

Hematologické malignity

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

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 žijících pacientů s daným onemocněním v určitém okamžiku
- Celkové přežití - doba od diagnózy nebo zahájení léčby

Důležité pojmy

- Remise je vymizení všech známek onemocnění včetně normalizace laboratorních hodnot a nálezů na zobrazovacích vyšetření v odpovědi na léčbu
- Kompletní remise – vymizení známek nádoru v odpovědi na léčbu
- Relaps – vrácení nemoci. Dosažení remise ještě nemusí být úplné vyléčení. Přetrvávají ložiska nádorových buněk, mohou být zdrojem relapsu
- Parciální remise je pokles počtu nádorových buněk o nejméně 50 %, zejména u leukemií

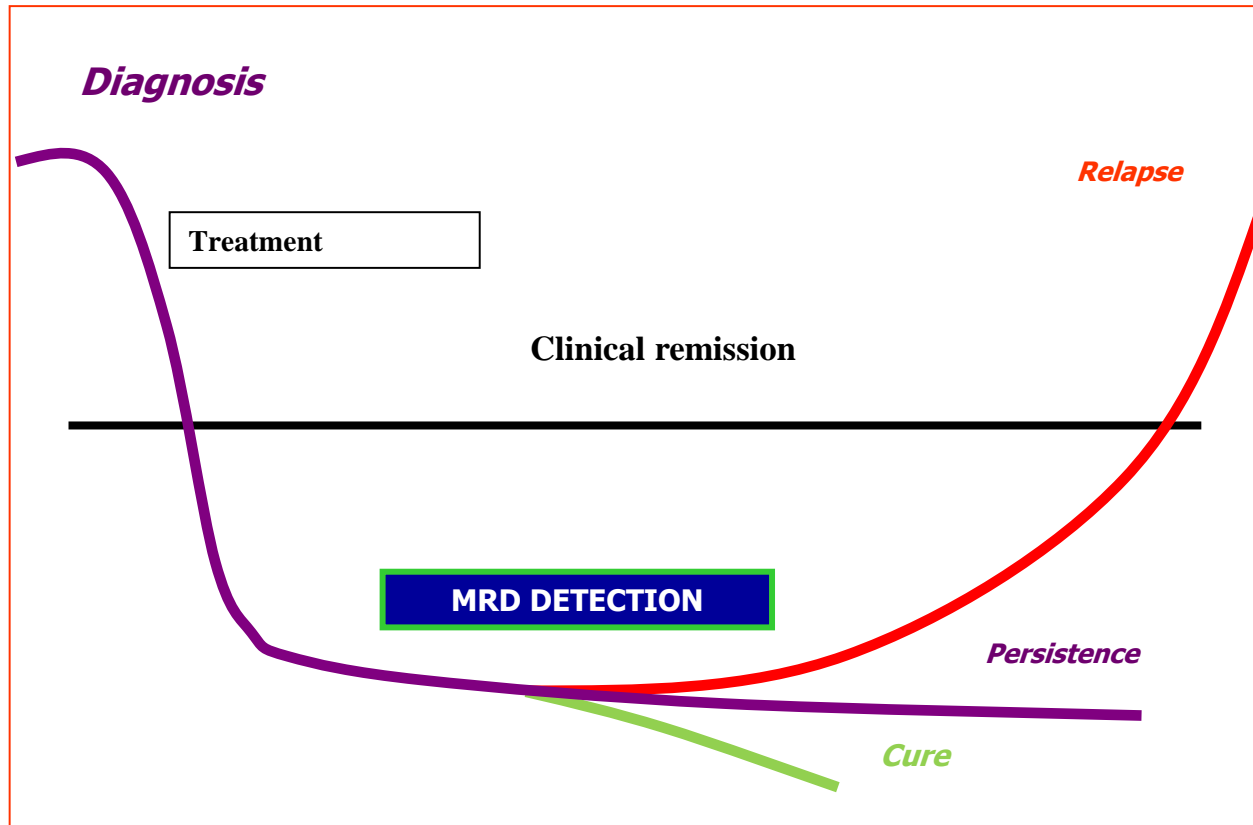
Minimální residuální choroba - MRD

- Malé množství nádorových buněk, které nejsou zničeny léčbou (10^{-6})
- Tyto buňky znovu proliferují – rezistence na léčbu
- Nový komponent detekce kompletní odpovědi

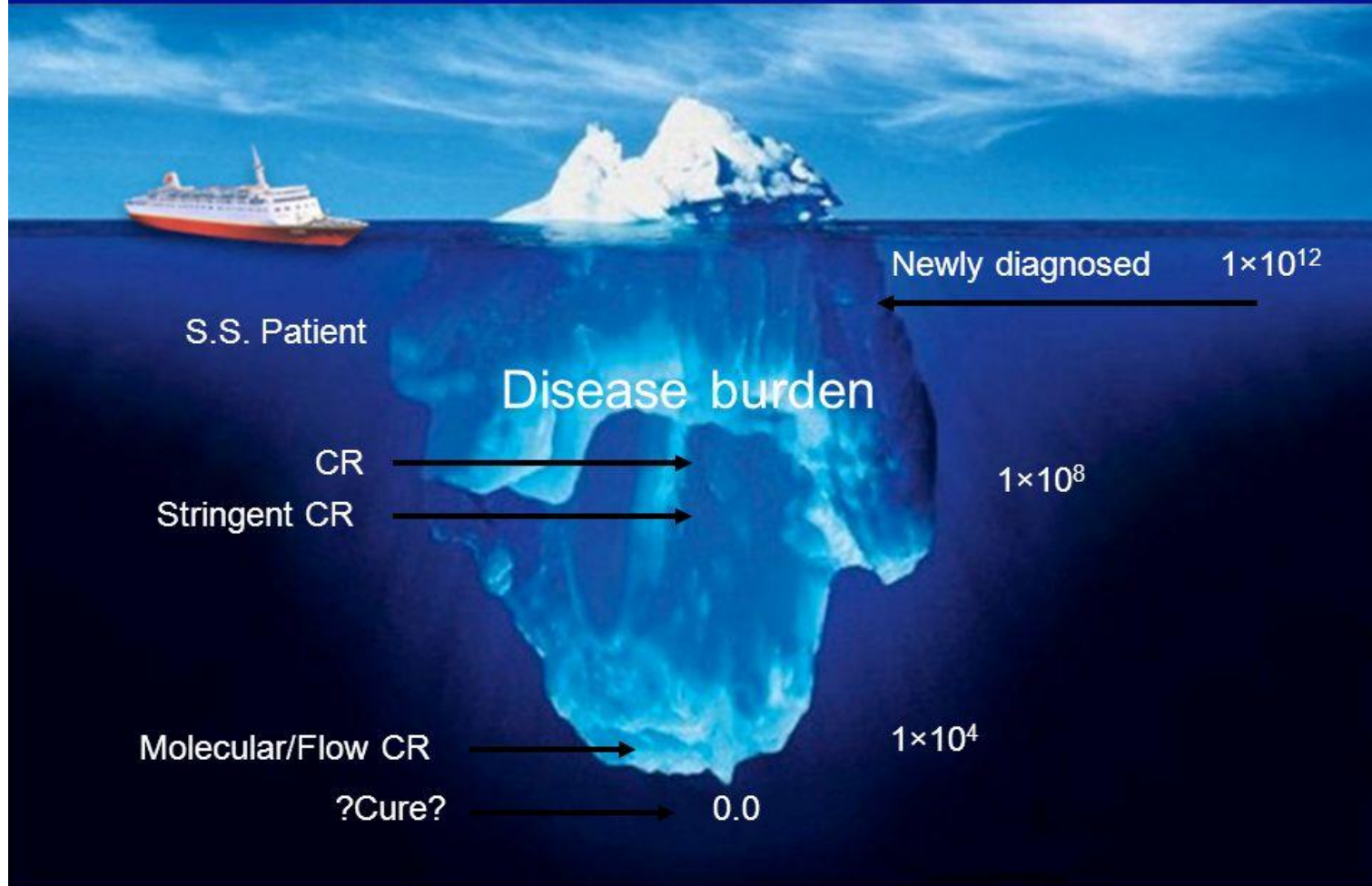
- MRD negativita – spojená s lepším OS

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

- 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 – eradikace zbytkové choroby (cca 1 rok)
- Udržovací léčba – dlouhodobá nízkodávková léčba s cílem zabránit růstu residuálních nádorových buněk (cca 1-2 roky)

- Radiace, chemoterapie (kombinace)

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

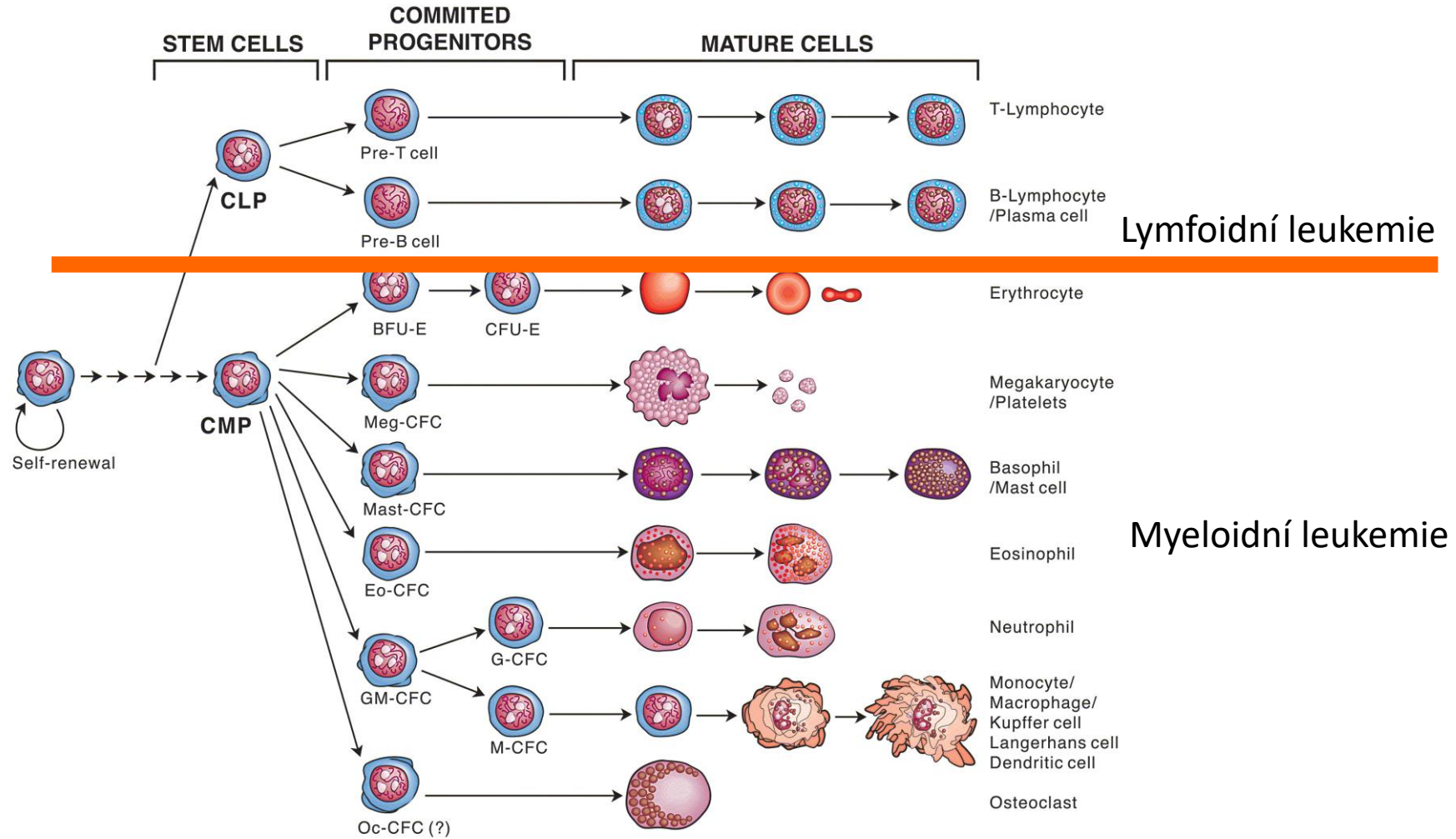
ALL –
častější u dětí

AML –
častější u
starších lidí

CLL – nejčastější
leukemie
dospělého věku

CML – postihuje
především
dospělé

Hematopoéza



Rizikové faktory pro rozvoj leukémií

- Ionizující záření
- chemické látky – benzen a aromatické uhlovodíky
- cytostatika, alkylační činidla a další karcinogeny
- některé syndromy: Downův (trisomie 21), Klinefelterův (47, XXY)
- Často po léčbě jiných malignit – sekundární leukémie

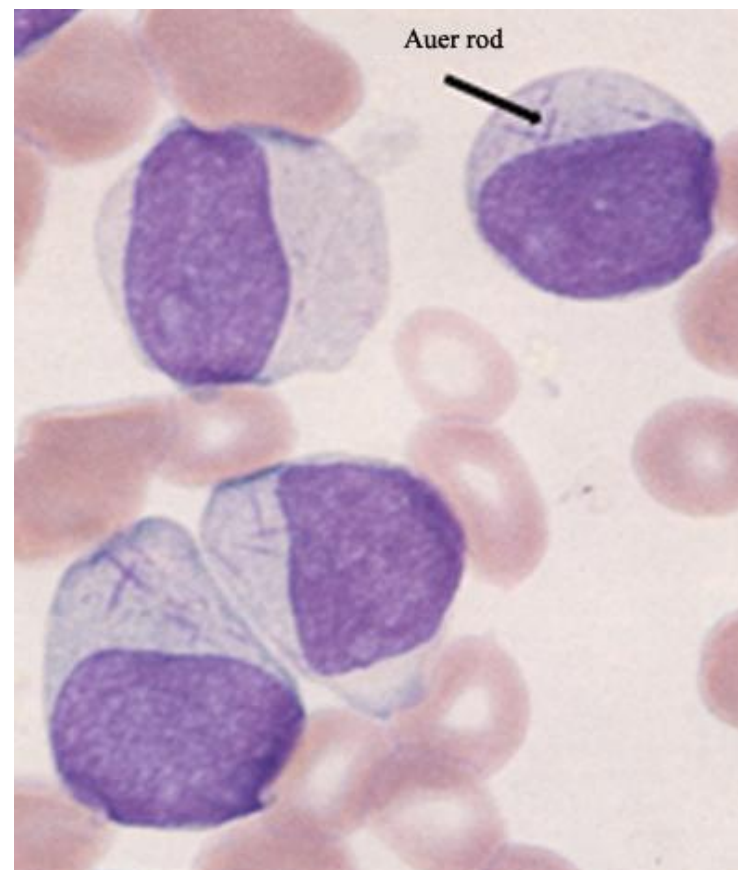
Akutní myeloidní leukemie AML

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

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

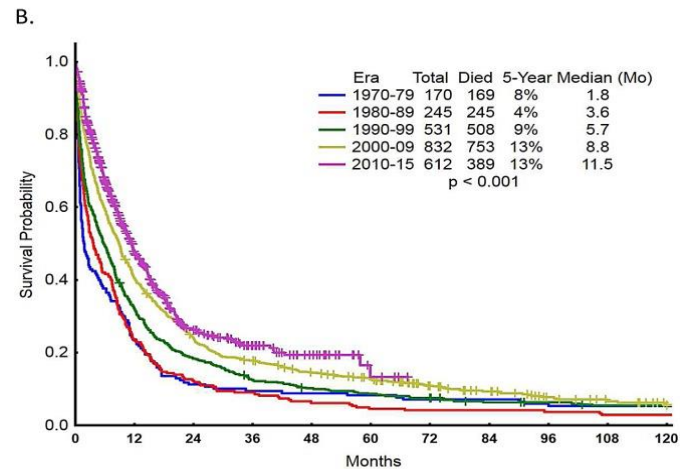
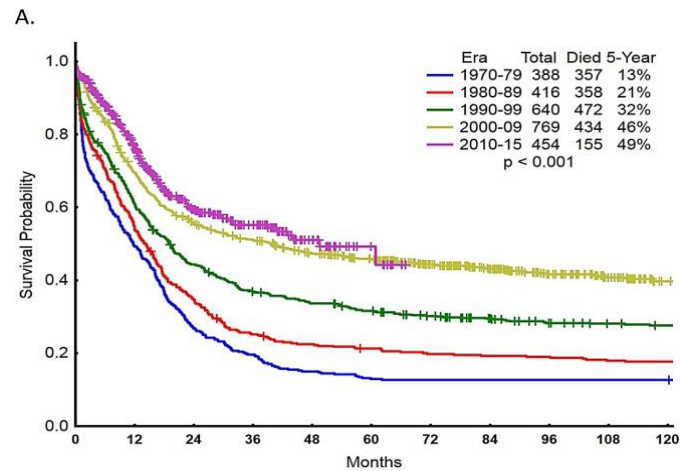
Mature B-cell neoplasms
Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma
Monoclonal B-cell lymphocytosis*
B-cell prolymphocytic leukemia
Splenic marginal zone lymphoma
Hairy cell leukemia
<i>Splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable</i>
<i>Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma</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

Přežití mladých a starších AML pacientů



- 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

Projevy v dutině ústní

- Hyperplazie gingivy (65 % pacientů)
 - Hyperplazie dásní je jedním ze základních projevů AML
 - obvykle bledá hyperplastická nebolestivá gingiva, která krvácí po drobné iritaci
 - Krvácení dutiny ústní
 - Petechie při trombocytopenii či sufuze při vážnější poruše koagulace
- Sekundární infekce spojené s agranulocytózou
 - Kandidóza, vředy dutiny ústní



AML v dutině ústní



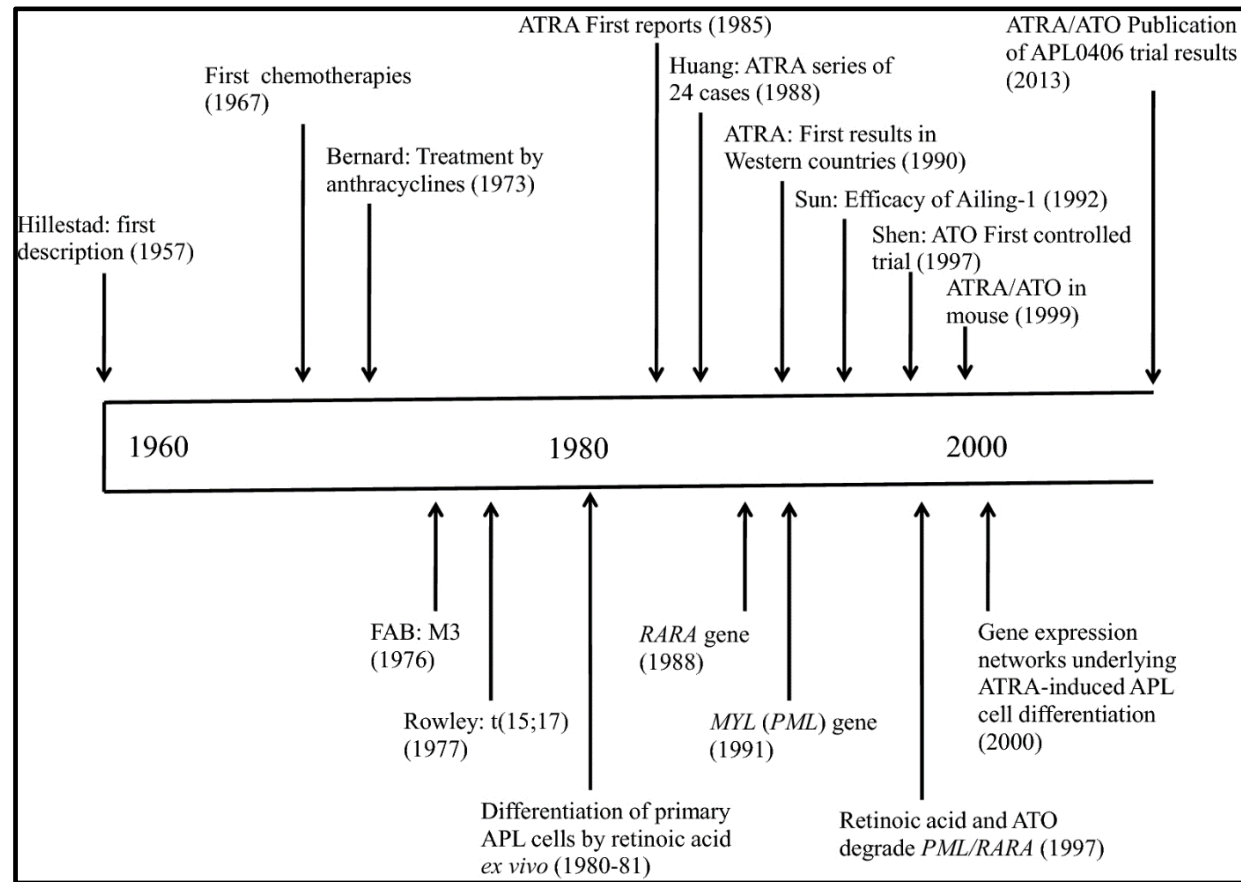
Figure 2: Hard and soft palatal mucosa showed large area of



Akutní promyelocytární leukémie APL

nejmalignější lidská leukémie

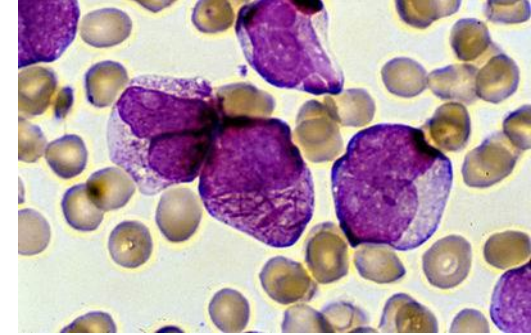
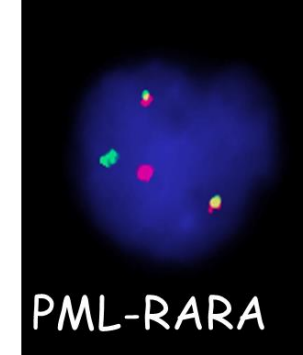
APL - léčba



APL

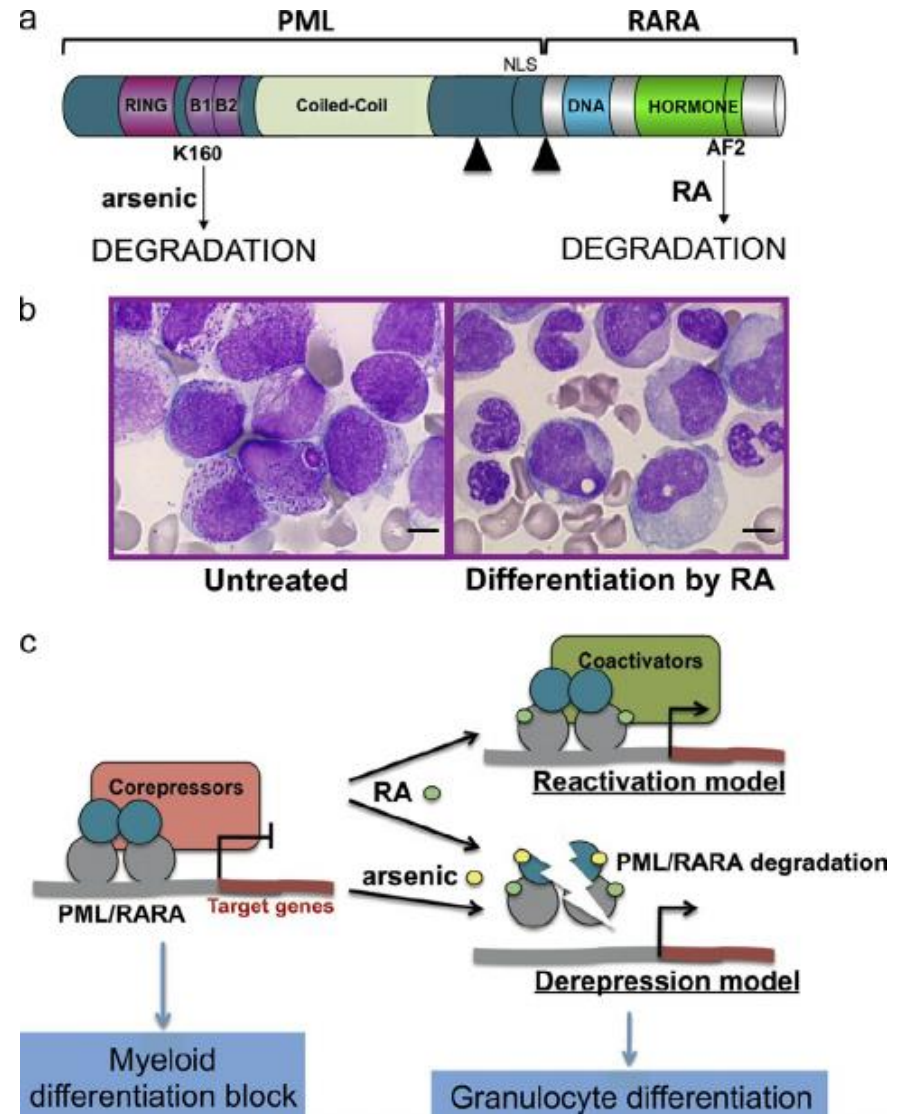
- Akumulace promyelocytů (vývoj stadium granulocytů)
- M3 klasifikace podle FAB
- Nutná urychlená léčba
- Pro diagnózu nutná detekce t(15;17) PML-RAR α
- Medián při diagnóze je 40 roků, riziko je stejné pro celý život

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

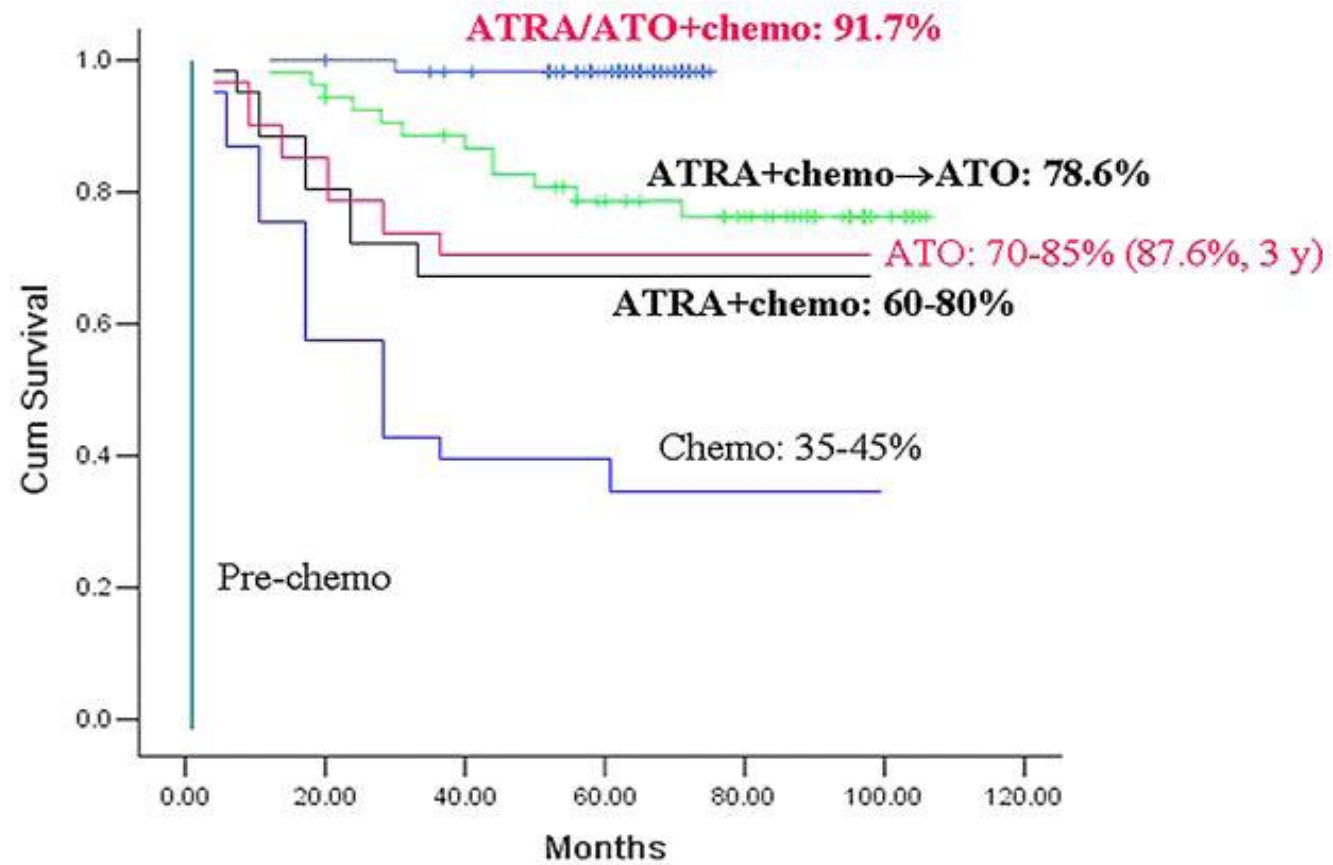


Molekulární podstata APL

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



APL přežití



Chen 2011

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

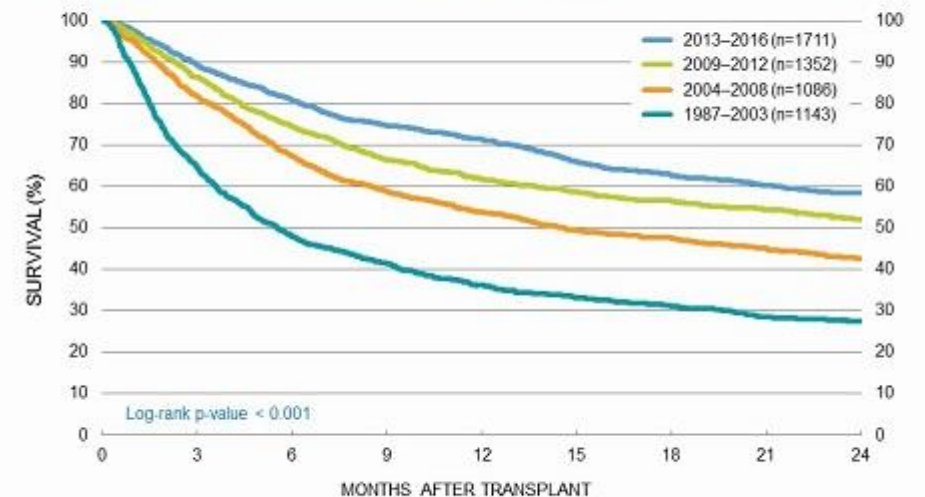
- Indukce (vinkristin, kortikosteroidy, antracyklin)
- Transplantace kostní dřeně

Nebo

- Konsolidace
- Udržovací léčba – 2-3 roky

Terwilliger 2017

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

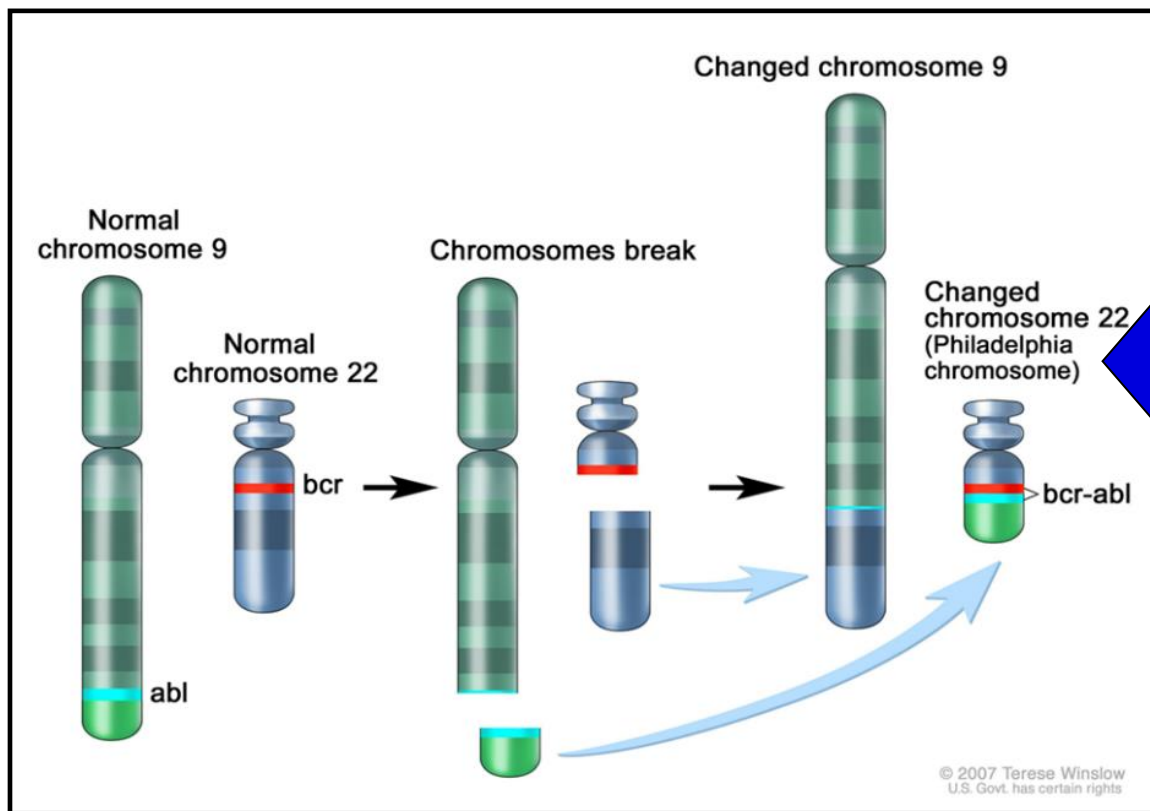


SOURCE: CIBMTR®, the research program of NMDP/Be The Match



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
- 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)

CML

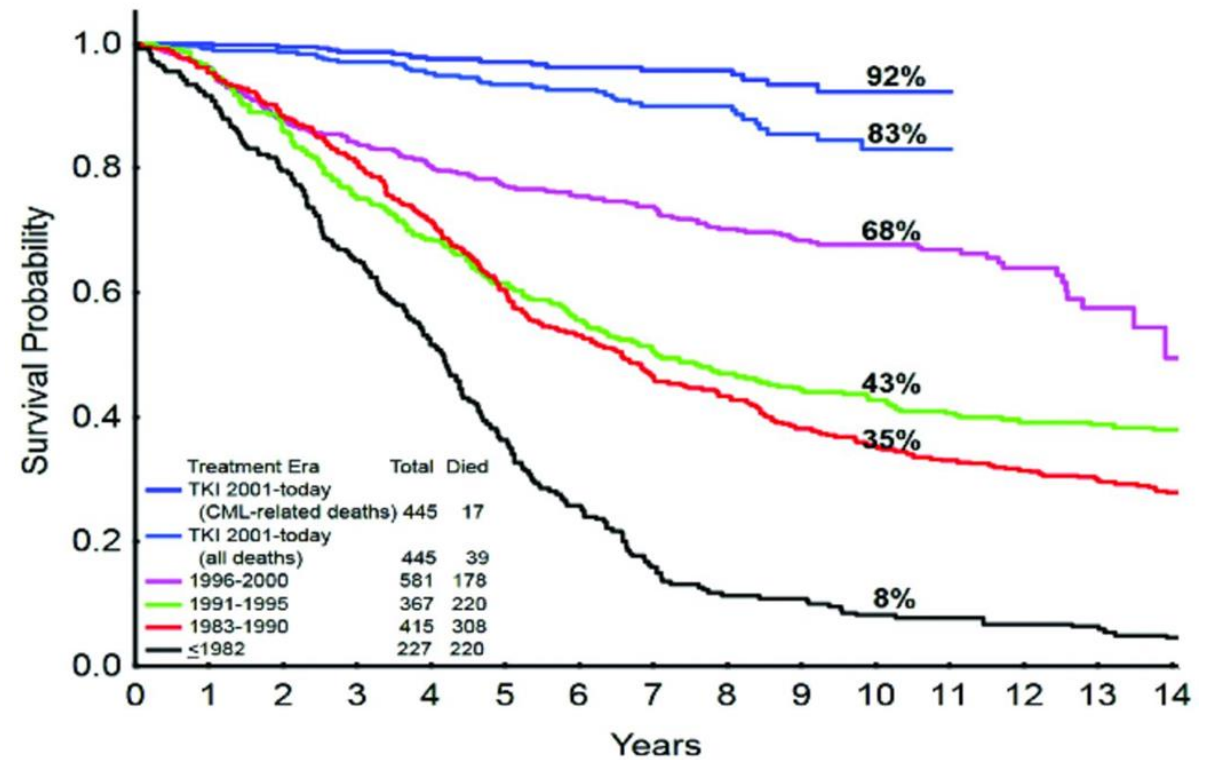
- Incidence 1-2/100 000
- 15 % nově diagnostikovaných pacientů s leukémií
- 9000 nových případů v USA/rok, 1000 zemře
- od zavedení léku Gleevac je roční mortalita 1-2 %
- Prevalence – 25 000 (2000), 150 000 (2022)

Gleevec (1993) Novartis

- 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

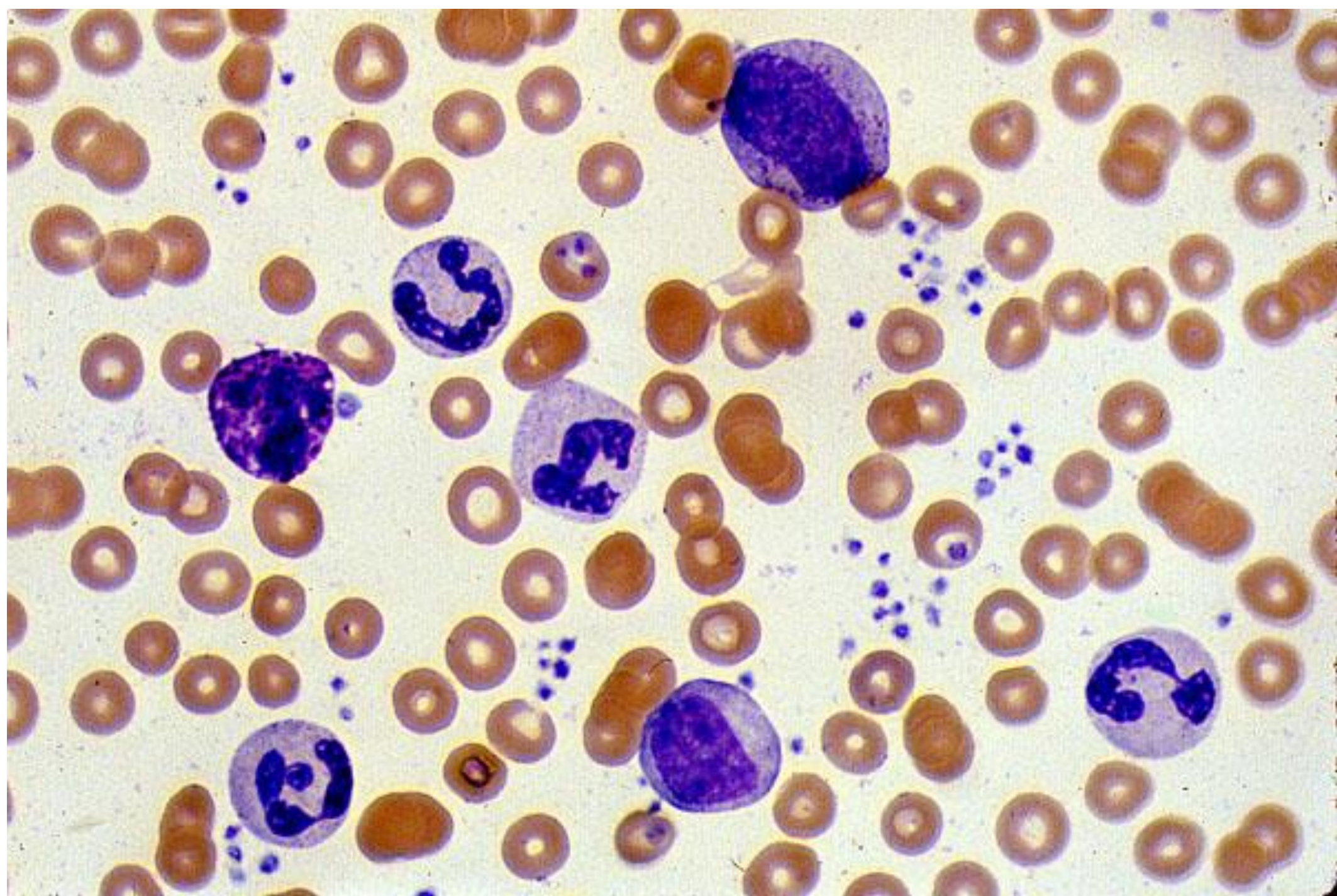
Současná léčba CML

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



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

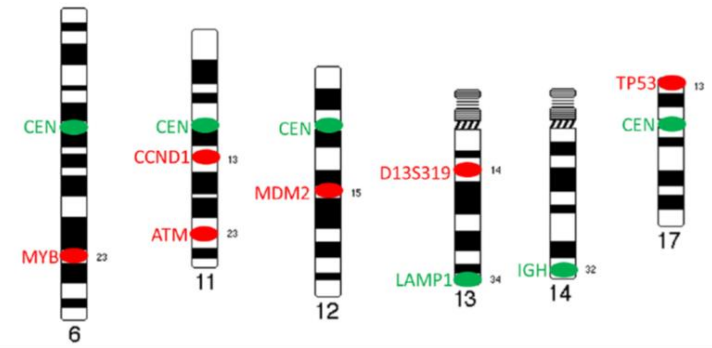
Chronická lymfocytární leukemie - CLL

- 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

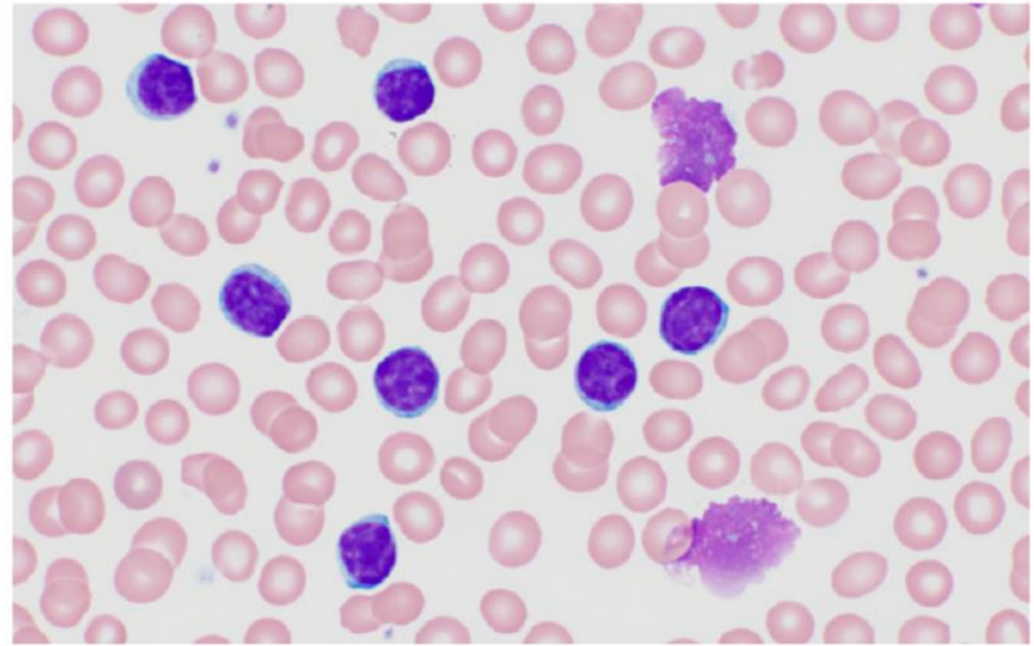
CLL genetické změny



- 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/ μl v periferní krvi
- Klonalita pomocí flowcytometrie



Rizikové faktory CLL

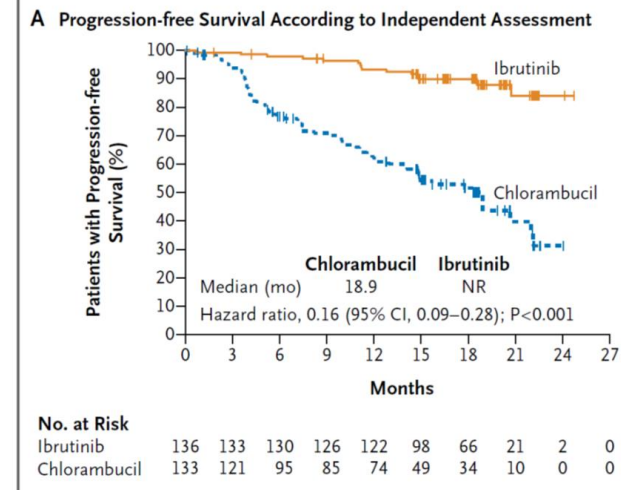
- Delece a nebo mutace *TP53*
- *IGHV* mutace
- Sérový B2 mikroglobulin
- Vysoký věk (>65 let)

The chronic lymphocytic leukemia – international prognostic index (CLL-IPI).

Characteristic	Points
Age > 65 years	1
Rai Stage I-IV	1
Unmutated <i>IGHV</i> genes	2
Serum β 2 microglobulin >3.5 g/dL	2
Del17p13 by FISH or <i>TP53</i> mutation	4
Total score	0–10
Total Score	CLL-IPI Risk Group
0–1	Low
2–3	Intermediate
4–6	High
7–10	Very high

Léčba CLL

- Chlorambucil – alkylační činidlo
- Purinová analoga – fludarabin, pentostatin, cladribin
- Monoklonální protilátka – antiCD20 (rituximab)
- Ibrutinib – inhibitor bruton tyrosin kinázy, FDA schváleno
- Venetoclax – inhibitor BCL2, FDA schváleno



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 parenchymatózních 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 %)

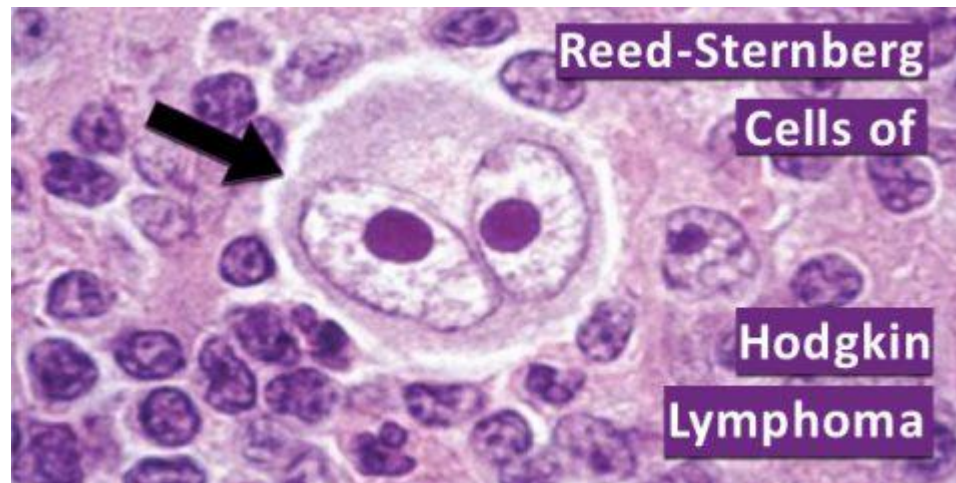


Reed-Sternberg buňky – abnormálně velké lymfocyty, charakteristické pro lymfomy, mnohojaderné

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 metastázuji.
- 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

Projevy v dutině ústní

- Lymfomy jsou druhou nejčastější malignitou orofaciální oblasti
- Léze NHL v ústní dutině se mohou projevovat v kosti nebo se mohou vyskytovat v měkkých tkáních
- Nejčastěji pak na gingivě v horní čelisti, na patře nebo ve vestibulu
- pohyblivost zubů, lokalizovaný otok s vředem, nevysvětlitelná bolest zubů nebo lytické kostní změny
- Změny mohou napodobit zubní absces, parodontální infekci nebo benigní reaktivní hyperplazii
- Léze obvykle nereagují na jakoukoli lokální terapii



Nádorová onemocnění krvetvorby



Leukémie



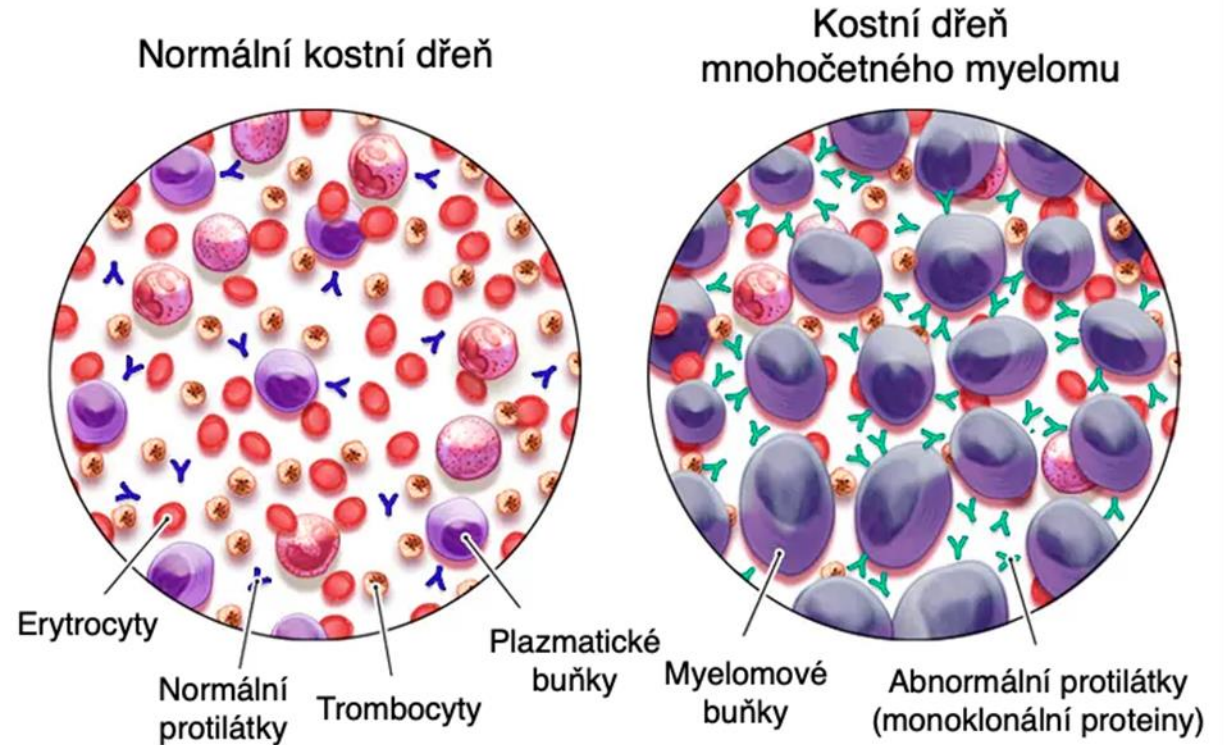
Lymfomy



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



© MAYO CLINIC

Hájek, 2012
Anderson, 2011

MM

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

Projevy MM

- útlum kostní dřeně: anemie, pokles imunity, krvácivé projevy
- Narušení kostí: bolest, samovolné zlomeniny
- Tvorba defektních imunoglobulinů: hyperviskozita, pokles imunity

Diagnóza MM

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

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

Terapie MM

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

Hájek, 2012
Anderson, 2011

Prognóza MM

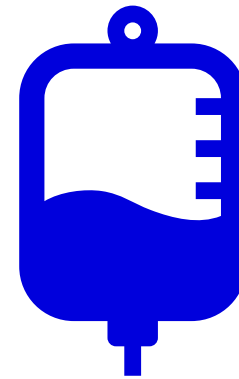
- Neléčení pacienti přežívají 14 měsíců
- Standardní terapie 3-4 roky
- Transplantace 6-7 let
- Nové léky 5-leté přežití pro cca 80 % pacientů

Hájek, 2012

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
- 10 000 dětí takto narozených - 40 % dětí přežilo

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



White House Archive

Thalidomid – pokračování....

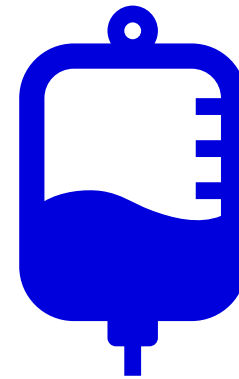
- 1964 – Jason Sheskin – pacient s leprou a těžkými komplikacemi
- 1993- Judah Folkman – angiogeneze, solidní nádory ale i hematologické
- 1994 – refrakterní MM pacient – thalidomid – klinická studie 1/3 pacientů odpověď
- 2006 – FDA – léčba MM
- Nepříjemné vedlejší účinky - neuropatie

Sedlaříková, 2012

Možnosti léčby MM



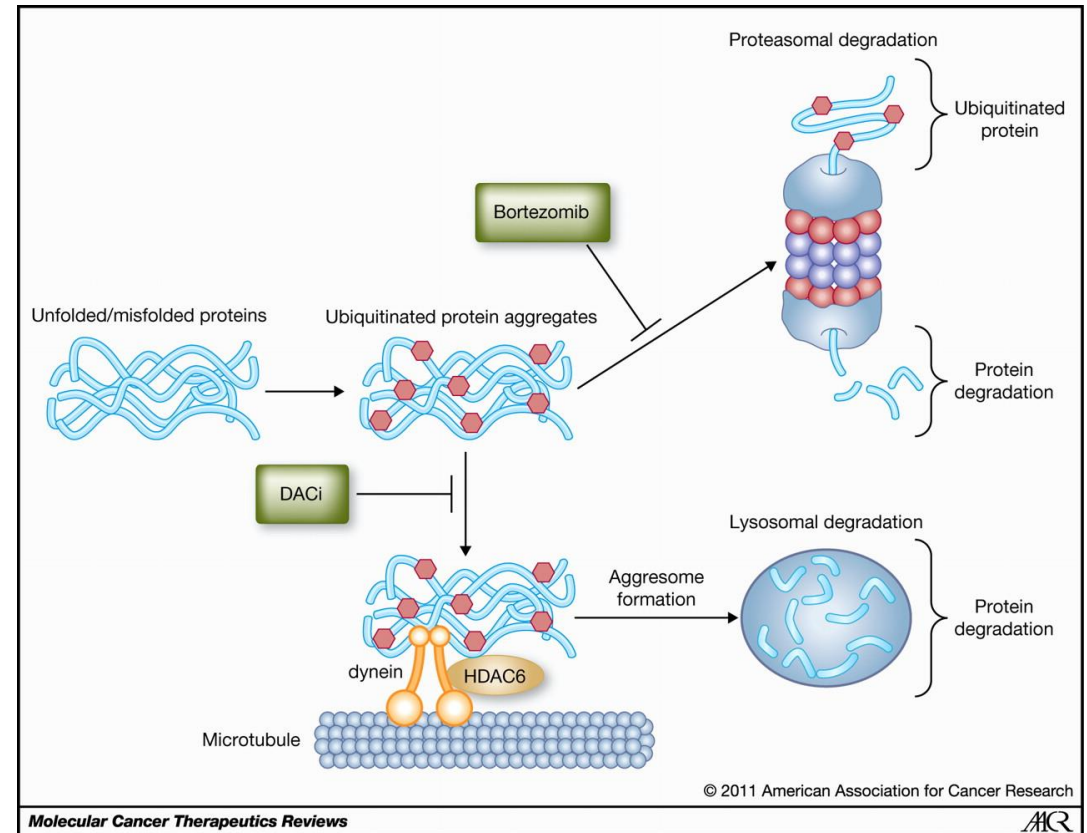
IMiDs (imunomodulační léky)



Proteasomové inhibitory

Proteazomové inhibitory

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



Projevy MM v dutině ústní

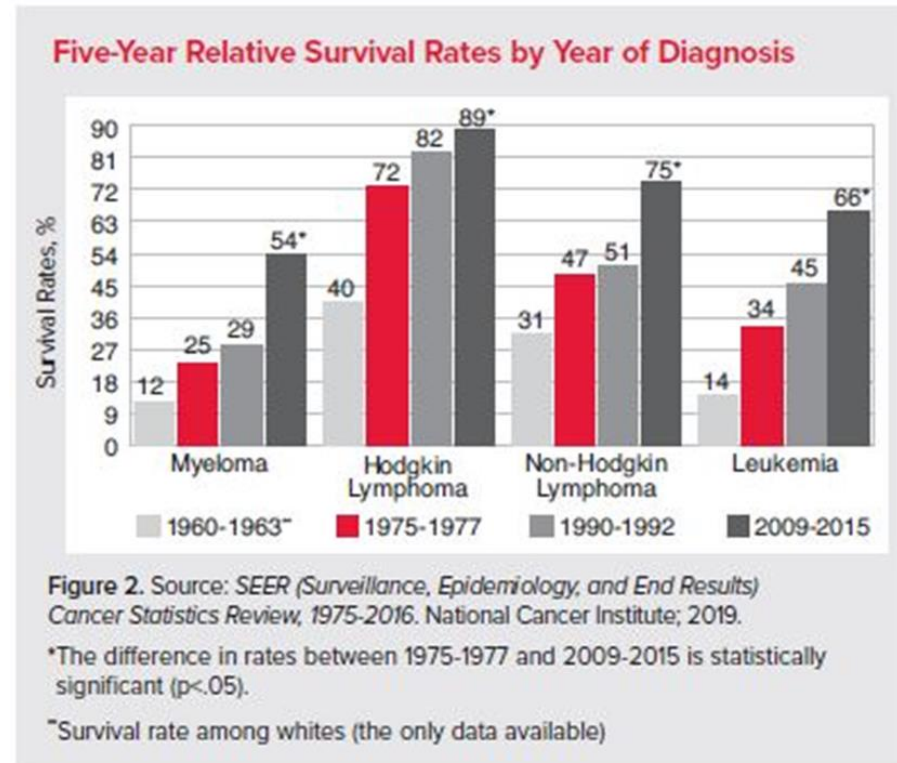
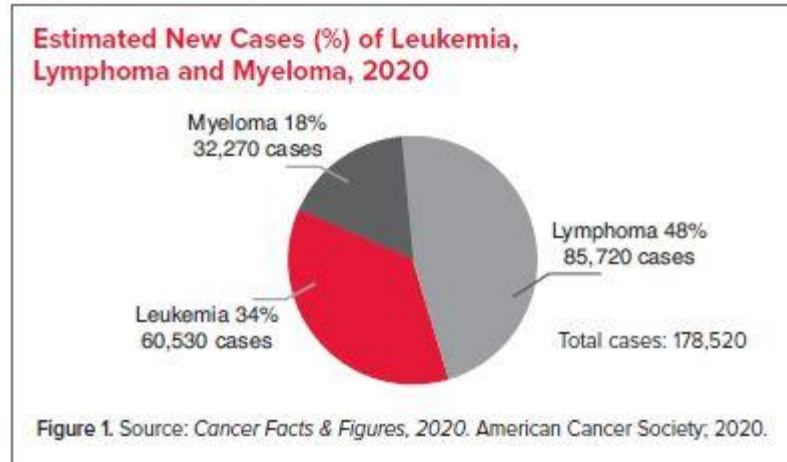
- Cca 50% MM pacientů
- Osteolytická ložiska
- Otoky tváře
- Povlak na jazyku, bledé tkáně
- Změny na jazyku
- Bolesti kostí
- Krvácení dásní
- Hyperplázie gingivy



M U N I
M E D

Přežívání pacientů s hematoonkologickými onemocněními

Incidence a přežití



M U N I
M E D

Děkuji za pozornost