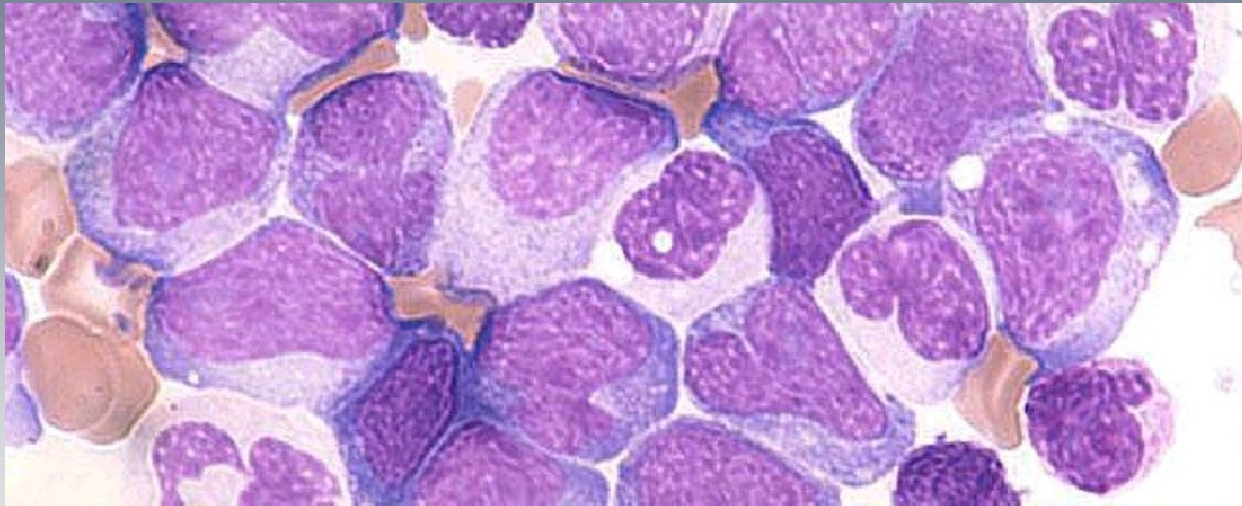


HEMATOLOGICKÉ MALIGNITY



**Department of Internal Medicine –
Hematooncology**
University Hospital Brno



Hematologické malignity

- **Vychází z krvetvorných buněk**
- **Podle krevní řady**
 - **lymfoidní**
 - **myeloidní**
- **Leukemie**
- **Lymfomy a lymfoproliferace**
- **Myeloproliferace**

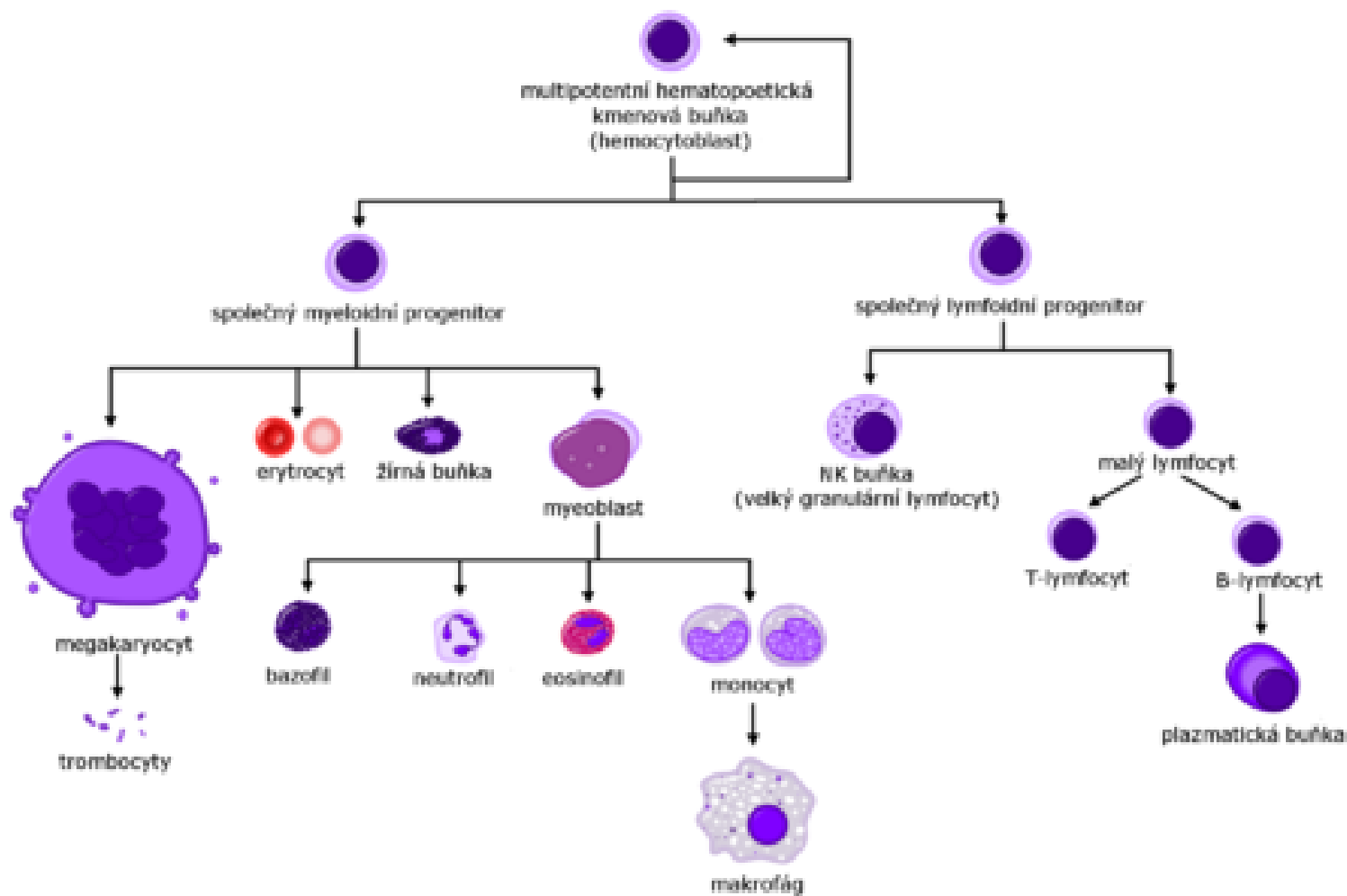


Figure S.2: Relative Frequencies of New Cancers Diagnosed Among Minnesota Females 1992-1996

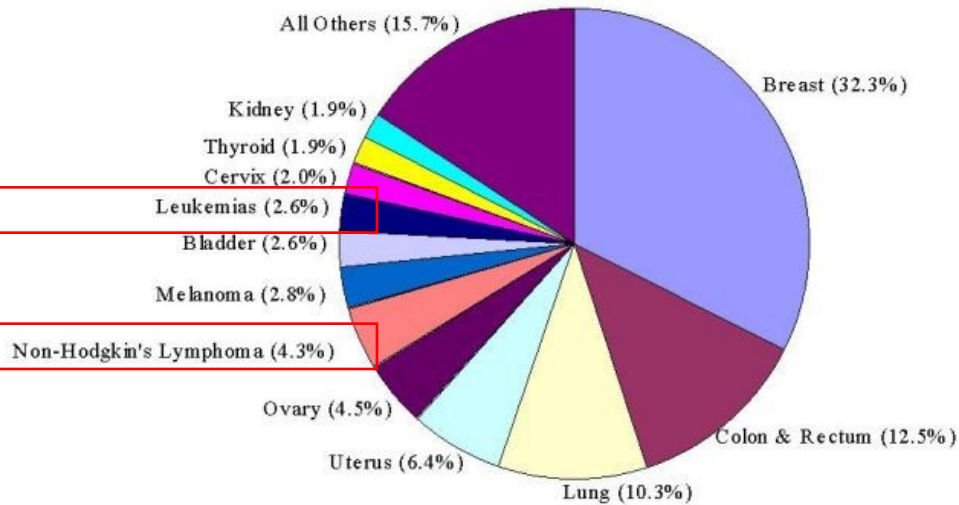
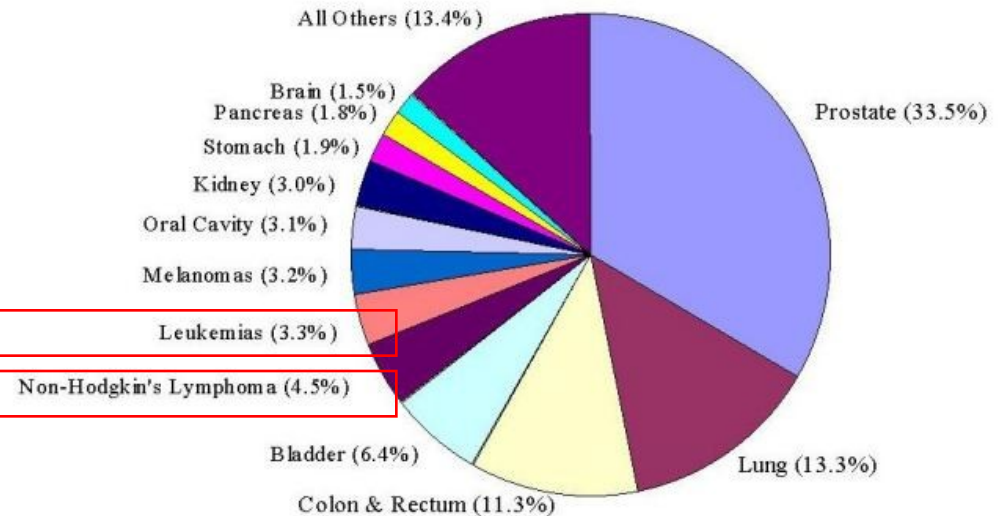


Figure S.1: Relative Frequencies of New Cancers Diagnosed Among Minnesota Males 1992-1996



O jaké jde nemoci?

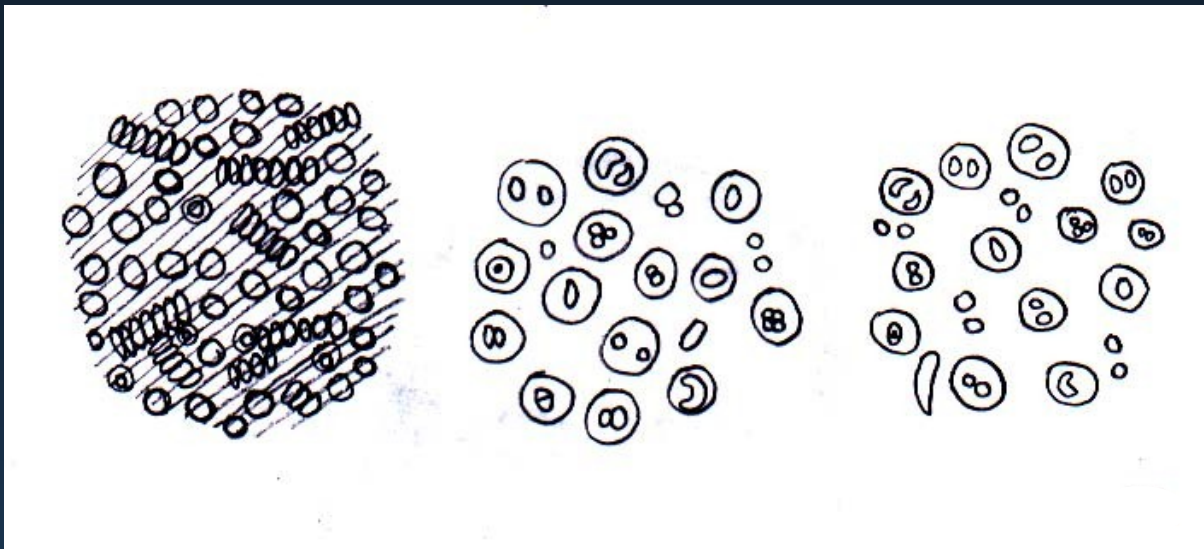
Klonální onemocnění krvetvorby, nejčastěji vznikající poruchou kmenových buněk krvetvorby (AML, ALL, CML, myeloproliferace) nebo buněk na určitém stupni diferenciaci (CLL – paměťové B buňky, naivní B buňky, lymfomy).

Klonální – buňka získává růstovou výhodu, nadměrné množení bez vyzrávání (AL) nebo porucha apoptózy (MPS, chronické leukemie)

Příznaky

- **Podobné**
- **Často nespecifické**
- **Postižení kostní dřeně (leukemie, myeloproliferace)**
- **Postižení lymfoidní tkáně (lymfomy)**

Leukemie



John Hughes Bennett: Two Cases of Disease and Enlargement of the Spleen, in which death took place from presence of purulent matter in the blood, 1845

Heilkunde.

Weißes Blut.

In den älteren Schriftstellern finden sich hier und da Beobachtungen über Blut, das seine Farbe so vollkommen verloren hatte, daß es der Milch, dem Chylus, Schleime (pituita) oder Eiter verglichen wurde. (Haller, Elem. physiol. 1760. Tom. II. p. 14—16.) Die Mittheilung des folgenden Krankheitsfalles wird diese scheinbar fabelhafte Angabe bestätigen.

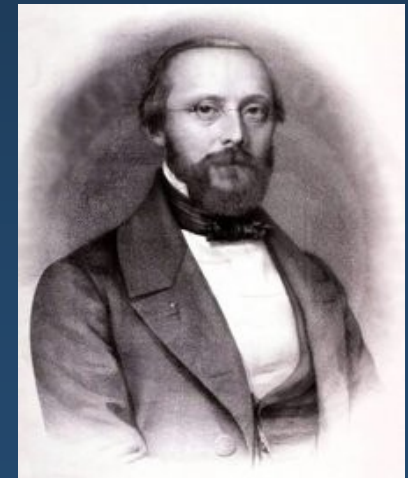
Krankheitsgeschichte. (Anzug aus dem auf der Abtheilung geführten Journal.) Marie Straid, Köchin, 50 Jahre alt, wurde am 1. März d. J. in die Charité aufgenommen. Nach ihrer Aussage hatte sie vor einem Jahre bei

sten von Neuem zunahm, ohne jedoch je mit Brustschmerzen verbunden zu seyn. In den letzten 8 Tagen waren endlich wieder sehr zahlreiche, zum Theil blutige Durchfälle aufgetreten.

Bei der Aufnahme leichtes Ödem der unteren Extremitäten; Leib voll, aufgetrieben, fluctirend, bedeutende Vergrößerung und mäßige Schmerzhaftigkeit der Milz; häufiger, anhaltender Husten mit reichlichen geballten sputis, Naselgeräusche auf der Brust; Appetit und Zunge gut; Puls 78 Schläge machend; Harn sparjam; große Erschöpfung. (Inf. Colombo c. lincl. Casarill. et Tinct. theb.). — In den nächsten Tagen bessert das Befinden sich der Durchfall nimmt ab, es stellt sich endlich Stuhlverstopfung ein (Inf. Rhei c. Mell. Tarax.). Neue Diarrhöe (Emuls. comm. c. Aq. Amygd. amar.).

II. Weißes Blut (Leukämie).

Es giebt gewisse Wahrheiten, welche sich in der Wissenschaft nur sehr langsam und schrittweise Geltung verschaffen. So scheint es meinen Mittheilungen über weißes Blut (d. h. eine Vermehrung der farblosen Blutkörperchen in dem Maasse, daß die rothe Farbe des Blutes dadurch in eine röthlich-, gelblich- oder grünlichweiße verwandelt wird) und dem Zusammenhang desselben mit chronischen Milzanschwellungen zu ergehen. Bei der ersten Veröffentlichung des von mir beobachteten Falls (Froriep's N. Notiz. 1845. No. 780.) hob ich schon diesen Zusammenhang hervor und zeigte den Unterschied dieser Blutveränderung von der sogenannten pyämischen. Trotzdem übergeht Bischoff (Müller's Archiv 1846. Jahresber. p. 135.) in seinem Referat den ersteren ganz und bemerkt nur, daß eine chemische Untersuchung nicht angestellt sei und daß der Fall mit anderen, unter dieser Bezeichnung aufbewahrten Fällen nur die Aehnlichkeit des äußeren Ansehens



Rudolf Virchow: Weisses Blut. Frorieps Notizen, 36, s. 152 – 156, 1845

Co to jsou leukemie?

- **Mimořádně rozdílné choroby**
- **Historický název, hromadění bílých krvinek**
- **Ne každý takový stav je ale leukemie**
 - leukemoidní reakce
 - leukemizace lymfomu
- **Akutní a chronické**
- **Myeloidní a lymfatické**

Základní společné patofyziologické prvky leukemií

- **Hromadění bílých krvinek**
 - **prekurzory (myelo-, lymfo-)blasty – akutní leukemie**
 - **různých typů buněk myeloidní řady – CML**
 - **zralých lymfocytů (CLL)**
- **Velmi často bývá leukocytóza (CML, CLL)**
- **Bývá i normální koncentrace leukocytů, nebo leukopenie**
- **Téměř vždy je patologický diferenciální krevní obraz (a již navádí na typ leukemie)**
- **Je patologická infiltrace kostní dřeně**

Incidence leukémií

Všechny leukemie

12,7/100 000 M 9,8/100 000 Ž

V porovnání ze 70. lety 20. století
mírně vzestupná tendence.

40 % CLL, 25 % AML, 15 % CML, 11 % ALL,
2 % HCL, 7 % ostatní

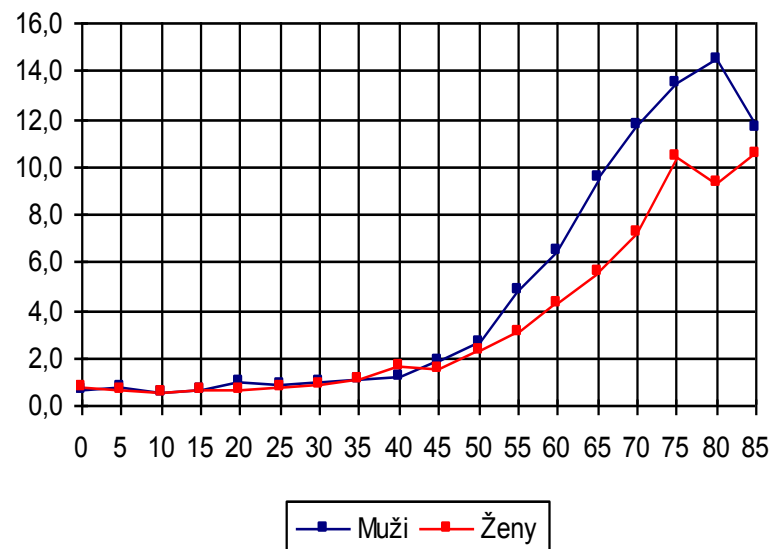
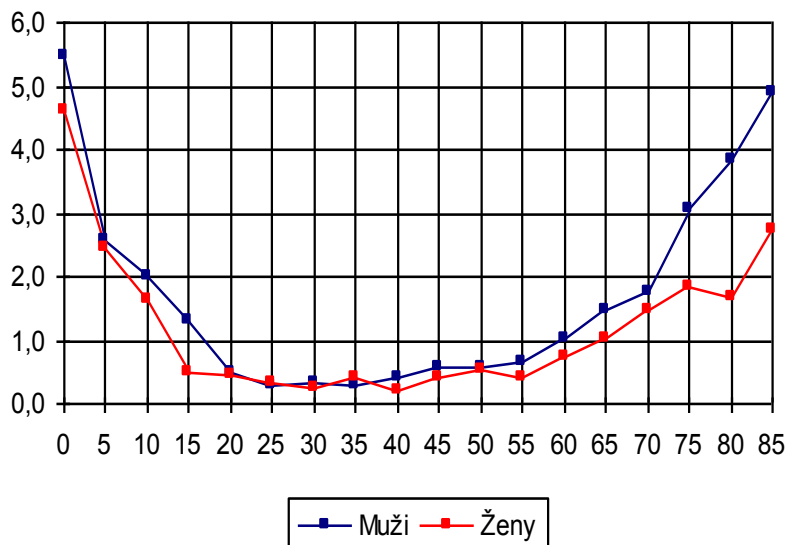
Myelodysplastické syndromy

1 - 2/100 000 (staří 10-20/100 000)

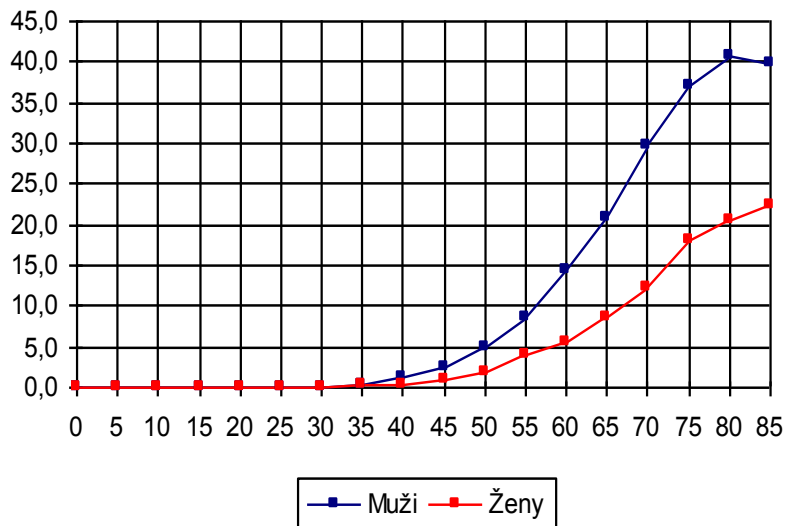
ALL

počet /100 000

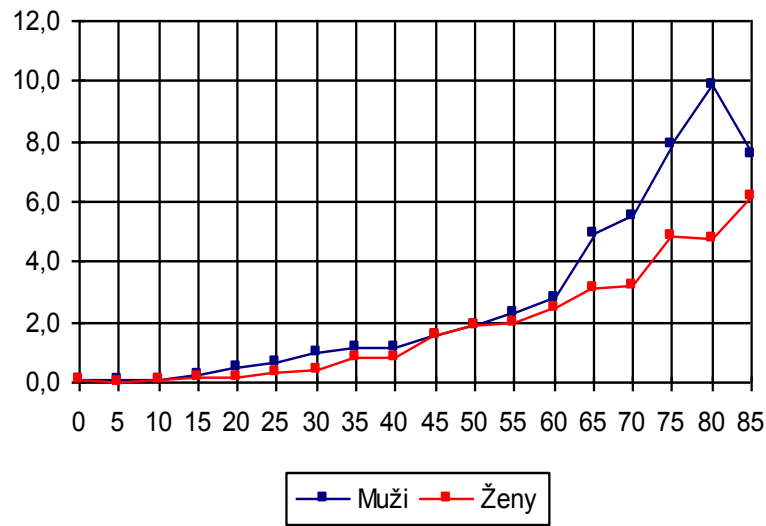
AML



CLL



CML



Příznaky leukemií

Příklad ALL

Symptom	Výskyt
infekce, horečky	36 %
krvácení	33 %
zvětšení uzlin	57 %
splenomegalie	56 %
hepatomegalie	47 %
mediastinální tumor	14 %
postižení CNS	7 %
postižení dalších orgánů	9 %

Příznaky nespecifické. KO určitě vyšetřit zejména u pacientů dosud zdravých, u nichž potíže (infekční) spontánně neustupují či nemizí po zahájení terapie (ATB). Nezlehčovat obtíže nemocného.















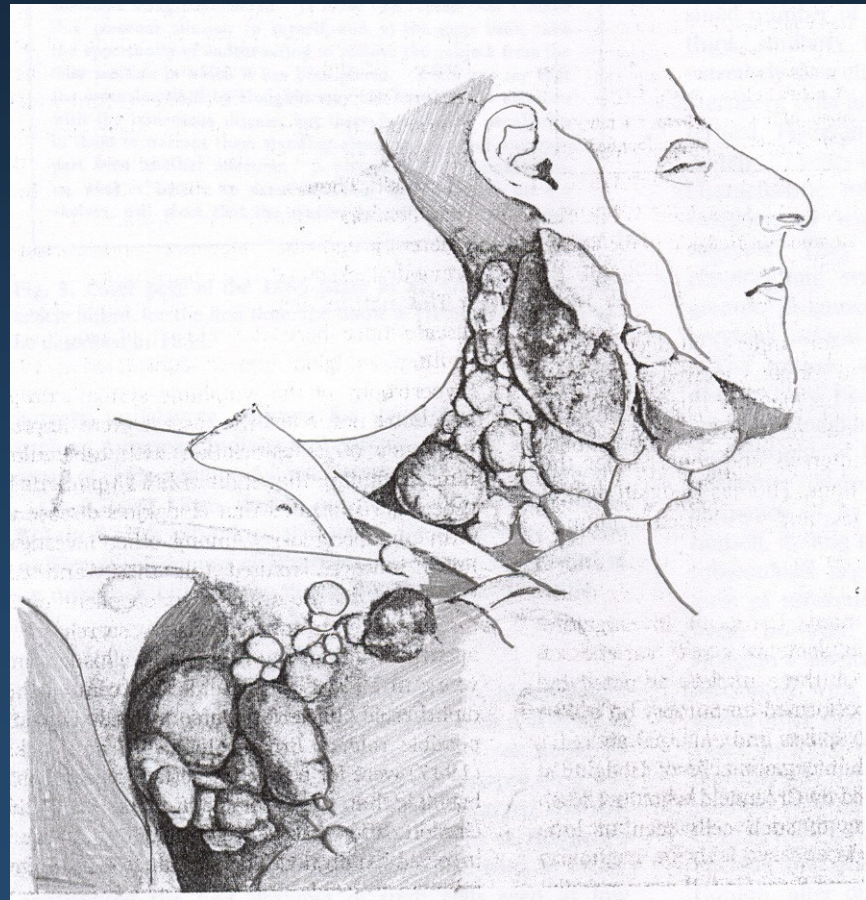
ON SOME
MORBID APPEARANCES
OF
THE ABSORBENT GLANDS
AND
SPLEEN.

BY DR. HODGKIN.

PRESENTED
BY DR. R. LEE.

READ JANUARY 10TH AND 24TH, 1832.

The morbid alterations of structure which I am about to describe are probably familiar to many









Doba od prvních příznaků do stanovení diagnózy

TABLE II. Time from the First Symptoms (Analysis Only Performed Among Patients that Presented Symptoms) and from the First Medical Visit to a Definitive Diagnosis

	ALL	AML	APL	CLL	CML	HCL	Acute leukemias	Chronic leukemias	Total
Time from the first symptoms to a definitive diagnosis ^a									
No. of analyzed pts.	90	305	59	125	68	22	454	215	669
Days—median (range)	25 (3–194)	22 (0–226)	14 (3–90)	27 (3–274)	21 (1–256)	34.5 (4–370)	21 (0–226)	27 (1–370)	22 (0–370)
Days—25–75% interval	14–43	12–36	8–22	14–52	11.5–48	14–77	12–35	13–60	12–42
Time from the first medical visit to a definitive diagnosis									
No. of analyzed pts.	106	366 ^b	74	293	123	41	546	457	1003
Days—median (range)	9 (0–108)	7 (0–171)	5.5 (0–71)	12 (0–343)	6 (0–119)	20 (0–355)	7 (0–171)	10 (0–355)	8 (0–355)
Days—25–75% interval	3–16	3–16	2–12	4–22	2–16	8–36	3–15	3–23	3–19

Leukemie – etiologie

Genetická dispozice – M. Down, FA, ataxia telangiectasia

Léky (cytostatika)

Ionizující záření (ne CLL)

Socioekonomické podmínky (ALL dětí)

Viry (EBV, HTLV I, HIV)

Benzen, toluen

?

Leukmie – etiologie

Poškození	Autonomní buněčná proliferace	Block diferenciace	Porucha apoptózy	Zvýšená sebeobnova	Ztráta kontrol buněčného cyklu	Diseminace maligních buněk
Molekulární léze	Aktivační mutace FLT3, JAK2, c-kit Inaktivace NF1.	FML-RAF α PZLF-RAF α AML1-ETO (RUNX1-MTG8), CBF β MPL11, transkace MLL genu Mutace Pu1, CEBF α	Mutace p53 a NPM Nadřemná exprese Bcl-2	Aktivace a mutace c-terminu	Dysfunkce P15 a P16	Sekrece TNF. Vysoká exprese selektinů, kadherinů a integrinů

Leukemie

**Krevní obraz
(leukocyty, erytrocyty, trombocyty)**

Kostní dřeň

Vyšetření při podezření na hematologickou malignitu

Krevní obraz s diferenciálním počtem leukocytů

Kostní dřeň

**Imunofenotypizace periferní krve a kostní dřeně
(ALL, CLL, LGL, PLL)**

Cytogenetické vyšetření (CML, AL, MDS, CLL)

Molekulárně genetické vyšetření (CML, APL)

Cytologie a cytochemie kostní dřeně

Histologie dřeně (myeloproliferace, CLL - ?)

Vyšetření při podezření na hematologickou malignitu

Biochemické vyšetření

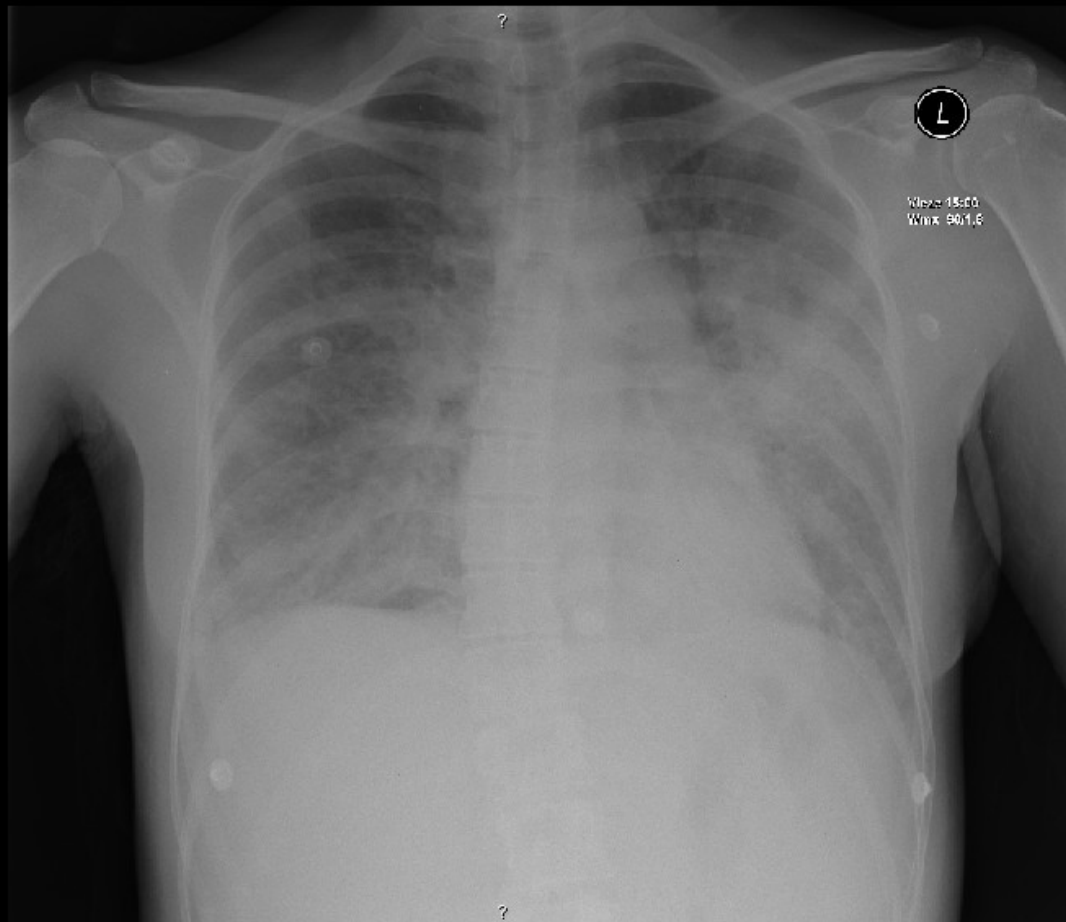
Koagulace – DIK, trombofilní stavy

fibrinogen, aPTT, PT, AT III, DD, EGT

Další

(fokusy infekce, RTG, sono břicha,
ECHO srdce, serologie – CMV...)





Klasifikace leukemií a dalších hematologických malignit

FAB (1982)

Dělení na základě morfologie.

WHO (1999)

Dělení na základě morfologie, cytogenetiky, imunofenotypizace, molekulární genetiky.

Leukemie

Akutní

Chronické

- **Akutní myeloidní leukemie (AML)**
 - samostatná kapitola WHO klasifikace
- **Akutní lymfoblastická leukemie (ALL)**
 - prekurzorové B a T neoplázie
- **Chronická myeloidní leukemie (CML)**
 - chronické myeloproliferativní stavy
- **Chronická lymfatická leukemie (CLL)**
 - zralé B buněčné neoplázie
- **Další vzácnější typy:**
 - chronická myelomonocytární leukemie
 - prolymfocytární leukemie
 - vlasatobuněčná leukemie

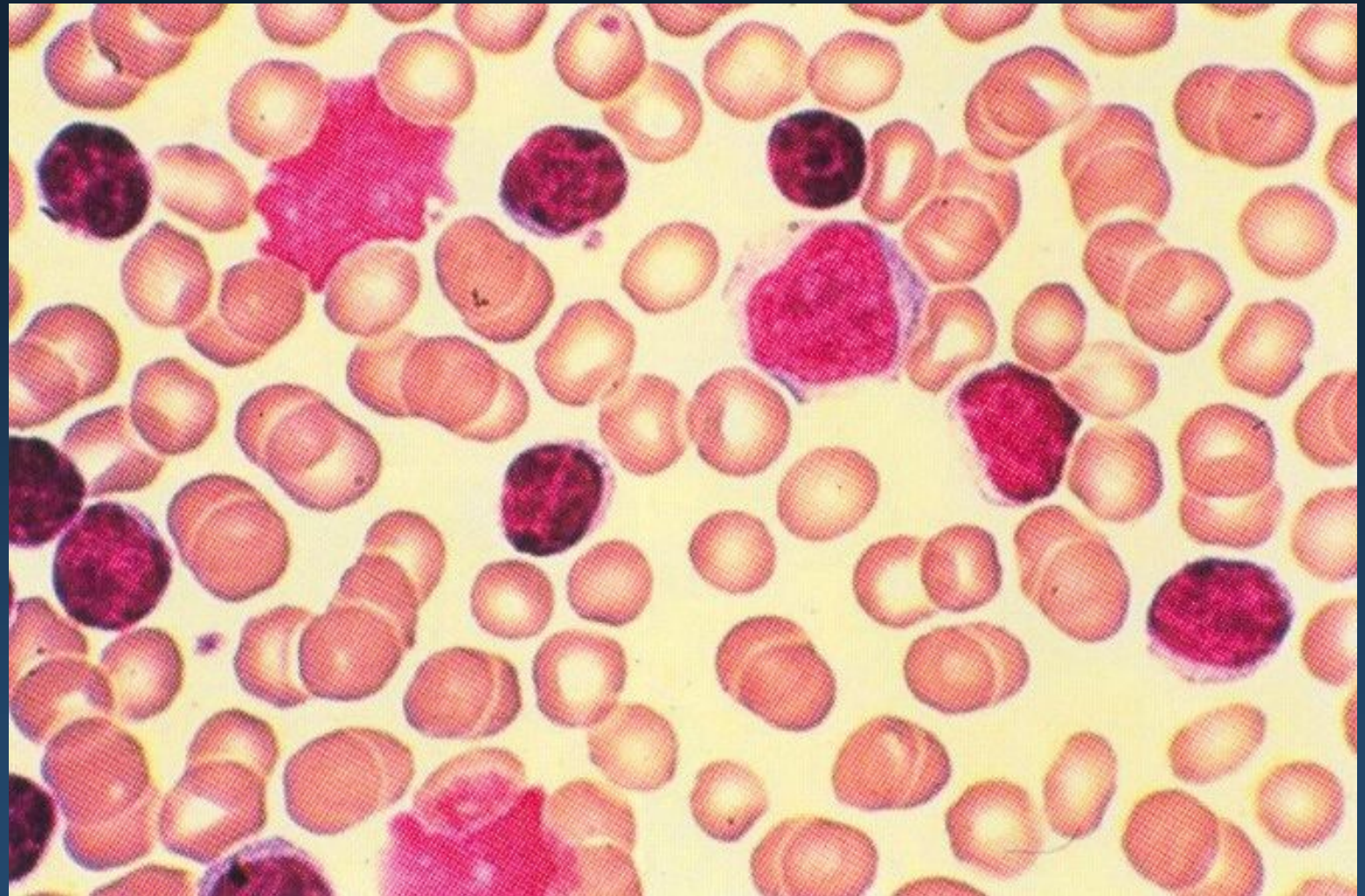
CHRONICKÁ LYMFOCYTÁRNÍ LEUKEMIE

Leukemie bílého etnika, jediná leukemie, u níž nebyla zjištěna přímá souvislost s radiokativním zářením i jinými zevními vlivy.

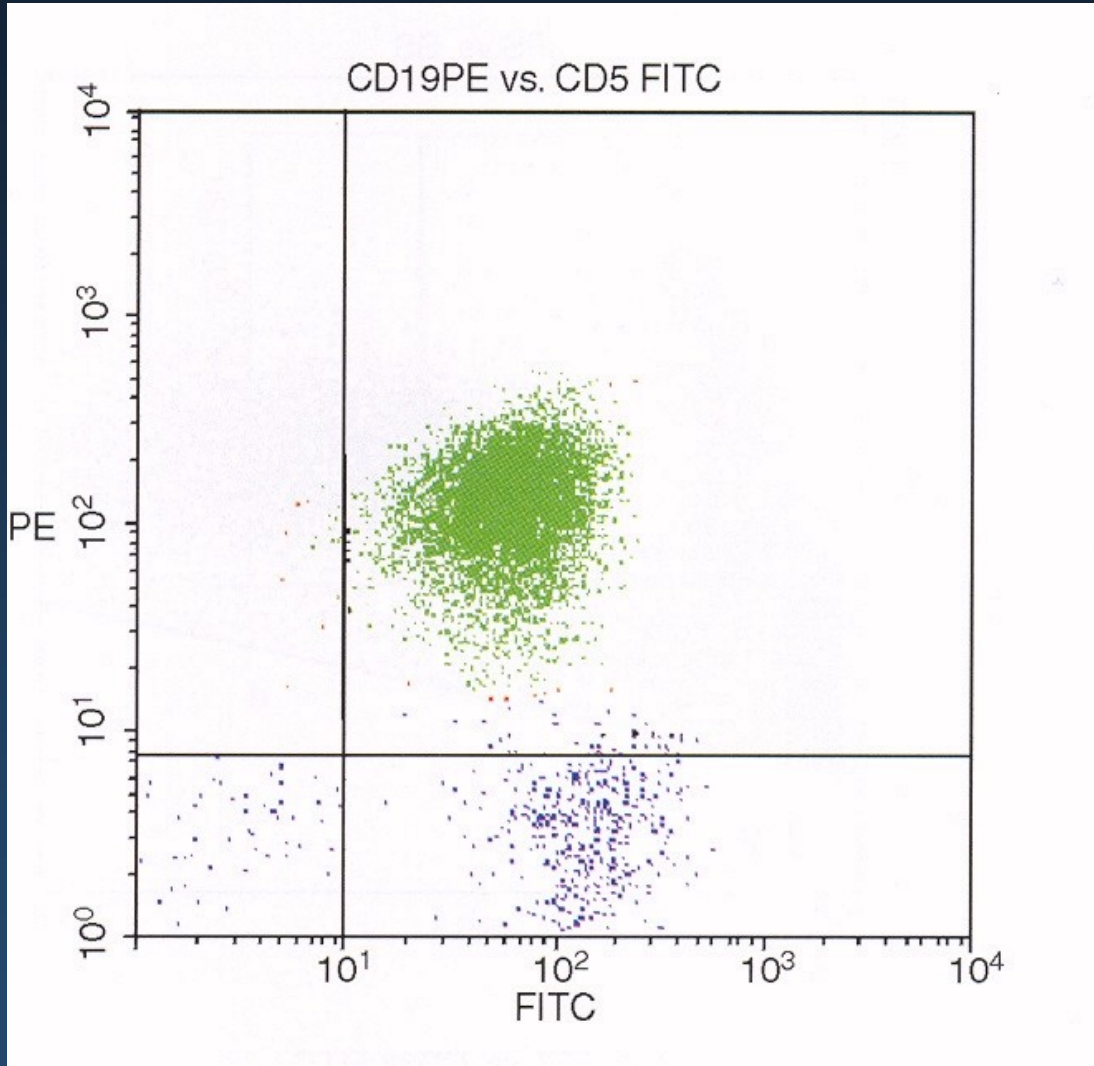
Nejčastější leukémie u nás.

**Leukocytóza (výrazná lymfocytóza),
lymfadenopatie, splenomegalie, hepatomegalie,
anémie, trombocytopenie, často autoimunitní.**

Prognóza – různá,
např. mutovaný IgVH a del 13q14 - velmi dobrá.
Medián přežití nemocných s CLL je 8 – 10 let.



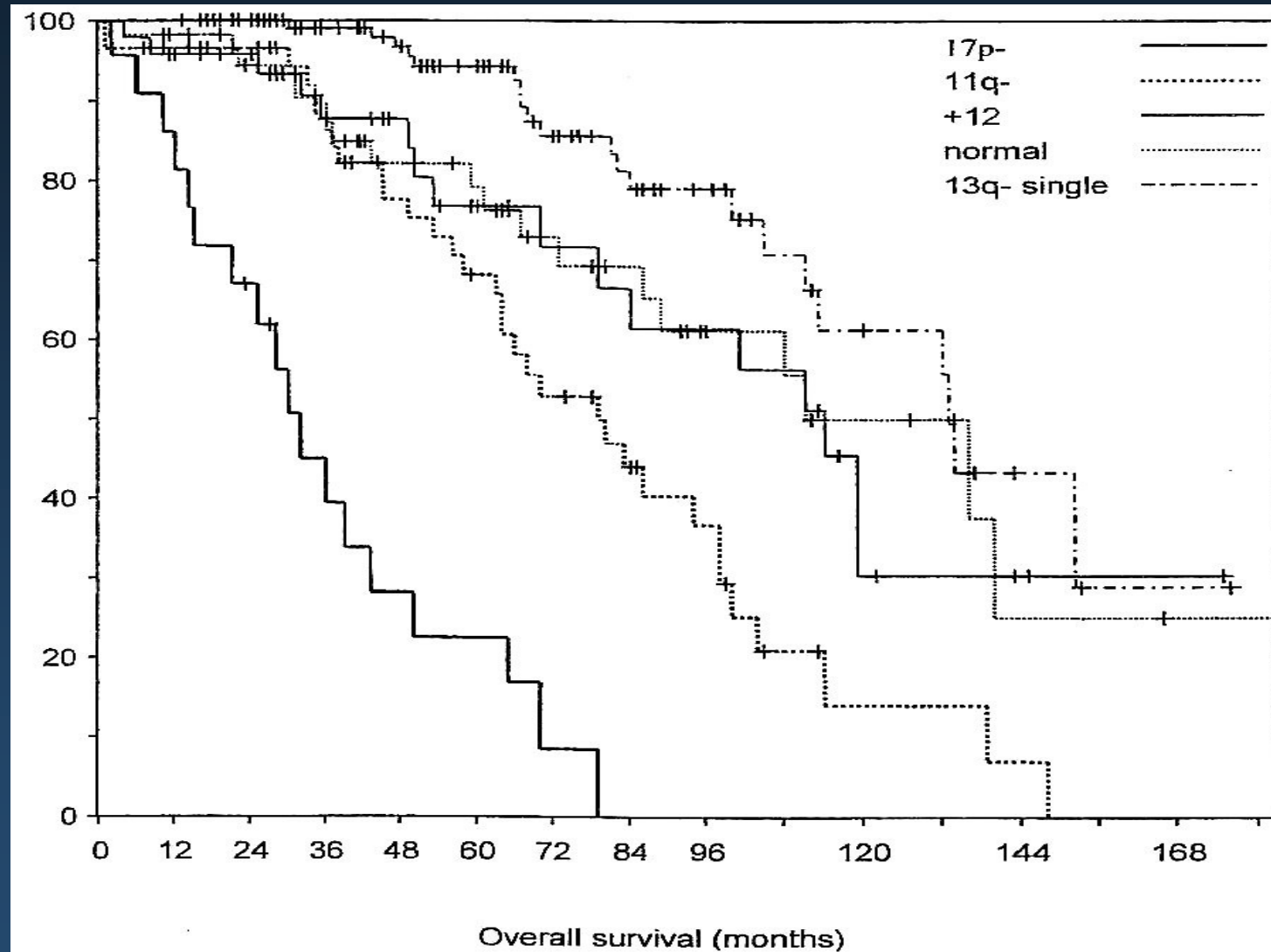
CD5



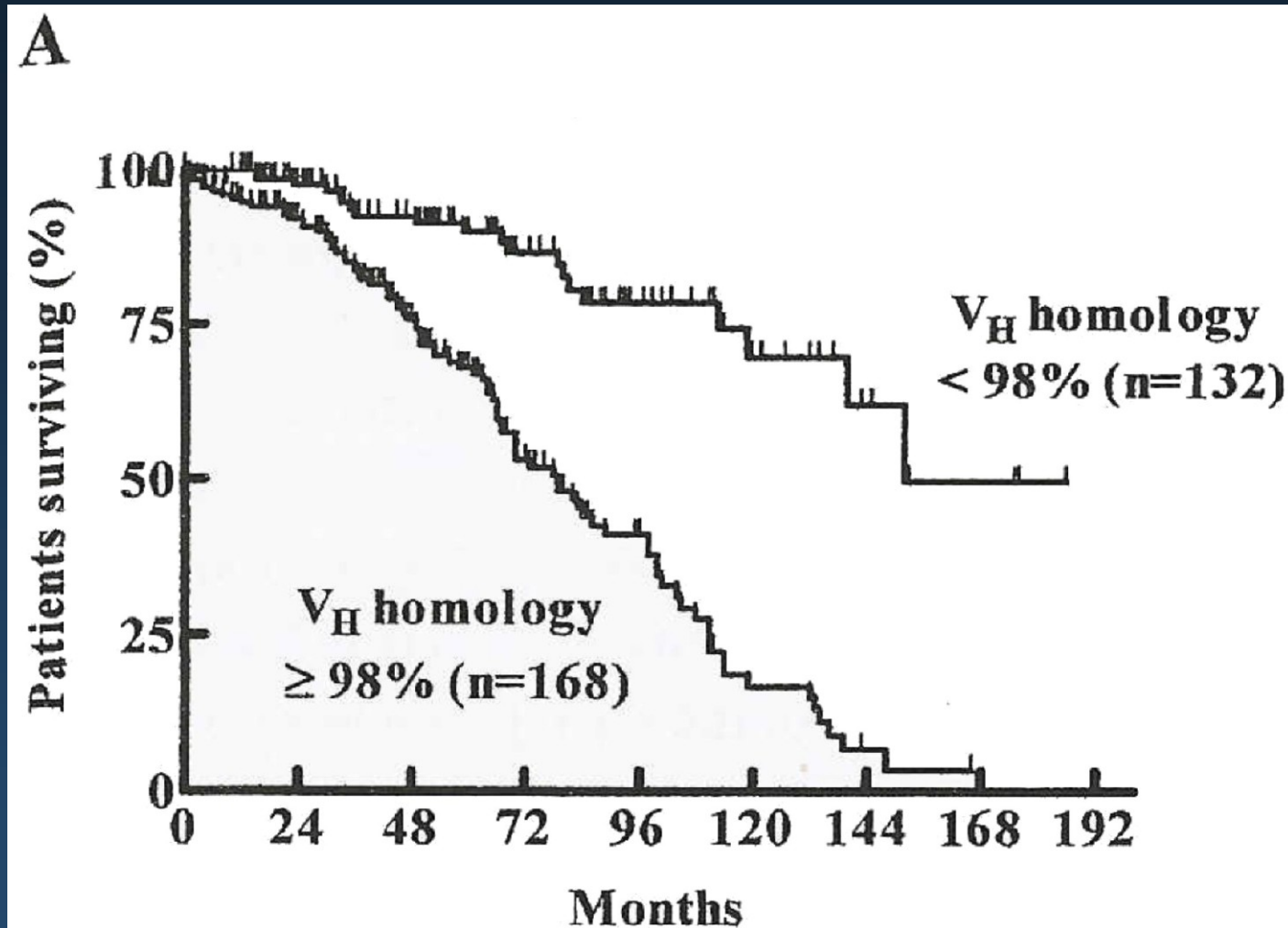
CD19

Clinical stage (Rai)	Risk	Median survival
0 (lymphocytosis)	Low	>150 months
I (lymphocytosis + lymphadenopathy)	Intermediate	101
II (lymphocytosis + splenomegaly)	Intermediate	71
III (lymphocytosis + anemia Hb < 110 g/l)	High	19
IV (lymphocytosis + thrombocytopenia < 100x10 ⁹ /L)	High	19
Clinical stage (Binet)		
A (involvement <3 regions)	Low	Not reached
B (involvement ≥ 3 regions)	Intermediate	84
C (anemia and thrombocytopenia)	High	24

Prognóza pacientů s CLL



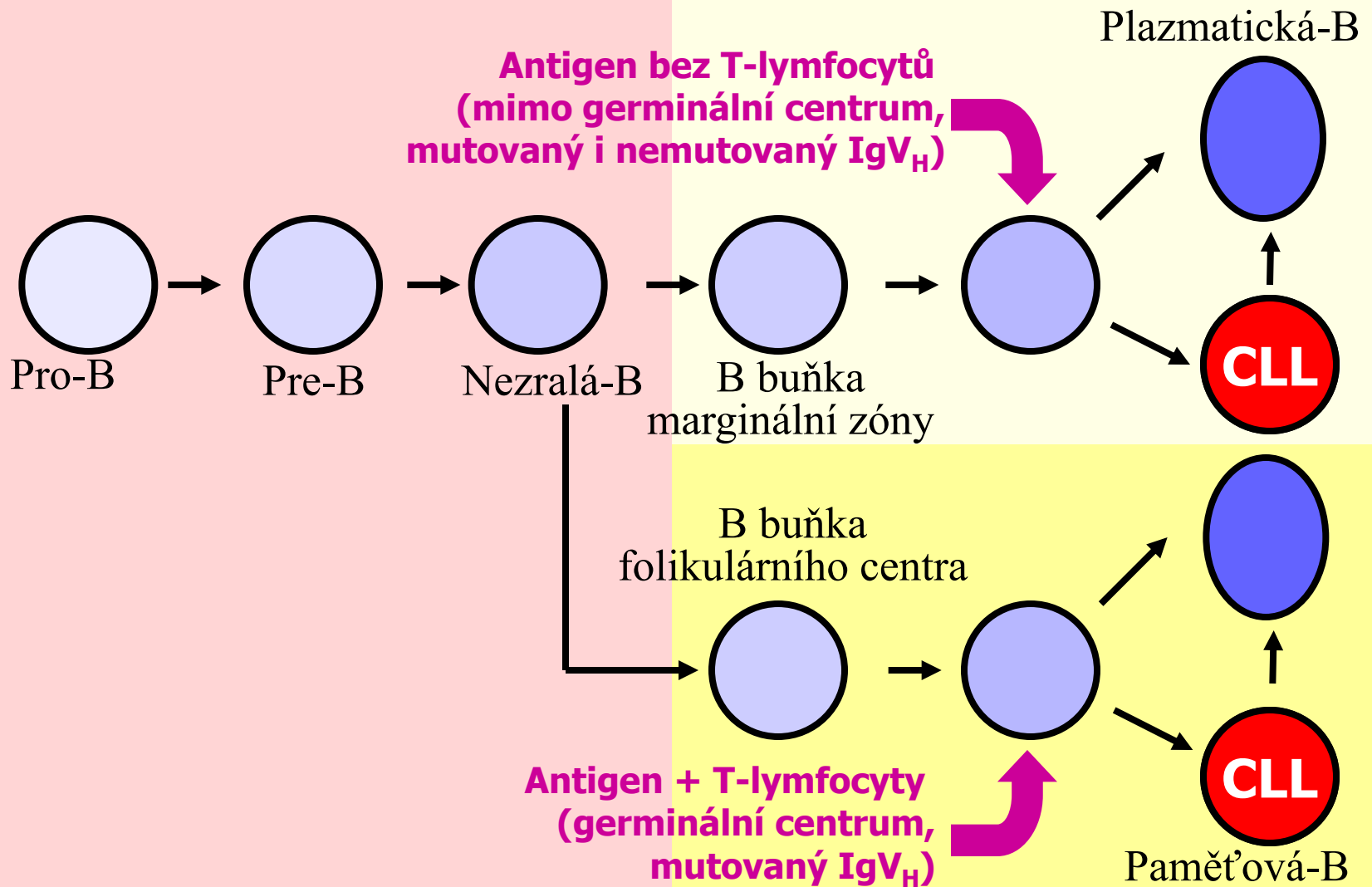
Prognóza pacientů s CLL



Vyšetření IgH (somatické mutace v genu pro IgH) - B-CLL s dobrou prognózou.

Kostní dřeň

Sekundární lymfatické orgány



Zrání B lymfocytů

(Freda a kol., Adv. Cancer Res., 2001; Chiorazzi a kol., N. Engl. J. Med., 2005)

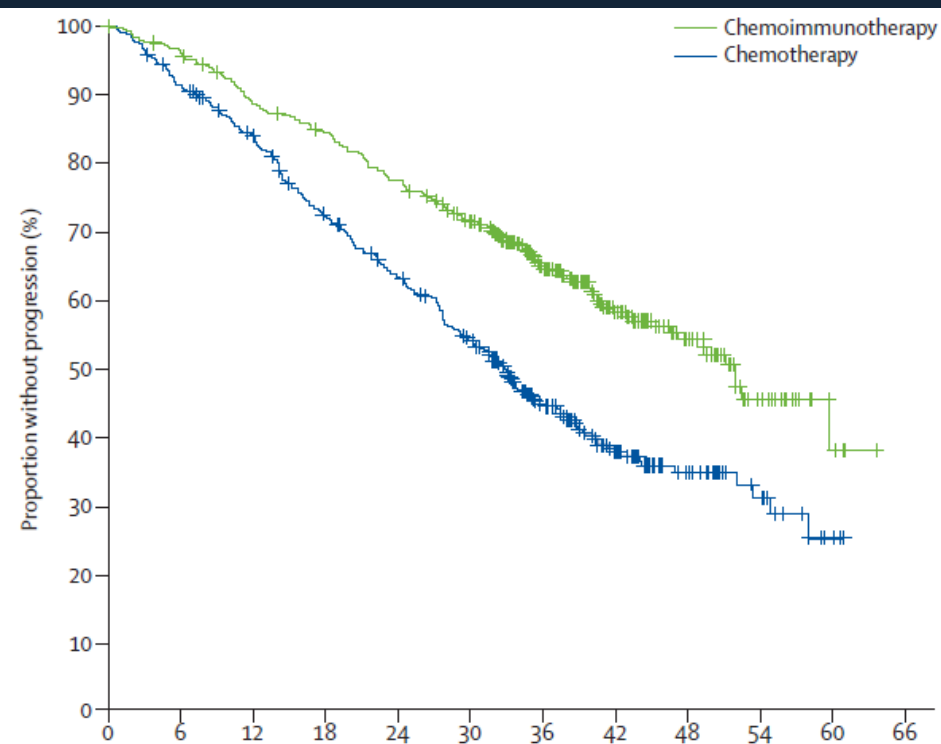
CLL

Léčba

Léčí se jen pokročilá stádia

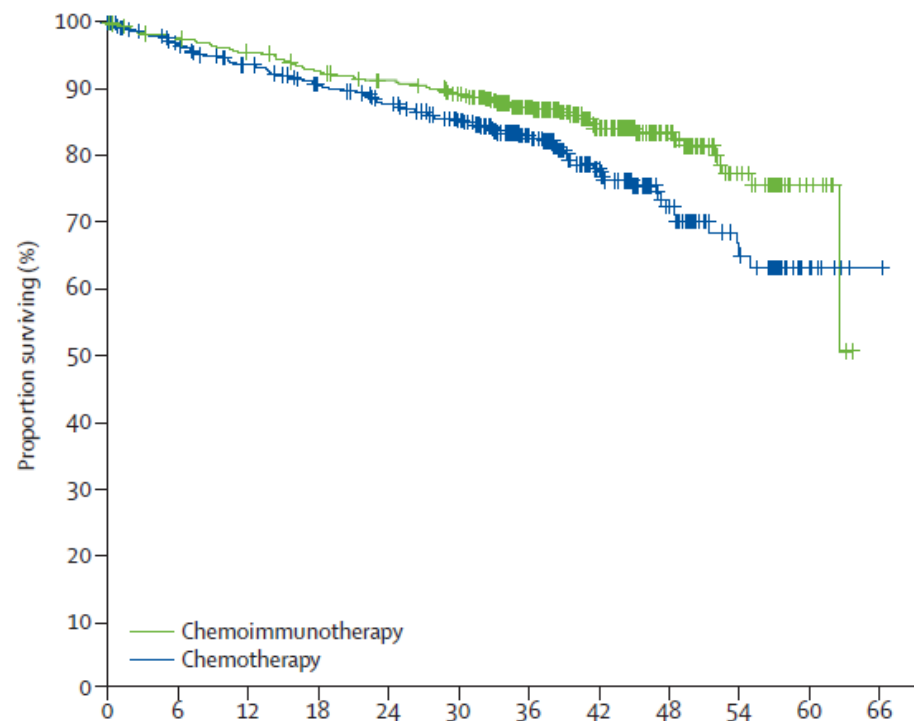
- FCR
- BR
- chlorambucil + anti CD20
 - ibrutinib, idelalisib
 - venetoclax
- alogenní transplantace

CLL – léčba režimem FCR



**PFS ve 3 letech
45 % vs. 65 %
 $p < 0,0001$**

**OS ve 3 letech
83 % vs. 87 %
 $p = 0,012$**



Prognóza pacientů s CLL – TP53 a další



Malé množství
mutovaných
buněk nebylo
dříve zjistitelné

CHRONICKÁ MYELOIDNÍ LEUKEMIE

Podezření na myeloproliferaci plynoucí z

- 1) leukocytózy,
- 2) hepatosplenomegalie,
- 3) celkové slabosti a nykčnosti

Upřesňující vyšetření: diferenciální rozpočet leukocytů (neutrofilie, přítomnost vývojových stadií neutrofilů, myelocytů a metamyelocytů v periferní krvi, bazofilie, přítomnost blastů jen ve stadiu akcelerace nebo v blastickém zvrátu)

Potvrzení diagnózy CML:

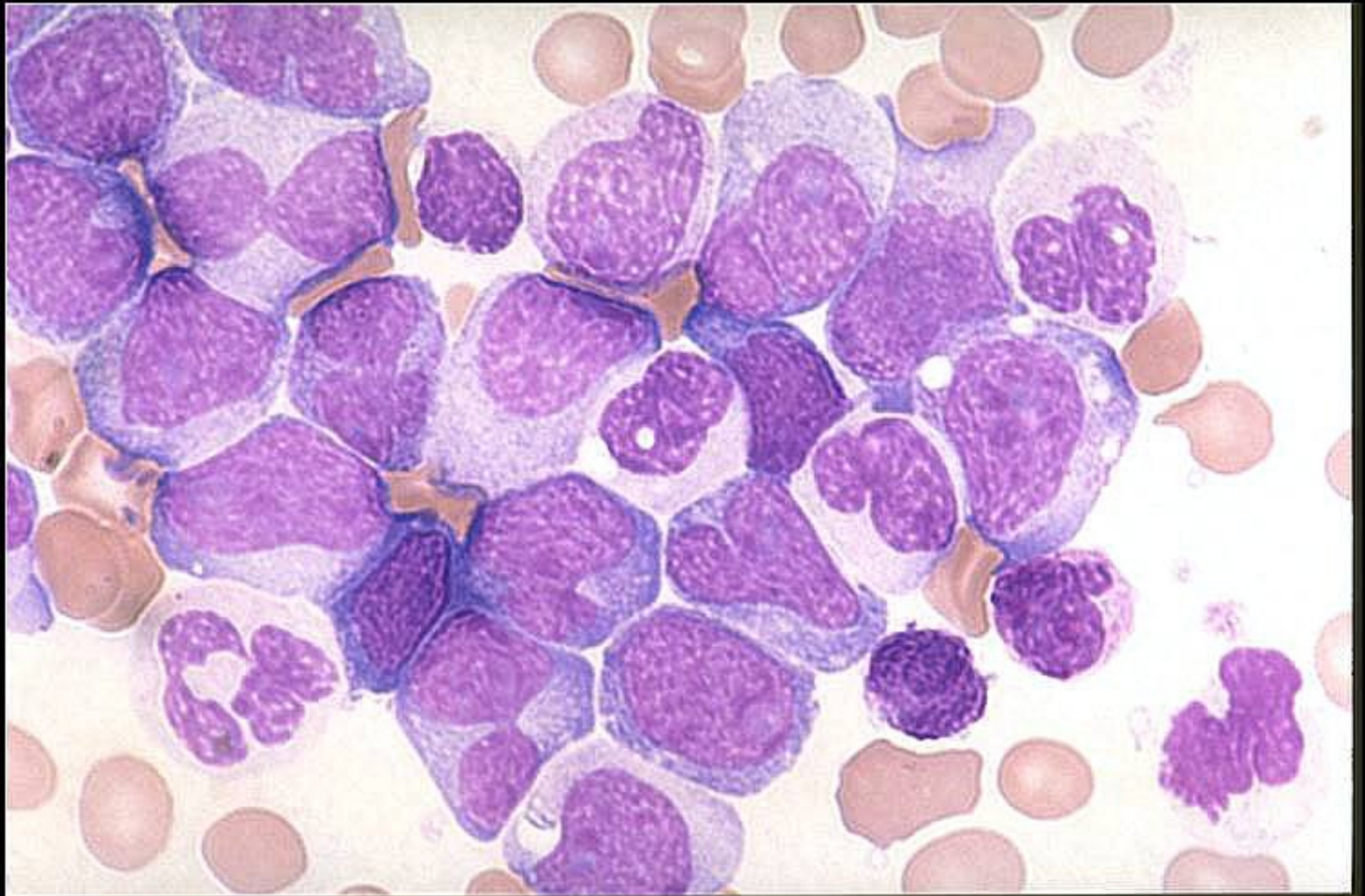
- 1) vyšetření košního dřevě,
- 2) cytogenetický průkaz Ph1 chromozomu nebo PCR průkaz translokace BCR/ABL,
- 3) případně další vyšetření

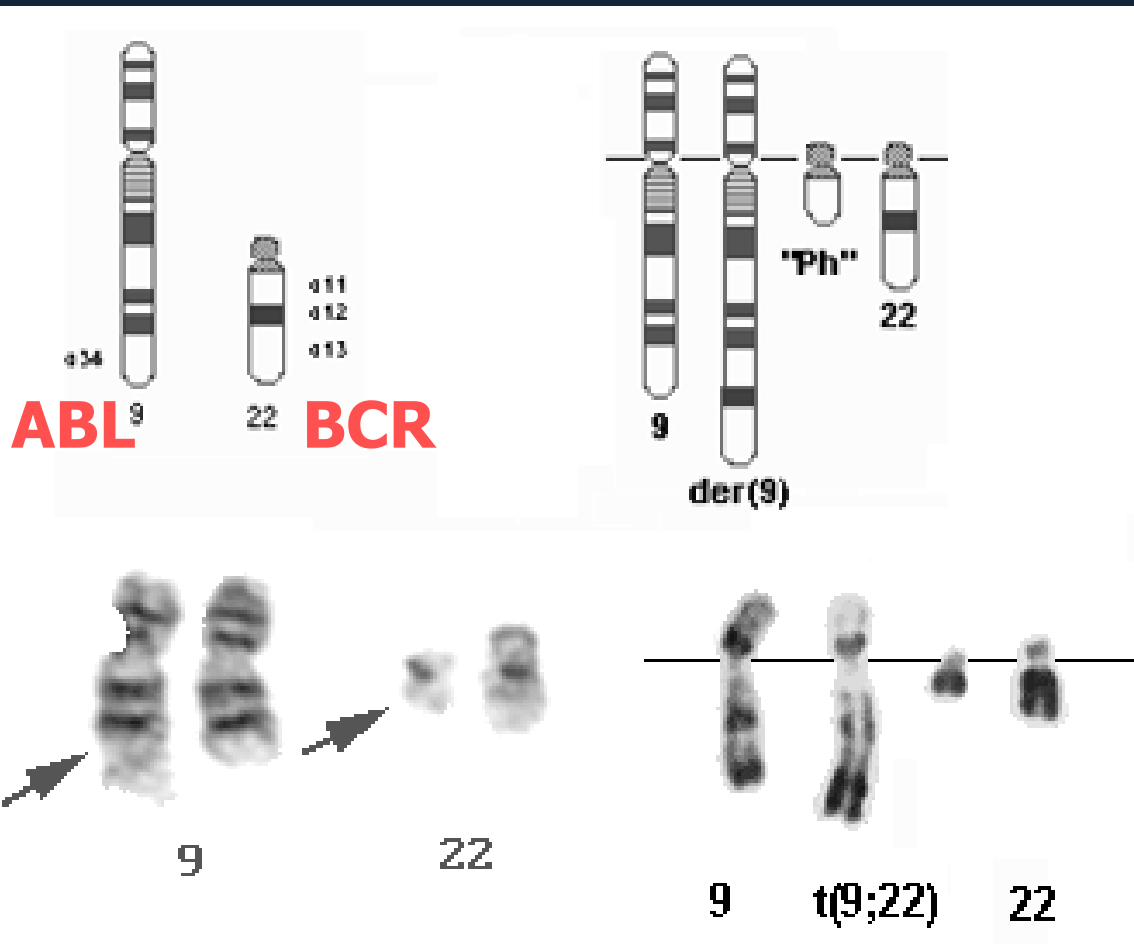
CML

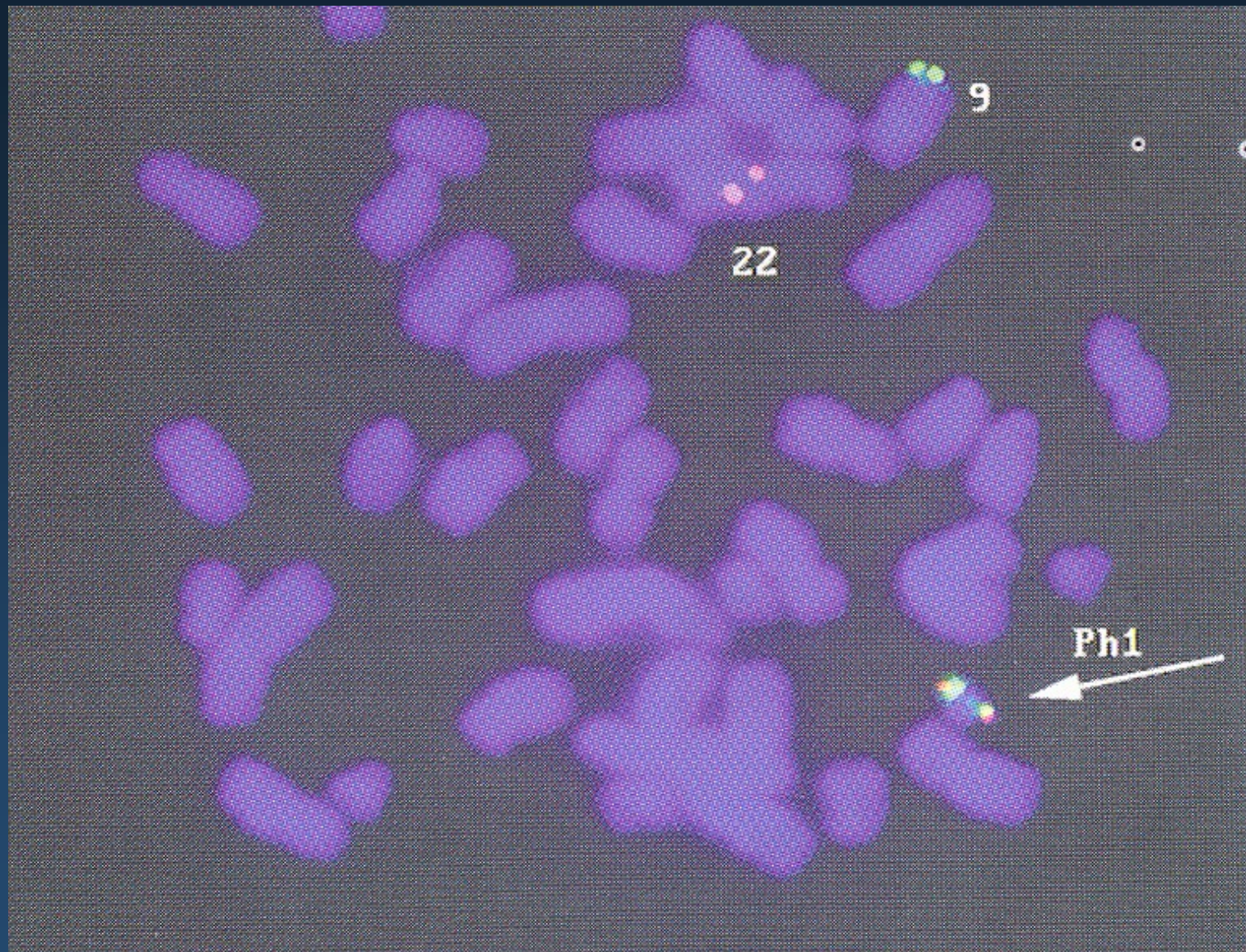
Stádia

Chronická fáze, akcelerace, blastický zvrát

Ph chromozóm (bcr-abl)







Monitorování minimální zbytkové nemoci

RQ PCR

Relaps

- Hematologický
- Cytogenetický
- Molekulárně genetický

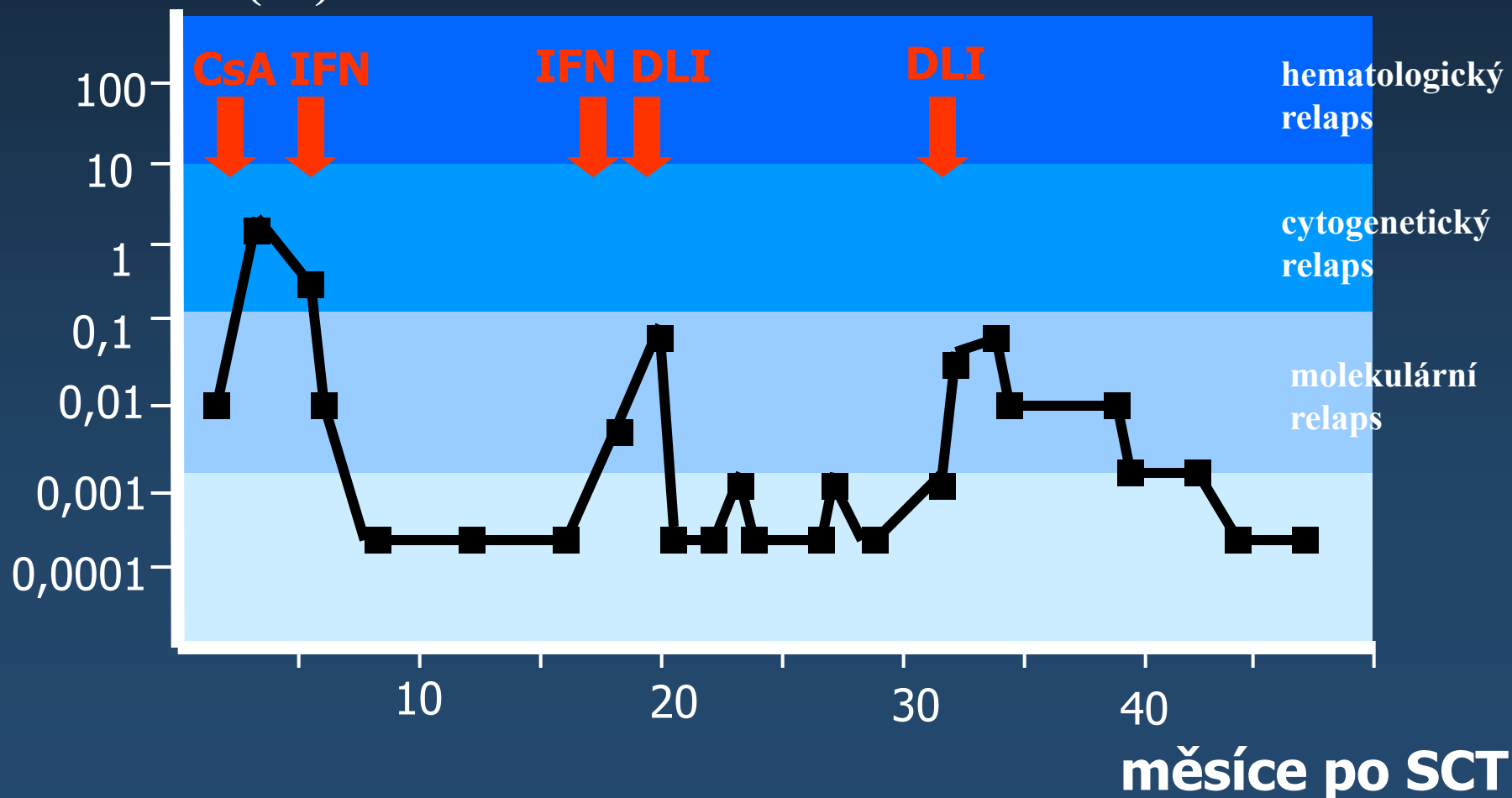
Citlivost

- Cytologie **1 - 10 %**
- Cytogenetika (FISH) **0,1 %**
- RQ PCR **0,0001 %**

Monitorování minimální zbytkové nemoci Příklad CML po alogenní SCT

Důležitost průběžného monitorování

BCR-ABL (%)



CLL

Léčba

Léčí se všichni nemocní

- imatinib
- nilotinib, dasatinib, ponatinib, bosutinib
- alogenní transplantace

II. Zwei Fälle von Leucaemie.

Mitgetheilt

von
Dr. **Lissauer** in Bendorf.

Der in Nr. 31. dieser Wochenschrift von Dr. Valentiner mitgetheilte Fall von Leucaemie, bei welcher zur Coupirung des Fiebers Liq. arsenic. Fowler. angewandt wurde, brachte mir zwei Fälle derselben Krankheit in Erinnerung, die ich kurz nach einander im Landkrankenause in Cassel zu beobachten Gelegenheit hatte, von welchen bei einem Liq. arsen. Fowler. eine Zeit lang versuchsweise von gutem Erfolge war. Ich theile beide Fälle hier kurz mit, theils als einen kleinen Beitrag zur Kenntniss dieser im Ganzen immer noch selten diagnosticirten Krankheit, theils, um zur weiteren Anwendung obigen Mittels anzuregen.

N. N., 32 Jahre alt, weiblichen Geschlechts, wurde im October v. J. aufgenommen. Sie gab an, früher stets gesund, mit 17 Jahren regelmässig menstruiert gewesen zu sein, und vor ungefähr einem Jahre ein uneheliches Kind geboren zu haben, das bald nach der Geburt gestorben sei. Von ihrem Liebhaber, der ihr die Ehe versprochen, hintergangen, habe sie sich sehr ge- grämt und viel Sorgen gemacht. Zugleich will sie seit dieser

¹⁾ Malgaigne l. c. p. 1004. Revue médic. chirurg., 1849, T. V., p. 246.

Arsenik – oxid arseničitý

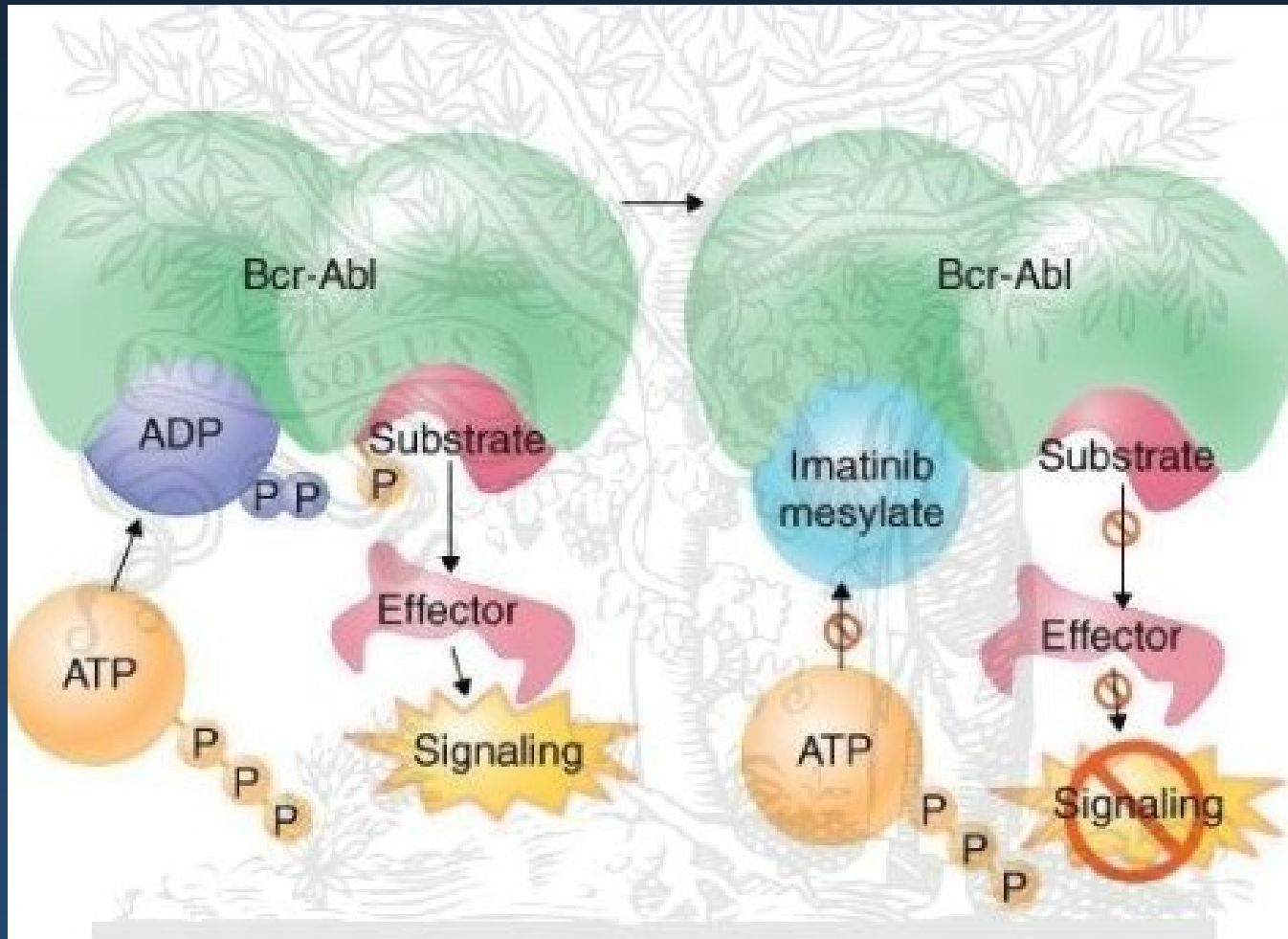
Lissauer: Zwei Fälle von Leucaemie.

Berlin. Klin. Wochenschrift, 2, 1865, s. 403 - 404

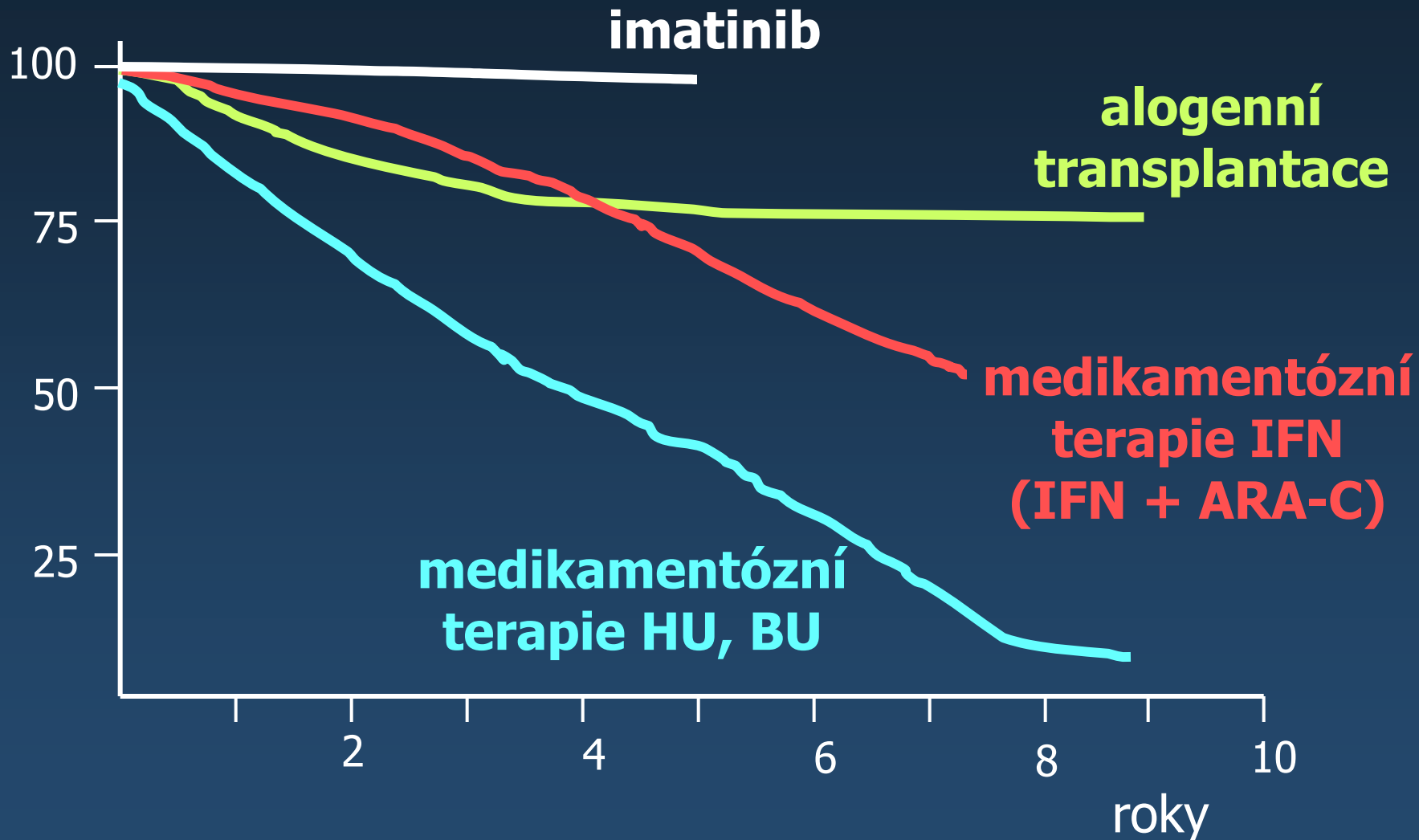
Léčba CML

CP-CML	Léčebná strategie
<u>1. linie:</u>	•Imatinib 400 mg
<u>2. linie:</u>	
IM-intolerance	•DASATINIB nebo NILOTINIB
IM-selhání	•DASATINIB nebo NILOTINIB •aloTKB (progrese do AP/BC, T315I)
IM-suboptimální odpověď	•IM stejná dávka •IM navýšení dávky •DASATINIB nebo NILOTINIB

Působení imatinib mesylate



Prognóza pacientů s CML



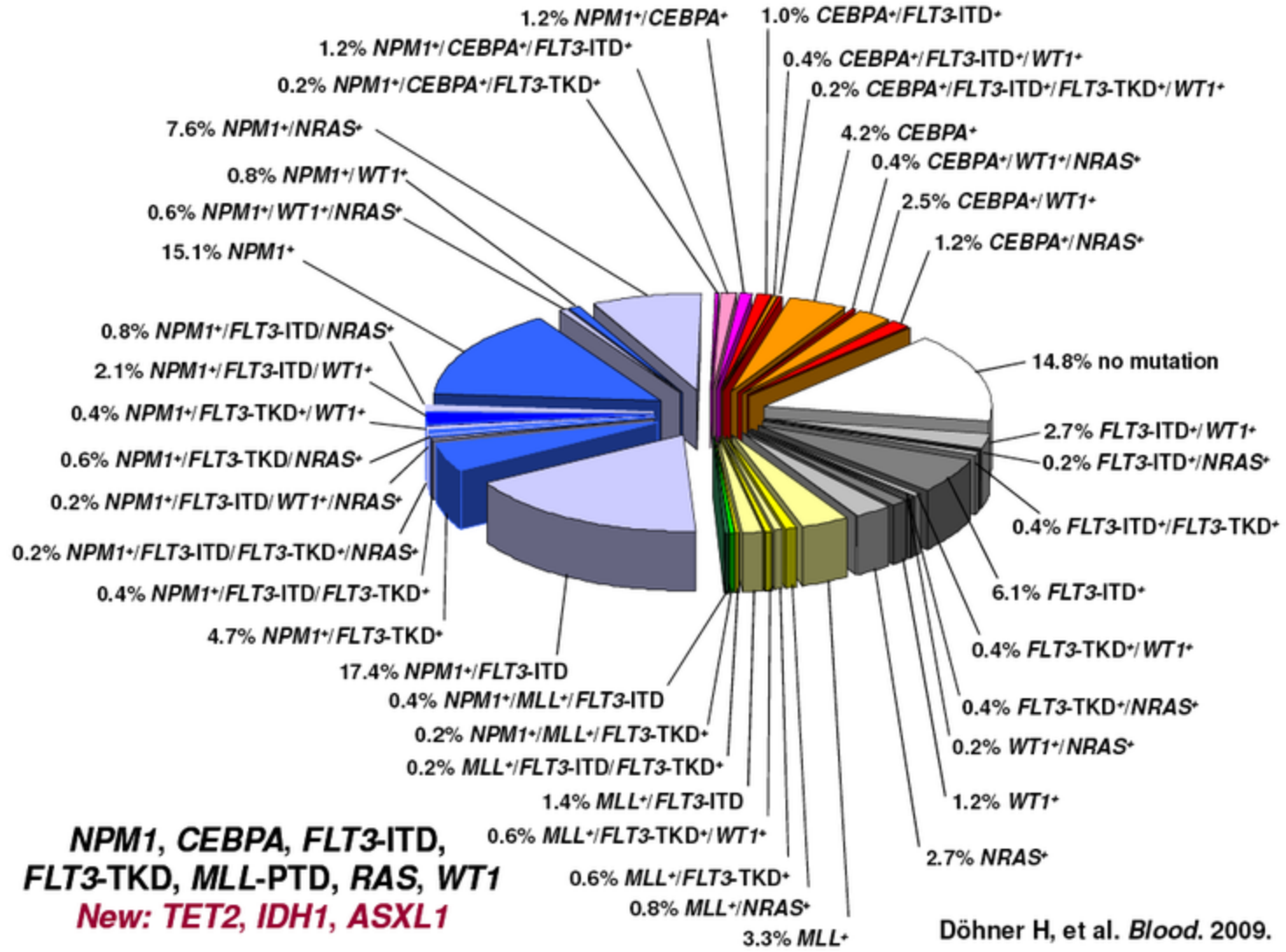
AKUTNÍ MYELOIDNÍ LEUKEMIE

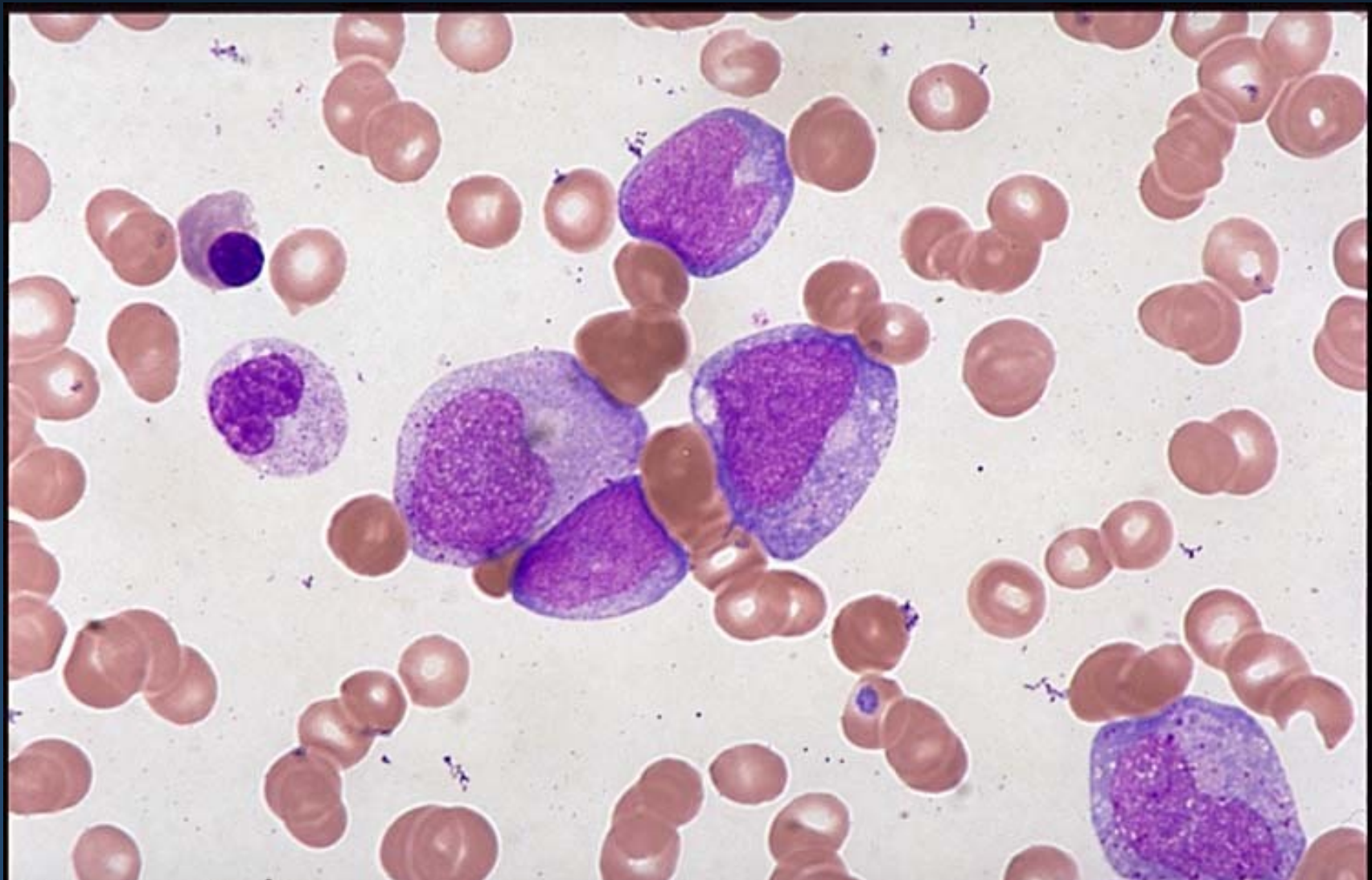
Heterogenní skupina nemocí s různou prognózou.

Většinou velmi rychlý průběh (dny až týdny) i když jsou známy i případy bez progresse měsíce až roky.

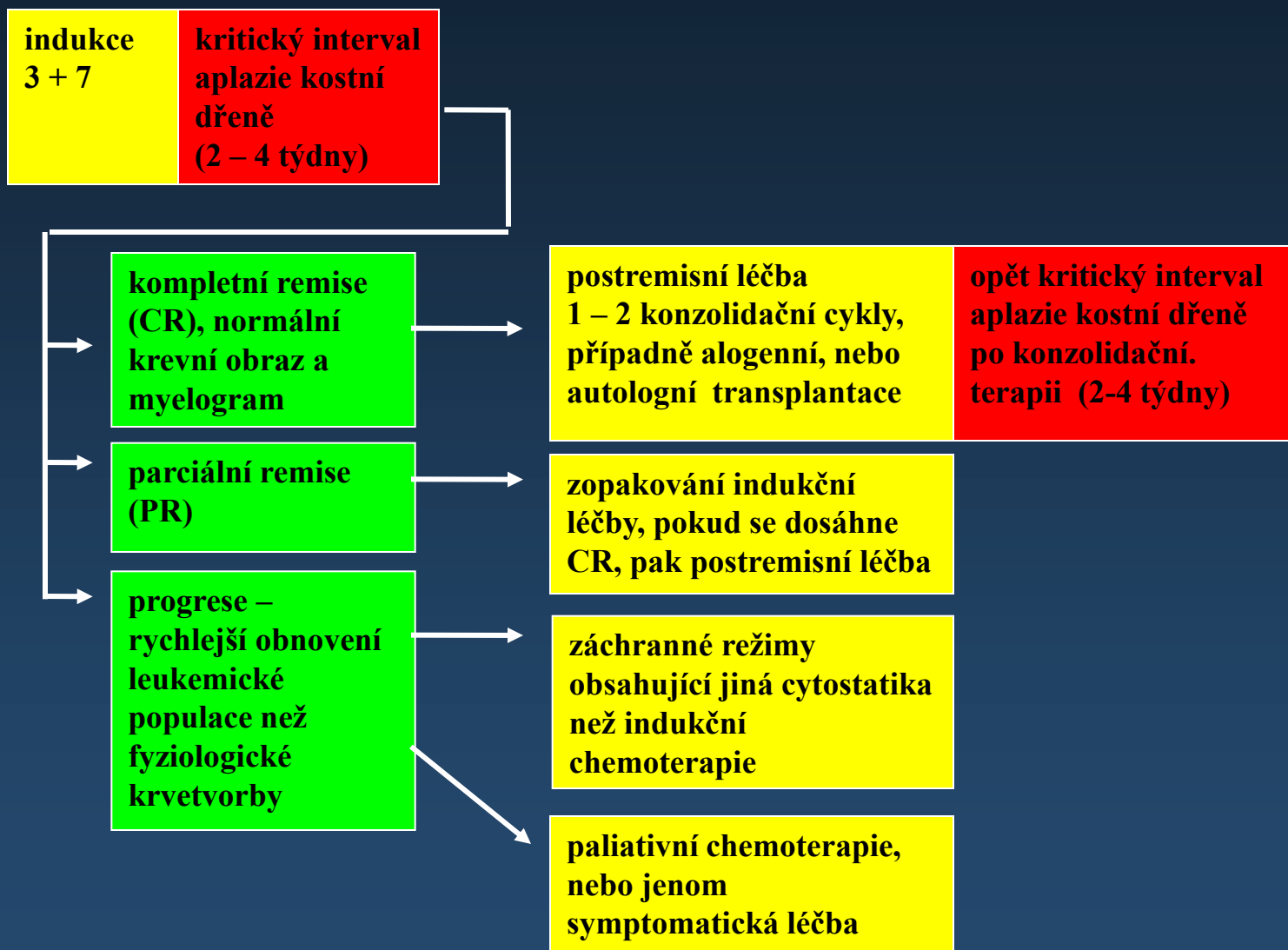
Léčba

- razantní chemoterapie a transplantace kostní dřeně (do 65 let) – naděje na vyléčení**
- redukováná chemoterapie (nad 65 let) – malá naděje na vyléčení**
- paliativní a symptomatická léčba (nad 75-80 let), chemoterapie zhoršuje kvalitu života**





Algoritmus terapie AML



APL, AML M3

Dříve špatná prognóza, nyní výborná.

DIK, krvácení.

ATRA

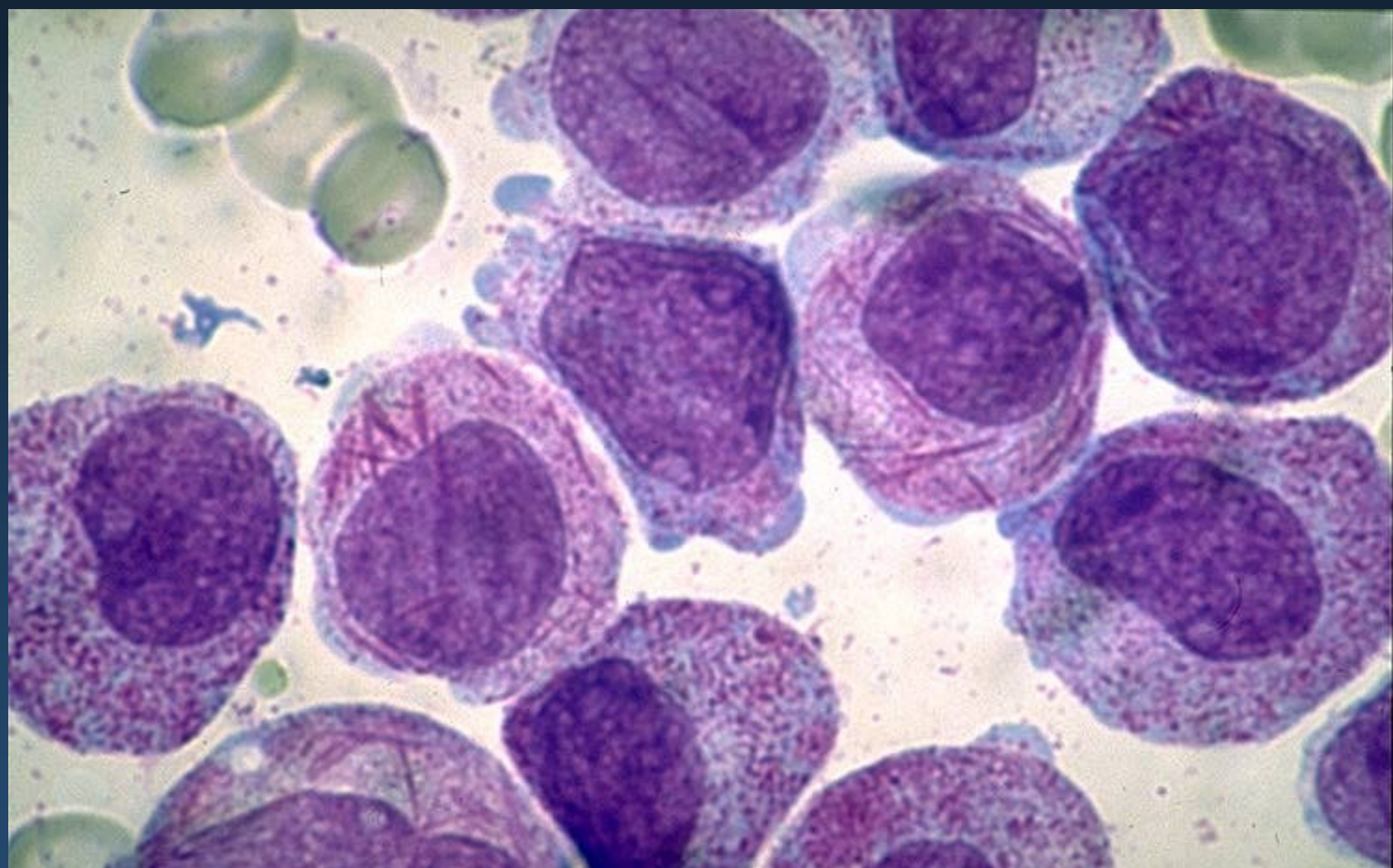
t(15,17) – PML/RAR α

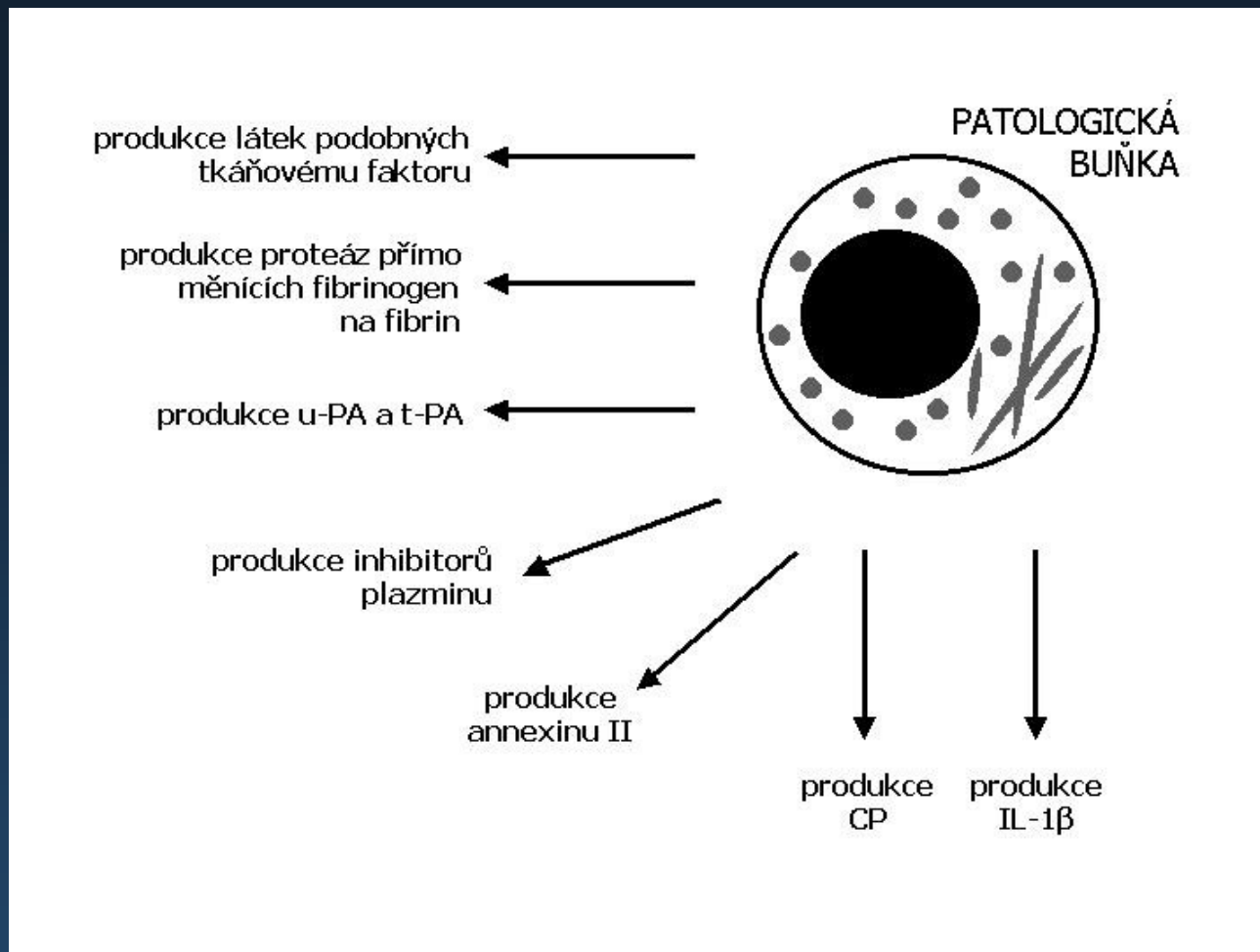
t(11,17)

t(5,17)

Netransplantuje se.



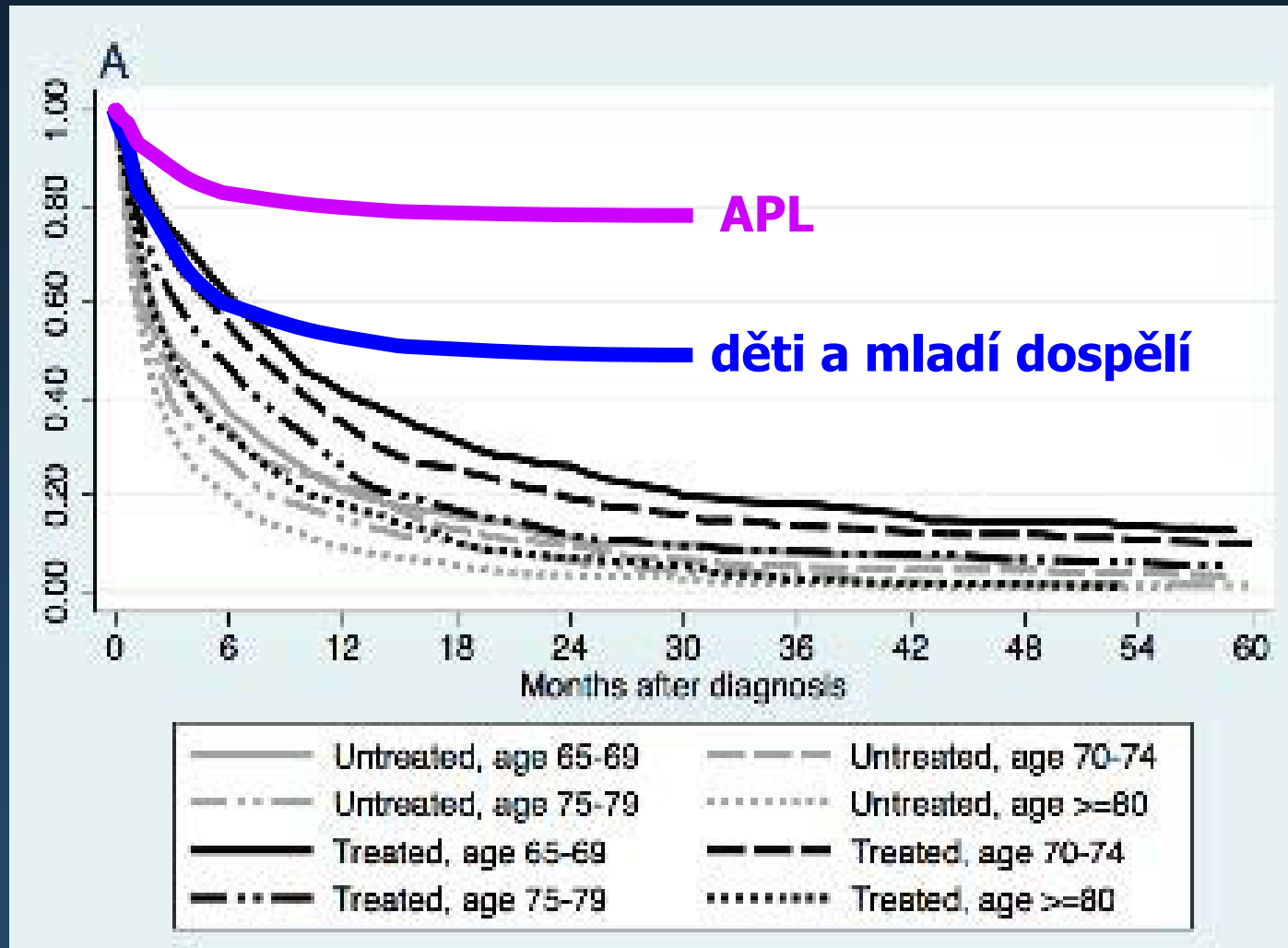




Faktory způsobující krvácivou diatézu u akutní promyelocytární leukemie.

CP – *cancer procoagulant* (nádorové prokoagulans), IL-1 β – interleukin 1 β , t-PA – tkáňový aktivátor plazminogenu, u-PA – urokináza.

Přežívání nemocných - AML



AKUTNÍ LYMFOBLASTICKÁ LEUKEMIE

Heterogenní skupina nemocí s různou prognózou.

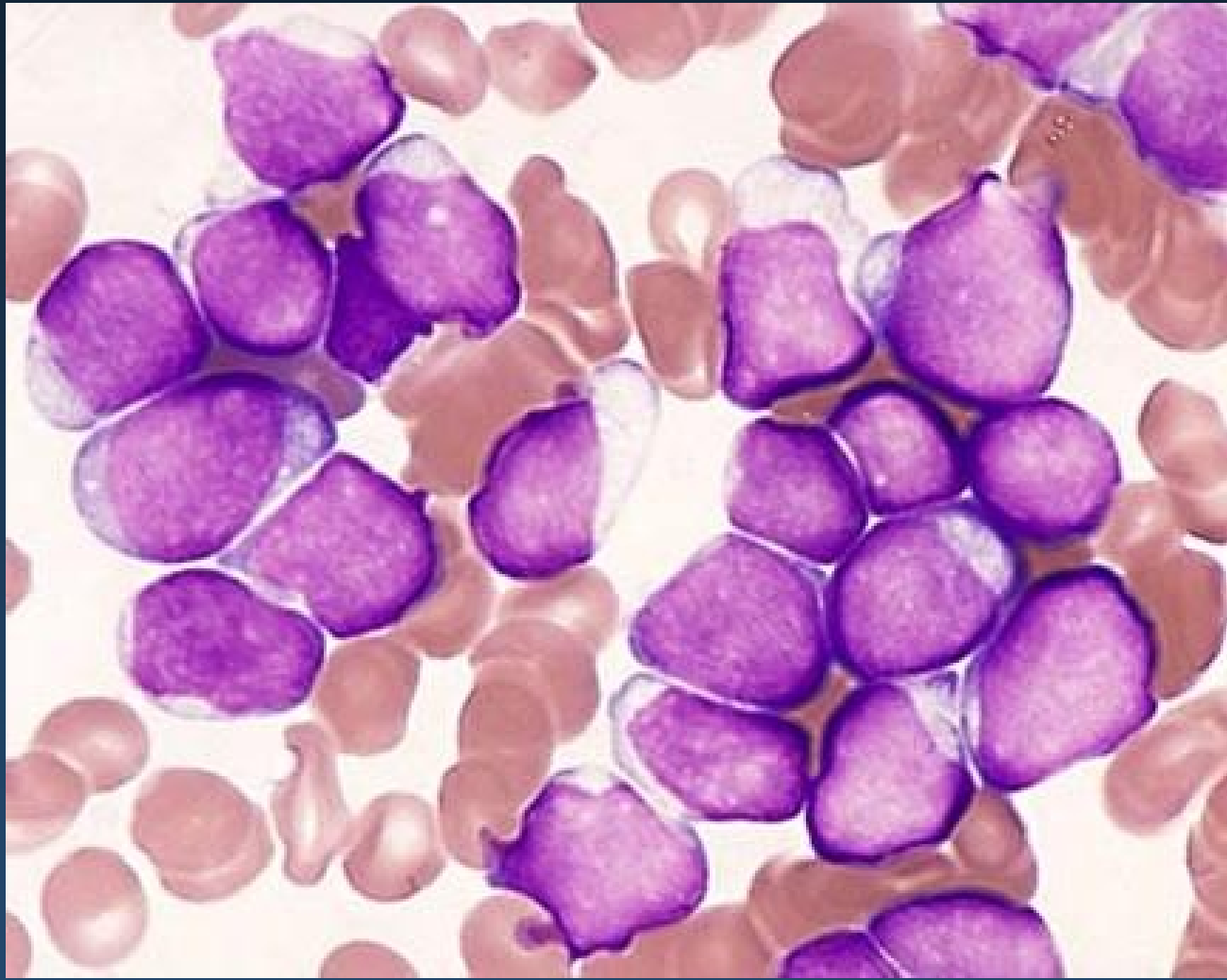
Nejčastější dětská leukemie, u nichž (kromě kojenců) má výbornou prognózu (80 % trvale vyléčených).

U dospělých je prognóza horší.

Léčba:

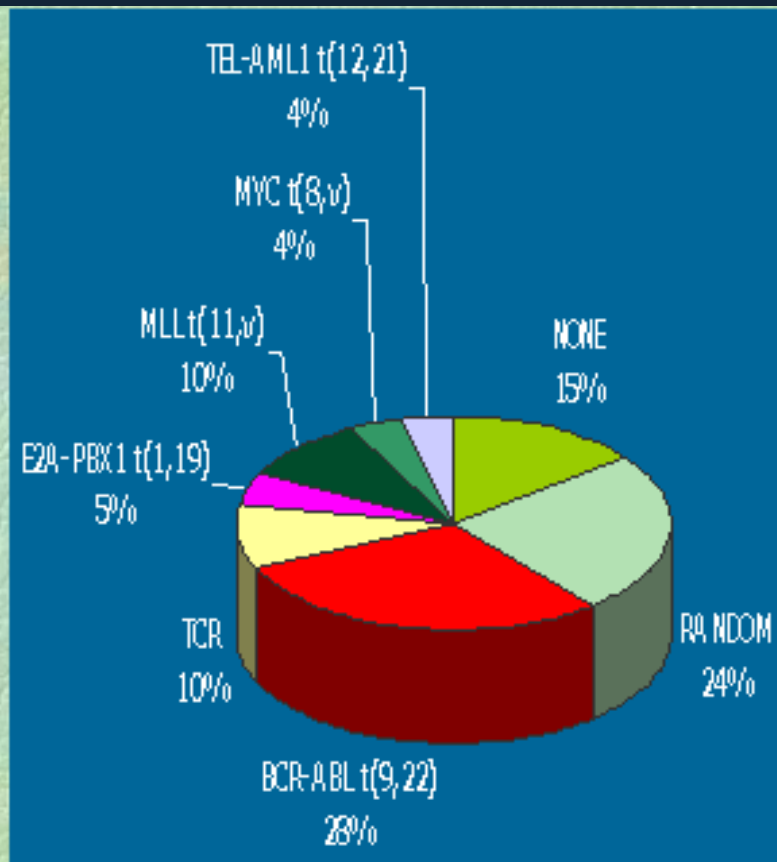
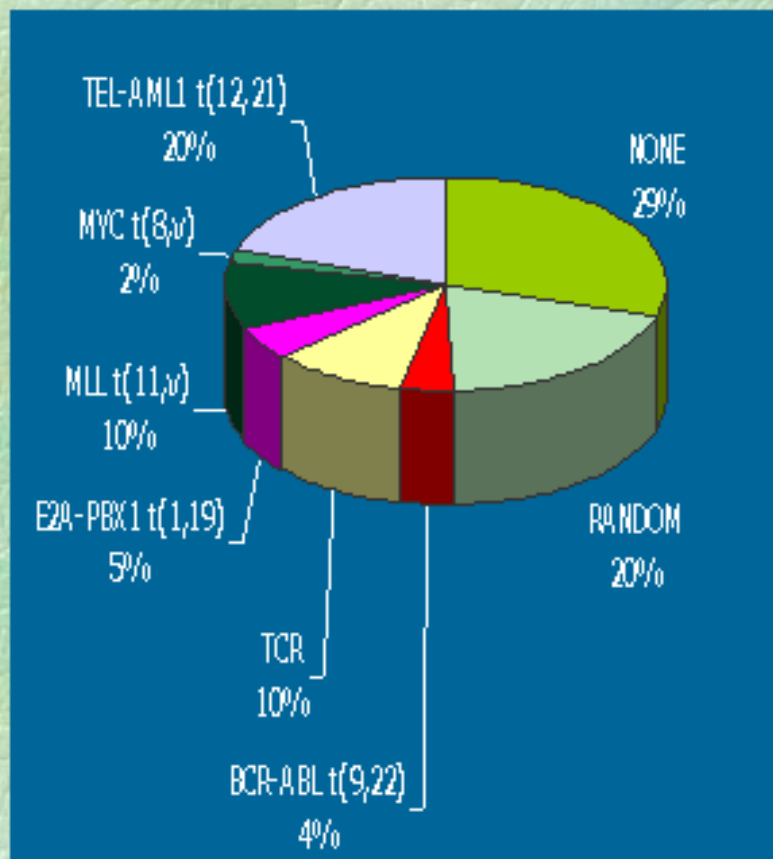
Razantní dlouhodobá chemoterapie (až 2 roky).

V případě nepříznivé prognózy transplantace kostní dřeně.



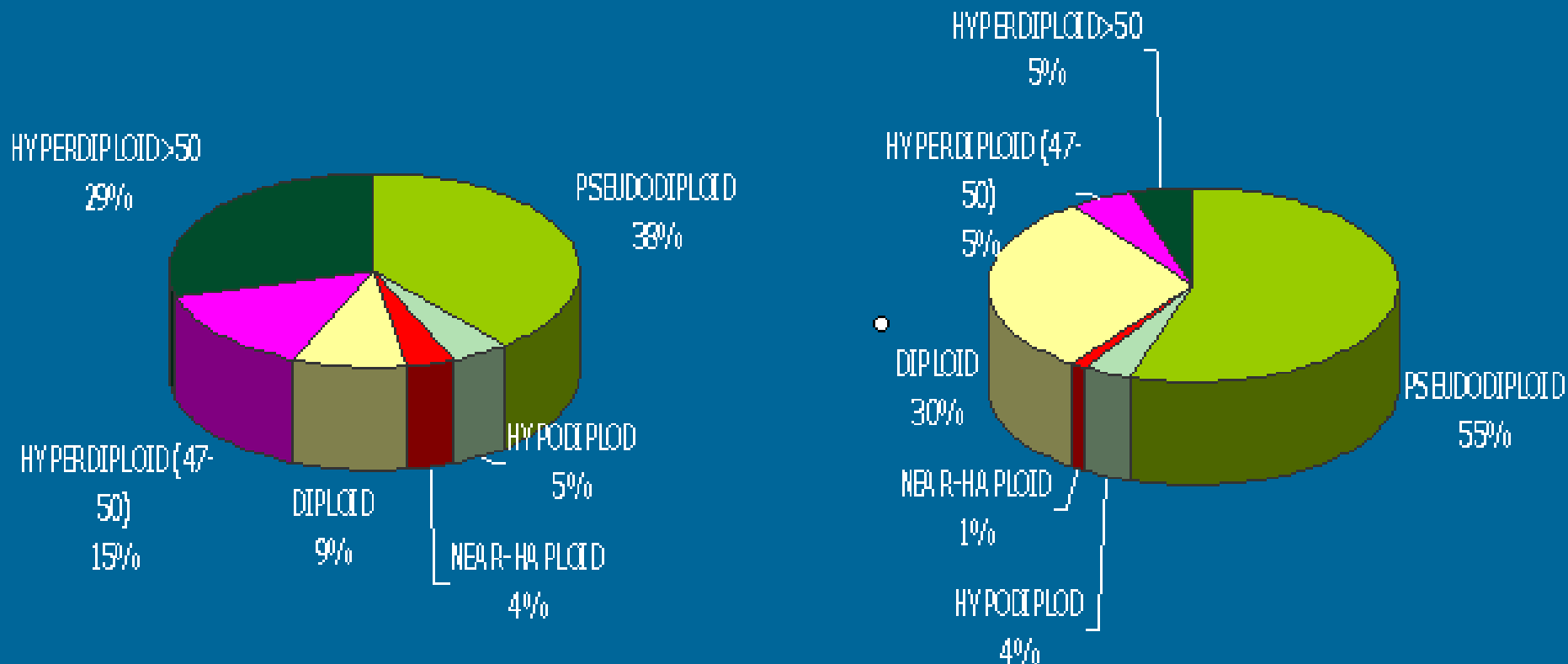
Chromozomální translokace u ALL

děti



dospělí

Numerické chromozomální aberace u ALL

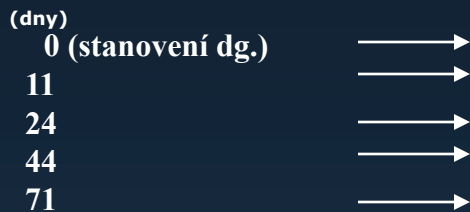


ALL - Studie GMALL 06/99, přehled terapie

B-prekurzorová, T- ALL, 15 – 65 let

Pacienty ve věku 55 – 65 let zařazovat do studie podle klinického stavu

SP – monitorace MDR



Donor search

PRE-FÁZE
INDUKCE I

INDUKCE II
OZÁŘENÍ CNS

KONZOLIDACE I

POKUD JE CR SBĚR PBSC

Stratifikace I podle rizikových faktorů

SP – monitorace MDR



STANDARDNÍ RIZIKO

VYSOKÉ A VELMI VYSOKÉ RIZIKO

KONZOLIDACE II
HDMTX/ASP

DÁRCE NENALEZEN

DÁRCE NALEZEN

RANDOMIZACE

KONZOLIDACE II
IFO/ARA-C

KONZOLIDACE II
FLAG-IDA

AUTO

ALLO
MUD

DLT
podle
MRD a GvHD

REINDUKCE

KONZOLIDACE III - IV

KONZOLIDACE V - VI

EXPERIMENTÁLNÍ
TERAPIE
pro
Ph/bcr-abl pozitivní



Stratifikace II podle MRD

MRD negativní

MRD pozitivní

KONEC
TERAPIE

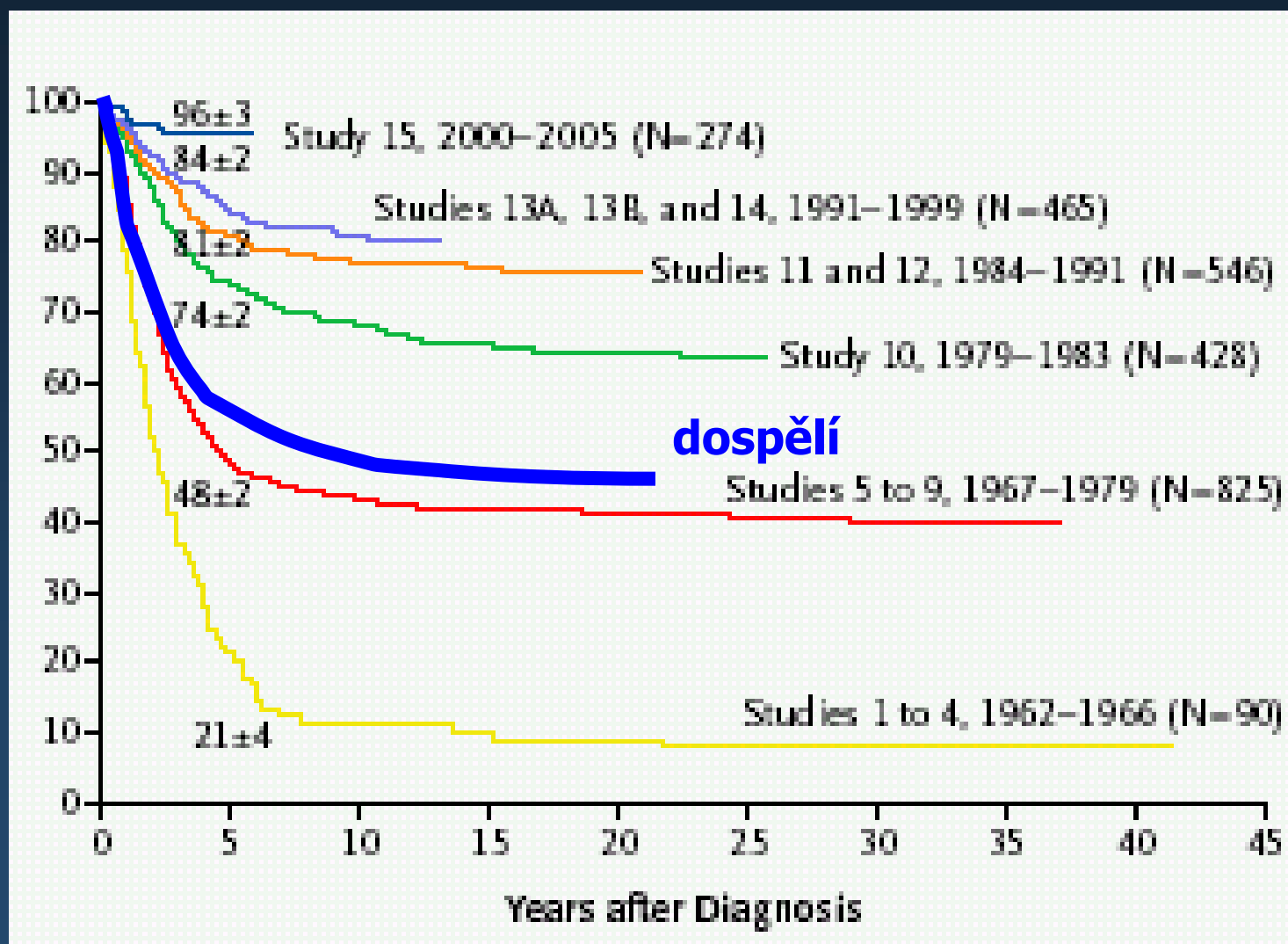
SCT
1. ALLO
2. AUTO
3. MUD

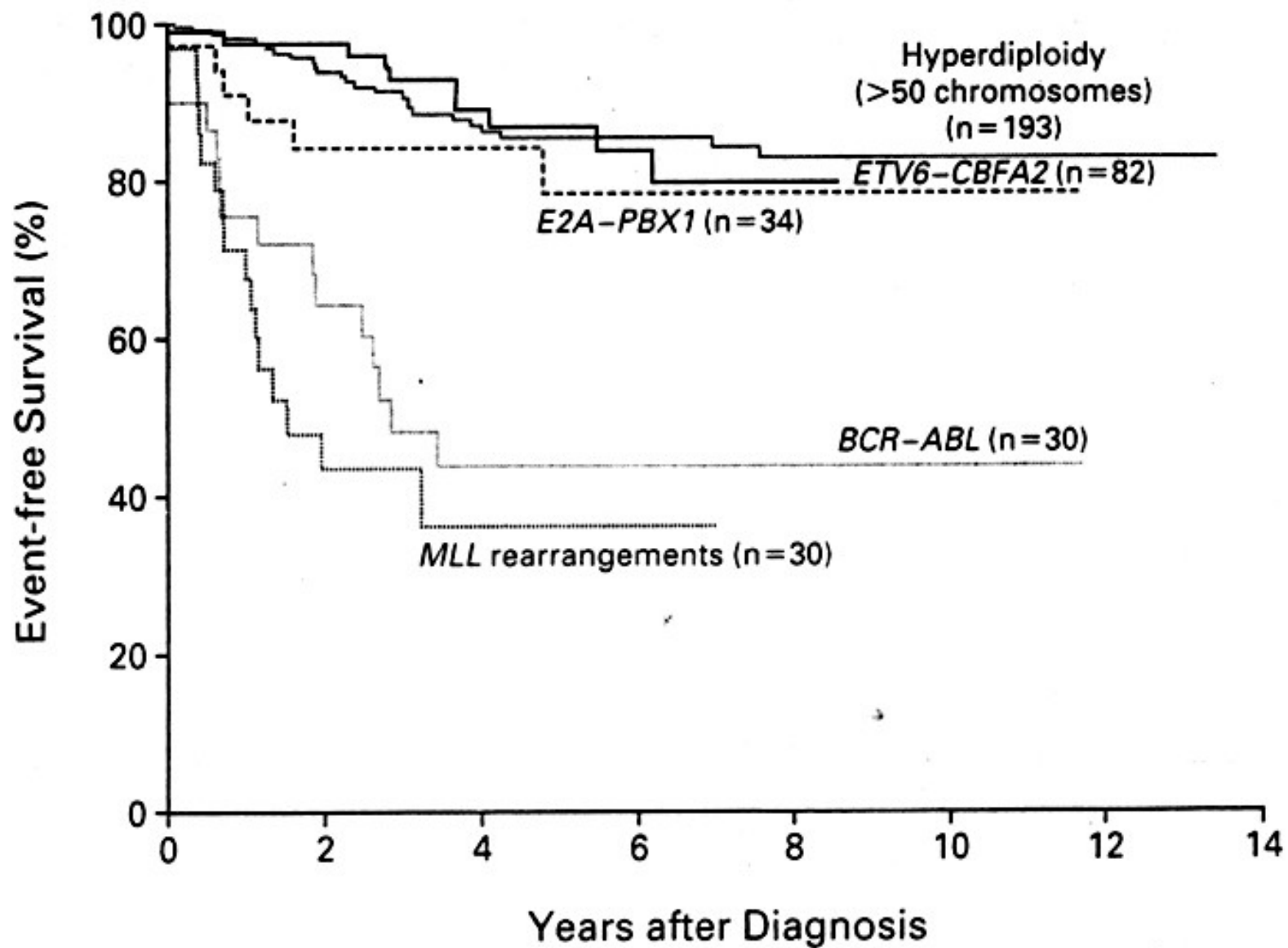
INTENZIFIKOVANÁ
UDRŽOVACÍ
TERAPIE

EXPERIMENTÁLNÍ
TERAPIE

SP-MRD
po 2-3 měsících

Přežívání nemocných - ALL





MYELOUDYSPLASTICKÉ SYNDROMY

Heterogenní skupina nemocí s různou prognózou.

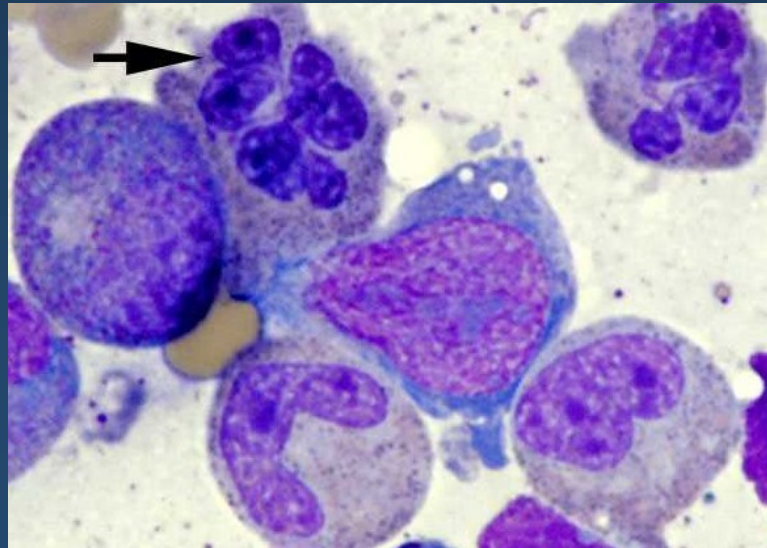
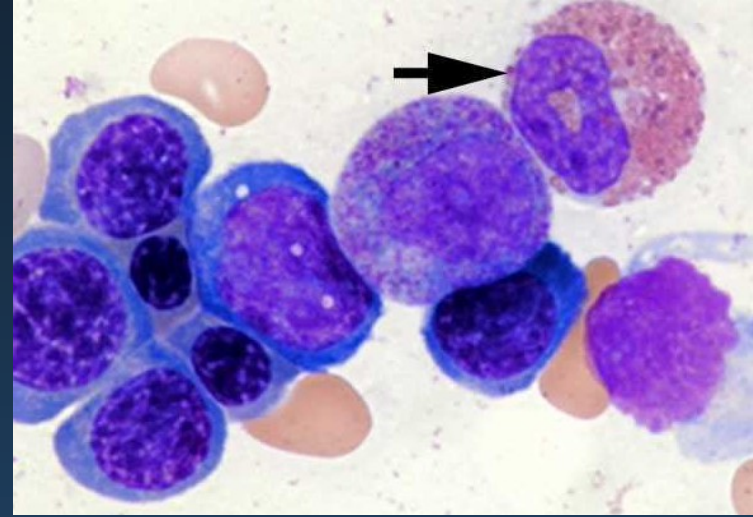
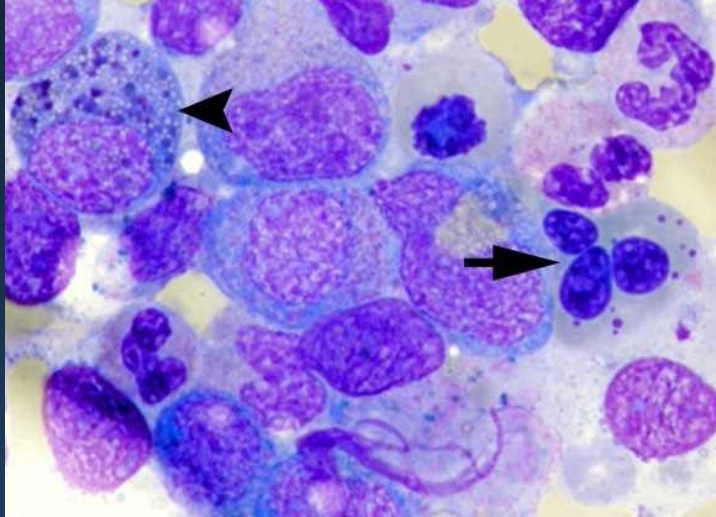
„Preleukemický stav“ – většinou bohatá dřeň s dysplastickými rysy a pancytopenie.

Jediná kurativní metoda je transplantace kostní dřeně.

Mnoho léků, mnoho studií, ale výsledky nejednoznačné.

Často jen léčba symptomů.

MYELOYDYSPLASTICKÉ SYNDROMY

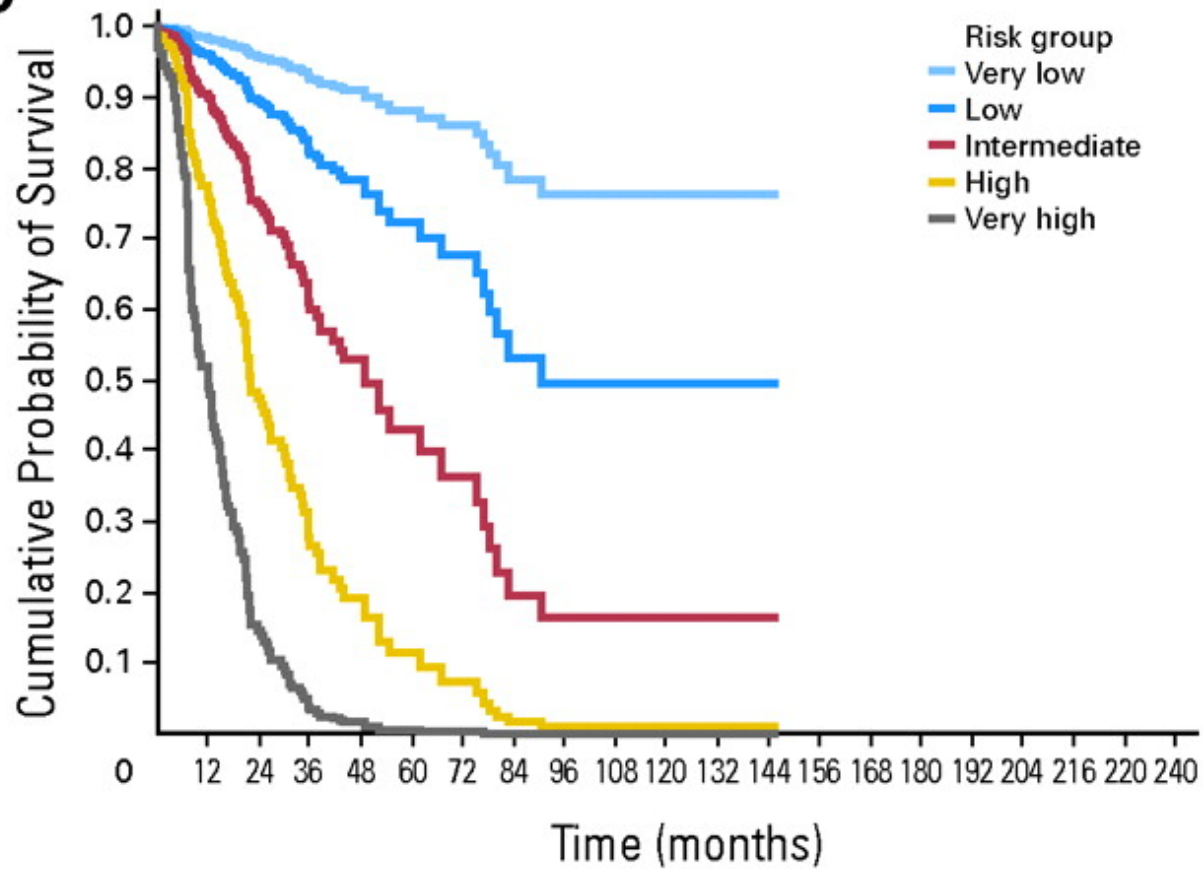


Onemocnění	Periferní krev	Kostní dřěň
Refrakterní anémie (RA)	Anémie žádné blasty < 1 ■ 10 ⁹ /L monocytů	Pouze erythroidní dysplasie < 5% blastů, < 15% prstenčitých sideroblastů
Refrakterní anémie s prstenčitými sideroblasty (RARS)	Anémie žádné blasty	Pouze erythroidní dysplasie < 5% blastů, ≥ 15% prstenčitých sideroblastů
Refrakterní anémie s multilineární dysplazií (RCMD)	Cytopenie (bicytopenie nebo pancytopenie) žádné blasty Nejsou Auerovy tyče, < 1 ■ 10 ⁹ /L monocytů	Dysplazie in ≥ 10% buňkách ve dvou či více myeloidních I liniích < 5% blastů ve dřeni, Nejsou Auerovy tyče, < 15% prstenčitých sideroblastů
Refrakterní cytopenie s multilineární dysplazií a prstenčitými sideroblasty (RCMD-RS)	Cytopenie (bicytopenie nebo pancytopenie) žádné blasty Nejsou Auerovy tyče, < 1 ■ 10 ⁹ /L monocytů	Dysplazie in ≥ 10% buňkách ve dvou či více myeloidních I liniích < 5% blastů ve dřeni, Nejsou Auerovy tyče, ≥ 15% prstenčitých sideroblastů
Refrakterní anémie s přebytkem blastů-1 (RAEB-1)	Cytopenie < 5% blastů Nejsou Auerovy tyče, < 1 ■ 10 ⁹ /L monocytů	Jednolineární nebo multilineární dysplazie 5–9% blastů, nejsou Auerovy tyče
Refrakterní anémie s přebytkem blastů-2 (RAEB-2)	Cytopenie 5–19% blastů Auerovy tyče, < 1 ■ 10 ⁹ /L monocytů	Jednolineární nebo multilineární dysplazie 10–19% blastů, Auerovy tyče
Myelodysplastický syndrom, neklasifikovaný (MDS-U)	Cytopenie Nejsou blasty či Auerovy tyče	U jednolineární granulocyární či megakaryocyt dysplazie < 5% blastů, nejsou Auerovy tyče
MDS asociovaný s izolovanou del(5q)	Anemie < 5% blastů Destičky normalní či zvýšené	Normalní či zvýšené megakaryocyty s hypolobulovanými jádry < 5% blastů, nejsou Auerovy tyče, izolovaný del(5q)

	Skóre				
Prognostický ukazatel	0	0.5	1.0	1.5	2.0
Počet blastů v kostní dřeni (%)	< 5	5–10		11–20	21–30
Karyotyp*	Příznivý	Střední	Špatný		
Cytopenie	0/1	2/3			

Skóre	IPSS podskupina	Medián přežití (roky)
0	Nízký	5.7
0.5–1.0	Int-1	3.5
1.5–2.0	Int-2	1.2
> 2.5	Vysoký	0.4

C



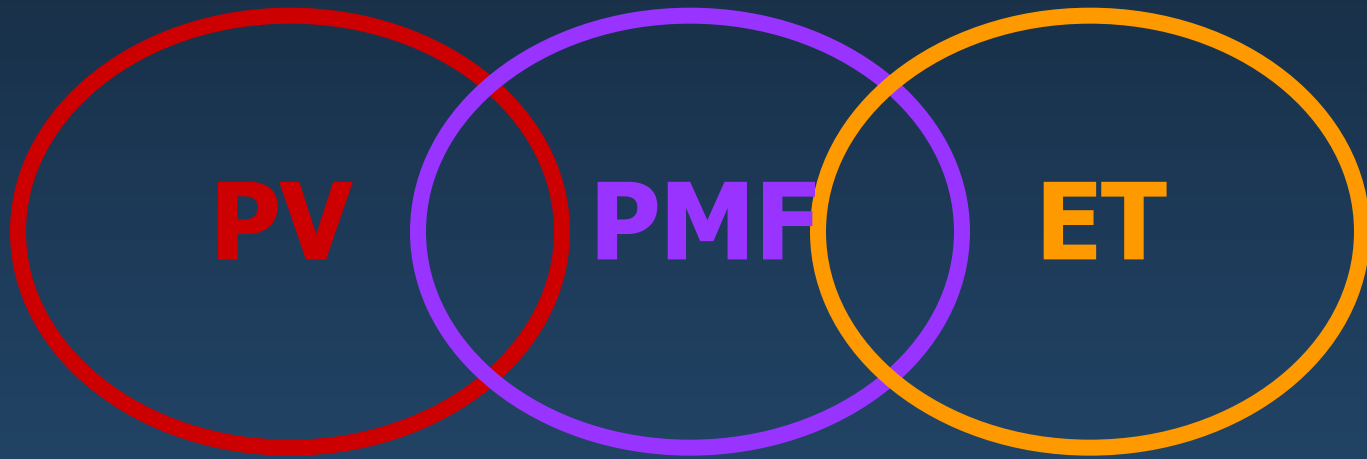
Terapeutické možnosti MDS



- Nejlepší podpůrná péče, včetně chelatace
- Hematopoetické růstové faktory
- Imunosupresivní terapie
- Diferenciační terapie
- Imunomodulační terapie
- Arsenic trioxide
- Nízkodávkovaná chemoterapie
- Epigenetická léčba
- Inhibitory farnesyltransferasy
- Intenzivní chemoterapie
- Allo-SCT

Myeloproliferace

MYELOPROLIFERACE



MYELOPROLIFERACE

**Zmnožení myeloidní řady
z důvodu primárního postižení kostní dřeně**

Červené krvinky, granulocyty, krevní destičky

**Pravá polycytémie
Esenciální trombocytémie
Primární myelofibróza**

PRAVÁ POLYCYTÉMIE

Mutace genu JAK2

Nutno odlišit od

- Kuřácká polycytémie
- Pobyť ve vysokých nadmořských výškách
- Doping, anabolika
- Nádory
- Poruchy hemoglobinu
- Plicní a srdeční onemocnění

PRAVÁ POLYCYTÉMIE



PRAVÁ POLYCYTÉMIE

Komplikace: trombózy!

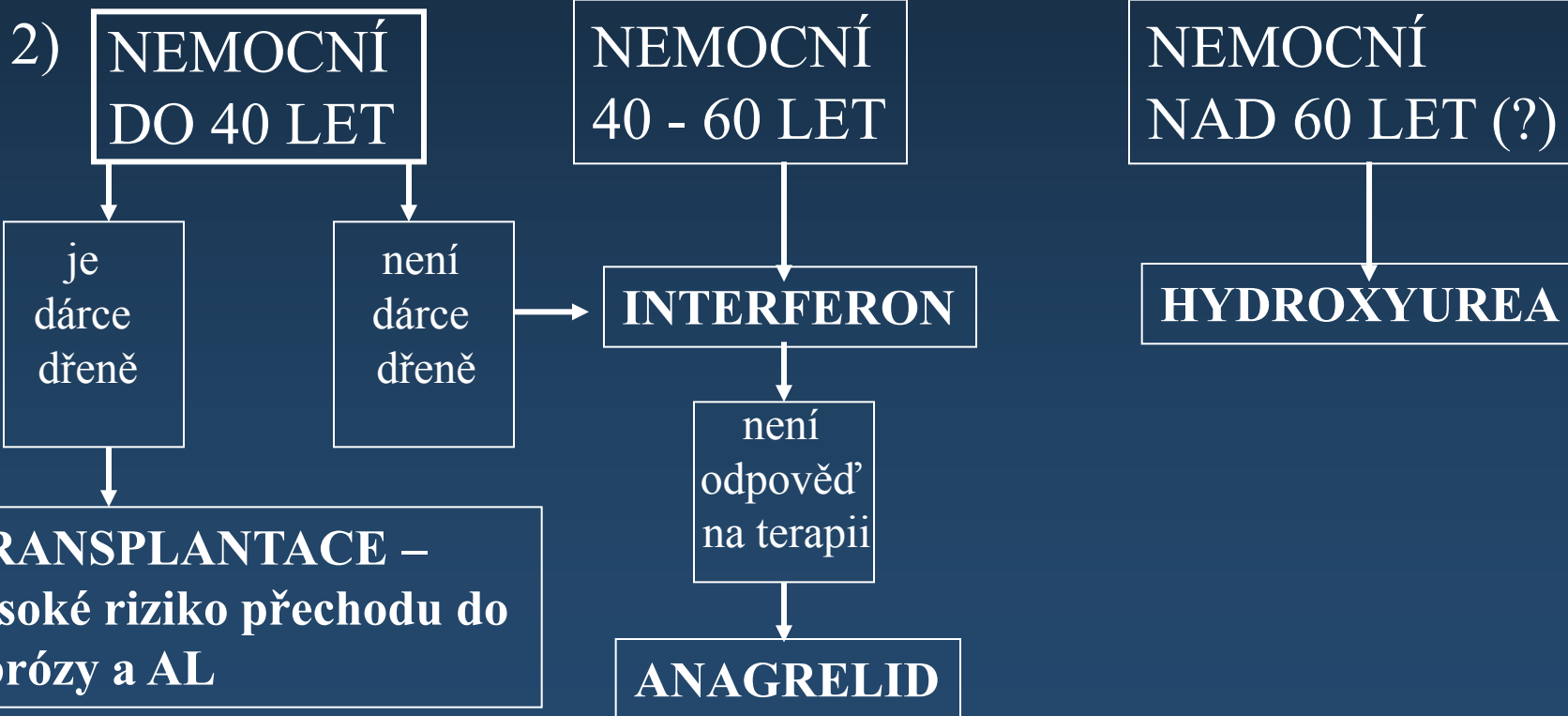


Fibróza, AL, krvácení

Algoritmus terapie polycytemia vera

1) **VŠICHNI NEMOCNÍ**

venepunkce k dosažení hematokritu pod 45 %, v případě počtu trombocytů do $1500 \times 10^9/l$ Anopyrin 50 - 100 mg/den, v případě trombotických komplikací trvalá antikoagulační terapie



Transplantace – mladí nemocní, přechod do fibrózy či AL

ESENCIÁLNÍ TROMBOCYTÉMIE

Klonální zmnožení trombocytů a jejich prekurzorů s mírnějším zmnožením ostatních řad.

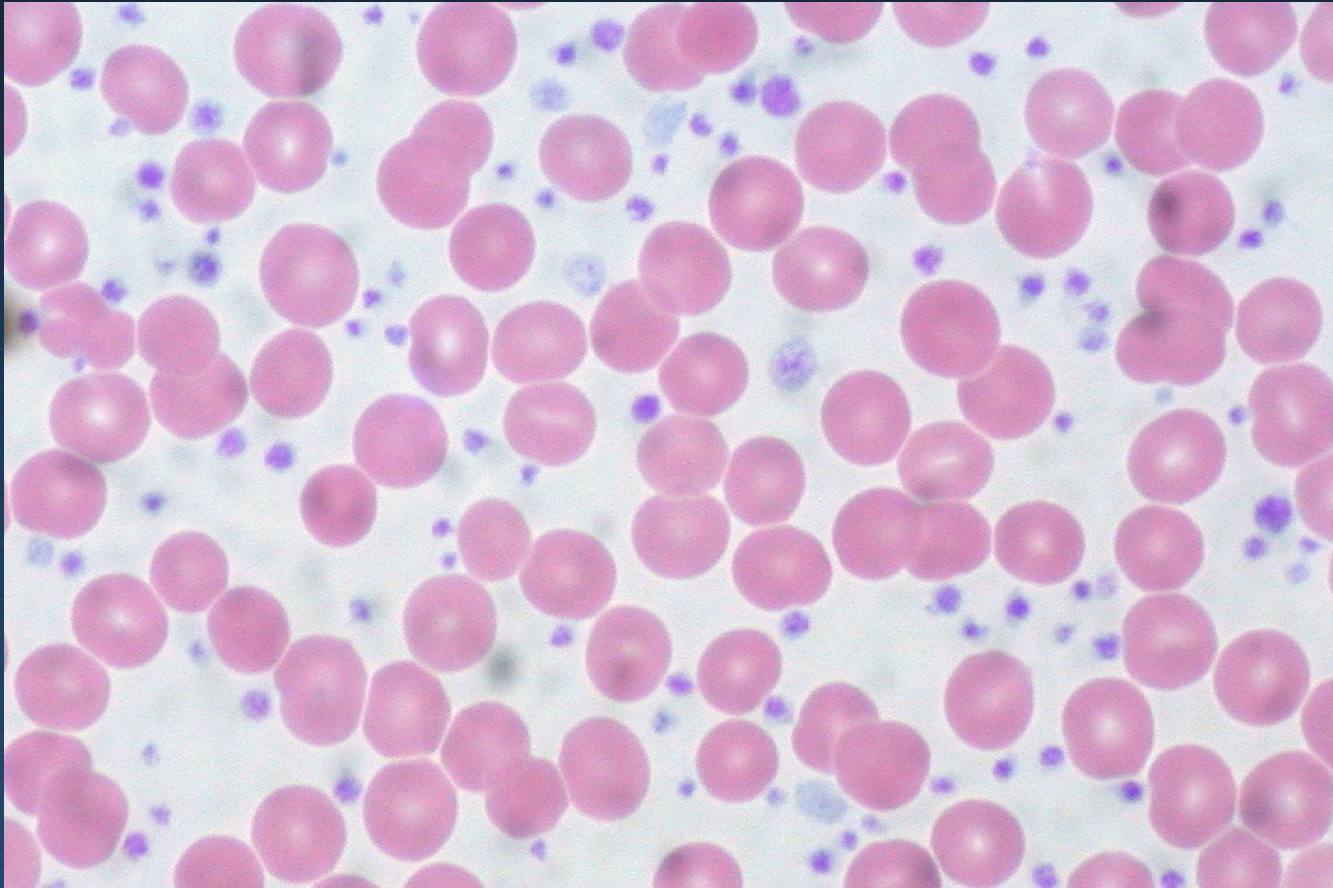
Zvláštnosti dg.: mimo uvedených vyšetření nutno vyloučit sekundární trombocytémii (sideropenie, chronické záněty, splenektomie, malignity, stav po krvácení či hemolýze).

Vždy vyšetřit déledobé vzestupy destiček nad $600 \times 10^9/l$.

JAK2 V617F, CALR

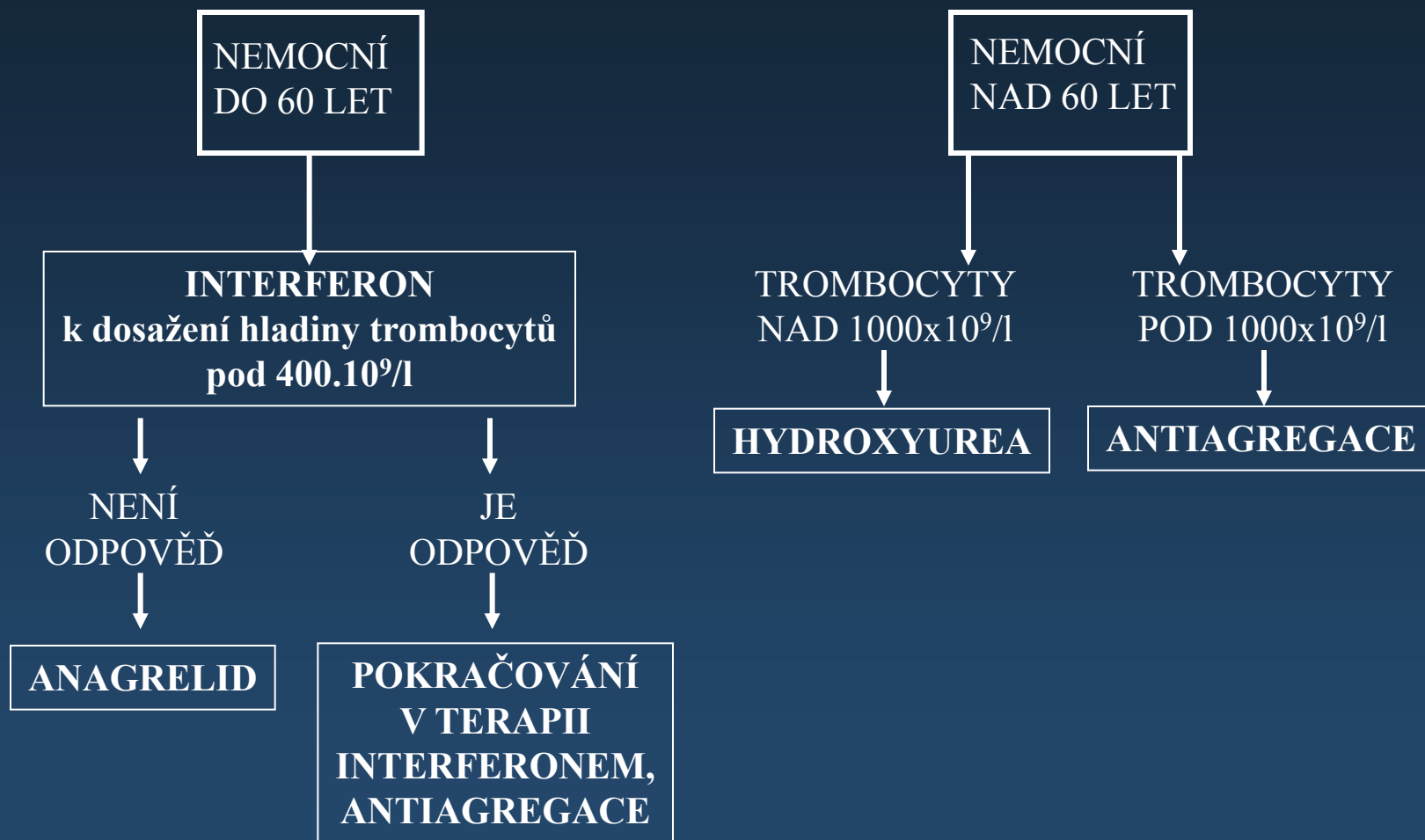
Prognóza – medián přežití u lidí léčených konvenčně je 12 - 15 let. Příčiny smrti –TEN, krvácení

ESENCIÁLNÍ TROMBOCYTÉMIE



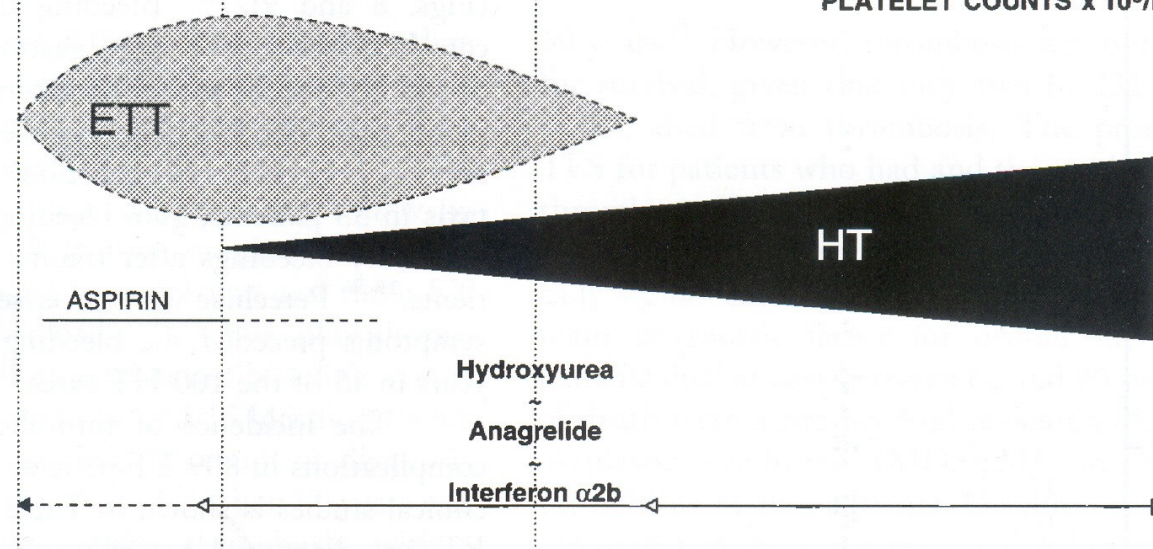
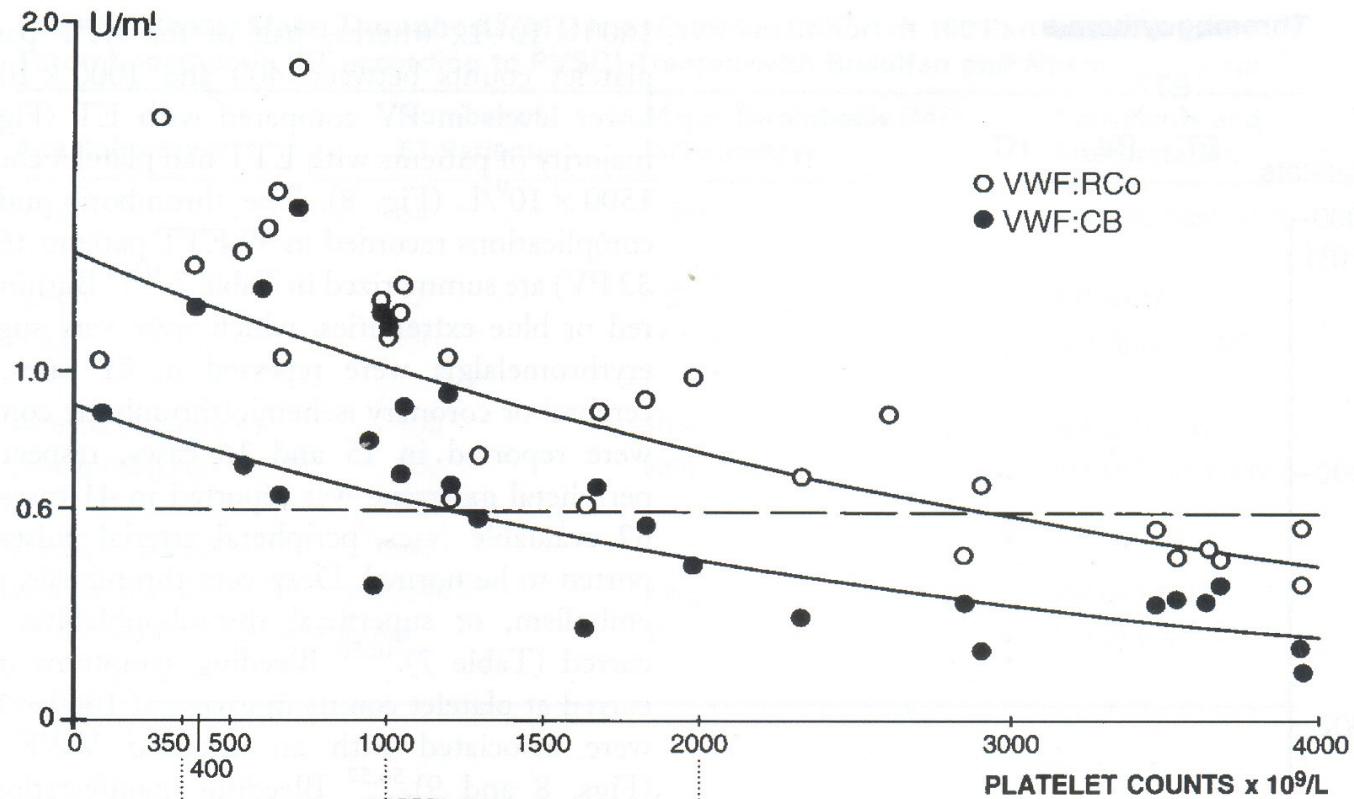
Algoritmus terapie esenciální trombocytémie

Anopyrin 100 mg/den při hodnotách trombocytů pod $1500 \cdot 10^9/l$



Cíl terapie – snížit počet trombocytů pod $400 \times 10^9/l$.

Transplantace – mladí nemocní, přechod do fibrózy či AL.



ETT: ERYTHROMELALGIC THROMBOTIC THROMBOCYTHEMIA
 HT: HEMORRHAGIC THROMBOCYTHEMIA

PRIMÁRNÍ MYELOFIBRÓZA

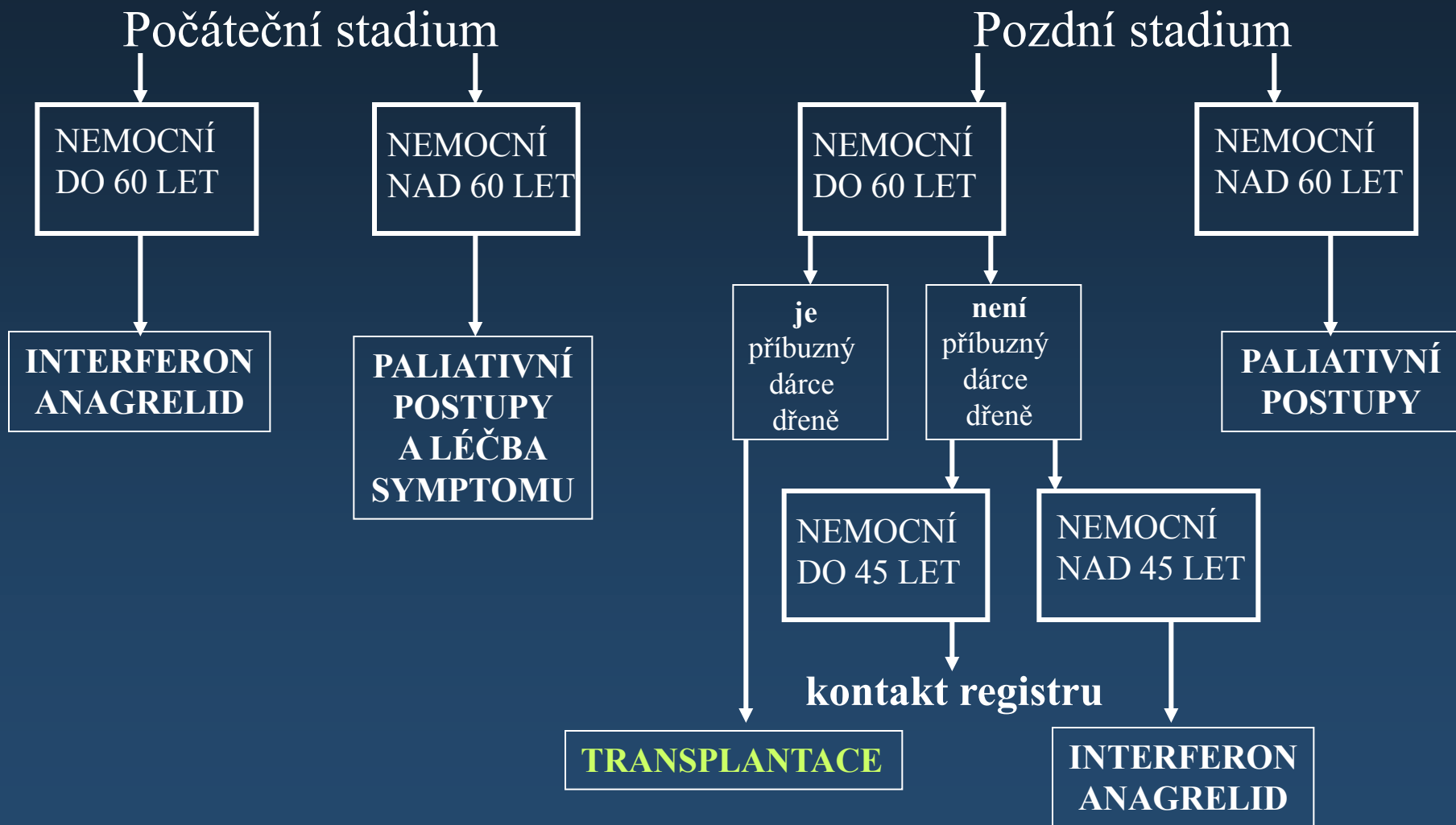
Hyperplastické stádium - zmnožení prekurzorů trombocytů se mírnějším zmnožením ostatních řad.
Stádium pozdní – fibrotické (mimodřeňová krvetvorba).

Zvláštnosti dg.: mimo uvedených vyšetření nutno vyloučit sekundární fibrózu (benzen, karcinomy, systémová onemocnění pojiva).

Mutace JAK2 V617F, MPL, CALR

Prognóza – medián přežití u lidí léčených konvenčně je 3 - 5 let.

Algoritmus terapie PMF



Lymfomy

LYMFOMY

Postižení lymfoidní tkáně, především lymfatických uzlin

**Nehogkinovy lymfomy
Hodgkinův lymfom**

T a B lymfocyty

LYMFOMY PŘÍZNAKY

Z místní expanze

Systemové

Úbytek hmotnosti

Subfebrilie či febrilie

(dg při trvání > 3 týdny)

Svědění kůže

(bez viditelných kožních změn)

Noční pocení

Dále mnozí pacienti udávají *fatigue* – patologickou únavu

LYMFOMY PŘÍZNAKY

Z místní expanze

Lymfadenopatie periferní

Lymfadenopatie mediastinální

(dráždivý kašel, pocit tlaku na hrudníku, posléze syndrom horní duté žíly)

Abdominální lymfadenopatie

(zažívací potíže, při tlaku na ureter hydronefróza)

Splenomegalie

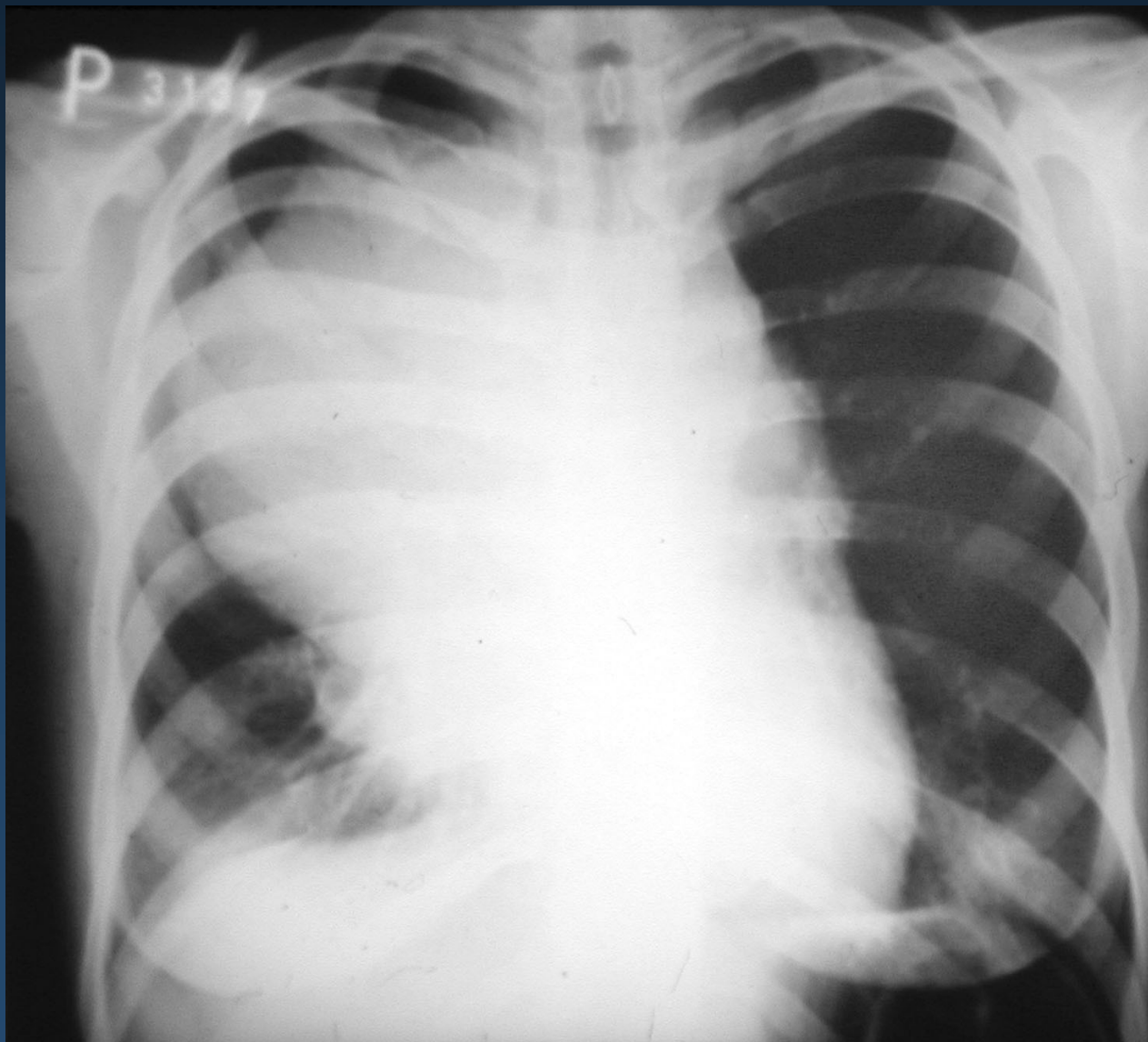
(slezina tlačí na žaludek, pocit plného žaludku po malém jídle)

Infiltrace kostní dřeně

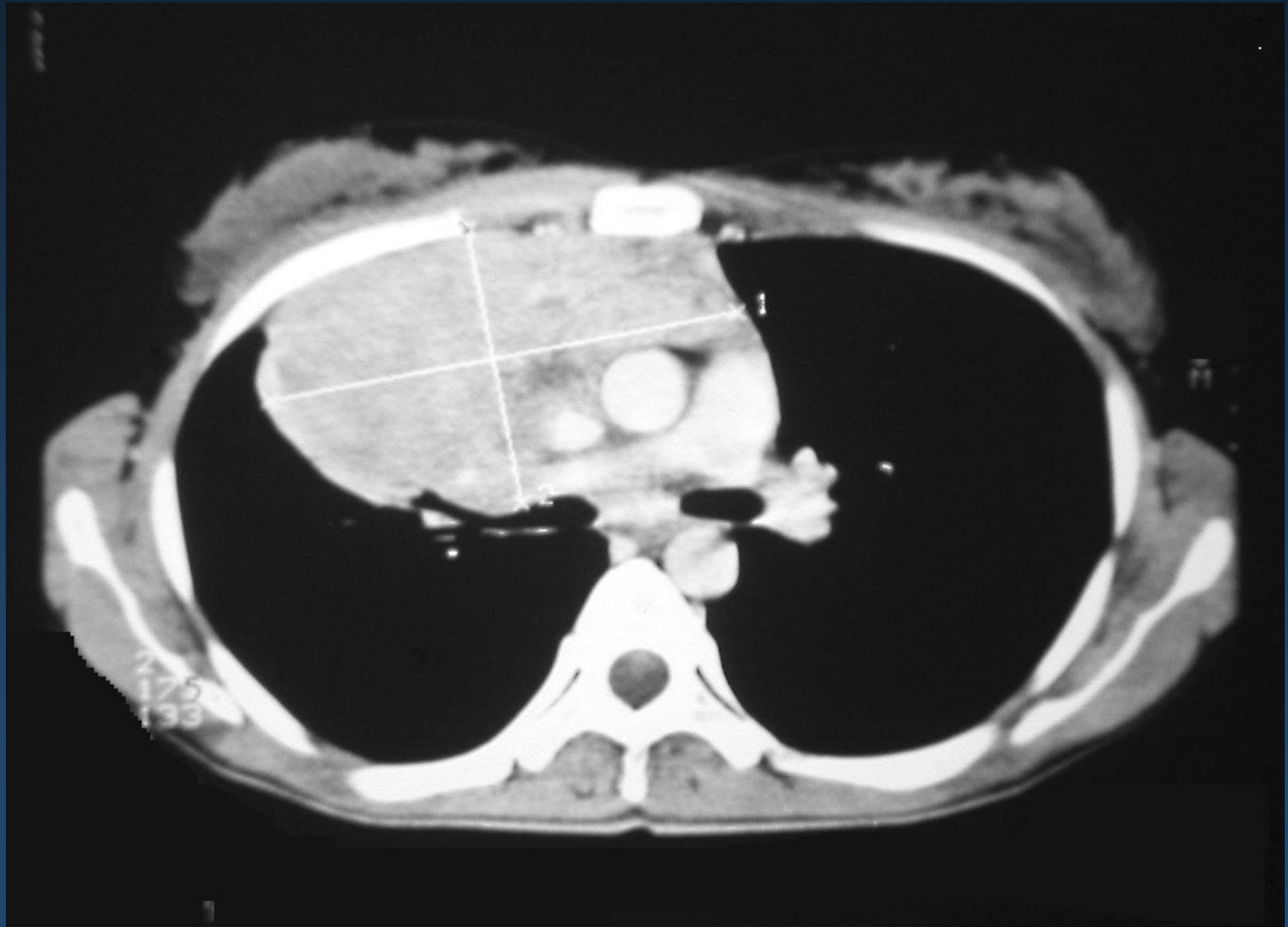
(cytopenie)

Osteolytická destrukce skeletu

LYMFOMY PŘÍZNAKY



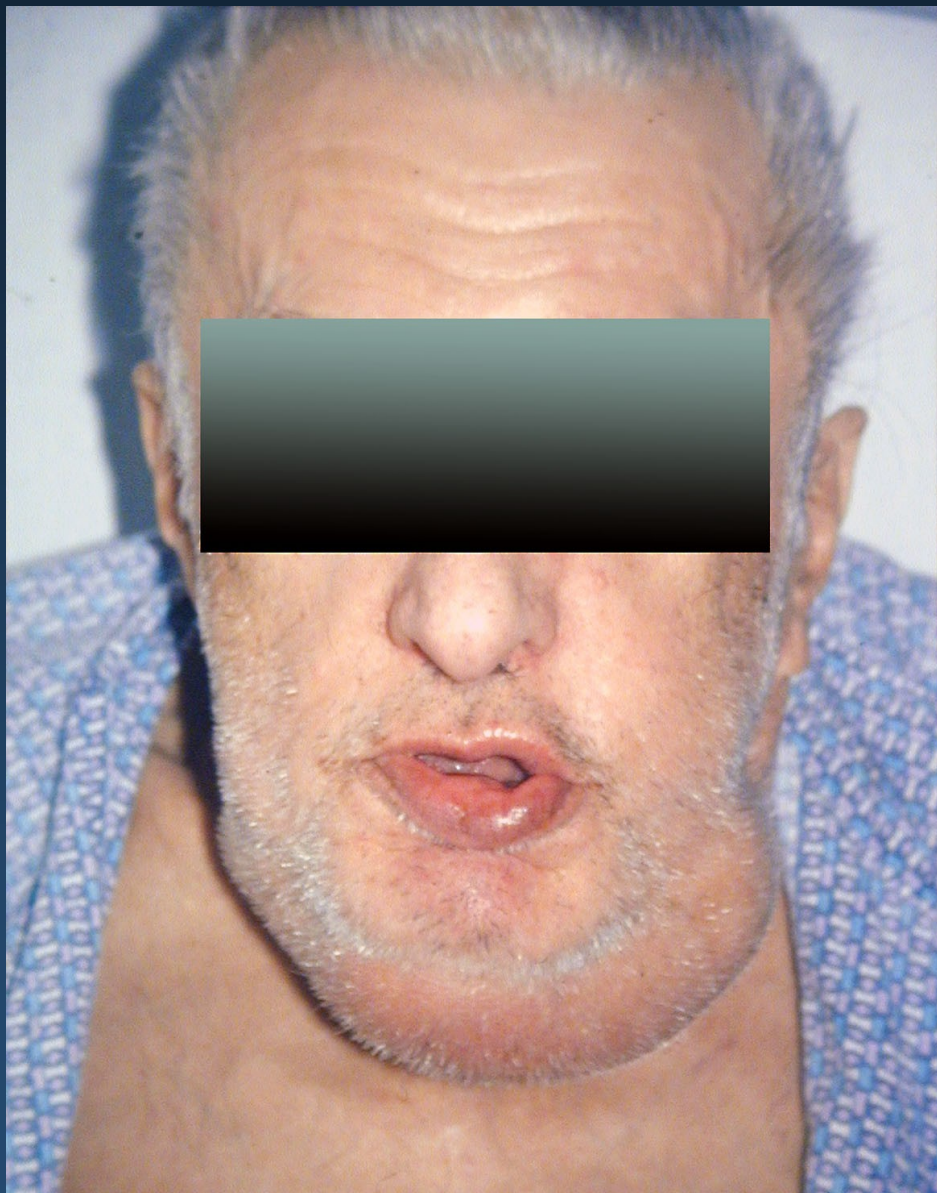
LYMFOMY PŘÍZNAKY



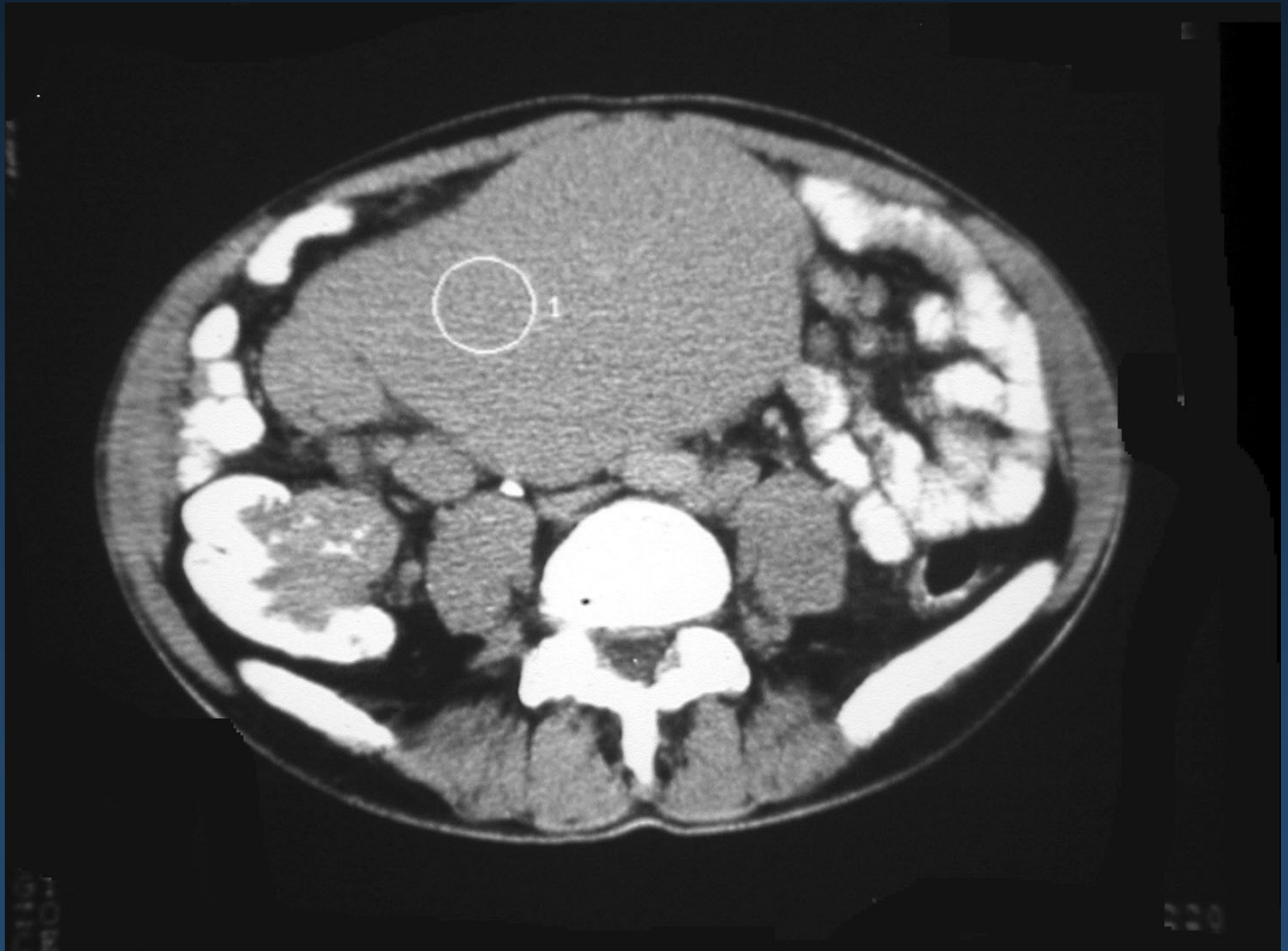
LYMFOMY PŘÍZNAKY



LYMFOMY PŘÍZNAKY



LYMFOMY PŘÍZNAKY



LYMFOMY PŘÍZNAKY

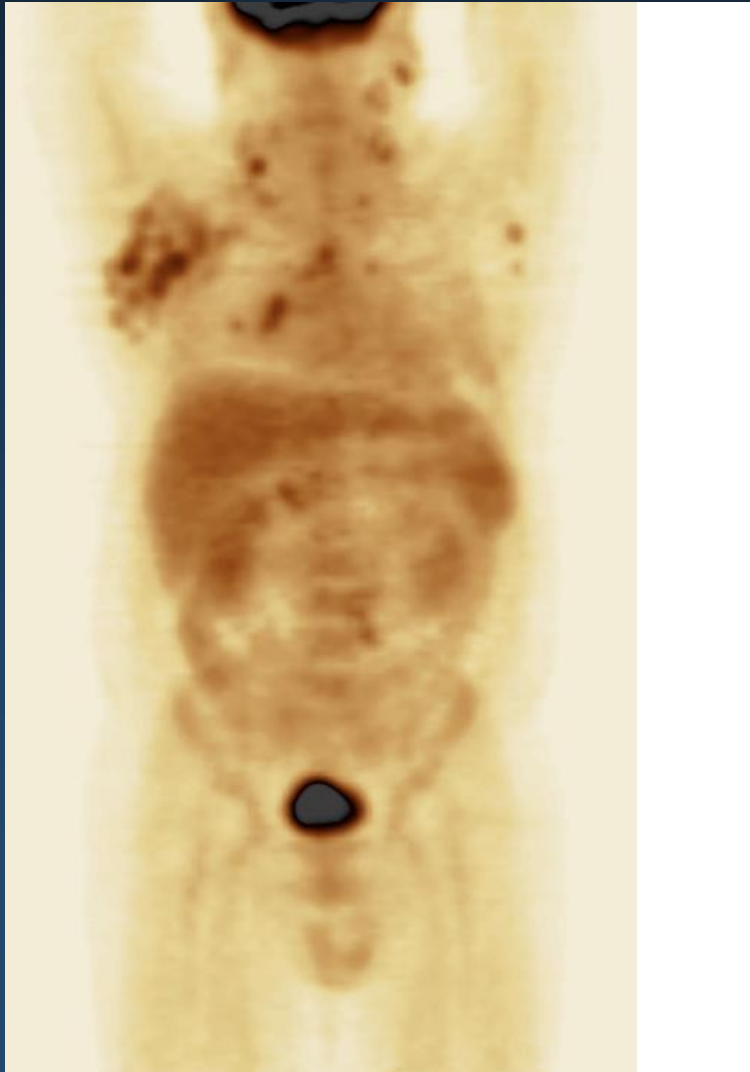


LYMFOMY PŘÍZNAKY



LYMFOMY PŘÍZNAKY

FDG-PET (^{18}F Fluordeoxyglukoza -Pozitronová emisní tomografie)



NEHODGKINOVY LYMFOMY

Nízce agresivní

pomalý růst – remise možná, vyléčení málo pravděpodobné
= zahájení léčby až při symptomech

Agresivní

mnohé potenciálně vyléčitelné, zahájení léčby co nejdříve

Vysoce agresivní

- Postihují uzliny
- Primárně mimouzlinové (extranodální lymfomy)

NEHODGKINOVY LYMFOMY

Diagnostické postupy

**Periferní
lymfadenopatie**



Vyloučení infekce
EBV, HIV, toxoplazma



**Exstirpace a
histologické vyšetření**

preferovat nativní uzlinu před
uzlinou ve formaldehydu

Klinické příznaky



**Pečlivé prohmatání
oblastí periferních uzlin**



Zobrazovací metody:
Sonografie- perif uzliny (břicho)
CT mediastina a retroperitona
PET
MR



NEHODGKINOVY LYMFOMY

Stanovení rozsahu nemoci

- CT (standardně v rozsahu krk, nadklíčky, hrudník, břicho a pánev)
- nebo MRI
- nebo nyní PET
- eventuálně CT/PET

- trepanobiopsie

- případně specializované vyšetření (GFS, kolonoskopie...)

NEHODGKINOVY LYMFOMY

Individuální prognóza nemoci

Stadium I	Postižení 1 oblasti lymfatických uzlin (LU) nebo 1 <u>extralymfatického orgánu (EN)</u> (IE)
Stadium II	Postižení 2 nebo více skupin LU na téže straně bránice nebo <u>lokalizované</u> postižení 1 EN orgánu (IIE) včetně postižení 1 nebo více skupin LU na téže straně bránice
Stadium III	Postižení LU či lymf. orgánů po obou stranách bránice, které může být provázeno <u>lokalizovaným</u> postižením 1 EN orgánu nebo tkáně (IIIE) nebo sleziny (IIIS) nebo obojího (IIISE)
Stadium IV	<u>Difúzní nebo diseminované</u> postižení 1 nebo více EN orgánů či tkání s nebo bez současného postižení LU

NEHODGKINOVY LYMFOMY

Individuální prognóza nemoci

Limitované stadium
I a II

vs.

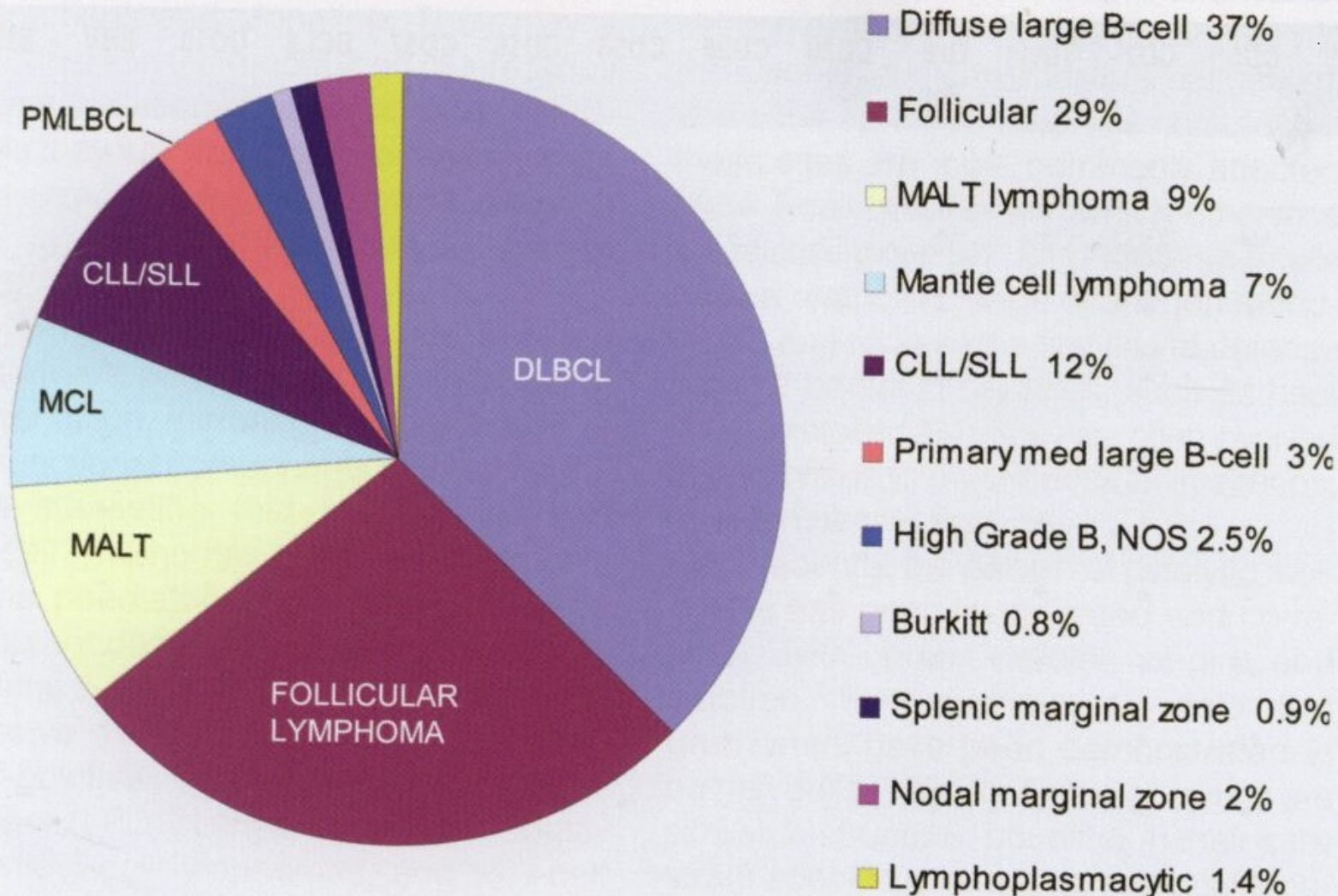
Pokročilé stadium
III a IV



ovlivnění prognostických
faktorů (IPI, FLIPI)

NEHODGKINOVY LYMFOMY

Typy NHL



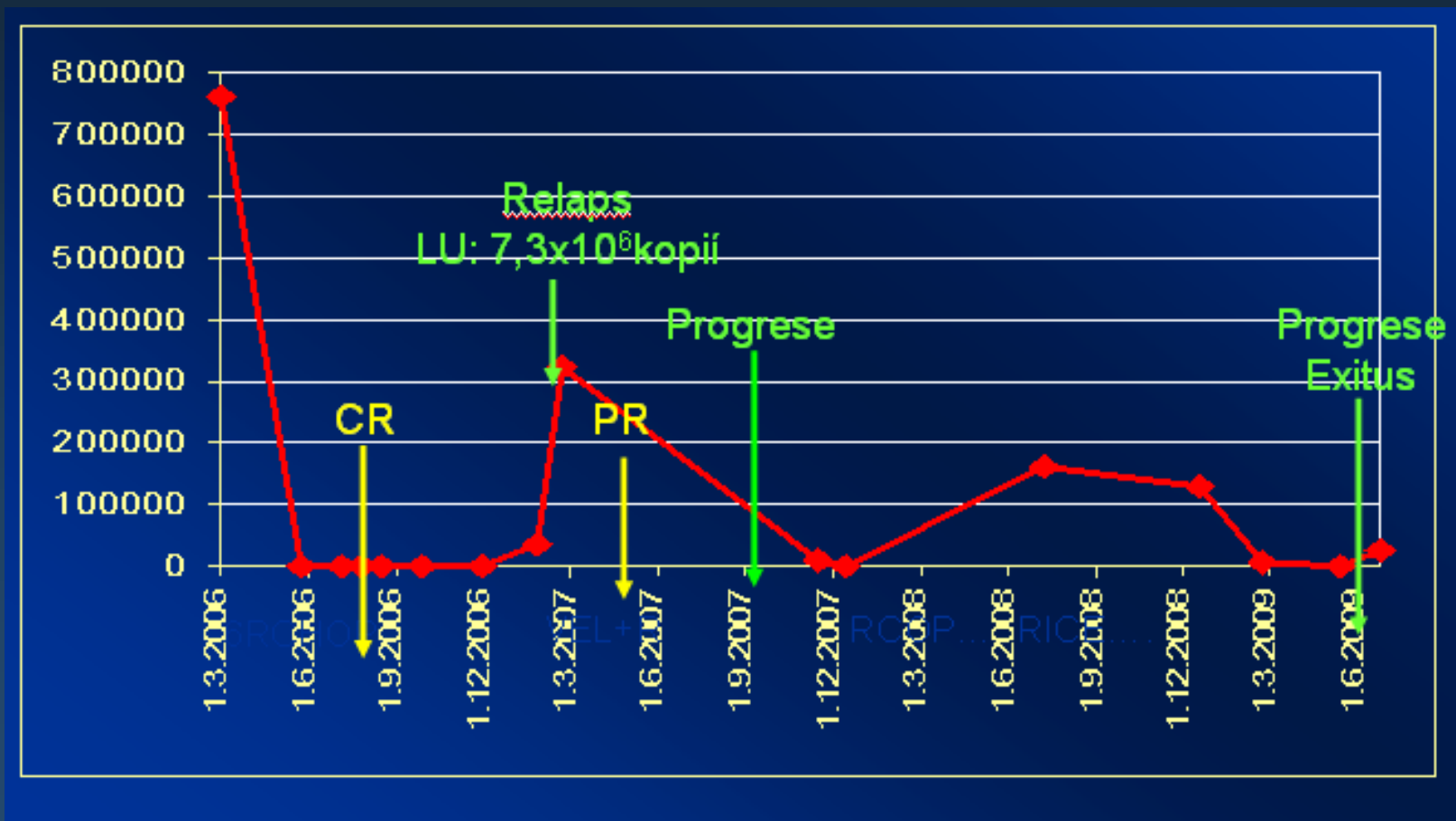
NEHODGKINOVY LYMFOMY

Nízce agresivní NHL (folikulární lymfom)

- Délka přežití bez léčby řádově roky až 10 let
- Radioterapie u limitovaného rozsahu (I.-II. st.) má kurativní potenciál,
- Systémová léčba u generalizovaných forem má dosáhne remise, ne však vyléčení
- Léčbu s kurativní léčbu zahajujeme ihned
- Léčbu s nekurativním cílem zahajujeme až při symptomech nemoci

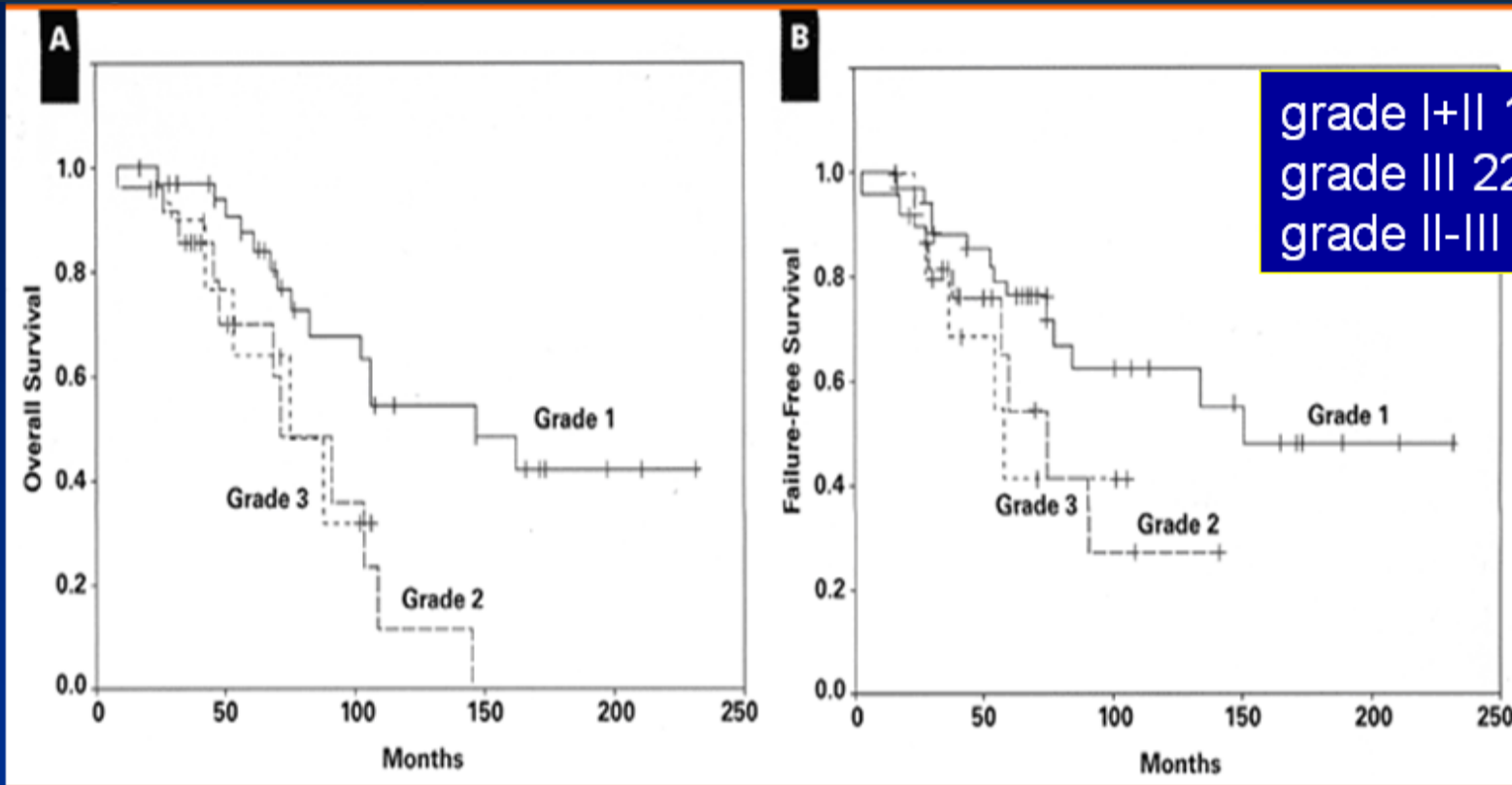
NEHODGKINOVY LYMFOMY

Nízce agresivní NHL (folikulární lymfom)



NEHODGKINOVY LYMFOMY

Folikulární lymfom – prognóza dle histologie

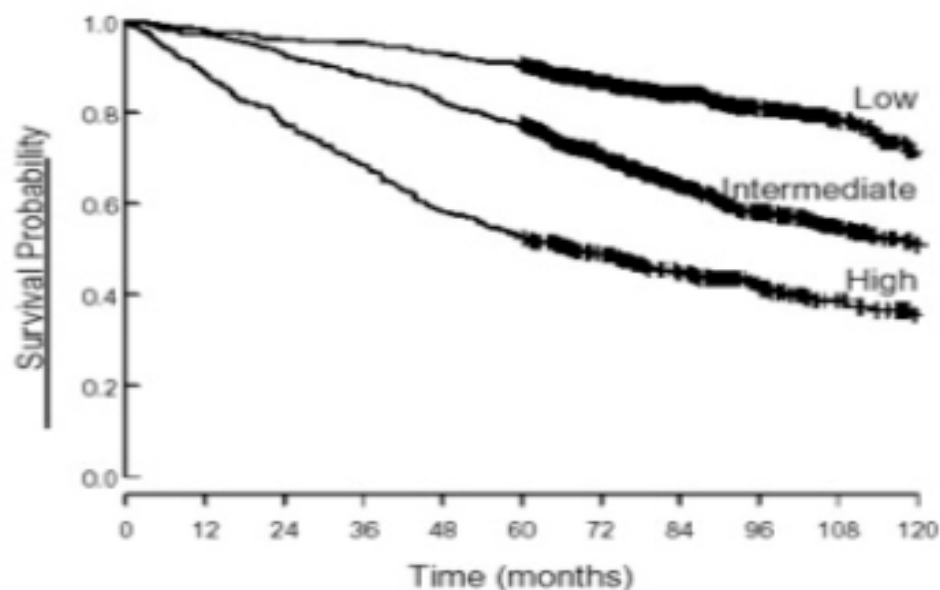


NEHODGKINOVY LYMFOMY

Folikulární lymfom – prognostický index

- $Hb < 120$
- věk > 60 let
- LD $>$ norma
- KS \geq IIB
- počet lokalit > 4

FLIPI 0 - 1: 59/166 (35%)
 FLIPI 2: 40/166 (42%)
 FLIPI \geq 3: 65/166



No. of Events												
Low	-	12	25	29	46	60	83	95	106	113	125	
Intermediate	-	19	49	79	118	150	192	225	247	255	261	
High	-	54	109	152	202	229	245	260	268	274	278	
No. at Risk												
Low	641	629	616	612	595	581	450	337	241	157	93	
Intermediate	670	651	621	591	552	519	385	263	178	108	68	
High	484	430	375	332	282	255	193	139	98	56	33	

NEHODGKINOVY LYMFOMY

Folikulární lymfom – terapie

PRIMÁRNÍ TERAPIE

- Lokalizovaný FL (stadia I+II): IF RT 25-35Gy
- Diseminovaný FL (stadia III+IV): antiCD20+ chemo

TERAPIE RELAPSU

- Konvenční chemoterapie udržovací léčba antiCD20
- Vysokodávkovaná léčba
- Alogenní transplantace
- Radioimunoterapie
- Radioterapie (lokalizované formy)

NEHODGKINOVY LYMFOMY

Nízce agresivní NHL (MALT)

- MALT – Mucosa Associated Lymphatic Tissue lymphoma
- Etiologickým faktorem je antigenní dráždění
- Dominují MALT lymfomy žaludku
- Příznaky: nehojící nebo recidivující žaludeční vředy

NEHODGKINOVY LYMFOMY

Nízce agresivní NHL (MALT) - léčba

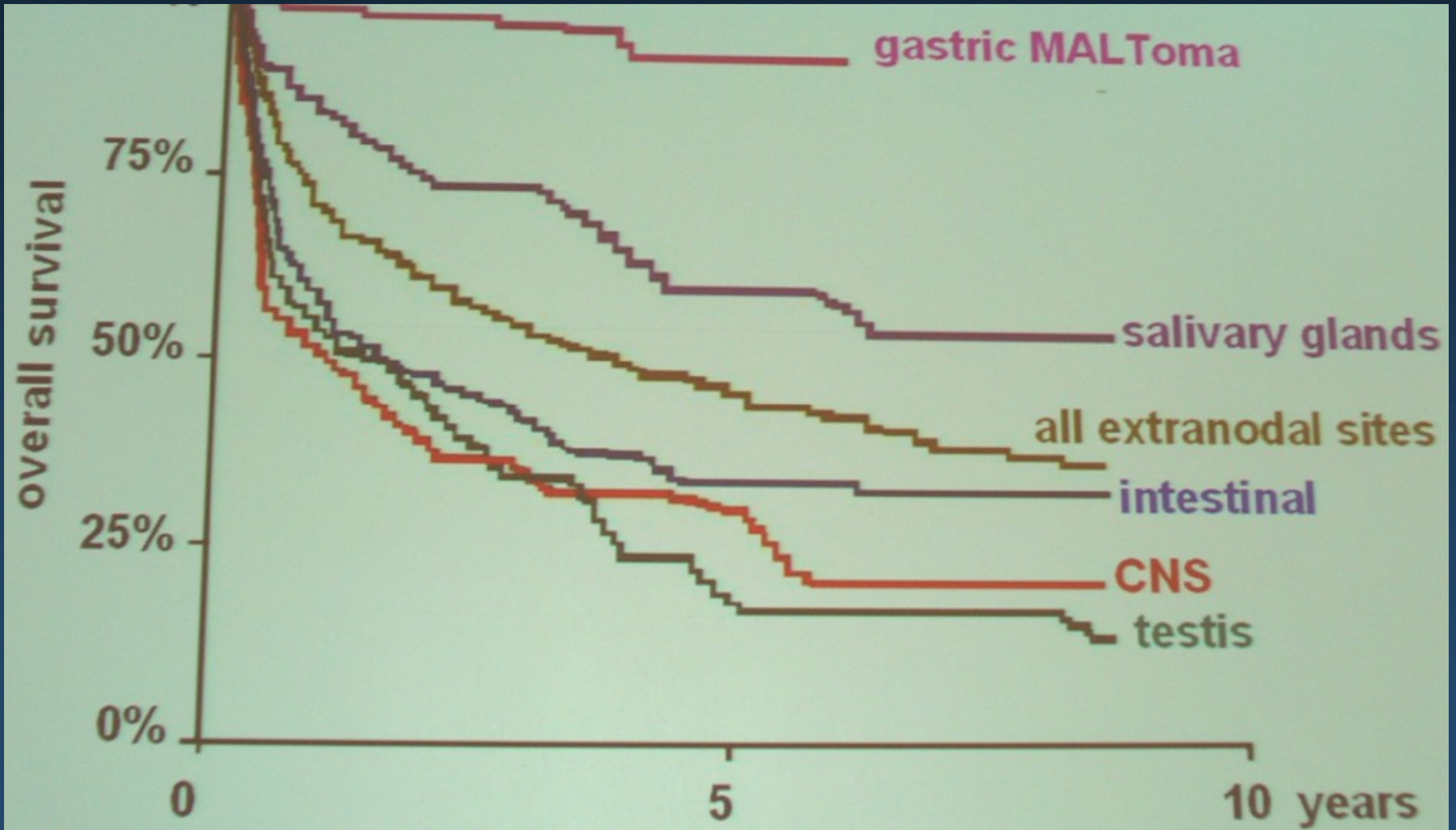
Limitovaná klinická stadia (I. a II.)

- Antibiotika, kurativní radioterapie, alternativa je operace

Generalizovaná klinická stadia III a IV.

- Léčebné postupy odpovídají nízce agresivním lymfomům (jako u folikulárního lymfomu)
- V případě high-grade komponenty chemoterapie

NEHODGKINOVY LYMFOMY



NEHODGKINOVY LYMFOMY

Středně agresivní NHL – principy léčby

- Paliativní
 - prolymfocytární leukemie
 - MM
 - MCL
- Kurativní
 - DLBCL
 - Burkittův lymfom
 - T lymfomy

NEHODGKINOVY LYMFOMY

Středně agresivní NHL – DLBCL

Příznaky

- Rychlý lokální růst, velká masa tumoru
- Postupná generalizace
- Možné postižení centrálního nervového systému i kostí
- Diagnóza se stanoví zásadně histologicky

NEHODGKINOVY LYMFOMY

Středně agresivní NHL – DLBCL

Rizikové faktory

- Věk nad 60 let
- Snížená fyzická zdatnost, ECOG vyšší než 1
- Aktivita LD v séru přesahující normu
- Klinické stadium vyšší než 2
- Počet extranodálních ložisek vyšší než 1

NEHODGKINOVY LYMFOMY

Středně agresivní NHL – DLBCL

Riziko	Kompletní remise		5leté přežití	
	Věk do 60	Věk nad 60	Věk do 60	Věk nad 60
Nízké	92%	91 %	83 %	56 %
Nízké až střední	78 %	71 %	69 %	44 %
Střední až vysoké	57 %	56 %	46 %	37 %
Vysoké	46 %	36 %	32%	21 %

NEHODGKINOVY LYMFOMY

Vysoce agresivní NHL

- **Lymfoblastický lymfom** – léčí se obvykle protokoly pro ALL
- **Burkittův lymfom** – agresivní léčebné protokoly
- **Plazmocelulární leukemie**

HODGKINOVA NEMOC

- lymfadenopatie s nebo bez systémových příznaků
- teploty
- úbytek hmotnosti
- svědění kůže
- bolestivost uzlin po alkoholu
- patologické Hodgkinovy buňky vycházejí z B-lymfocytů
- dva vrcholy výskytu, věk kolem 20 a 60 let

HODGKINOVA NEMOC

- Prognosticky příznivá skupina:
Radioterapie IF + 2 – 4 cykly chemoterapie
ABVD
- Střední skupina:
Radioterapie IF a 4 cykly chemoterapie
ABVD
- Prognosticky nepříznivá:
Chemoterapie – 8 cyklů eskalované chemoterapie
BEACOP

HODGKINOVA NEMOC

Účinek	COPPI/ABVD	BEACOP basál	BEACOP eskalovaný
Kompletní remise	84 %	88 %	96 %
Progrese	12 %	8 %	2 %
3leté bez příznaků	72 %	80 %	92 %
3leté celkové	86 %	91 %	92 %

Myelom a amyloidóza

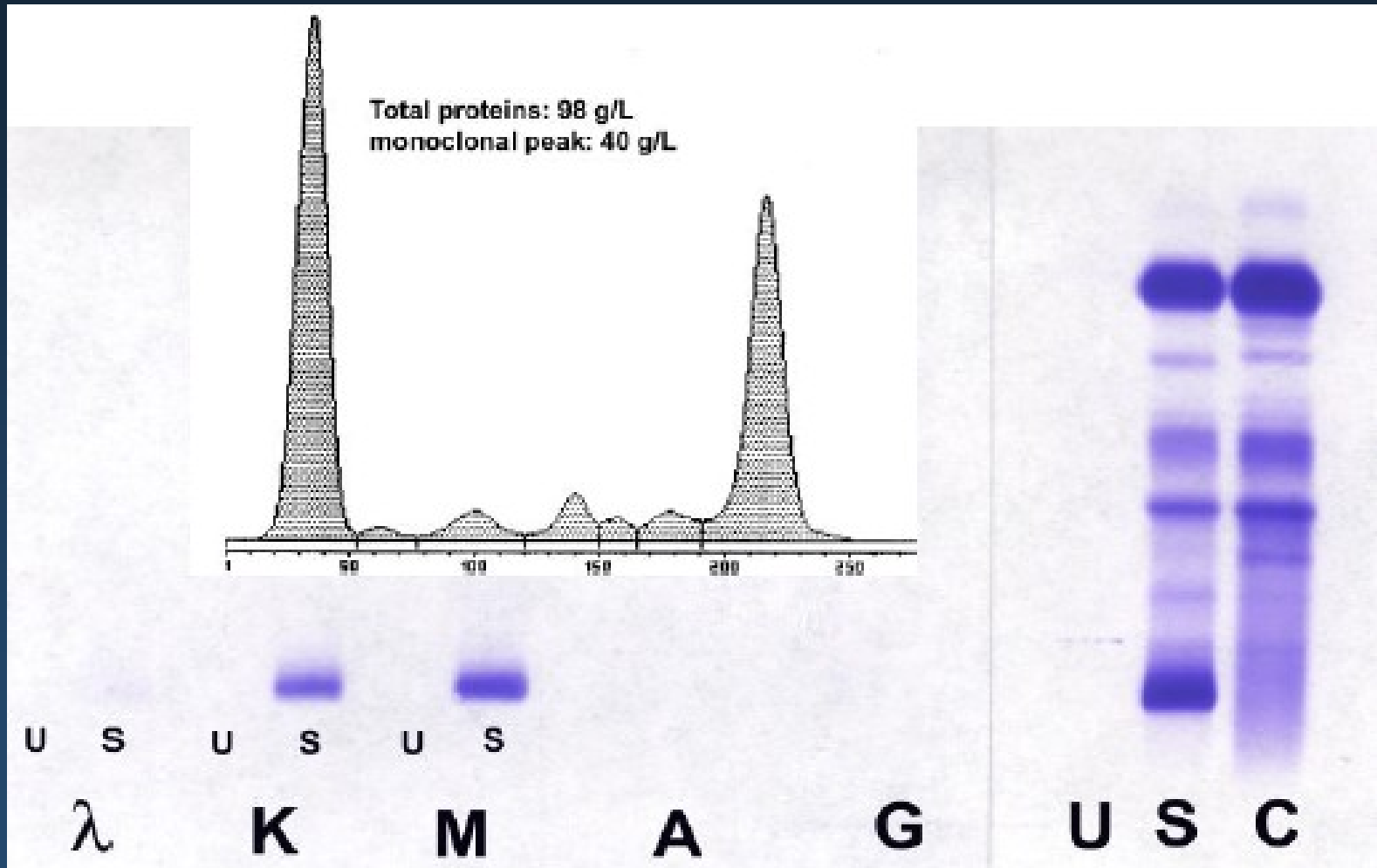
MM

Choroba ničící

- kosti
- ledviny
- periferní nervy
- a další

-

MM

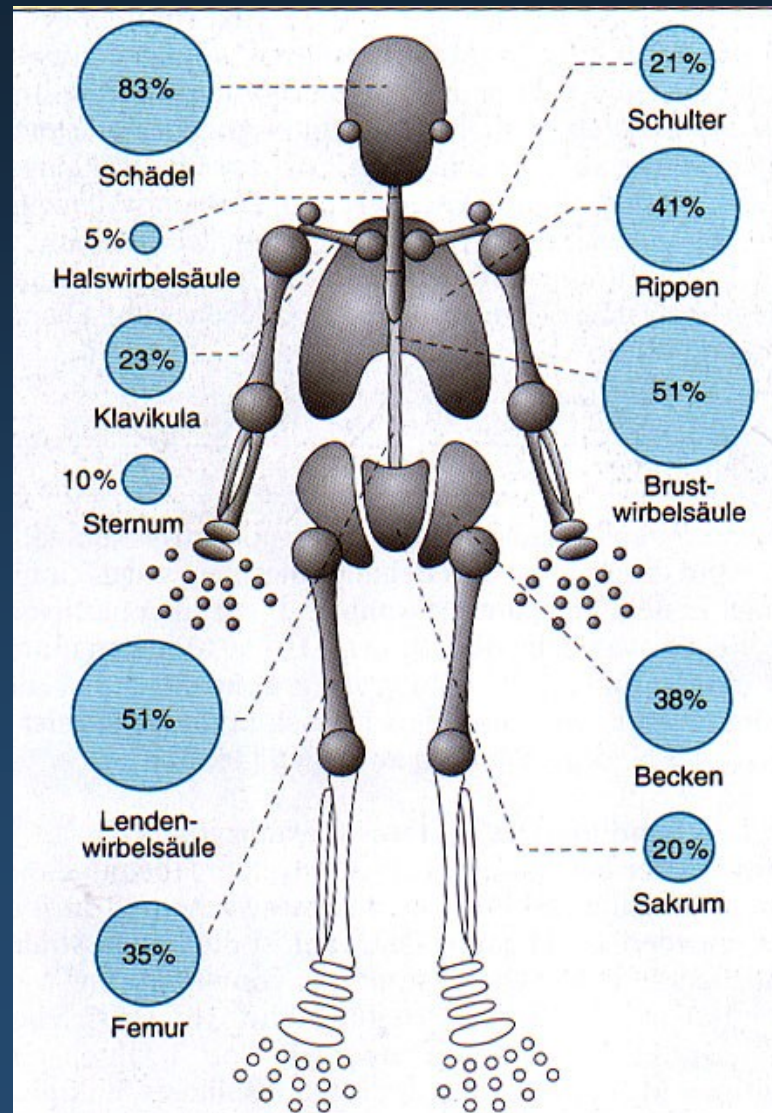
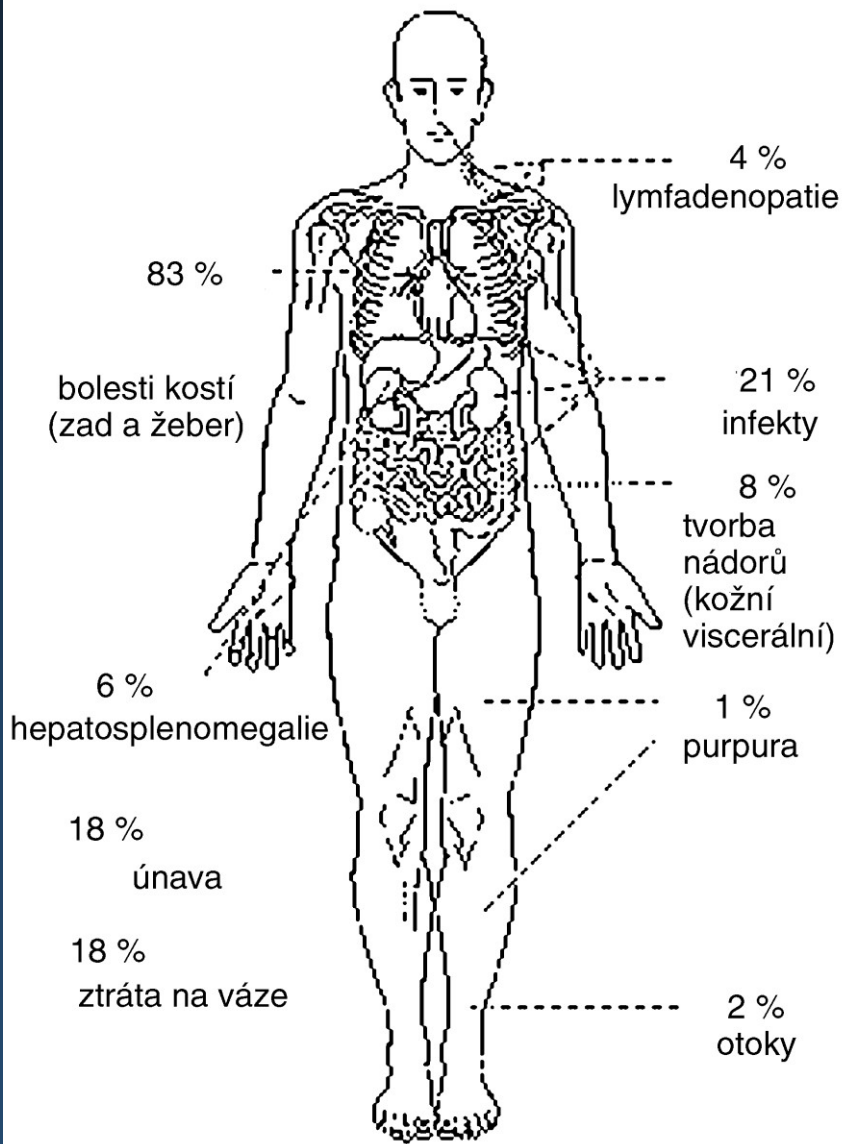


Paraprotein

MM



MM



MM



MM



MM



MM

Klinické projevy myelomových buněk

**Cytokiny
indukující osteolýzu**

**Osteolytická ložiska,
nebo
difúzní osteoporóza
nebo
jejich kombinace**

Kostní bolesti,

**Monoklonální globulin:
•kompletní molekula,
•volné lehké řetězce**

**nefropatie
neuropatie různých typů,
neuropatické bolesti
hypo- i hyperkoagulopatie
amyloidóza, chladové aglutininy**

**Cytopenie (anémie, trombopenie)
B a posléze T munosuprese**

MM - diagnostika

Velká kritéria	Malá kritéria
1) Plasmocytom (histologie)	a) V kostní dřeni 10 – 30 % plasmocytů
2) Počet plasmocytů ve dřeni > 30 %	b) Konc. M-Ig nižší než v bodě 3
3) Konc. M-IgG > 35 g/l, IgA > 20 g/l anebo množství lehkých řetězců v moči > 1g/24h	c) Osteolytická ložiska
	d) Snížení fyziologických imunogl. IgM < 0,5 IgA < 1,0 a IgG < 6,0 g/l

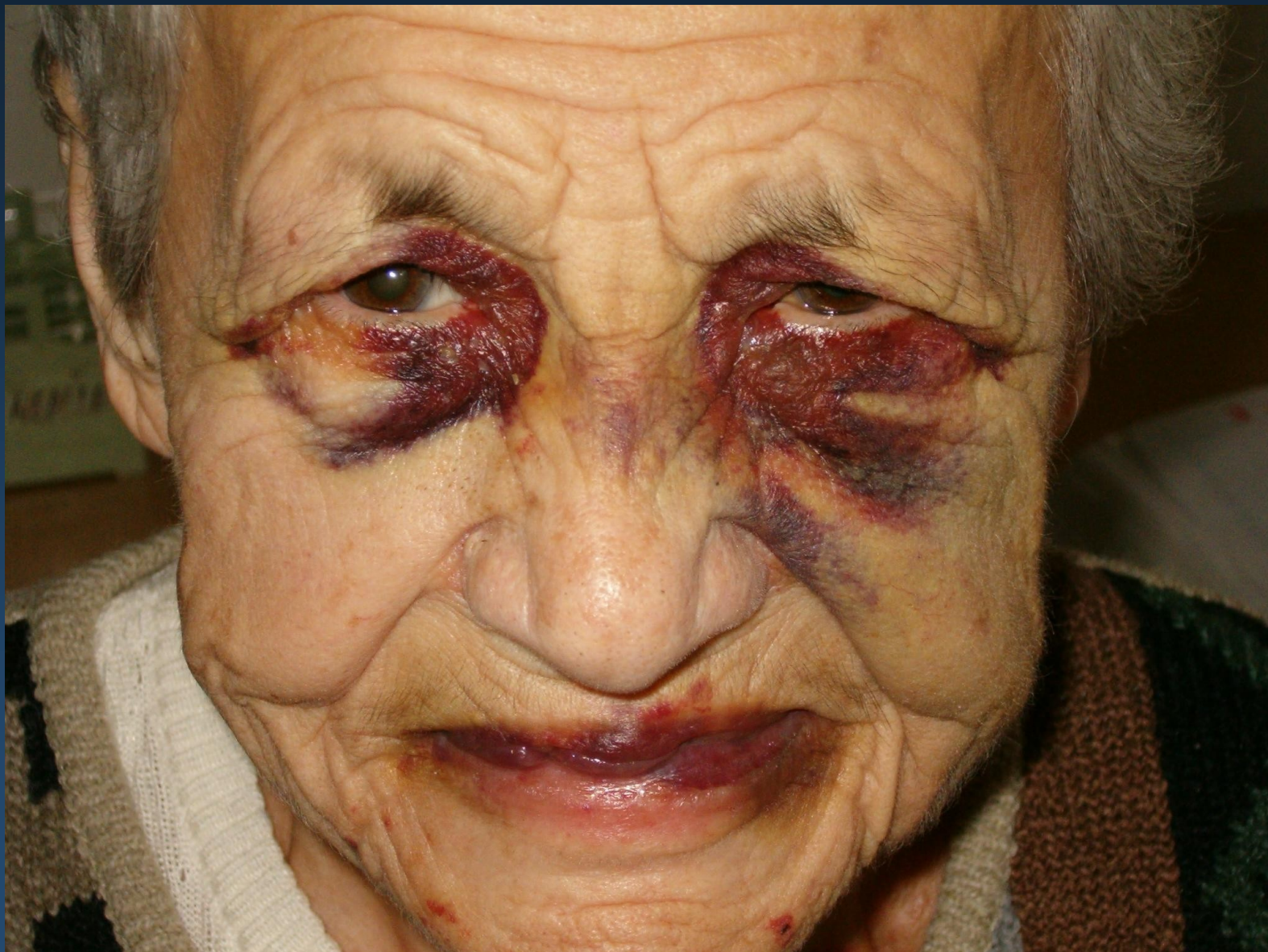
MM - léčba

- chemoterapie
- kortikoidy
- autologní transplantace kostní dřeně
- lenalidomid
- bortezomib
- monoklonální protilátky

MM – podpůrná léčba

- Bisfosfonáty
- Dialýza
- Plazmaferéza
- Léčba infekcí, včetně substituce imunoglobulinů
- Léčba anémie
- Radioterapie
- Analgetická léčba

Amyloidóza



Amyloidóza



Amyloidóza



Dlouhodobé komplikace

**Zvýšená incidence dalších maligních
chorob**

Poškození gonád

Poškození endokrinních orgánů

Poruchy růstu

Kardiotoxicita

MDS, leukemie

Obecná pravidla péče

Infekce

Anémie

Krvácivé projevy

Bolest

Výživa

Celkové příznaky

Mutace nemusí být vždy špatné šrucha velkokvětá



mutace