemích
- Klonální expanze B buněk – CD5 pozitivních, v krvi, kostní dřeni, lymfatických uzlinách a slezině
- Častější u mužů (1.7:1)
- Incidence 4.1/100 000
- Medián věku při diagnóze 67 let

Etiologie CLL

- Genetika
- Viry (EBV, HIV)
- Radiace
- Chemikálie
- Kouření

CLL genetické změny

- Primární změna v multipotentních hematopoetických kmenových buněk
- Delece 13q, delece 11q, trizomie chromozomu 12
- Del(13q14) primární změna – 55% případů
- Del(11q) - 25 % pacientů – delece 11q23- gen ATM – snížené OS
- Trizomie 12- 10-20 % pacientů
- Del(17q) – 5-8 % pacientů – resistance k chemoterapii

Diagnóza CLL

- Krevní obraz, krevní nátěr, imunofenotypizace
- Více než 5000 B buněk/ μ l v periferní krvi
- Klonalita pomocí flowcytometrie

Rizikové faktory CLL

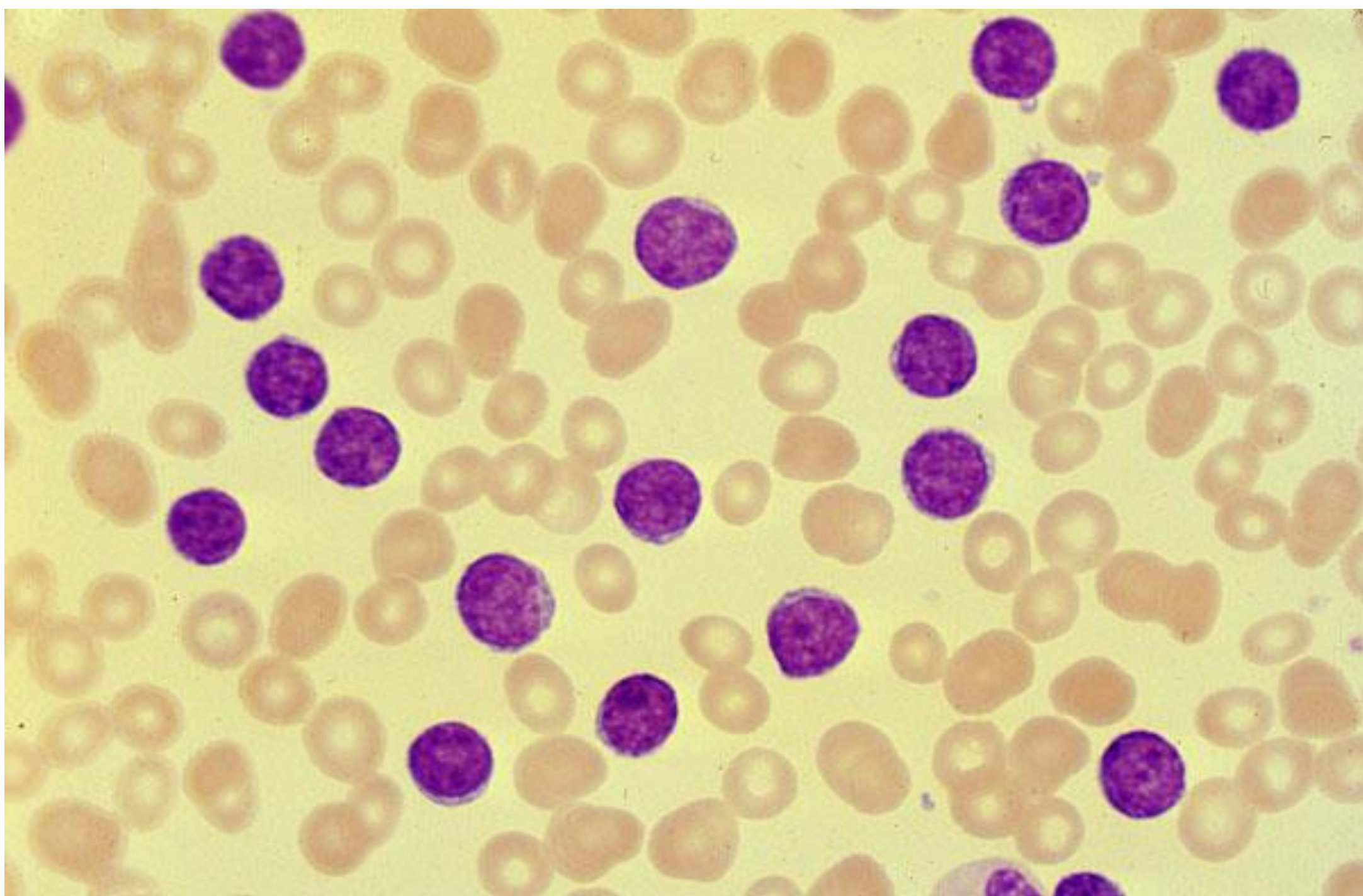
- Delece a nebo mutace *TP53*
- *IGHV* mutace (gen pro těžký řetězec imunoglobulinu)
- Sérový B2 mikroglobulin
- Vysoký věk (>65 let)

Léčba CLL

- Chlorambucil – alkylační činidlo
- Purinová analoga – fludarabin, pentostatin, cladribin
- Monoklonální protilátka – antiCD20 (rituximab)

CLL

| CLL-IPI category | OS at 5 years (%) | Potential clinical consequence |
|-------------------|-------------------|--|
| Low risk | 93.2 | Do not treat |
| Intermediate risk | 79.3 | Do not treat except if the disease is really symptomatic |
| High risk | 63.3 | Treatment indicated except if the disease is asymptomatic |
| Very high risk | 23.3 | If you need to treat, do not use chemotherapy but rather novel agents or treatment in clinical trials. |



Nádorová onemocnění krvetvorby



Leukémie



Lymfomy



Mnohočetný myelom

Lymfomy

- maligní proliferace lymfatické tkáně (uzliny) – buňky lymfoidní řady (B,T)
- Solidní nádor krevních buněk
- 1832 popsány Dr. Hodgkinem
- Nejčastější nádory krve
- 5,3 % všech nádorů
- šíření do dalších uzlin a lymfatické tkáně orgánů
- dle histologie - Hodgkinův (častější u mužů)
- - non-Hodgkinovy lymfomy B, T, NK

Lymfomy

Nejčastější lymfomy:

- difúzní velkobuněčný B-lymfom (30 %)
- folikulární lymfom (22 %)
- MALT-lymfom (8 %)
- chronická B-lymfatická leukémie/lymfocytární lymfom (7 %)
- lymfom z plášťové zóny = mantle cell lymphoma (6 %)

Všechny maligní lymfomy se mohou prezentovat jako tzv. B příznaky:

- úbytek hmotnosti (10 % / půl roku),
- subfebrilie / febrilie, noční pocení

Hodgkinovy lymfomy

- Nebolestivé zvětšení uzlin (krční, axilární)
- Horečka, svědění, pocení, malátnost, únava, pokles hmotnosti;
- splenomegalie
- kašel, dušnost
- výpotek, infiltrace parenchymatózniích orgánů, skeletu (při pokročilém postižení).

- Etiologie neznámá – genetika, HIV, EBV
- Mezi 20-30 lety, prudce nahoru po 50

Hodgkinovy lymfomy

- **typ I** s převahou lymfocytů (málo Reed-Sternberg buněk, hodně lymfocytů; nejlepší prognóza) (5 %)
- **typ II** nodulárně-sklerotický (nodulární ložiska, buňky (retikulární, lymfocyty, histiocyty) v kolagenních vláknech (70 %)
- **typ III** smíšený (20–25 %)
- **typ IV** klasický, málo lymfocytů (Reed-Sternberg buňky zmnoženy; nejhorší prognóza) (1 %)

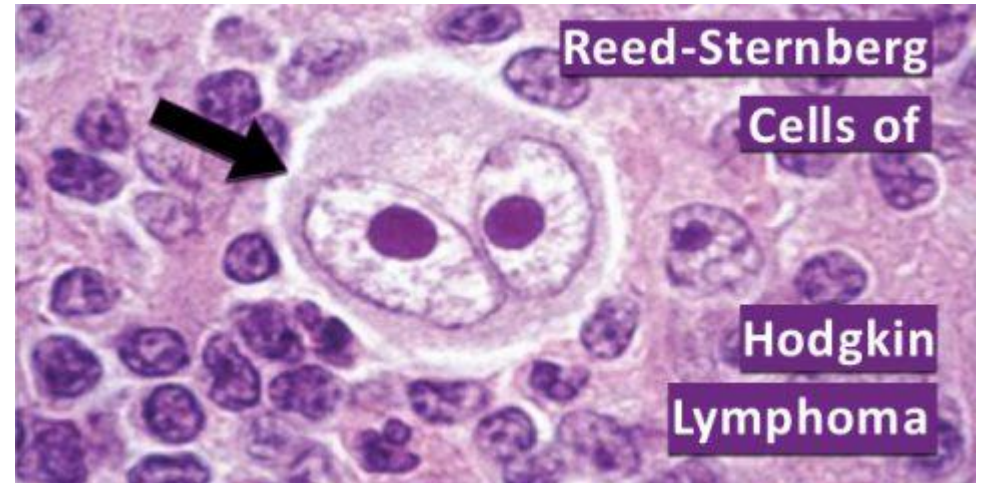
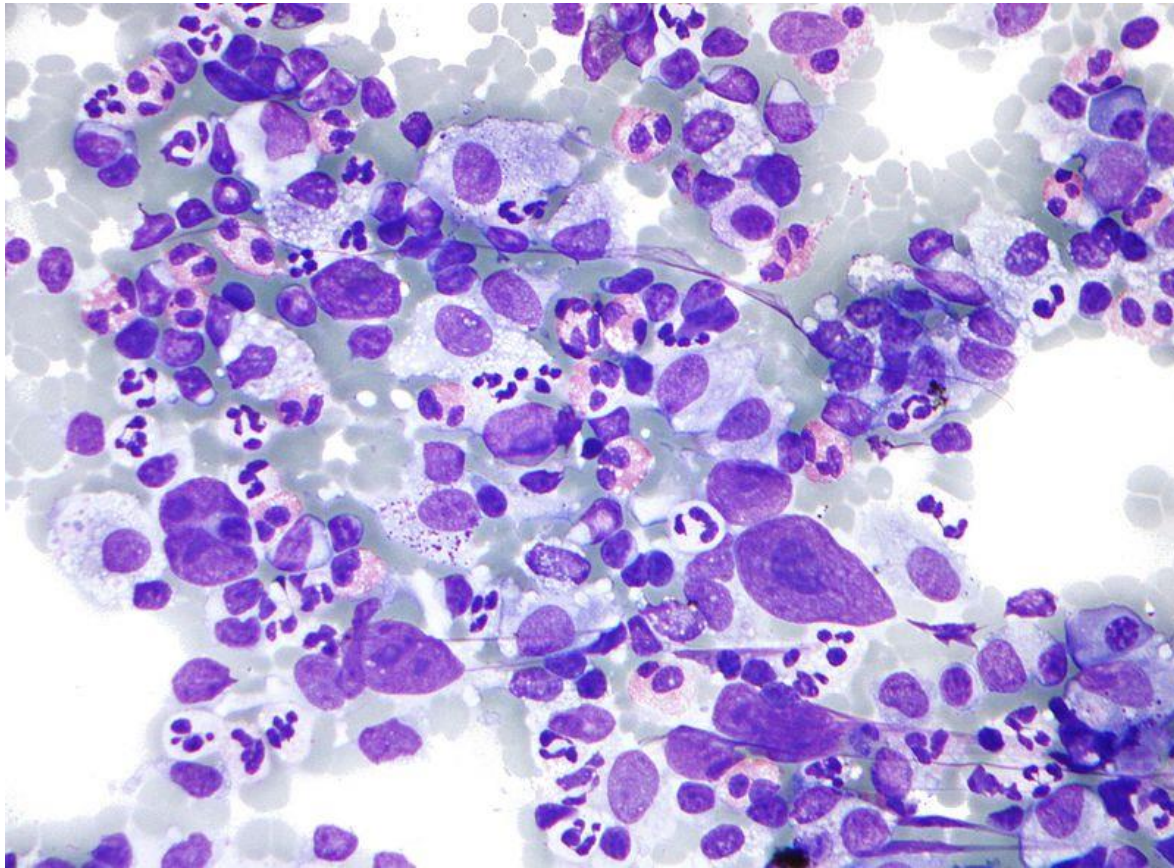


Reed-Sternberg buňky – abnormálně velké lymfocyty, charakteristické pro lymfomy, mnohojaderné

Hodgkinův lymfom



Hodgkinův lymfom



Non-hodgkinovy lymfomy

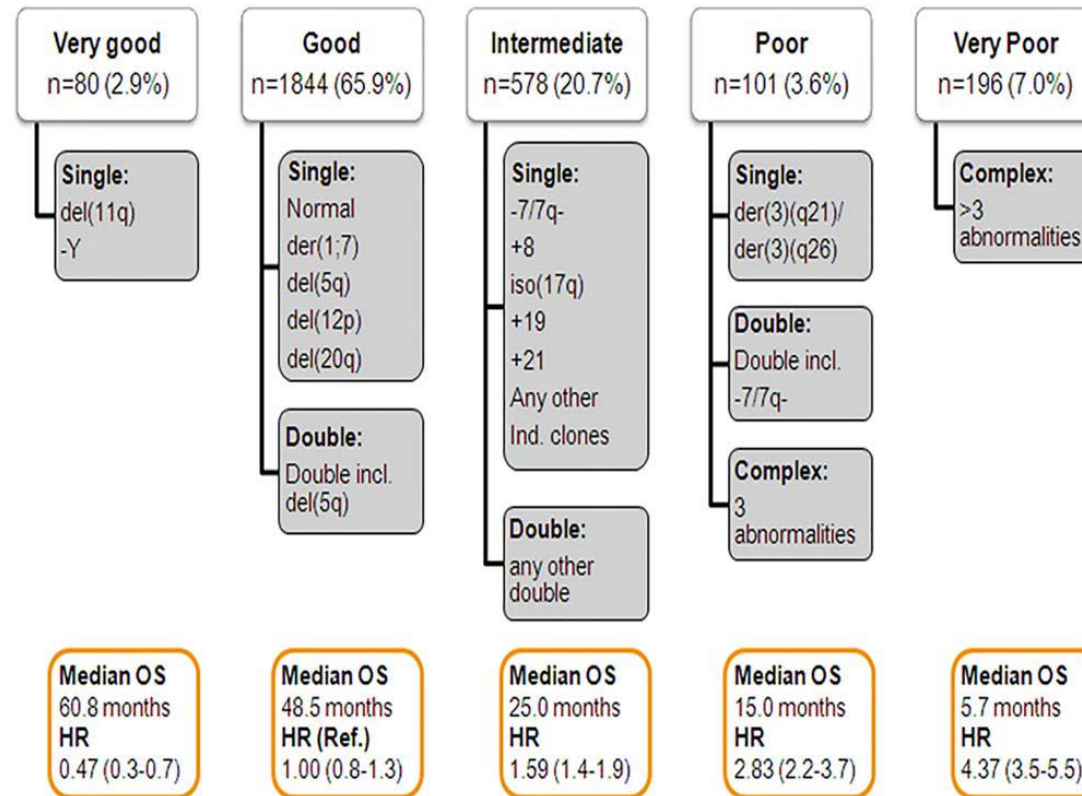
- Heterogenní skupina nádorů (cca 40 typů)
- Vycházejí většinou z mízních uzlin, které se v dětském věku rychle lokálně šíří a metastázuje.
- Při diagnóze mají dvě třetiny nemocných pokročilá stadia nemoci.
- U dětí vysoce maligní nádory – velmi intenzivní chemo – léčba úspěšná v cca 80 % případů
- U dospělých – středně maligní

Myelodysplastické syndromy MDS

Myelodysplastické syndromy MDS

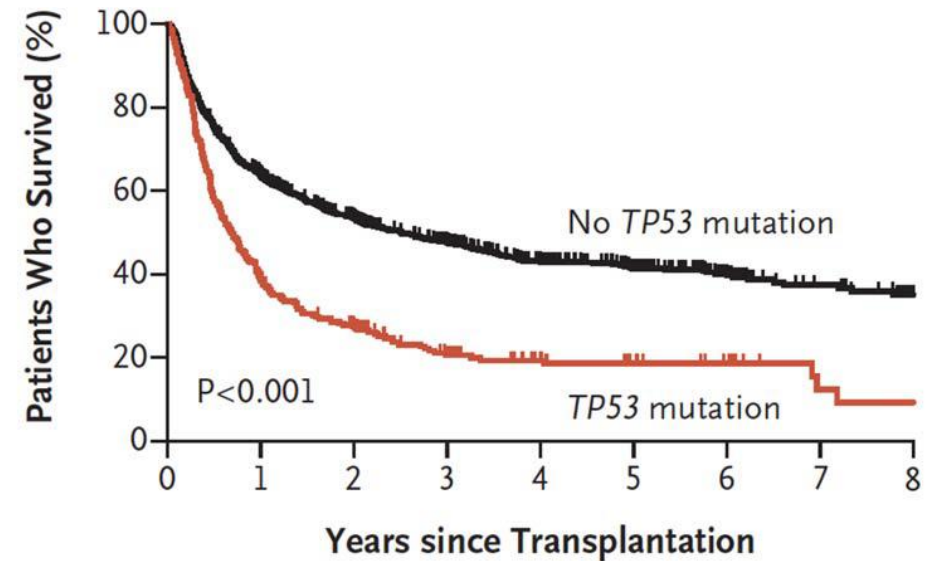
- Heterogenní skupina myeloidních onemocnění charakterizovaná cytopenií v periferní krvi a zvýšeným rizikem transformace do sekundární AML
- Incidence 3-4/100 000 (USA)
- Prevalence roste s věkem
- Diagnóza: aspirát kostní dřeně nebo biopsie
- Stratifikace: analýza periferní cytopenie, procento blastů v kostní dřeni, cytogenetická analýza

Cytogenetická klasifikace MDS



Přežití pacientů s MDS v závislosti na mutaci *TP53*

- Mutace v *TP53*, *RUNX1*, *ASXL1*, *JAK2*, and *RAS* genech jsou spojeny s výrazně kratším OS po allo transplantaci kostní dřeně
- Mutace v *TP53* mají výrazně negativní účinek



No. at Risk

| | | | | | | | | | |
|-------------------------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|
| No <i>TP53</i> mutation | 1224 | 757 | 529 | 370 | 261 | 183 | 109 | 53 | 32 |
| <i>TP53</i> mutation | 289 | 109 | 66 | 39 | 26 | 20 | 14 | 6 | 5 |

Nádorová onemocnění krvetvorby



Leukémie



Lymfomy



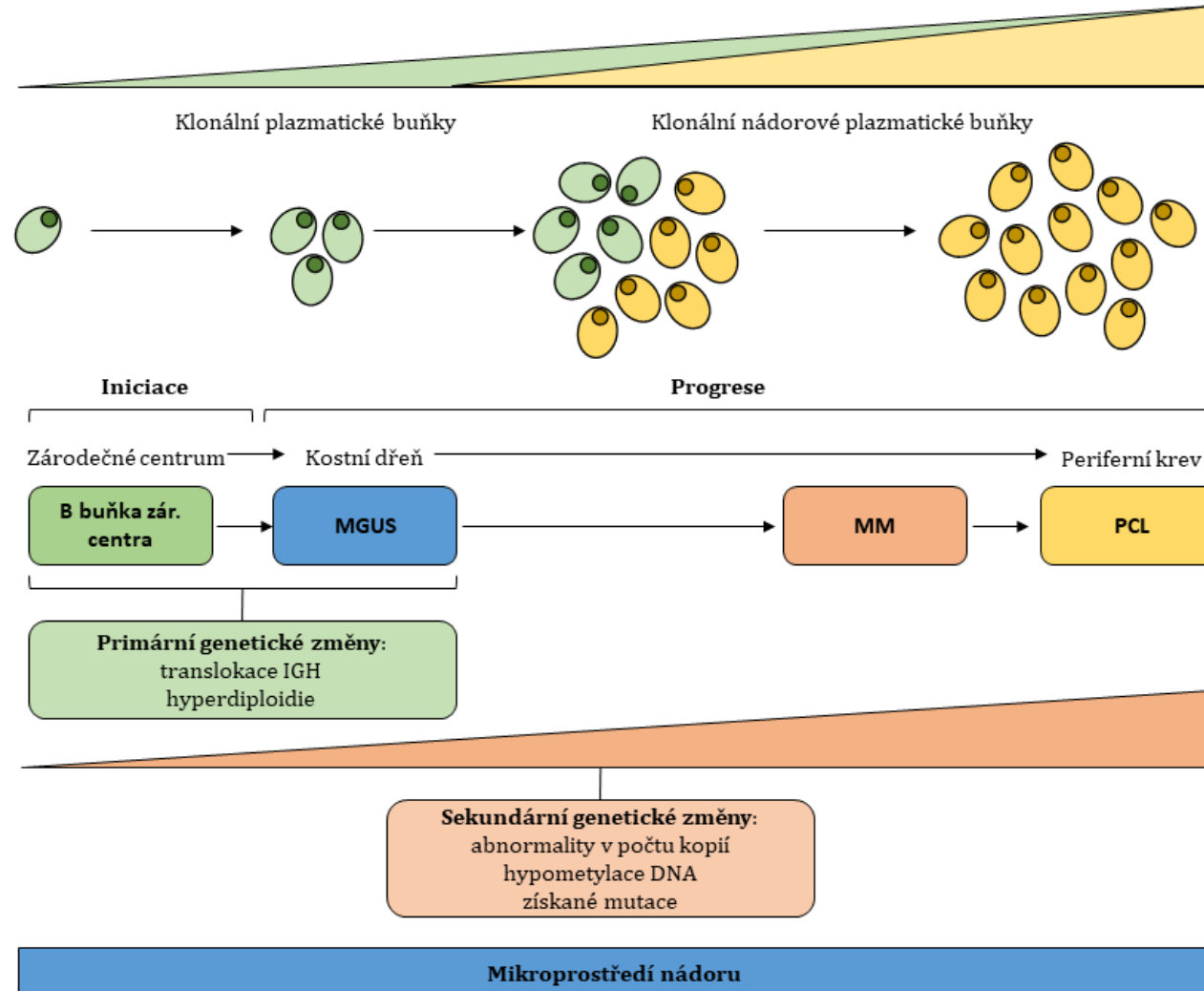
Mnohočetný myelom

Mnohočetný myelom MM

- Druhé nejčastější krevní nádorové onemocnění
- 10 % hematologických malignit
- Věk při diagnóze 65 let
- Incidence 4/100 000
- Častější u mužů
- Patogeneze několikastupňová

Hájek, 2012
Anderson, 2011

Patogeneze MM – několikastupňový proces



MGUS monoklonální gamapatie neznámého významu

- Postupná kumulace genetických změn v plazmatických buňkách – maligní transformace
- U MGUS - kostní dřeň infiltrovaná <10 % maligními plazmatickými buňkami
- 15 % lidí s MGUS progreduje do MM
- 1 % riziko progresu do MM každý rok
- Incidence 3 % populace nad 50 let (roste s věkem)

MM

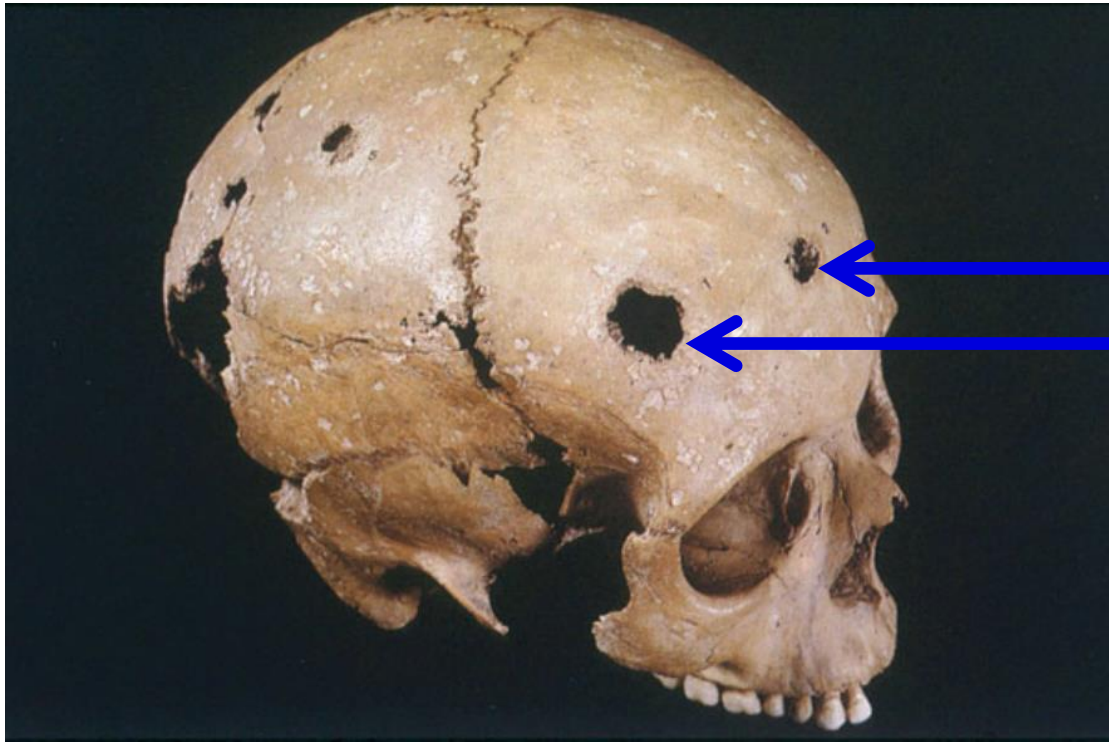
- Infiltrace kostní dřeně maligními plazmatickými buňkami
- Kostní léze
- Přítomnost mnoklonálního imunoglobulinu (M-Ig) v séru a/nebo moči

Plazmocelulární leukémie PCL

- Ztráta závislosti plazmatických buněk na mikroprostředí kostní dřeně – migrace do periferní krve
- > 20 % cirkulujících plazmatických buněk a jejich absolutní počet vyšší než $2 \times 10^9/l$ v periferní krvi
- Incidence 4/ 10 000 000
- Transformace z MM – 21 měsíců
- Velice špatná prognóza (2-3 měsíce)

Historie MM

Kostra muže z doby bronzové



Osteolytická ložiska –
typické znaky MM

Capasso, 2005

Historie MM

- 1844 - první zdokumentovaný případ – Sarah Newbury (Dr. Solly)



destrukce sterna

zlomeniny kostí

destrukce femuru

Kyle et Rajkumar, 2008

Historie MM

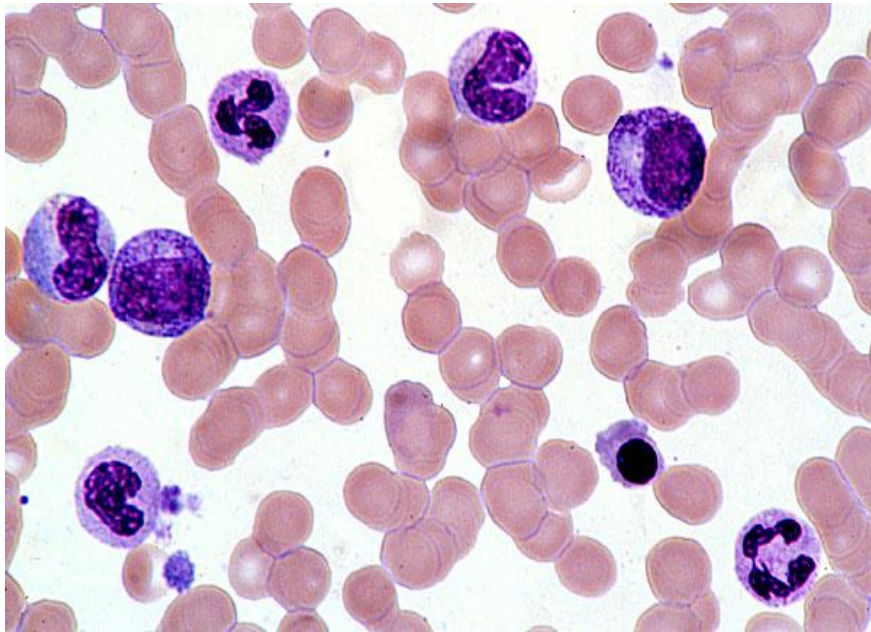
- 1845 – přítomnost proteinu v moči pacienta (Bence Jones – Bence Jonesova bílkovina)
- MM=Kahlerova choroba – podle pražského lékaře Otty Kahlera (1849-1893) – popsal MM

Kyle et Rajkumar, 2008

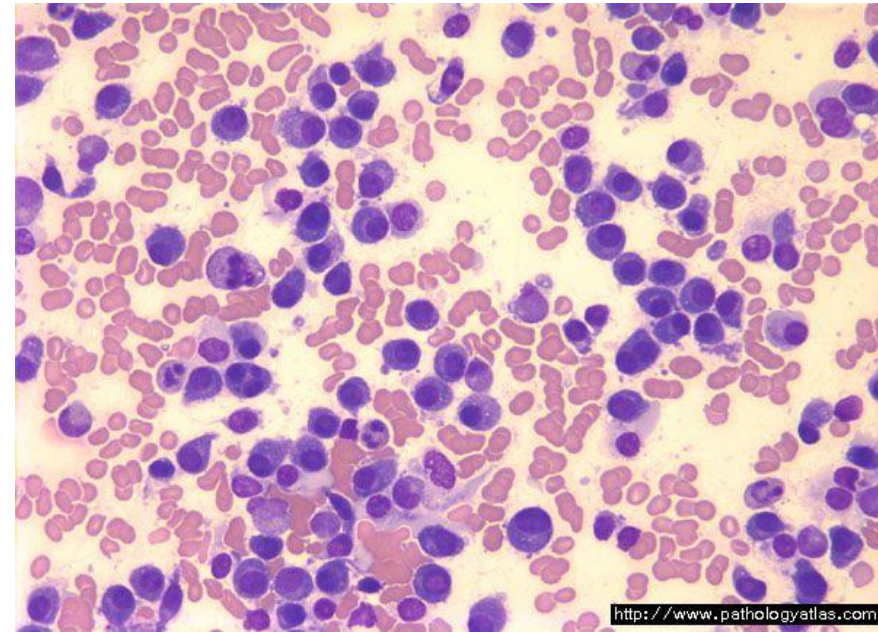


Otto Kahler

Zdravá kostní dřeň



MM kostní dřeň



www.pathologyatlas.com

Projevy MM

1) útlum kostní dřeně:

- ↓ červených krvinek → anemie
- ↓ bílých krvinek → pokles imunity
- ↓ destiček → krvácivé projevy

2) Narušení kostní struktury: tvorba osteolytických ložisek:

- oslabení pevnosti kostí
- bolest, zduření kostí
- samovolné zlomeniny kostí
- vzestup vápníku v séru

3) Tvorba defektních imunoglobulinů - Ig (paraproteinu):

„hyperviskozita“

střádání paraproteinu v drobných cévách

- porucha funkce orgánů (ledviny, porucha zraku)

pokles imunity – paraprotein na úkor normálních Ig

Diagnóza MM

Poměrně obtížná (bolest, slabost, nevykonnost, opakované infekce, únavový syndrom – časté příznaky „běžných“ onemocnění)

- 1) Počet myelomových buněk v kostní dřeni
- 2) Přítomnost abnormální bílkoviny v krvi/moči
- 3) Typické změny na kostech

Léčba MM tohle jsme vyzkoušeli....



Hájek, 2012
Anderson, 2011

Léčba MM

...a tohle používáme

- Chemoterapie
- Transplantace kostní dřeně
- Imunomodulační léky
- Inhibitory proteasomu

Hájek, 2012
Anderson, 2011

Prognóza MM

- Neléčení pacienti přežívají 14 měsíců
- Standardní terapie 3-4 roky
- Transplantace 6-7 let
- Nové léky 5-leté přežití pro cca 80 % pacientů

Hájek, 2012

Chemoterapie a transplantace

- Používaná i dnes
- Léčebný program Junior-Senior (intenzivní vs méně intenzivní)
- Melfalan (alkylační cytostatikum)
- Prednison (Glukokortikoid – apoptóza hematologických buněk)

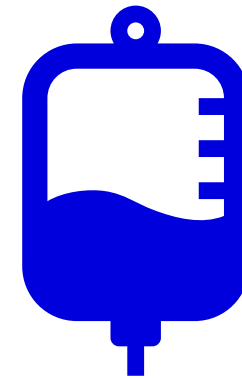
- Transplantace od roku 1957
 - Autologní – do 65 let, i tandemově
 - Allogenní – omezeně, jen v rámci klinických studií

Hájek, 2012
Anderson, 2011

Možnosti léčby MM



IMiDs (imunomodulační léky)



Proteasomové inhibitory

Thalidomid – první IMID

- 1953- Chemie Grünenthal
- 1957- distribuce
- Sedativum, hypnotikum
- Proti ranní nevolnosti u těhotných žen
- Těžký teratogen
- Nebyl dostatečně otestován – jen na krysách
- Zhruba 10 000 dětí takto narozených - zhruba 40 % dětí přežilo

- FDA - Dr. Francis Kelsey – nepovolila užití thalidomidu v USA

White House Archive



Dr. Francis Kelsey (1914-2015)



Thalidomidové dětidnes



Thalidomid – pokračování....

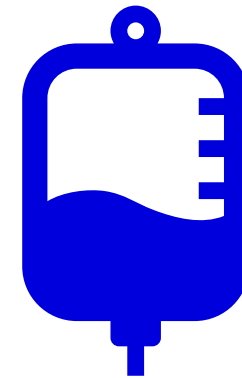
- 1964 – Jason Sheskin – pacient s leproou a těžkými komplikacemi
- 1993- Judah Folkman – angiogeneze, solidní nádory ale i hematologické
- 1994 – refrakterní MM pacient – thalidomid – klinická studie 1/3 pacientů
odpověď
- 2006 – FDA – léčba MM
- Nepříjemné vedlejší účinky - neuropatie

Sedlaříková, 2012

Možnosti léčby MM



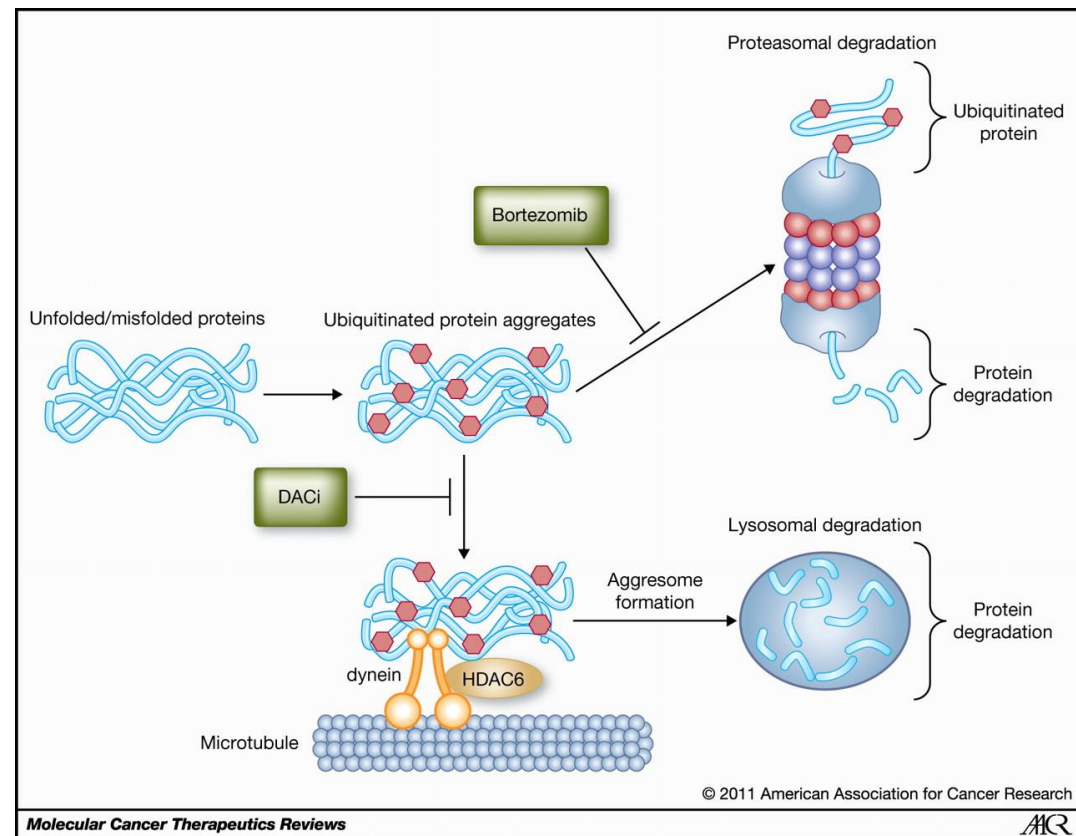
IMiDs (imunomodulační léky)



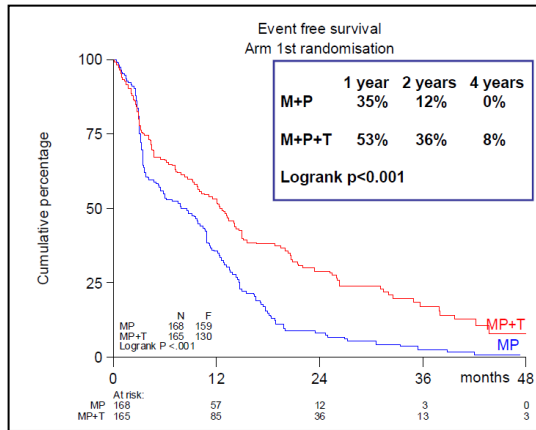
Proteasomové inhibitory

Proteazomové inhibitory

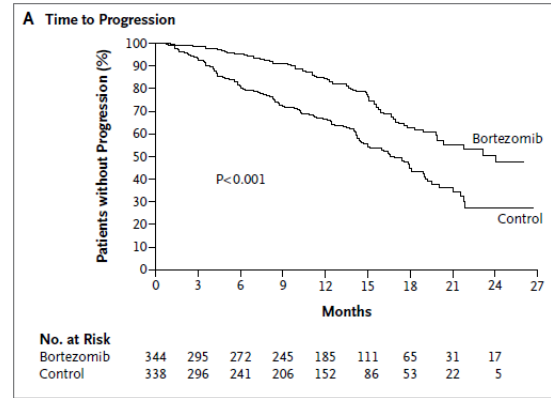
- Proteasom – proteolytický komplex pro degradaci ubikvitinovaných proteinů
- MM buňky produkují velké množství proteinů – inhibice proteasomu vede k hromadění proteinů v buňce a apoptóze
- Bortezomib – první lék na této bázi schválený pro léčbu MM



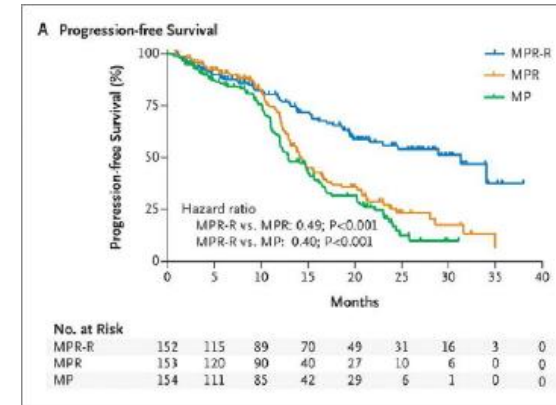
Nové léky prodlužují přežití, ale nevedou k vyléčení...zatím



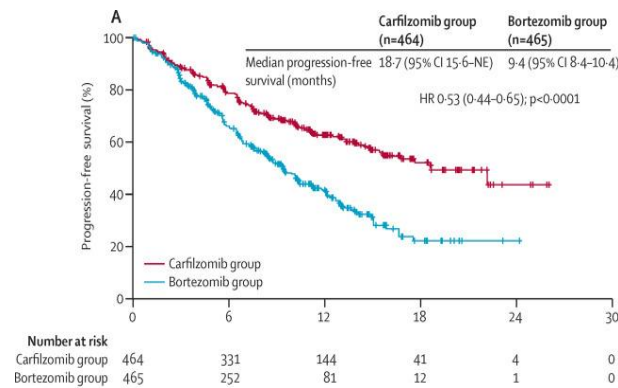
Thalidomid (Myrin)



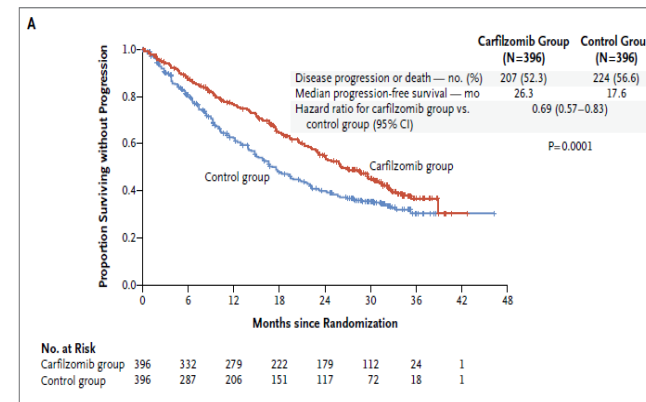
Bortezomib (Velcade)



Lenalidomid (Revlimid)



Carfilzomib > Bortezomib



Carfilzomib+Revlimid > Revlimid

IV. Přežívání pacientů s hematologickými malignitami

**Estimated New Cases (%) of Leukemia,
Lymphoma and Myeloma, 2021**

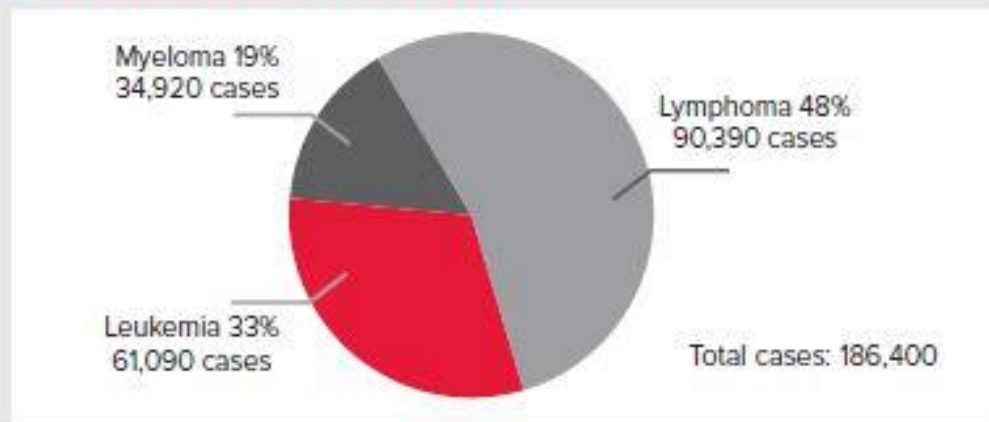


Figure 1. Source: *Cancer Facts & Figures 2021*. American Cancer Society, 2021.

<https://www.lls.org/facts-and-statistics/facts-and-statistics-overview>

Five-Year Relative Survival Rates by Year of Diagnosis

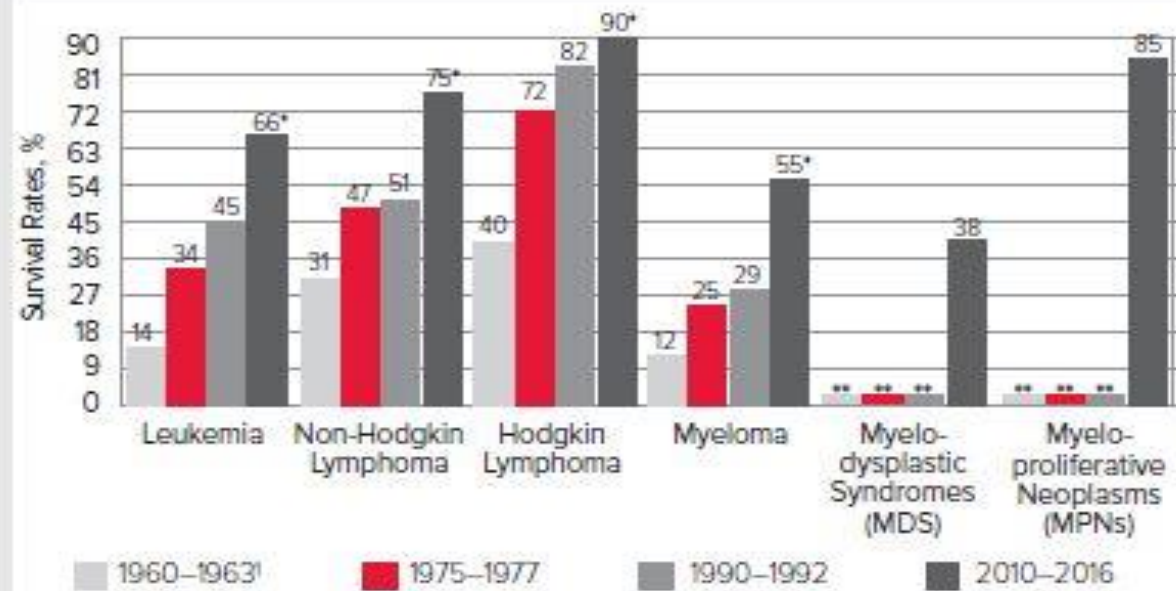


Figure 2. Source: SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) Cancer Statistics Review, 1975-2017. National Cancer Institute; 2020.

* The difference in rates between 1975-1977 and 2010-2016 is statistically significant ($P < .05$).

** Due to shorter reportability period, long-term survival statistics are not available.

¹Survival rate among whites.

Celková zátěž novotvary mízní a krvetvorné tkáně v České republice

V roce 2016 bylo v ČR nově diagnostikováno **4 422 pacientů** s novotvarem mízní nebo krvetvorné tkáně.

V roce 2016 zemřelo v ČR **2 079 osob** v souvislosti s novotvarem mízní nebo krvetvorné tkáně.

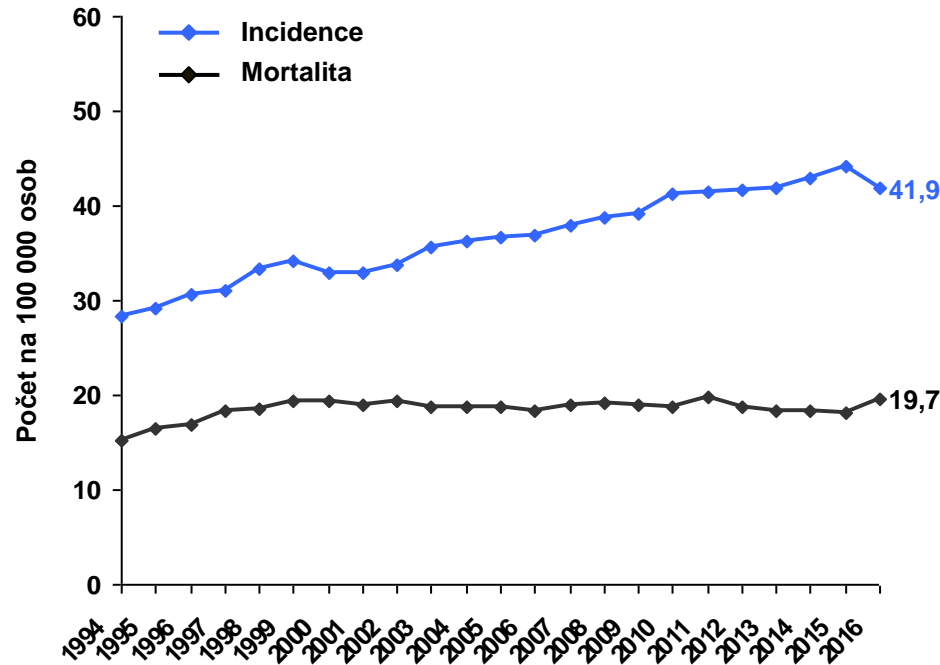
Celkem k **31. 12. 2016** v ČR žilo **33 805 osob** s novotvarem mízní nebo krvetvorné tkáně nebo s minulostí tohoto onemocnění.

Novotvary mízní nebo krvetvorné tkáně v ČR

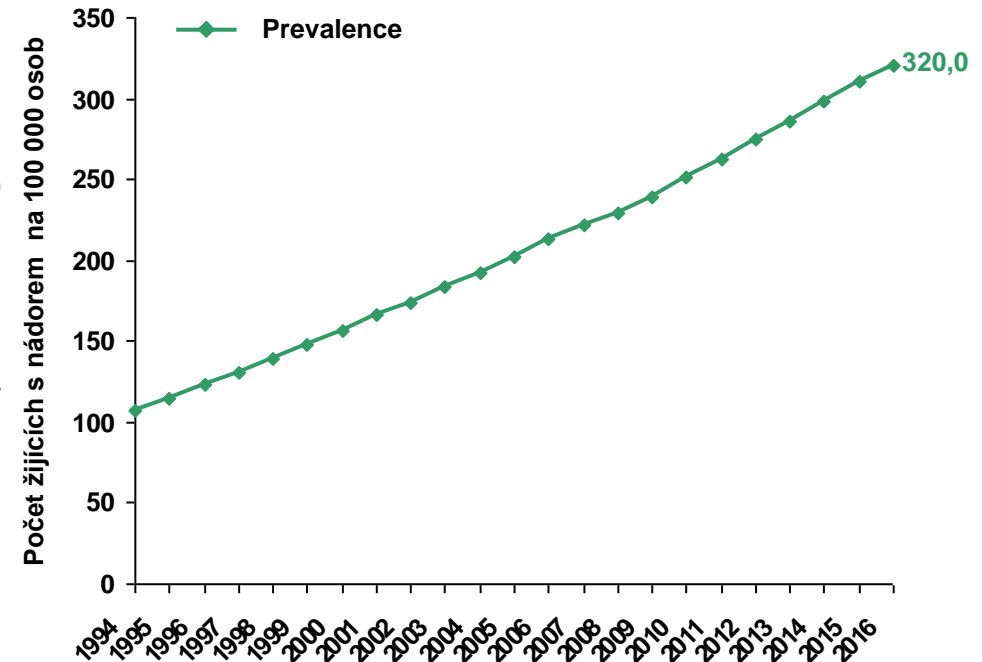
| | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | Průměrná meziroční změna 2012–2016 |
|-------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---|
| Incidence | 4 118 | 4 342 | 4 346 | 4 375 | 4 410 | 4 514 | 4 662 | 4 422 | +0,4 % |
| Mortalita | 1 985 | 1 969 | 2 084 | 1 974 | 1 931 | 1 938 | 1 901 | 2 079 | +0,1 % |
| Prevalence | 25 052 | 26 407 | 27 600 | 28 851 | 30 060 | 31 360 | 32 753 | 33 805 | +4,1 % |

Trendy incidence, mortality a prevalence novotvarů mízní a krvevorné tkáně

Hrubá incidence a mortalita
– počet na 100 000 osob

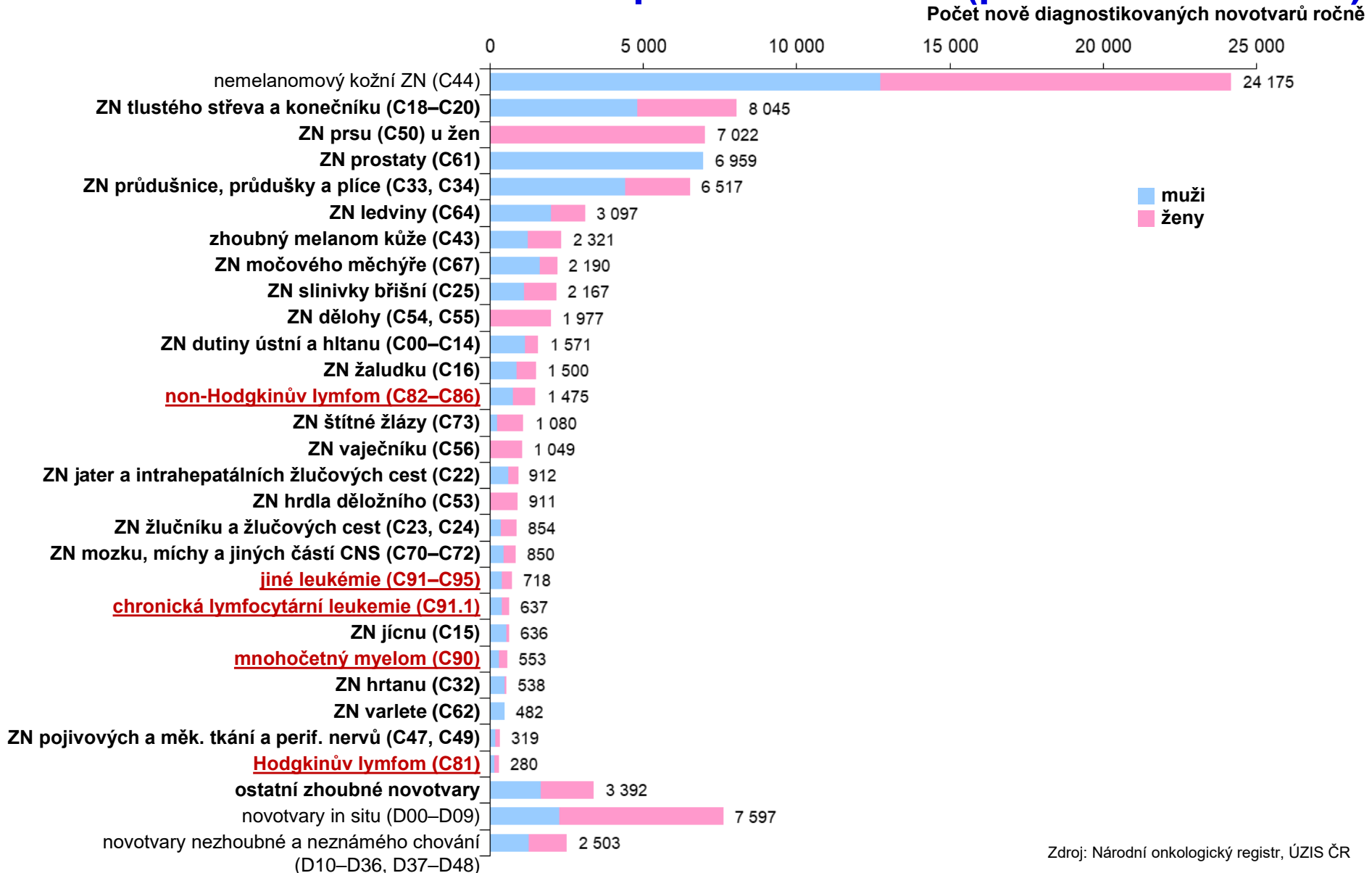


Vývoj prevalence
– počet žijících pacientů s nádorem nebo jeho anamnézou na 100 000 osob



Incidence (tedy počet nově zjištěných onemocnění) novotvarů mízní a krvevorné tkáně v České republice setrvale roste (výjimkou je rok 2016). V roce 2016 bylo v ČR nově diagnostikováno **4 422 onemocnění**, což je **41,9 na 100 000 osob**. **Mortalita** na novotvary mízní a krvevorné tkáně (tedy počet zemřelých) v České republice stagnuje. V roce 2016 v ČR zemřelo na novotvary mízní a krvevorné tkáně **2 079 osob**, což je **19,7 na 100 000 osob**. **Prevalence** (tedy počet žijících osob s onemocněním nebo jeho historií k 31. 12. daného roku) novotvarů mízní a krvevorné tkáně v České republice výrazně roste. K 31. 12. 2016 žilo v ČR **33 805 osob** s tímto onemocněním, což je **320,0 na 100 000 osob**.

Incidence novotvarů v České republice v letech (průměr 2012–2016)



Zdroj: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR

M U N I
M E D

Děkuji za pozornost