

# 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 pacientů s daným onemocněním v určitém okamžiku. U onkologických onemocnění je to počet žijících pacientů (i vyléčených), u kterých byl diagnostikován daný typ nádoru.
- Celkové přežití - doba od diagnózy nebo zahájení léčby

# Důležité pojmy

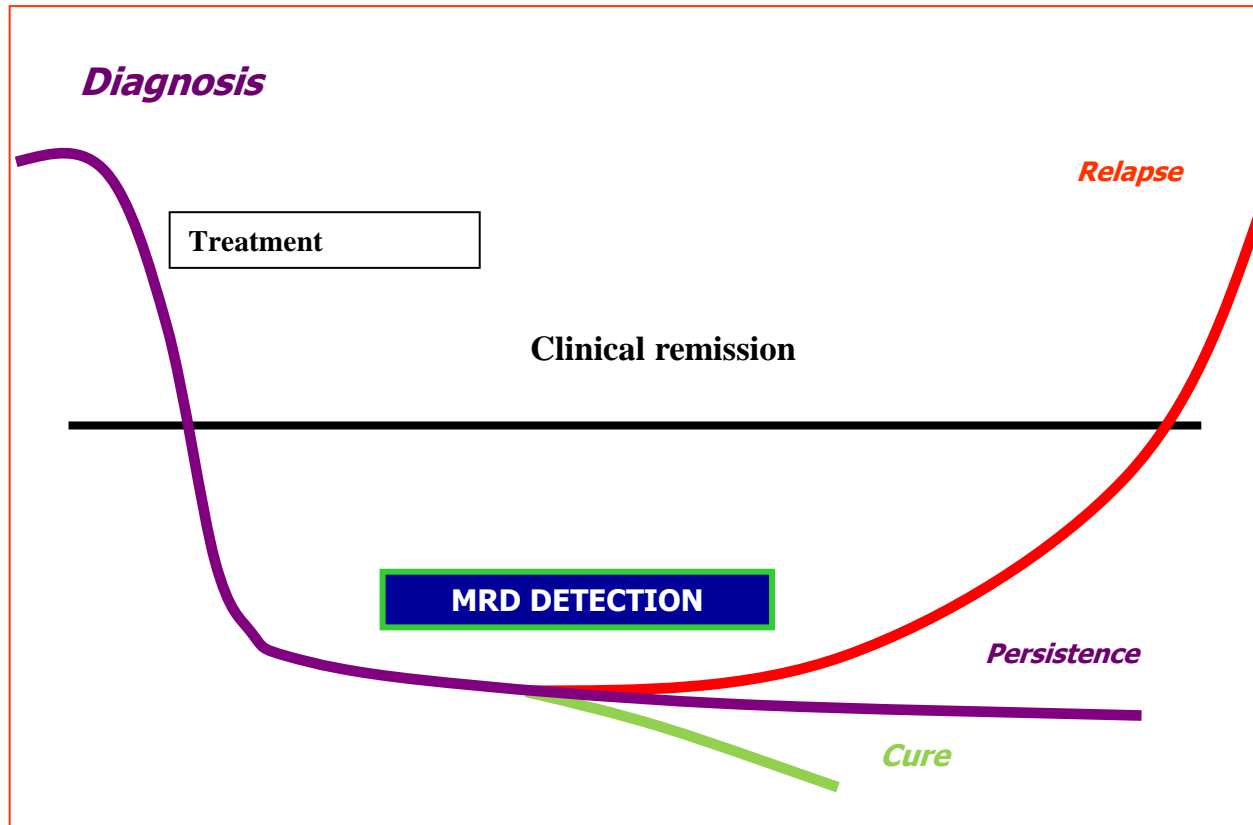
- Remise je vymizení všech známek onemocnění včetně normalizace laboratorních hodnot a nálezů na zobrazovacích vyšetření v odpovědi na léčbu.
- Kompletní remise – vymizení známek nádoru v odpovědi na léčbu.
- Relaps – vrácení nemoci. Dosažení remise ještě nemusí být úplné vyléčení. Přetrvávají ložiska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

# Minimální residuální choroba - MRD

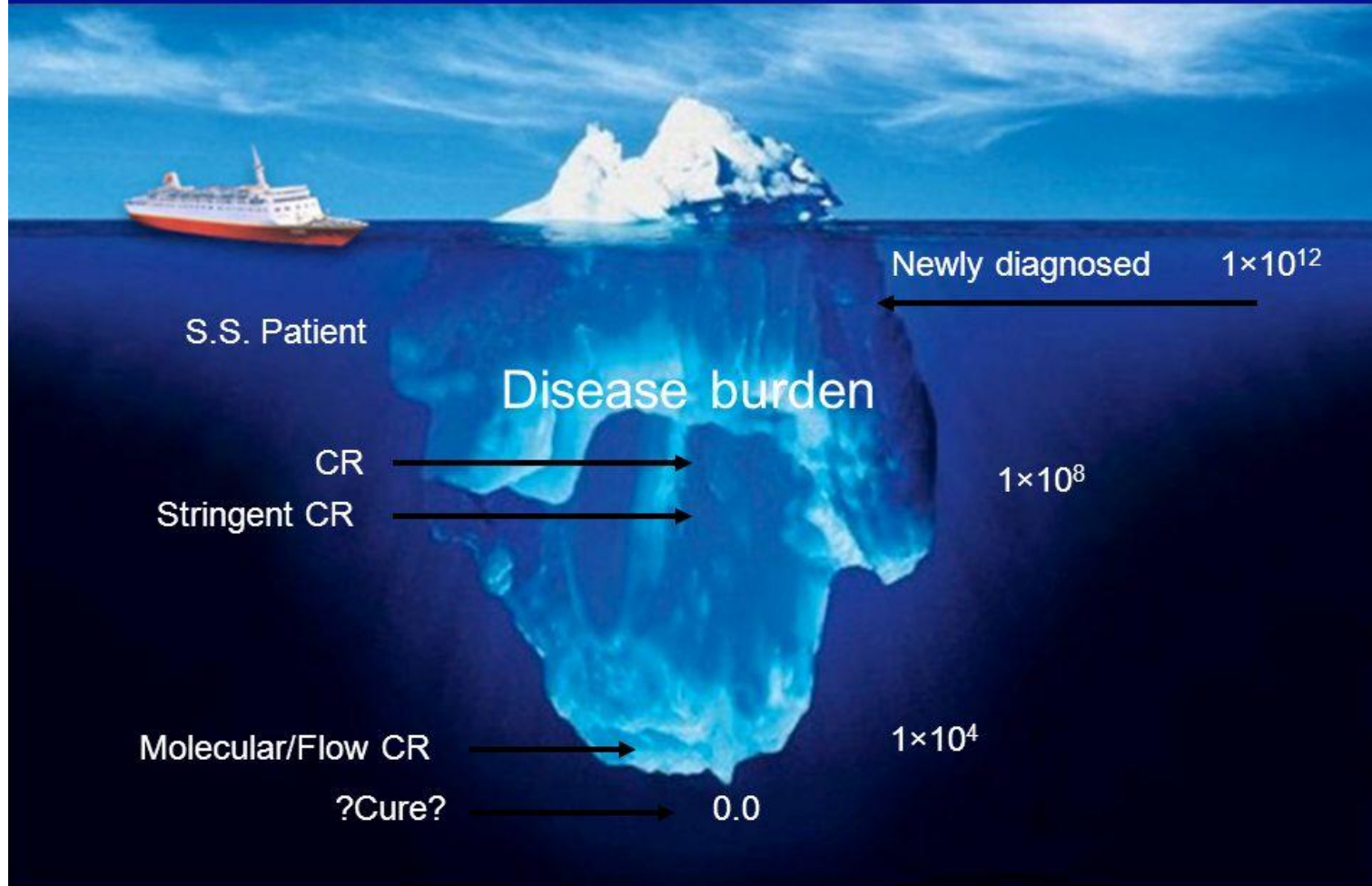
- Malé množství nádorových buněk, které nejsou zničeny léčbou ( $10^{-6}$ )
- Tyto buňky znovu proliferují – rezistence na léčbu
- Nový komponent detekce kompletní odpovědi
  
- MRD negativita – spojená s lepším OS

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

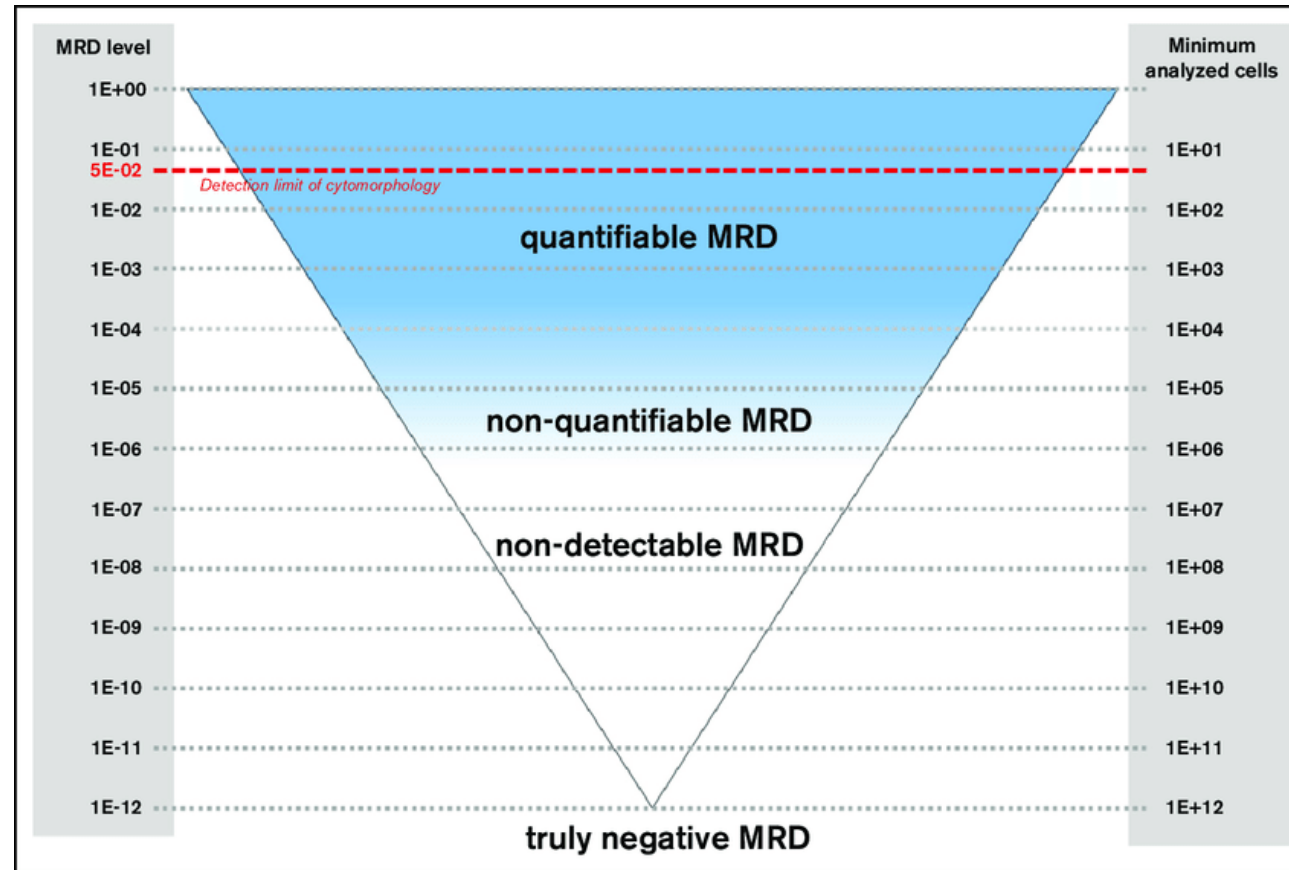
# MRD



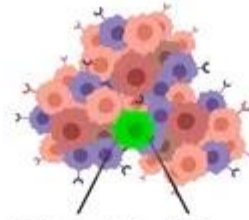
# Getting to Minimal Residual Disease (MRD)



# MRD



# MRD



## Measurable Residual Disease (MRD)

*Detection of rare neoplastic cells (<1%)  
during post-treatment follow-up,  
by using complementary approaches:*

### **Multiparametric Flow Cytometry (MFC)**

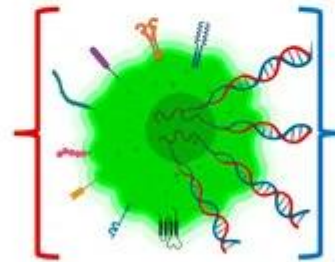
*Immunophenotypic analysis  
to detect abnormal expression  
of specific antigens*

- sensitivity  $10^{-3} - 10^{-4}$
- applicability >95%



### **Next Generation Flow (NGF)**

- sensitivity  $< 10^{-5} - 10^{-6}$
- applicability >99%



### **Molecular diagnostics (PCR, RT-qPCR)**

*Genetic analysis to detect  
specific DNA signatures*

- sensitivity  $10^{-3} - 10^{-6}$
- applicability >90%

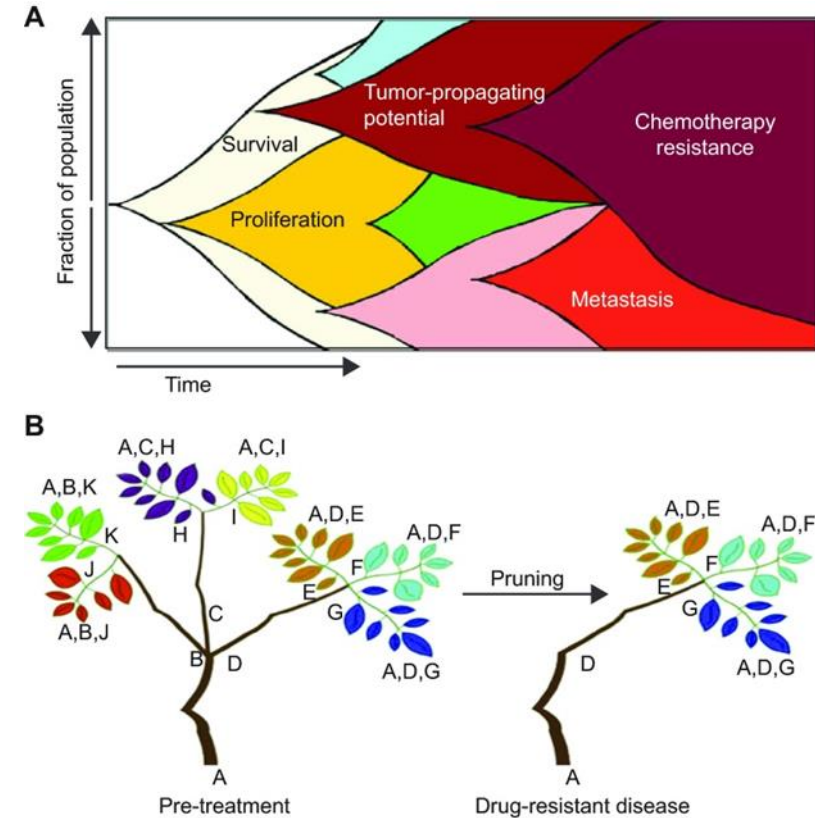


### **Next Generation Sequencing (NGS), Digital PCR (ddPCR)**



# Klonální evoluce nádorů

- Klonální expanze, diverzifikace a klonální selekce
- Přítomnost mnoha klonů, i nedetekovatelných při diagnóze
- Různá odpověď na léčbu
- Změna léčby





# 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.)
- 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 nízkodávková 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

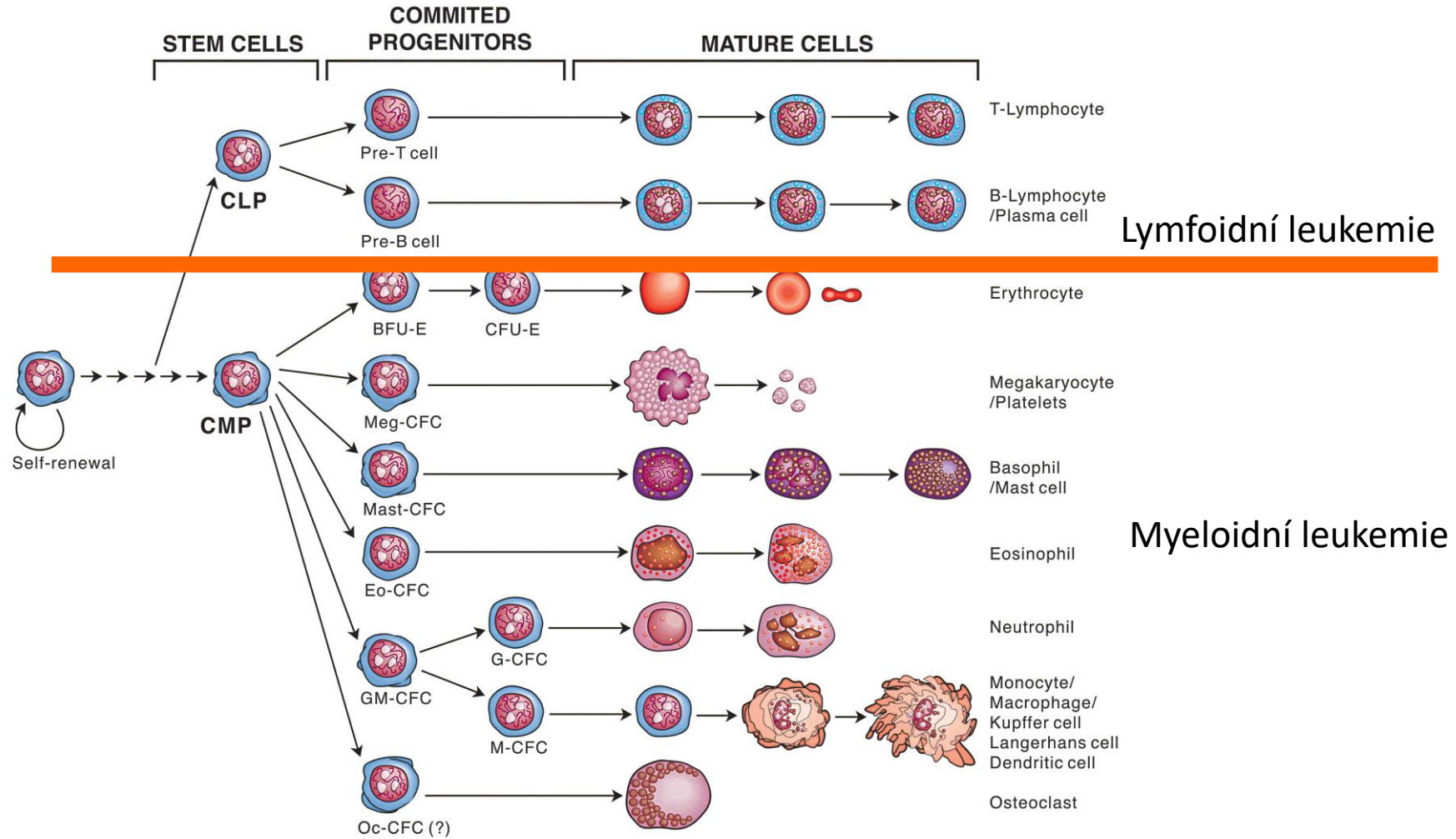
ALL –  
častější u dětí

AML –  
častější u  
starších lidí

CLL – nejčastější  
leukemie  
dospělého věku

CML – postihuje  
především  
dospělé

# Hematopoéza





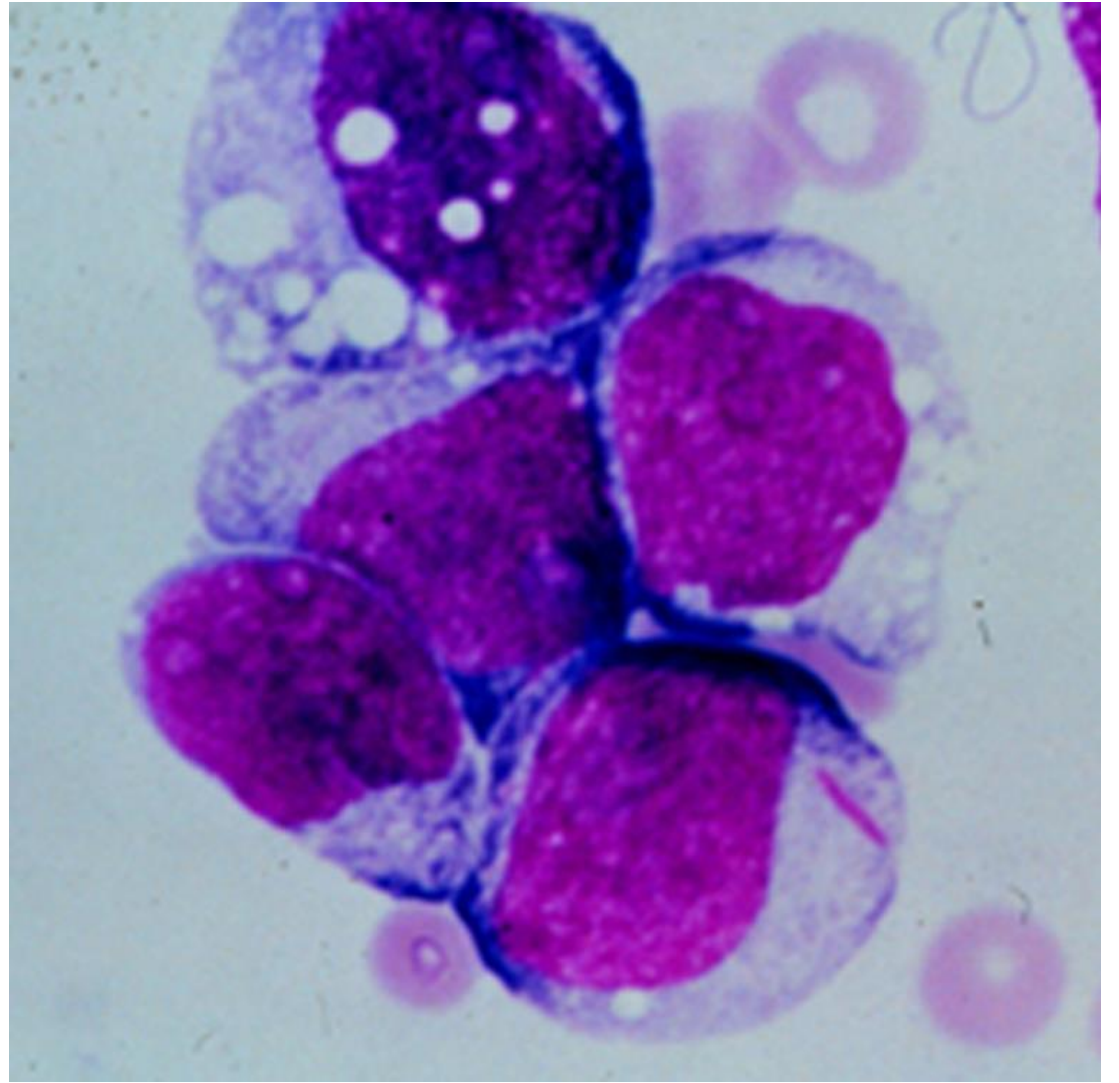
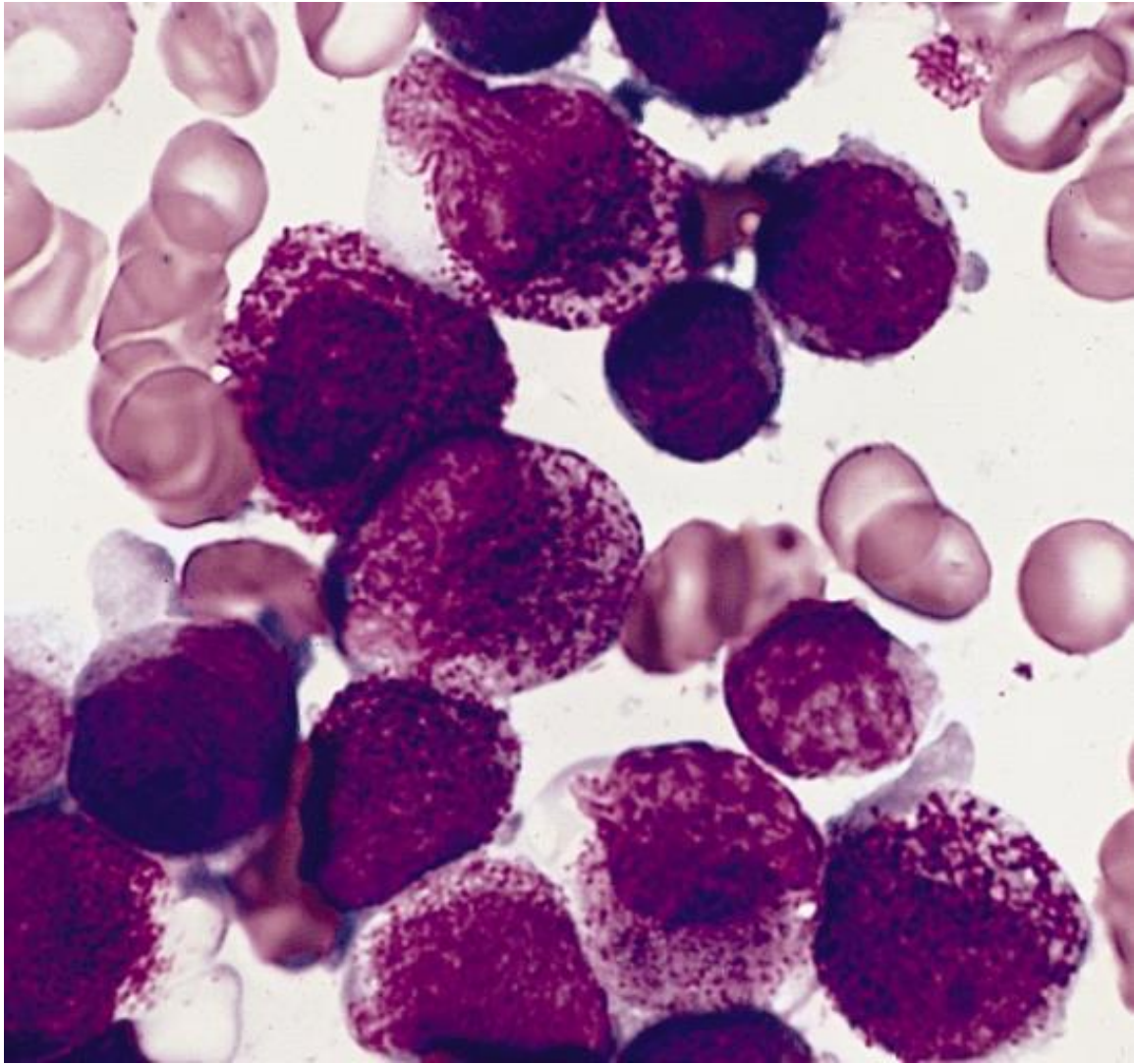
# Rizikové faktory pro rozvoj leukémií

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

# Akutní myeloidní leukemie AML

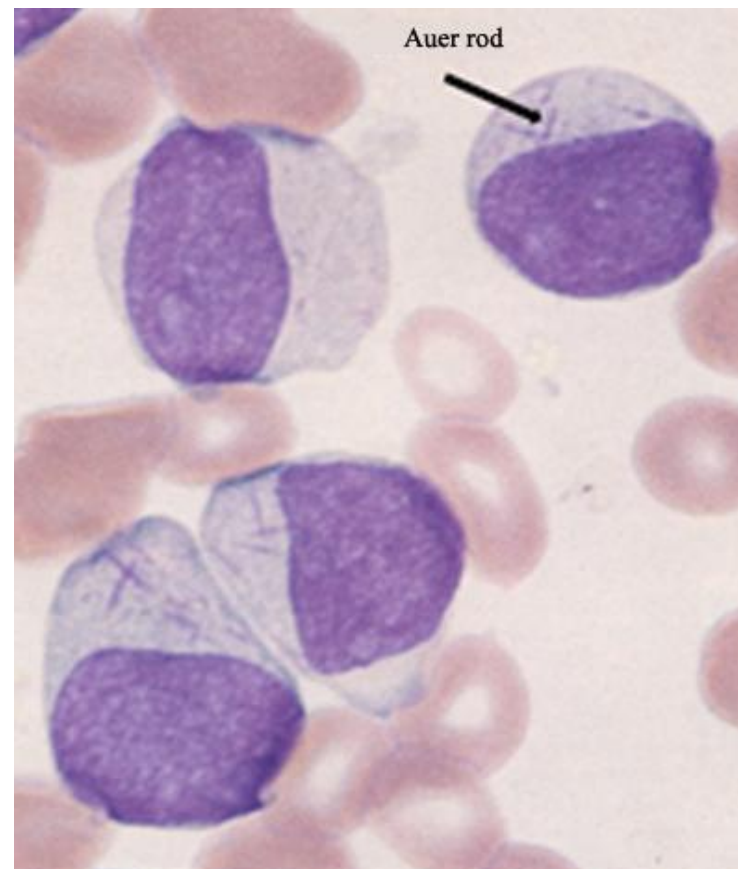
# Akutní myeloidní leukemie AML

- 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



# 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**

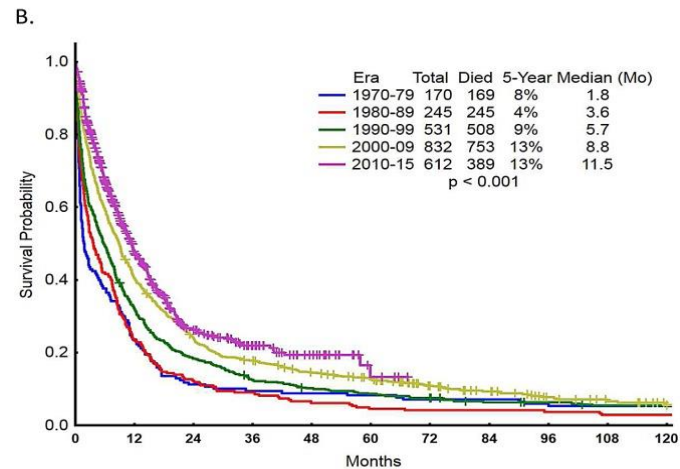
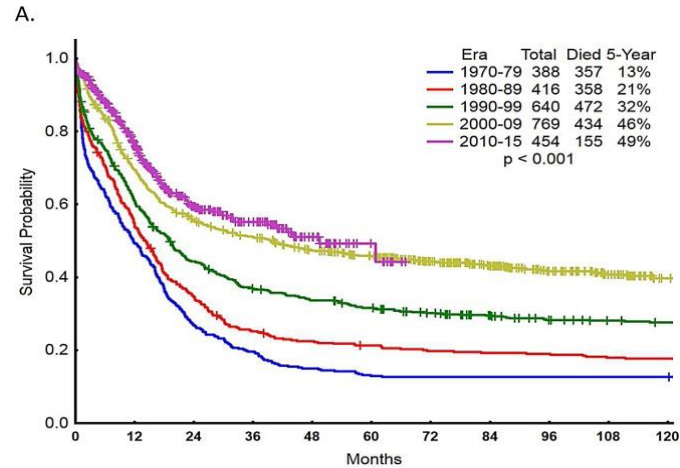
<b>Mature B-cell neoplasms</b>
Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma
Monoclonal B-cell lymphocytosis*
B-cell prolymphocytic leukemia
Splenic marginal zone lymphoma
Hairy cell leukemia
<i>Splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable</i>
<i>Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma</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 <sup>+</sup> DLBCL, NOS*
<i>EBV<sup>+</sup> 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 <sup>+</sup> T-cell lymphoproliferative disorders
Lymphomatoid papulosis
Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma
Primary cutaneous γδ T-cell lymphoma
<i>Primary cutaneous CD8<sup>+</sup> aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma</i>
<i>Primary cutaneous acral CD8<sup>+</sup> T-cell lymphoma*</i>
<i>Primary cutaneous CD4<sup>+</sup> 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 <sup>+</sup>
Anaplastic large-cell lymphoma, ALK <sup>-</sup> *
<i>Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma*</i>
<b>Hodgkin lymphoma</b>
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
<b>Posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD)</b>
Plasmacytic hyperplasia PTLD
Infectious mononucleosis PTLD
Florid follicular hyperplasia PTLD*
Polymorphic PTLD
Monomorphic PTLD (B- and T-/NK-cell types)
Classical Hodgkin lymphoma PTLD
<b>Histiocytic and dendritic cell neoplasms</b>
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

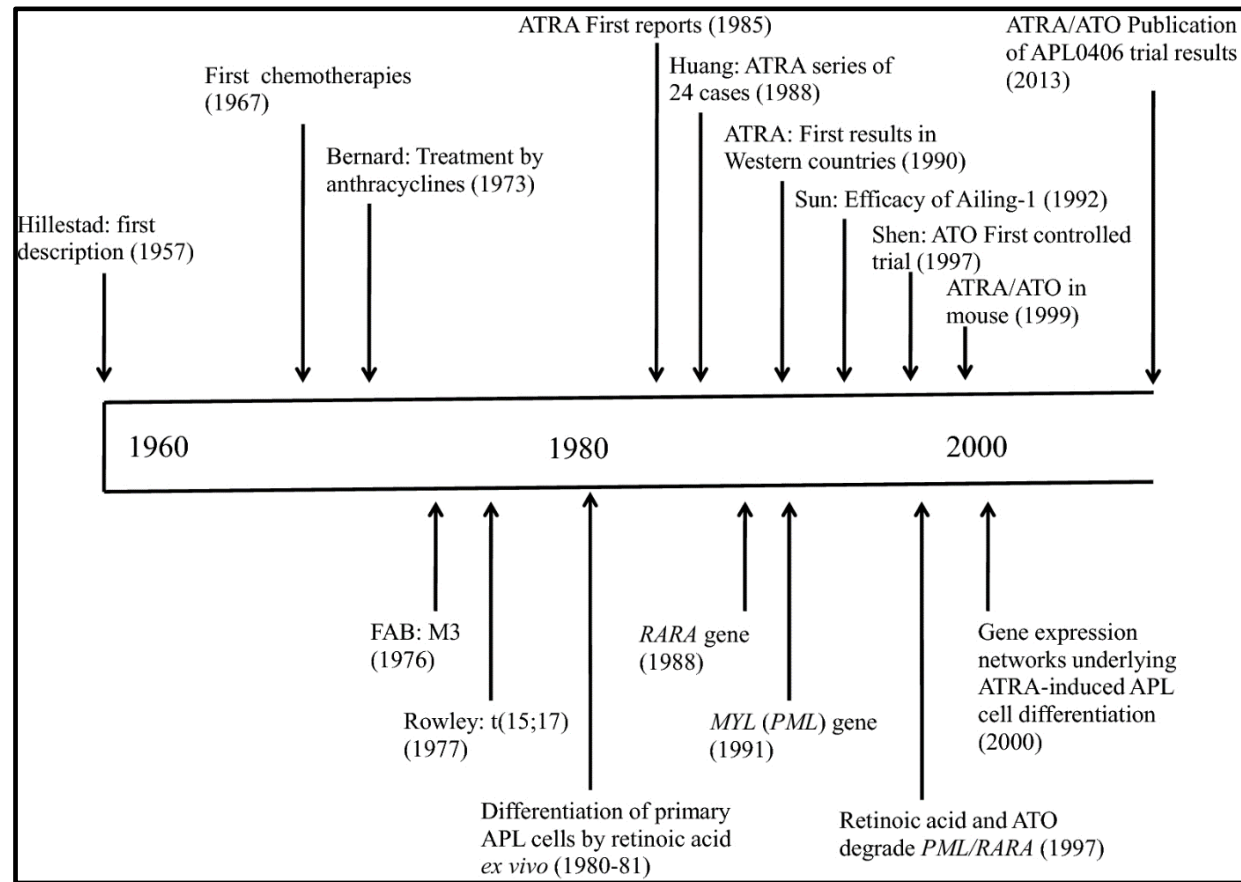


- Horní graf ukazuje přežití mladých (<60 let) pacientů s AML od roku 1970
- Dolní graf přežití starších pacientů s AML od roku 1970
- Kantarjian et al 2015 - MD Anderson

# **Akutní promyelocytární leukémie APL**

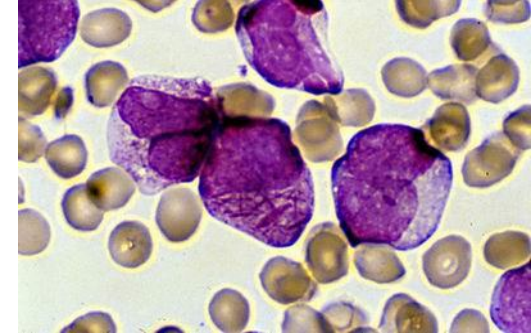
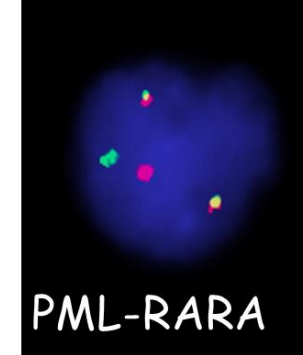
**nejmalignější lidská leukémie**

# APL - léčba



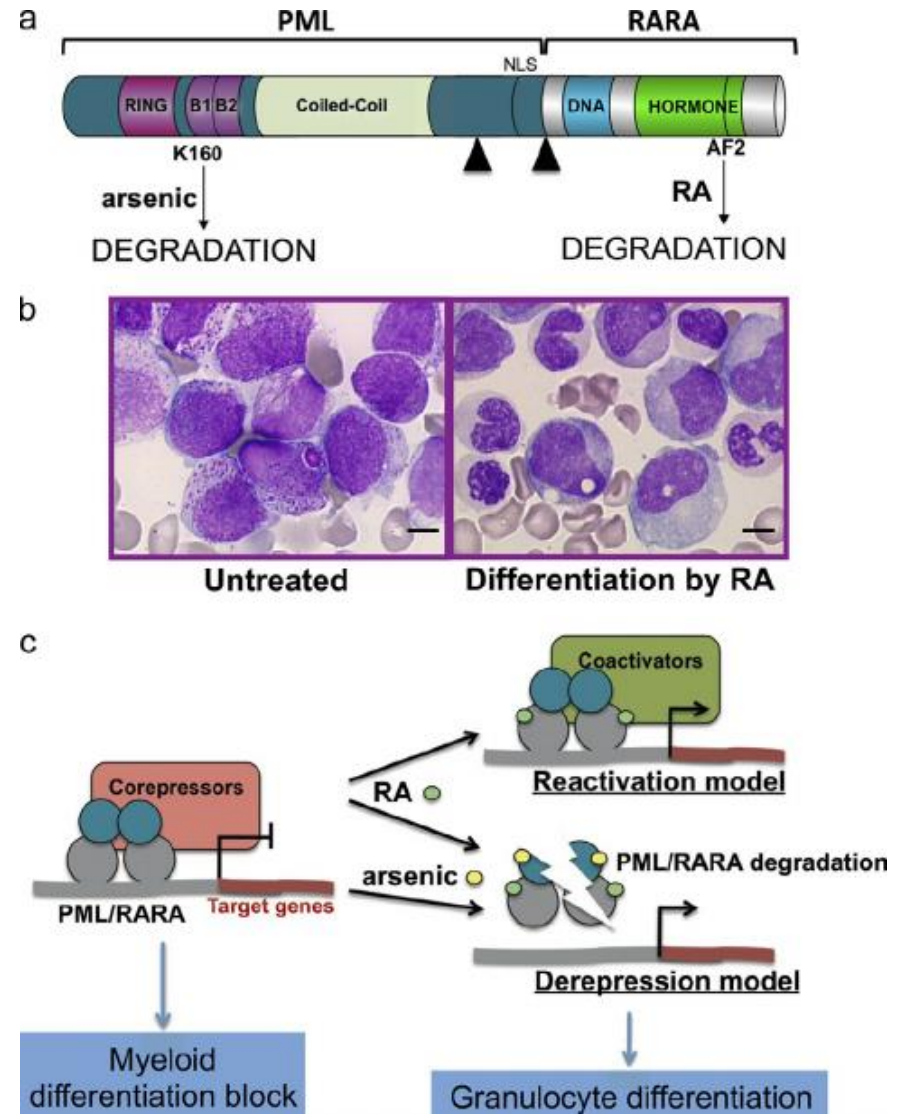
# APL

- Akumulace promyelocytů (vývoj stadium granulocytů)
- M3 klasifikace podle FAB
- Nutná urychlená léčba
- Pro diagnózu nutná detekce t(15;17) PML-RAR $\alpha$
- Medián při diagnóze je 40 roků, riziko je stejné pro celý život
  
- 1957 - subtyp leukemie
- 1970 - identifikace translokace - Dr. J. Rowley

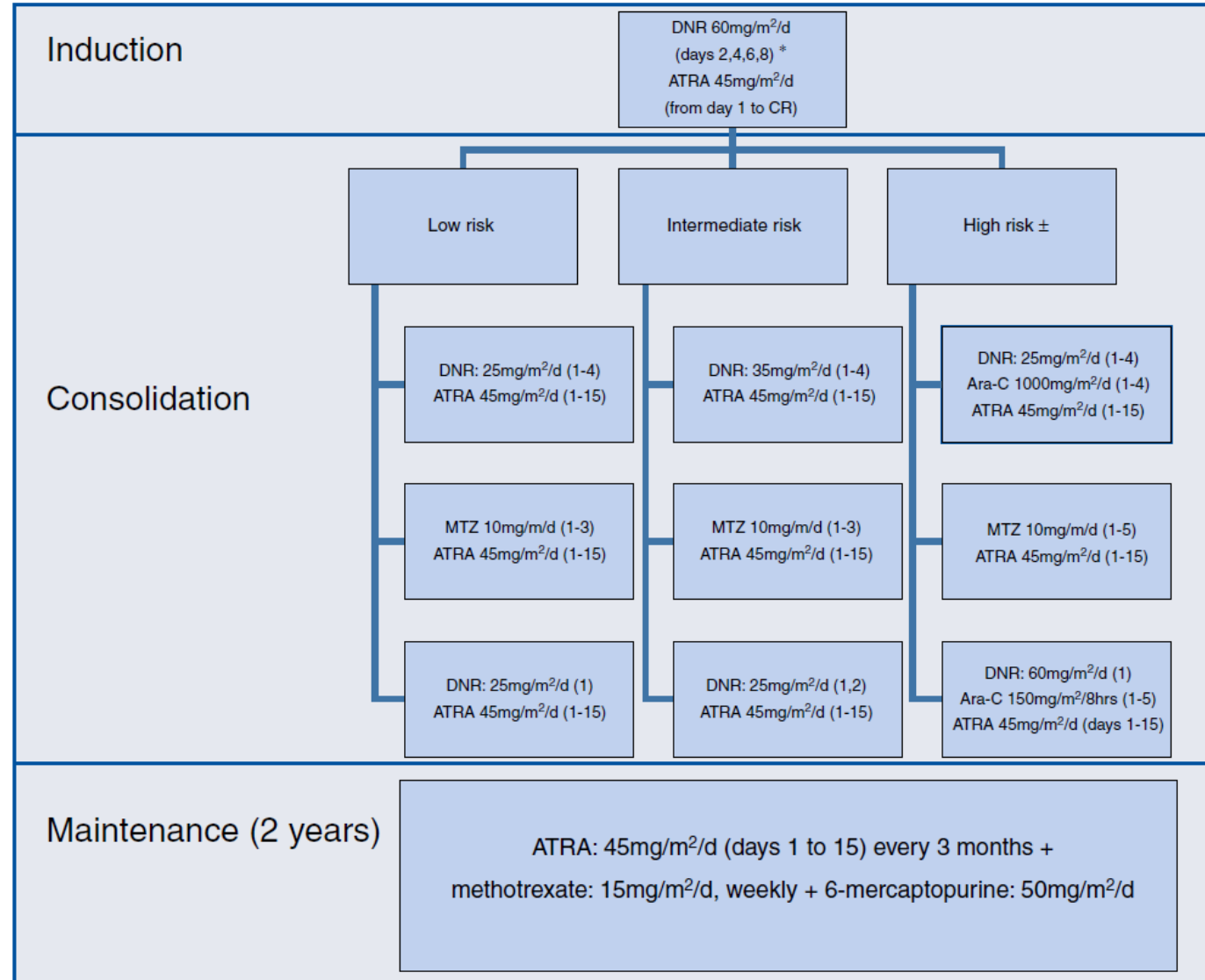


# Molekulární podstata APL

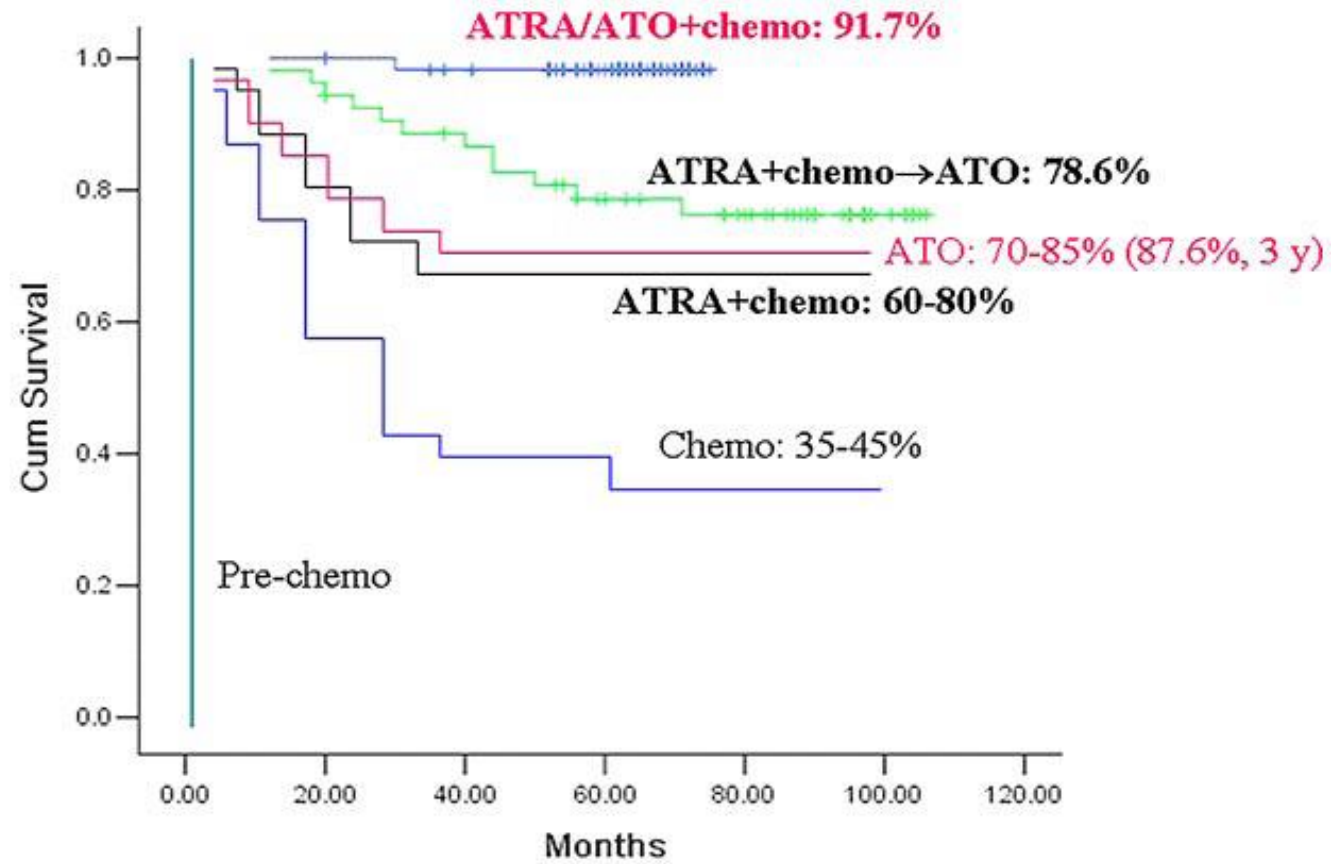
- RAR $\alpha$  – receptor pro all-trans kyselinu retinovou
- PML – gen promyelocytární leukemie
- Translokace t(15;17) – reciproká translokace



# APL léčba



# 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

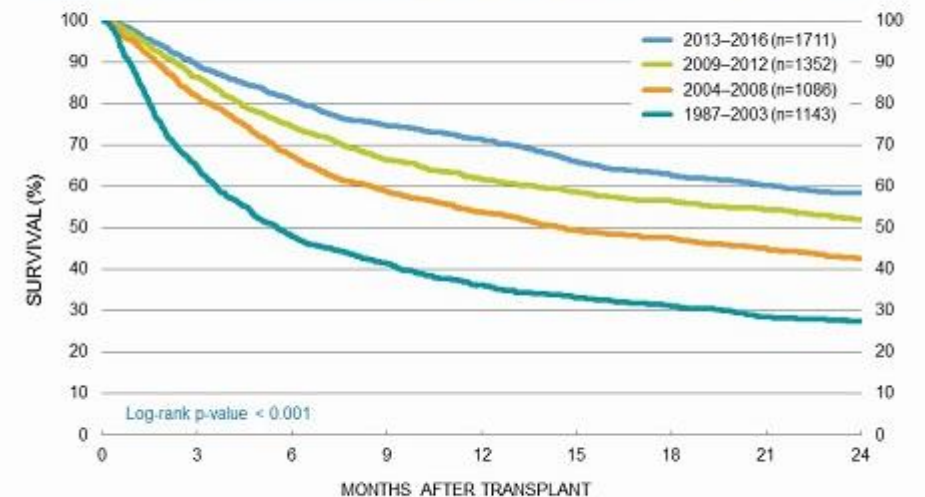
- Významná korelace s Downovým syndromem, Fanconiho anemií, Bloomovým syndromem, Ataxia Telangiectasia and Nijmegen breakdown syndrome
- Ionizující radiace, pesticidy, kouření
- Viry - Epstein-Barr a HIV
- Ale u zdravých velice často *de novo*
- Chromozomové aberace t(12;21), t(1;19), t(9;22) a aberace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

# Léčba ALL

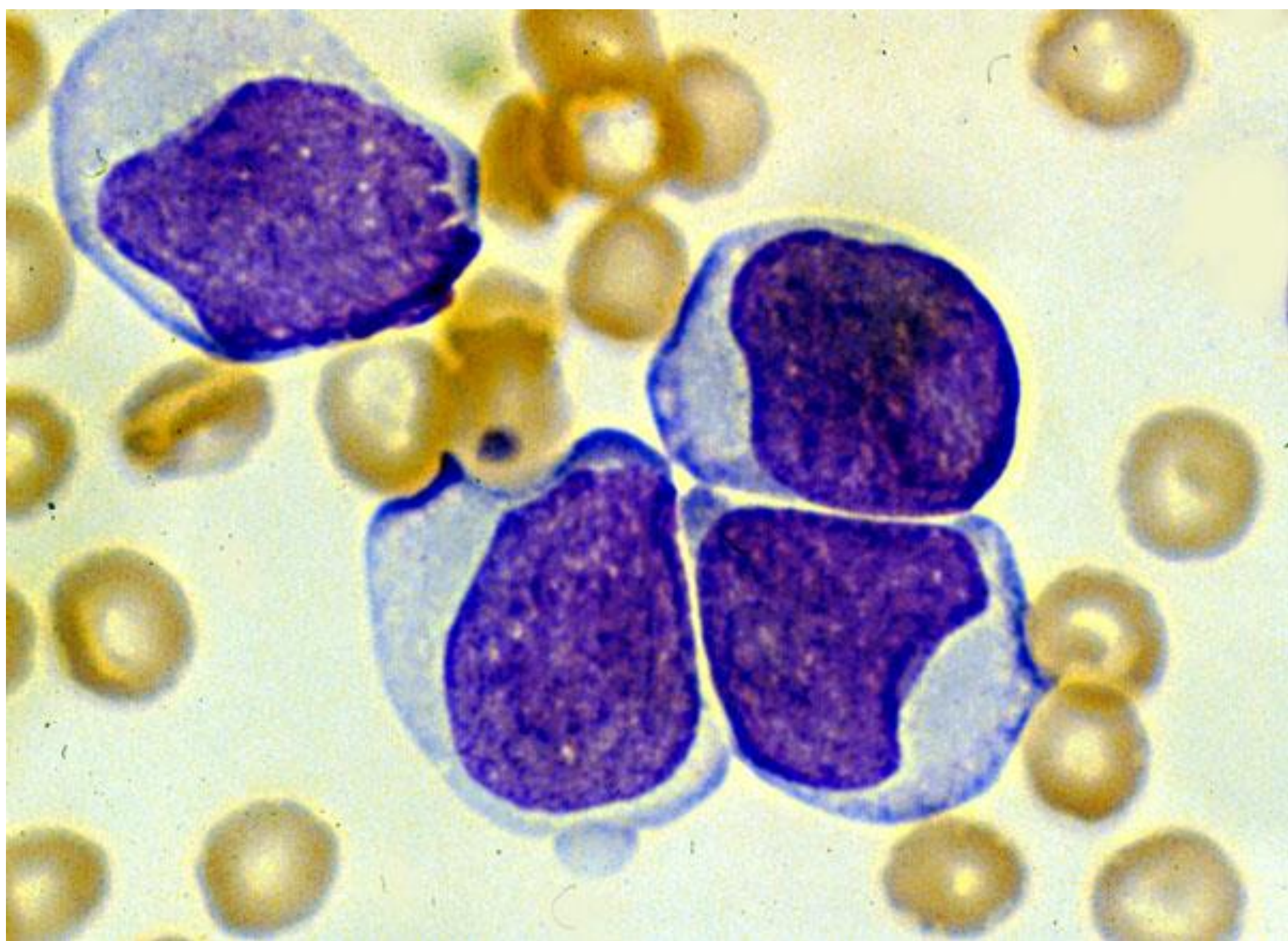
- Indukce (vinkristin, kortikosteroidy, antracyklin)
- Transplantace kostní dřeně
- Nebo
  
- Konsolidace
- Udržovací léčba – 2-3 roky

Terwilliger 2017

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

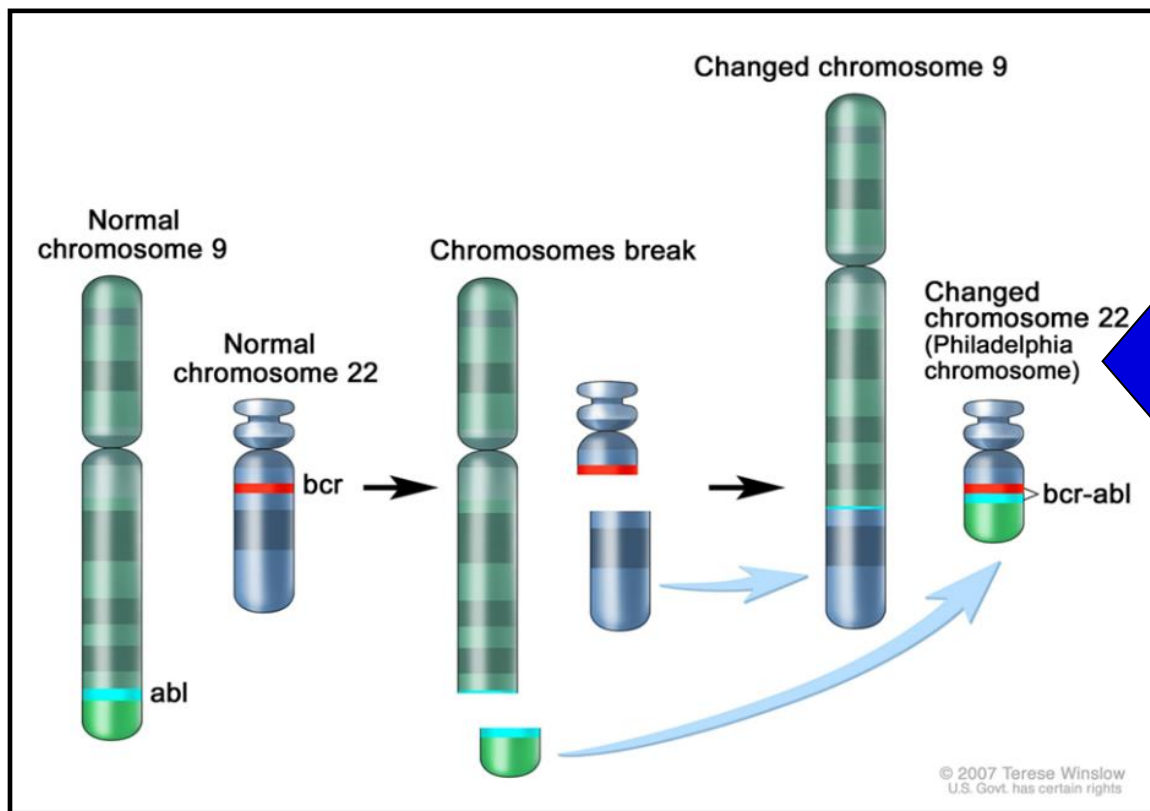


SOURCE: CIBMTR®, the research program of NMDP/Be The Match



# Chronická myeloidní leukemie CML

# Chronická myeloidní leukemie CML



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

# Filadelfský chromozom



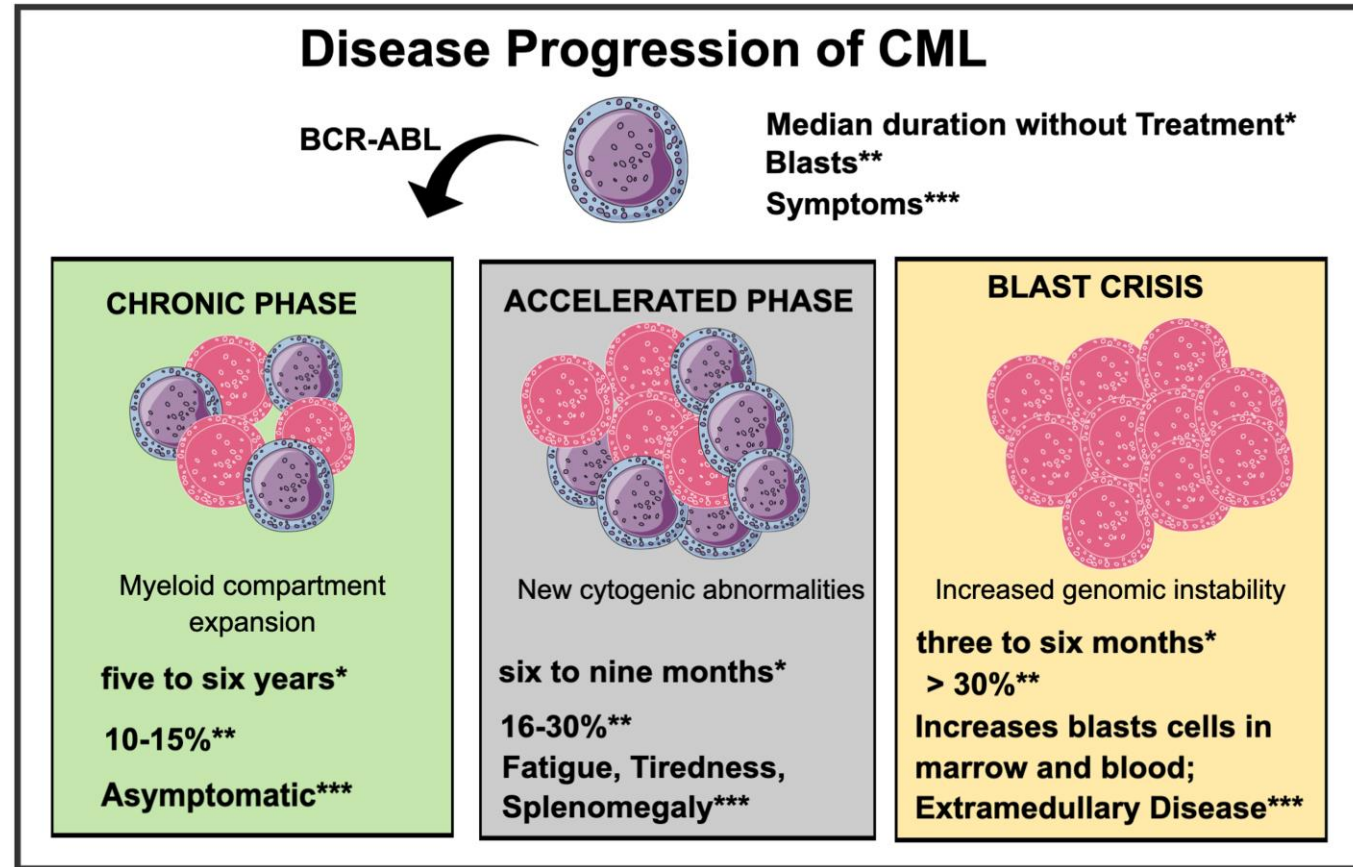
- 1960 – Peter Nowell a David Hungerford popsali abnormální chromozom u CML
- První genetická podstata nádorů
- 1972 - Příčina nebo konsekvence? Janet Rowley – t(9,22)



# 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)

# Progress CML



# 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)

# CML léčba

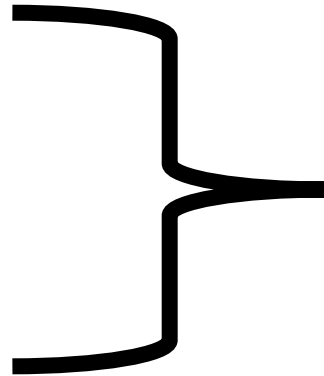
- Do 2000 – hydroxyurea, IFNa
- Transplantace kostní dřeně kurativní, ale velká mortalita

# Gleevec (1993) Novartis

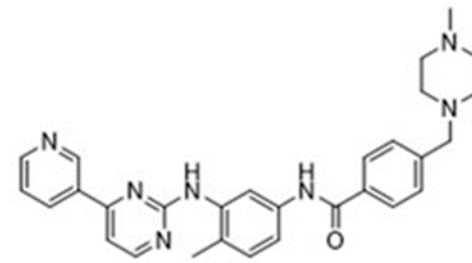
- Imatinib mesylate
- Aktivní proti koloniím CML (Druker 1996)
- O 2 roky později klinická studie, 31 pacientů, 98 % odpověď na léčbu
- Studie fáze III – 16 zemí, 177 center, 1100 pacientů- všichni pacienti na Gleevec
- Přežití 95 %, přežití 65 % v blastické krizi (8 let)
- Molekulární pozitivita bcr-abl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

# Současná léčba CML

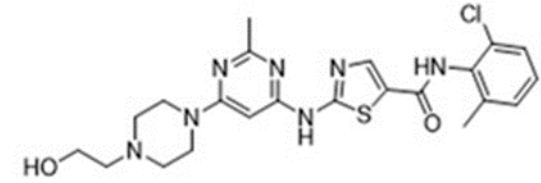
- Imatinib (Gleevec)
- Dasatinib (Sprycel)
- Nilotinib (Tasigna)
- Bosutinib (Bosulif)
- Ponatinib (Iclusig)
- Asciminib (Scemblix)



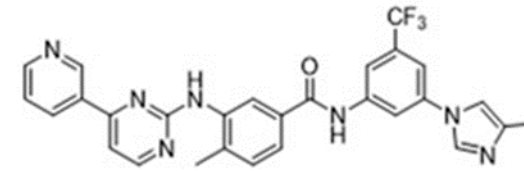
Schváleny FDA



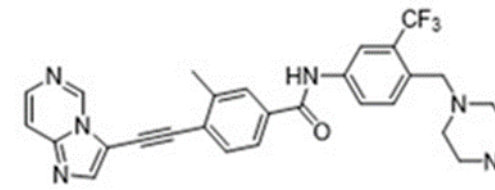
A, Imatinib



B, Dasatinib



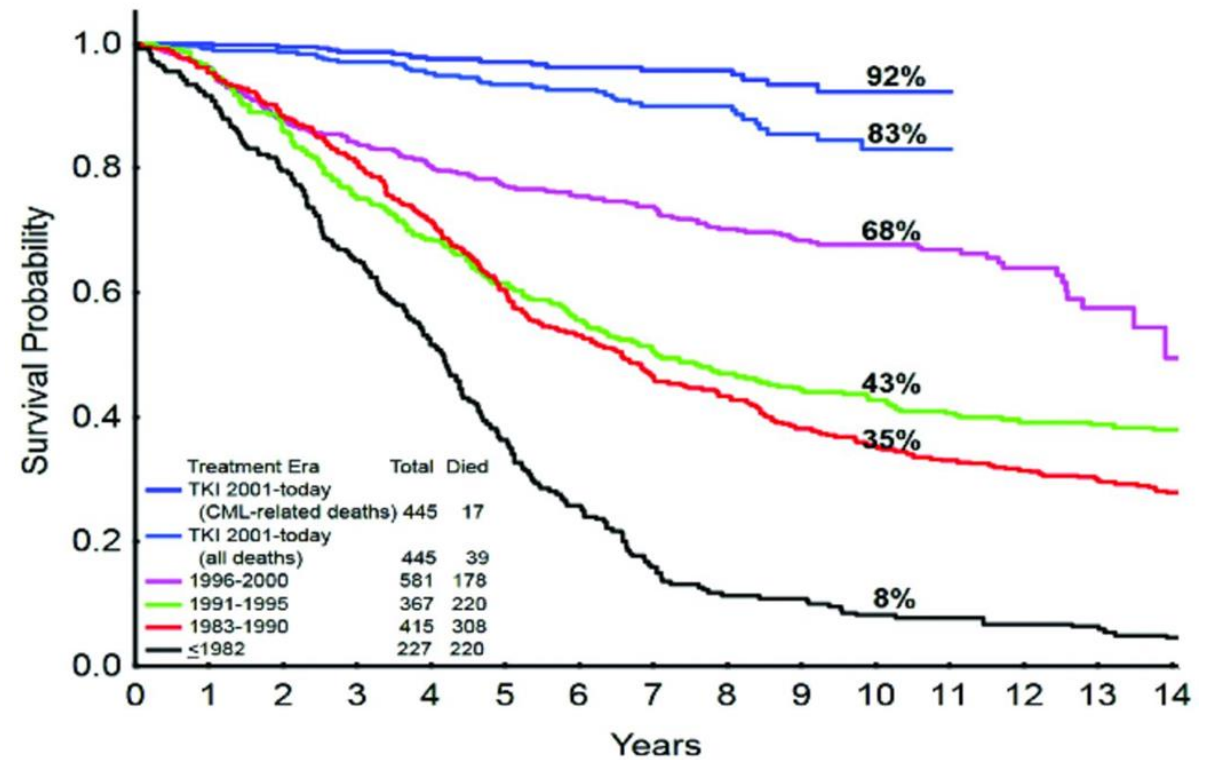
C, Nilotinib

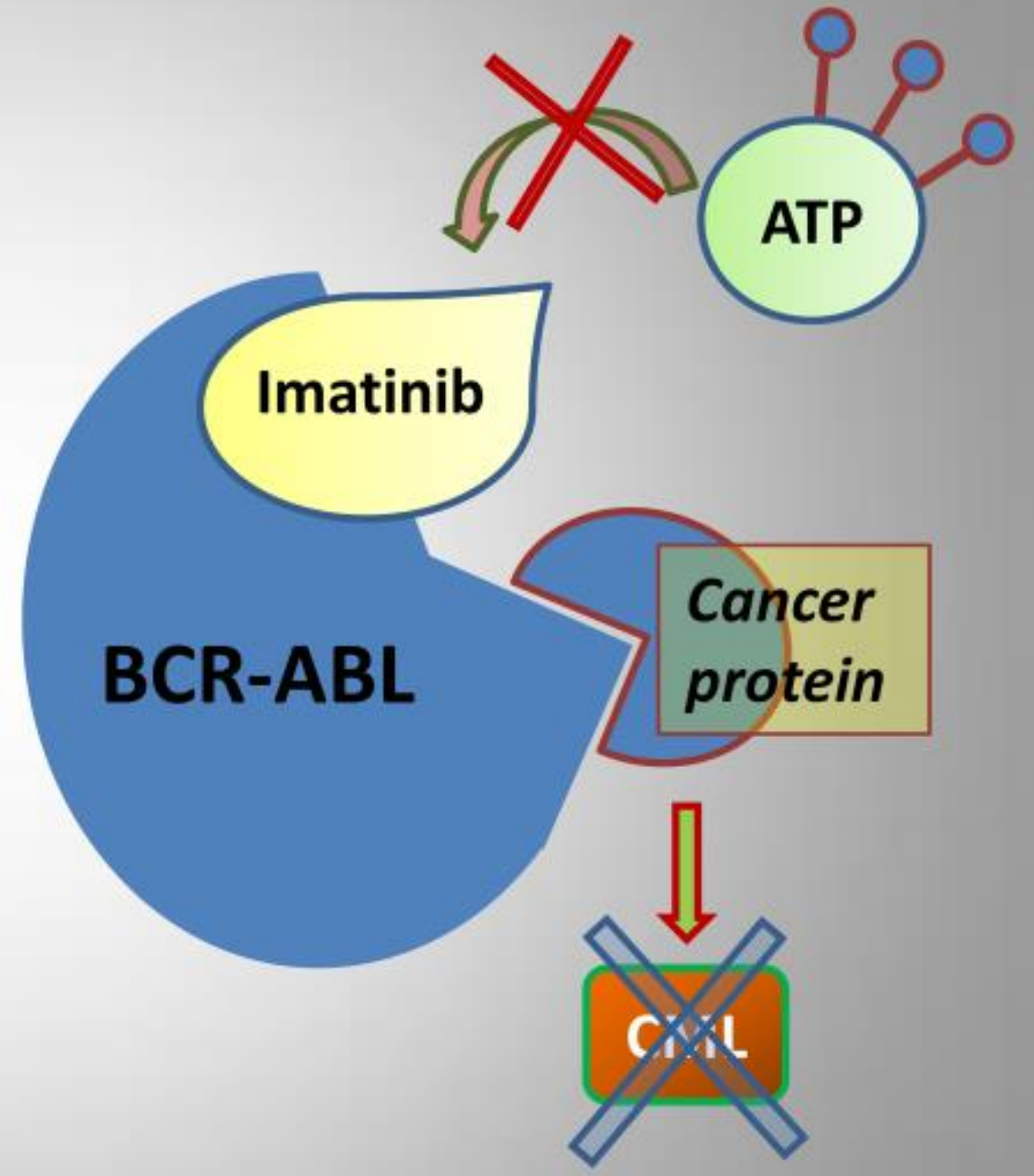
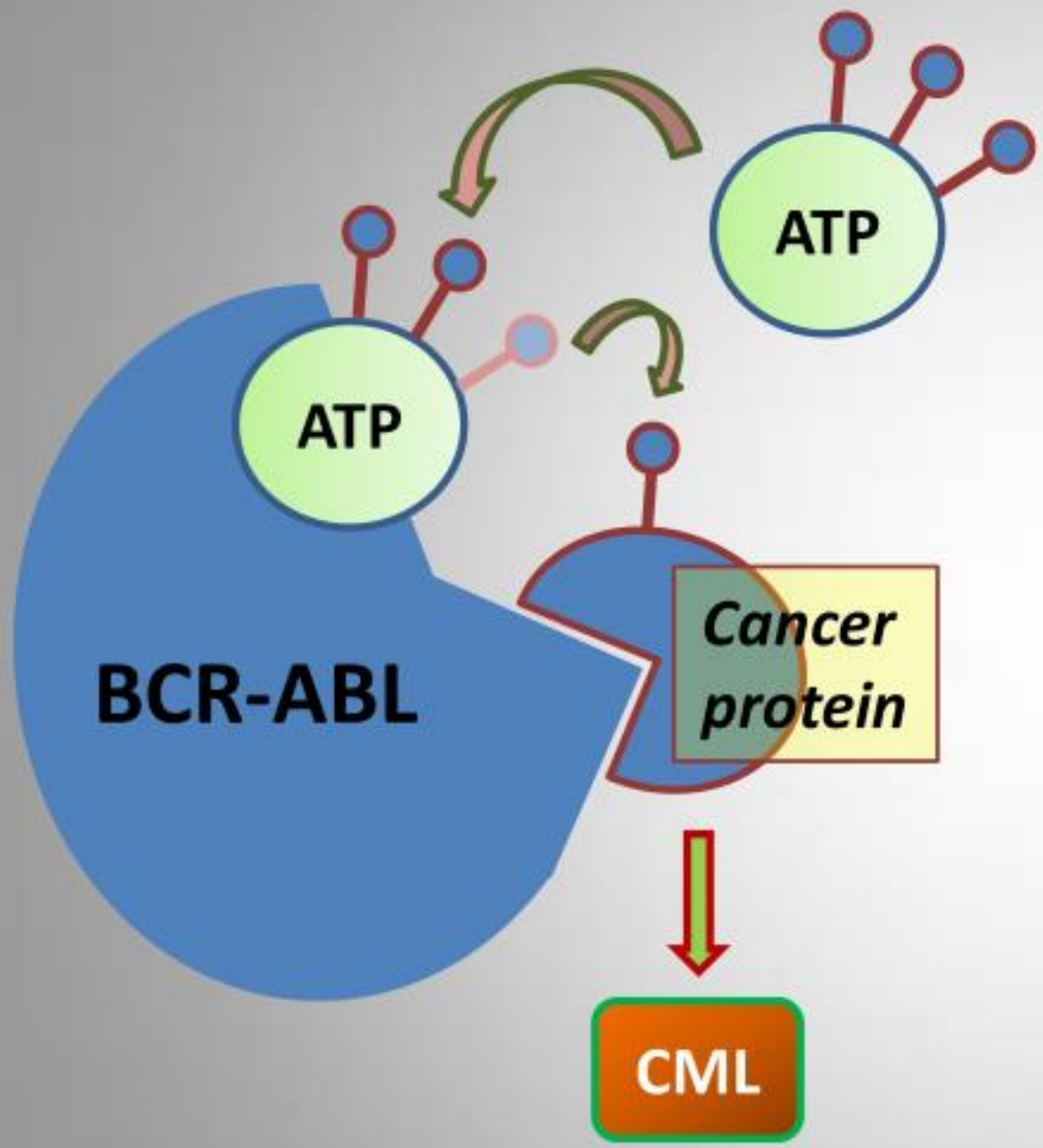


D, Ponatinib

# 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

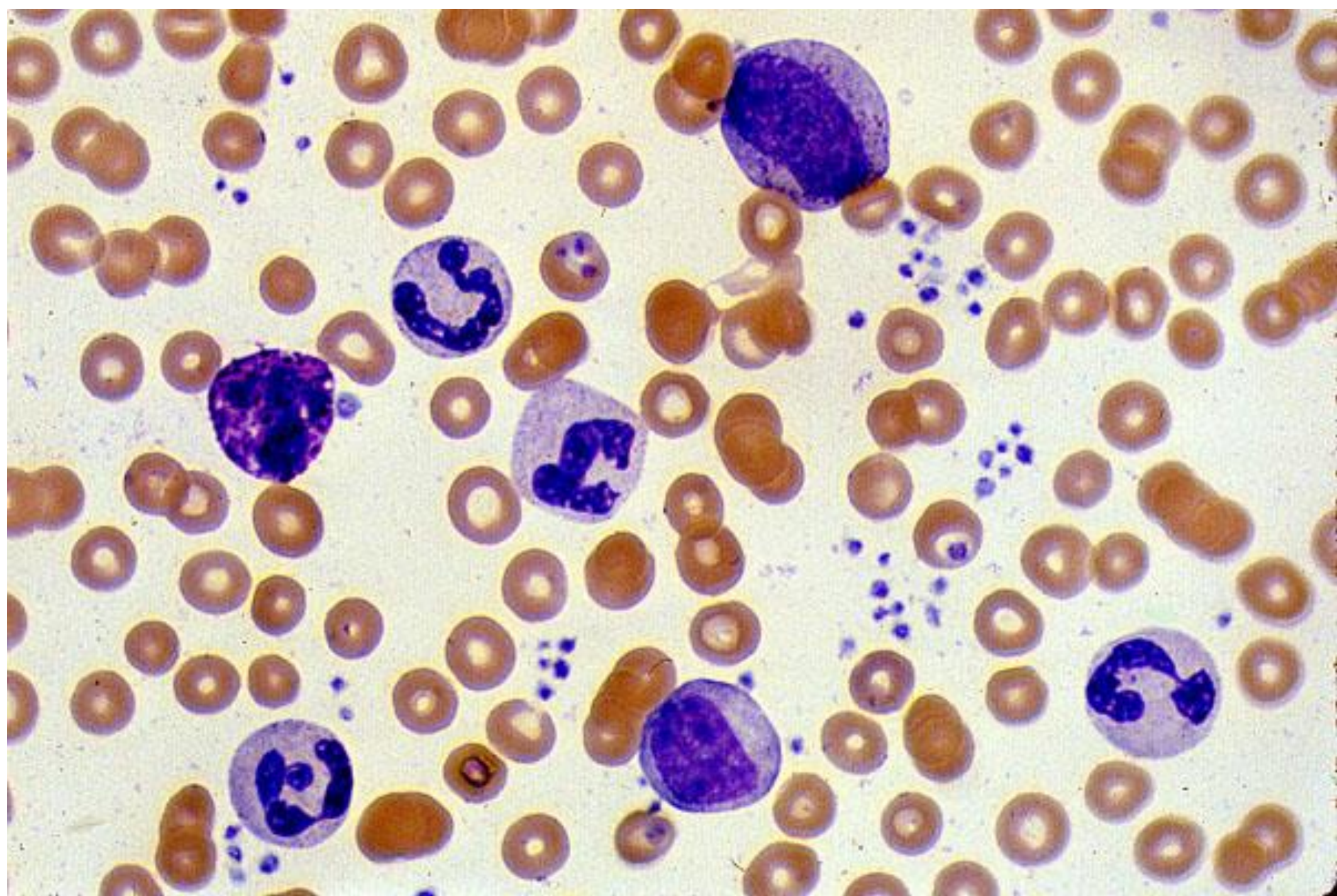






# CML diagnóza

- 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

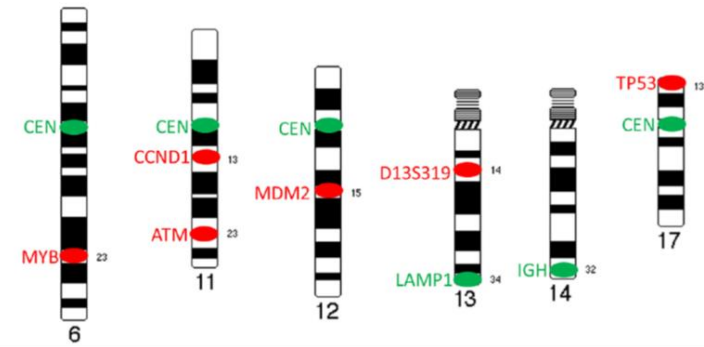
# Chronická lymfocytární leukemie - CLL

- 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

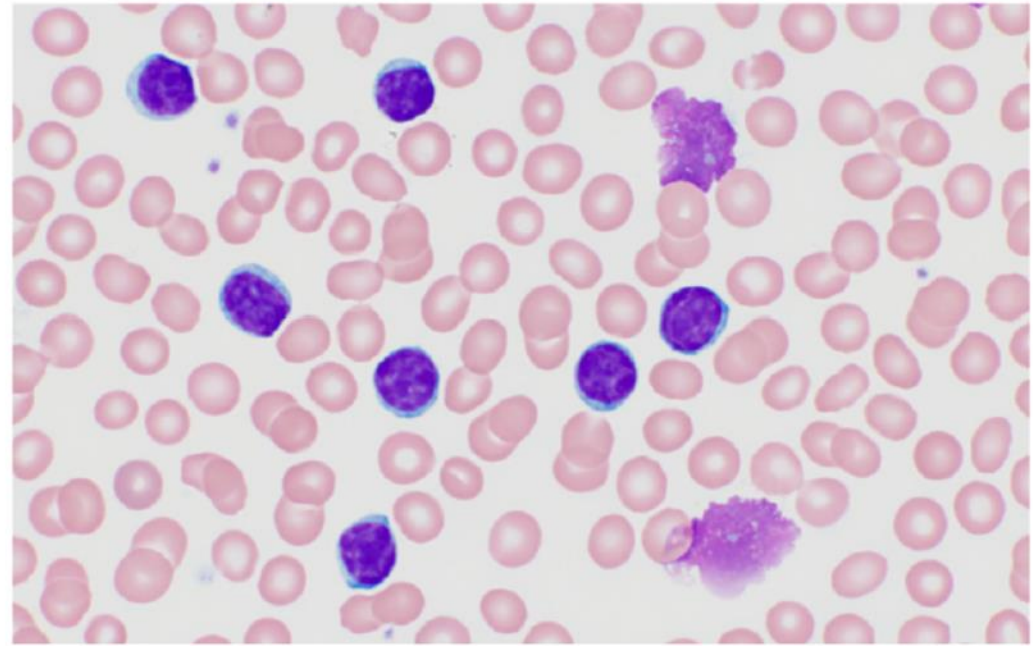
# CLL genetické změny



- 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/ $\mu\text{l}$  v periferní krvi
- Klonalita pomocí flowcytometrie



# Rizikové faktory CLL

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

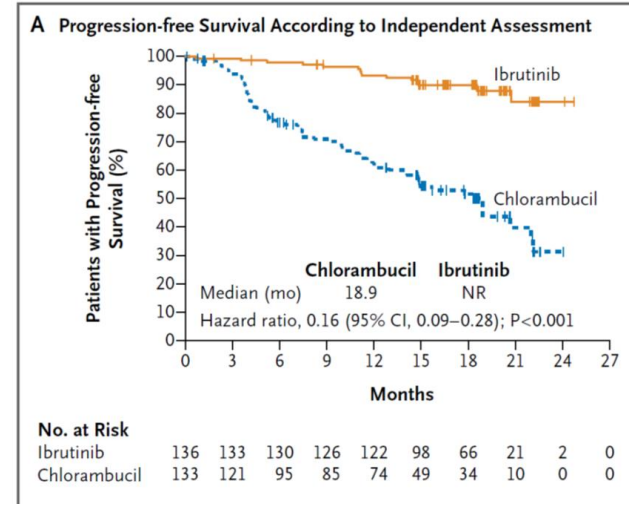
The chronic lymphocytic leukemia – international prognostic index (CLL-IPI).

Characteristic	Points
Age > 65 years	1
Rai Stage I-IV	1
Unmutated <i>IGHV</i> genes	2
Serum $\beta$ 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

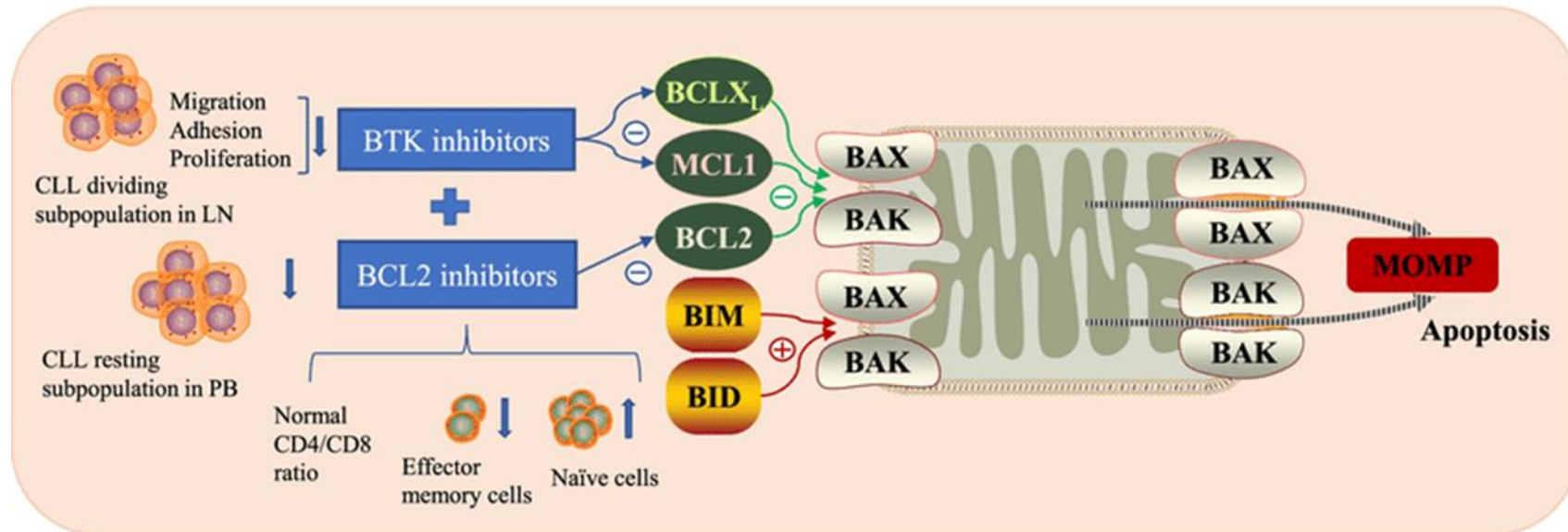


# Léčba CLL

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



# Léčba CLL



# 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 targeted 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 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 %)



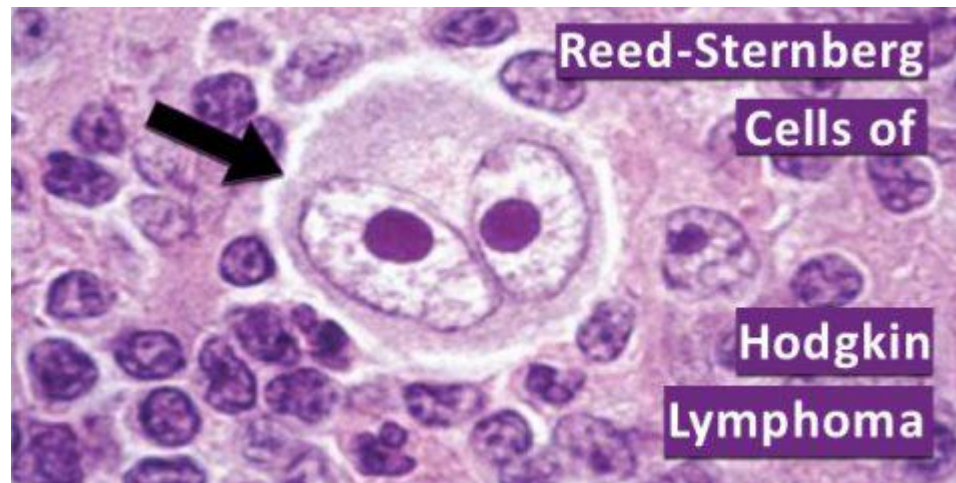
Reed-Sternberg buňky – abnormálně velké lymfocyty, charakteristické pro lymfomy, mnohojaderné



# Hodgkinův lymfom



# Hodgkinův lymfom



# Non-hodgkinovy lymfomy

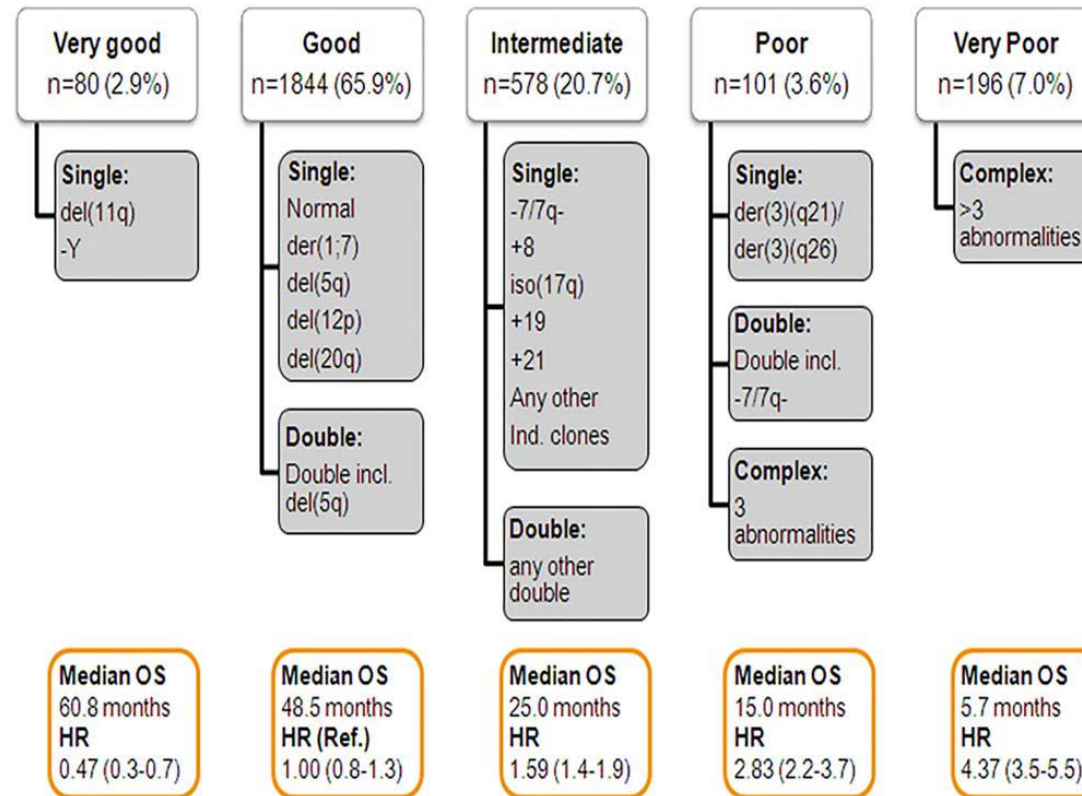
- Heterogenní skupina nádorů (cca 40 typů)
- Vycházejí většinou z mízních uzlin, které se v dětském věku rychle lokálně šíří a metastázuji.
- Při diagnóze mají dvě třetiny nemocných pokročilá stadia nemoci.
- U dětí vysoce maligní nádory – velmi intenzivní chemo – léčba úspěšná v cca 80 % případů
- U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

# Myelodysplastické syndromy MDS

# Myelodysplastické syndromy MDS

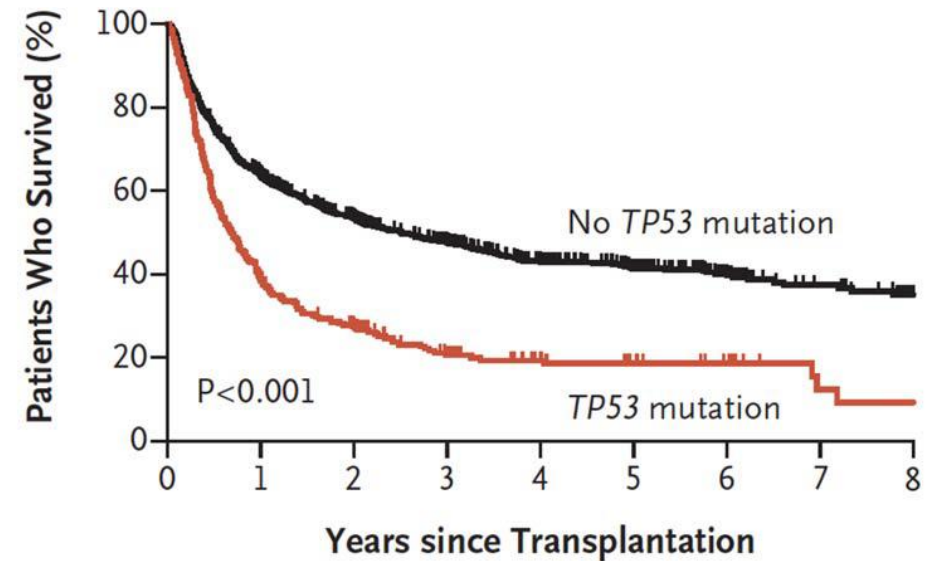
- Heterogenní skupina myeloidních onemocnění charakterizovaná cytopenií v periferní krvi a zvýšeným rizikem transformace do sekundární AML
- Incidence 3-4/100 000 (USA)
- Prevalence roste s věkem
- Diagnóza: aspirát kostní dřeně nebo biopsie
- Stratifikace: analýza periferní cytopenie, procento blastů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

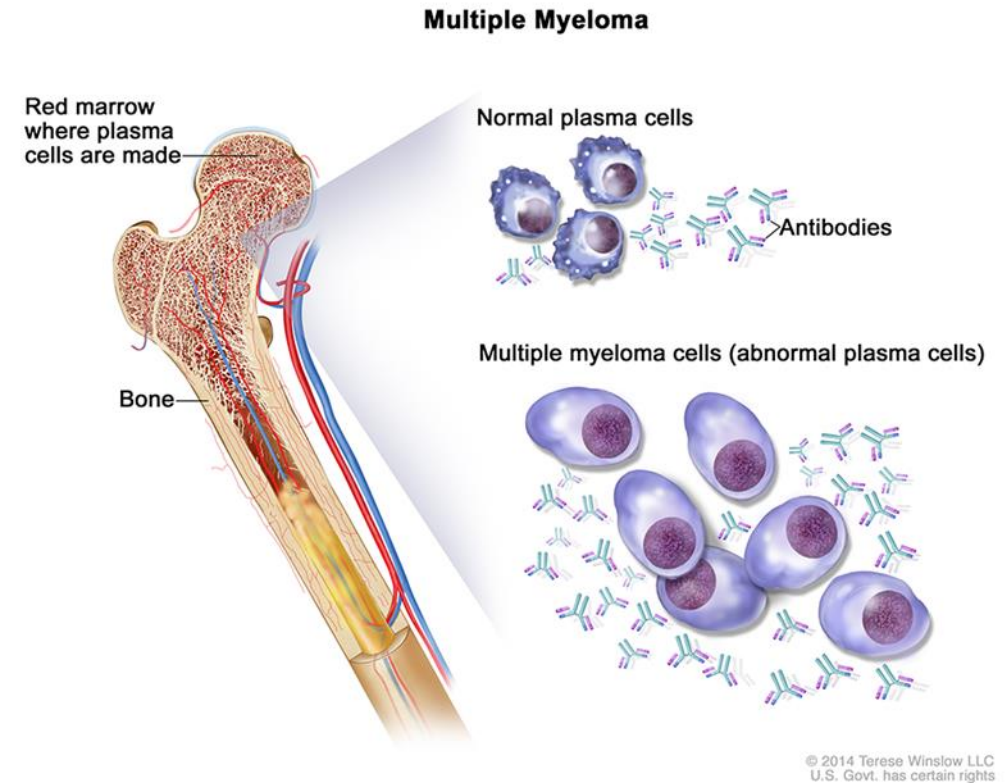


Mnohočetný myelom



# Mnohočetný myelom MM

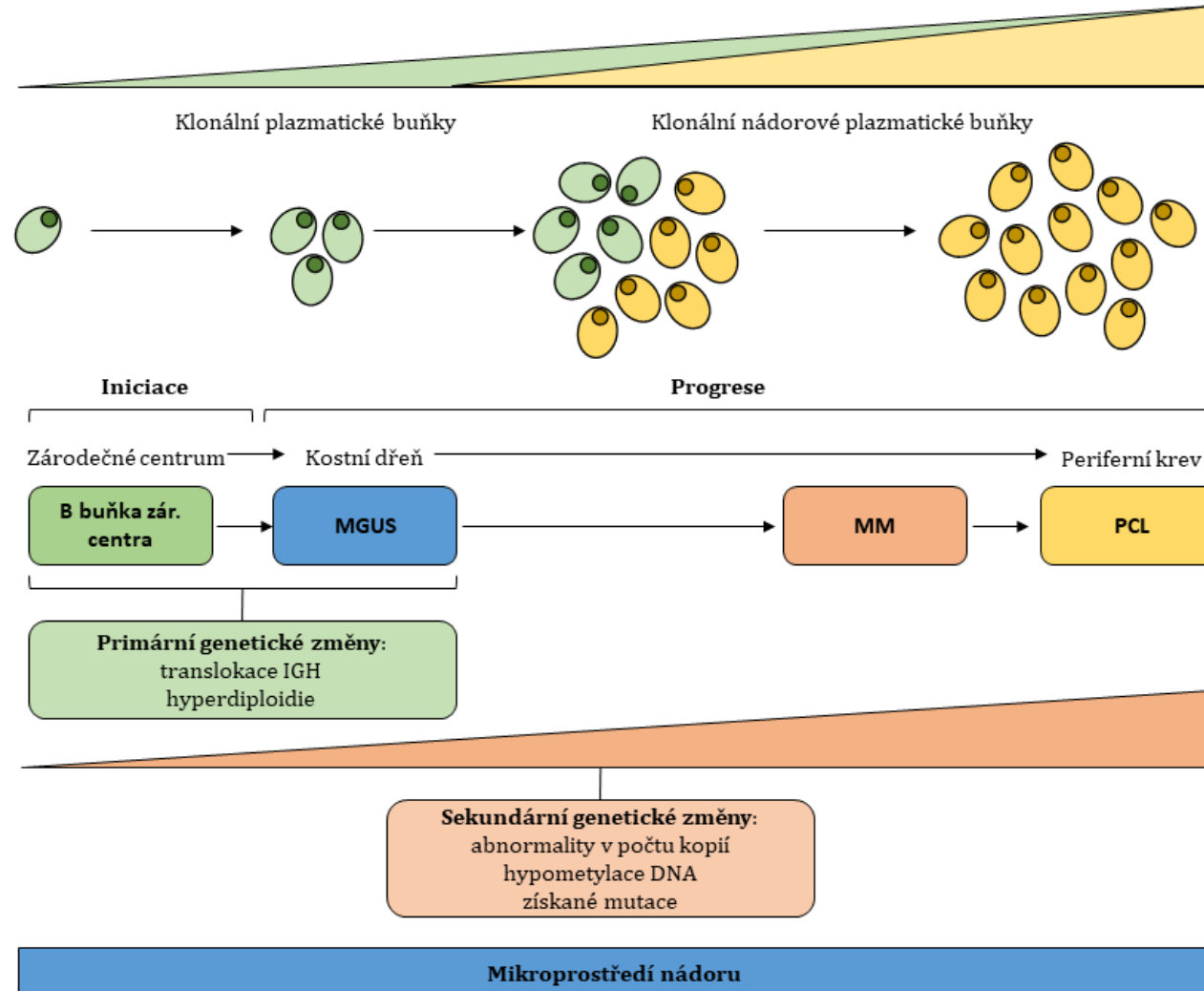
- Druhé nejčastější krevní nádorové onemocnění
- 10 % hematologických malignit
- Věk při diagnóze 65 let
- Incidence 4/100 000
- Častější u mužů
- Patogeneze několikastupňová



Hájek, 2012

Anderson, 2011

# Patogeneze MM – několikastupňový proces



# MGUS

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

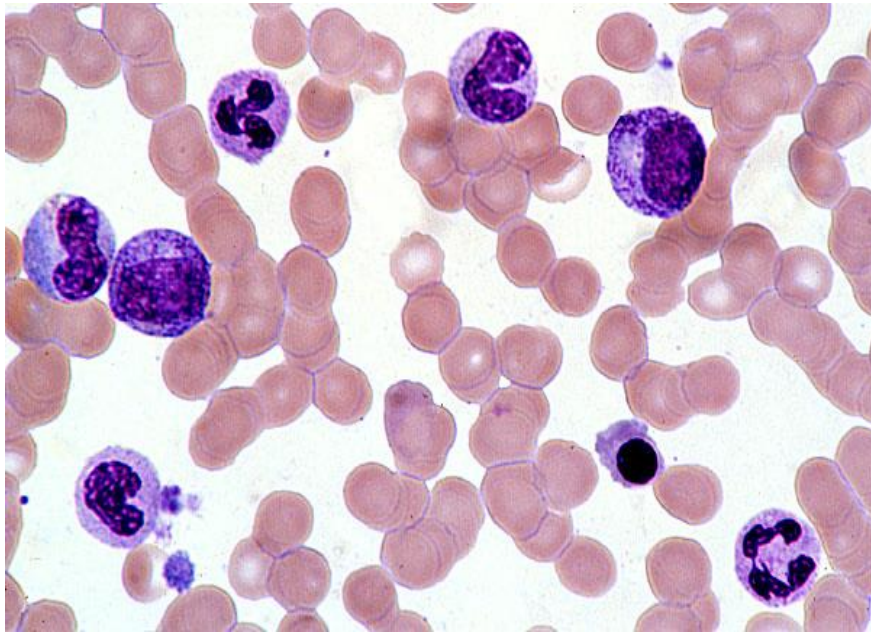
# MM

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

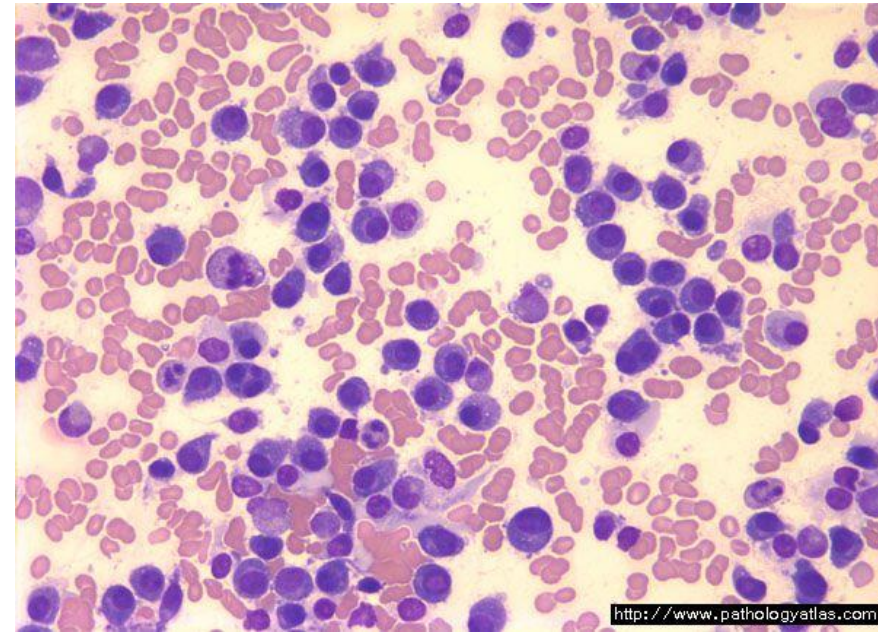
# Plazmocelulární leukémie PCL

- Ztráta závislosti PB na mikroprostředí kostní dřeně – migrace do periferní krve
- > 20 % cirkulujících PB 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)

Zdravá kostní dřeň



MM kostní dřeň



[www.pathologyatlas.com](http://www.pathologyatlas.com)

# Projevy MM

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

# 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

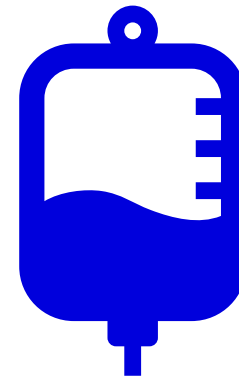
- Neléčení pacienti přežívají 14 měsíců
- Standardní terapie 3-4 roky
- Transplantace 6-7 let
- Nové léky 5-leté přežití pro cca 80 % pacientů

Hájek, 2012

# 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

# Dr. Francis Kelsey (1914-2015)



# Thalidomidové děti ....dnes



# 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

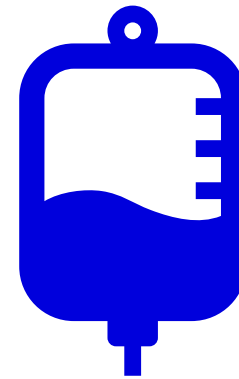
Sedlaříková, 2012



# Možnosti léčby MM



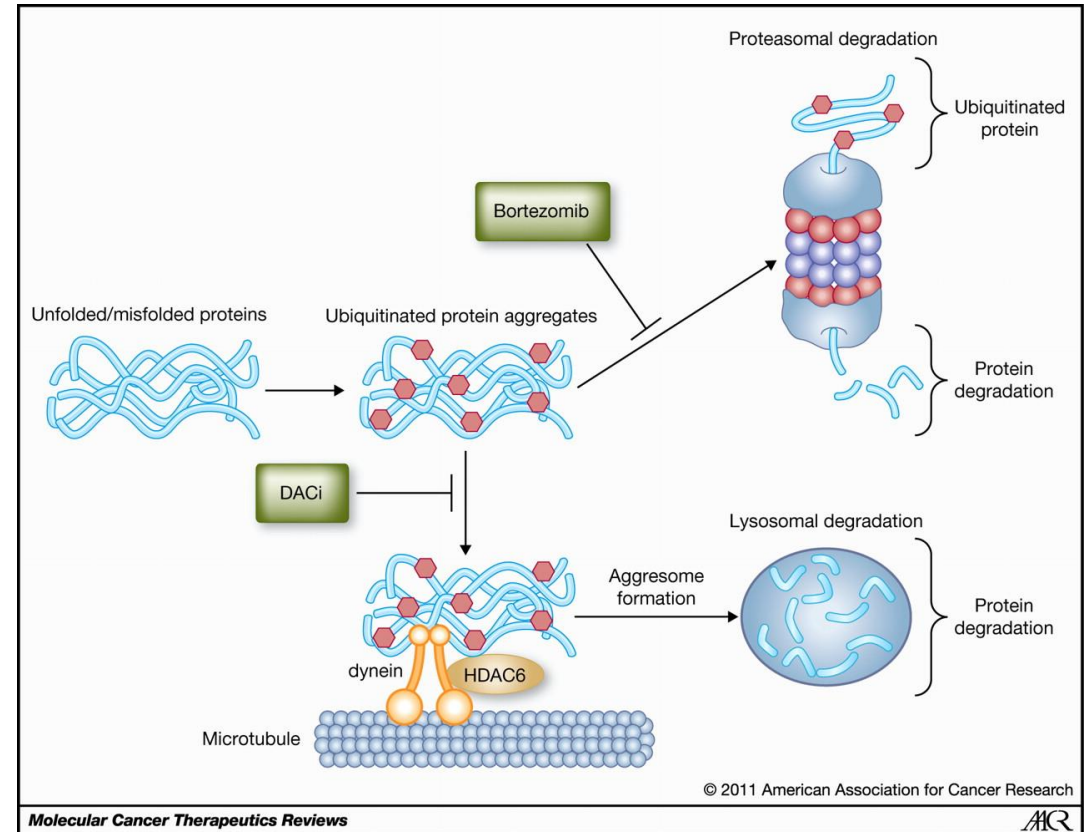
IMiDs (imunomodulační léky)



Proteasomové inhibitory

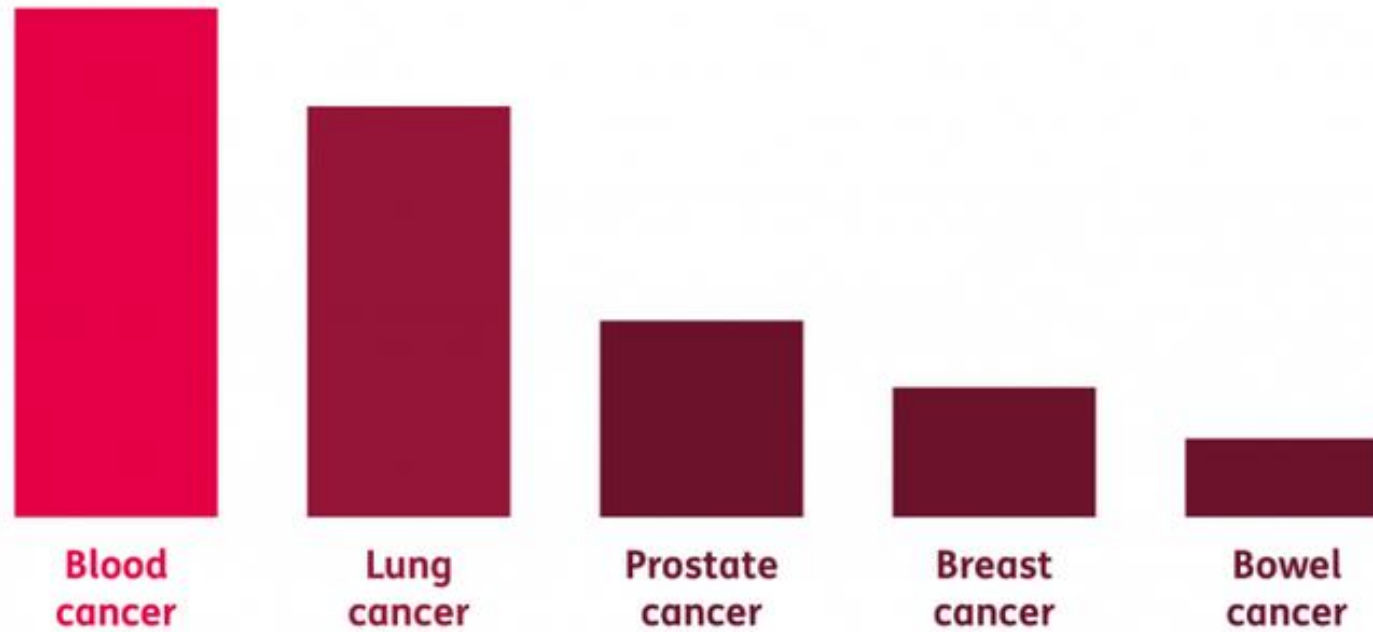
# Proteazomové inhibitory

- 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



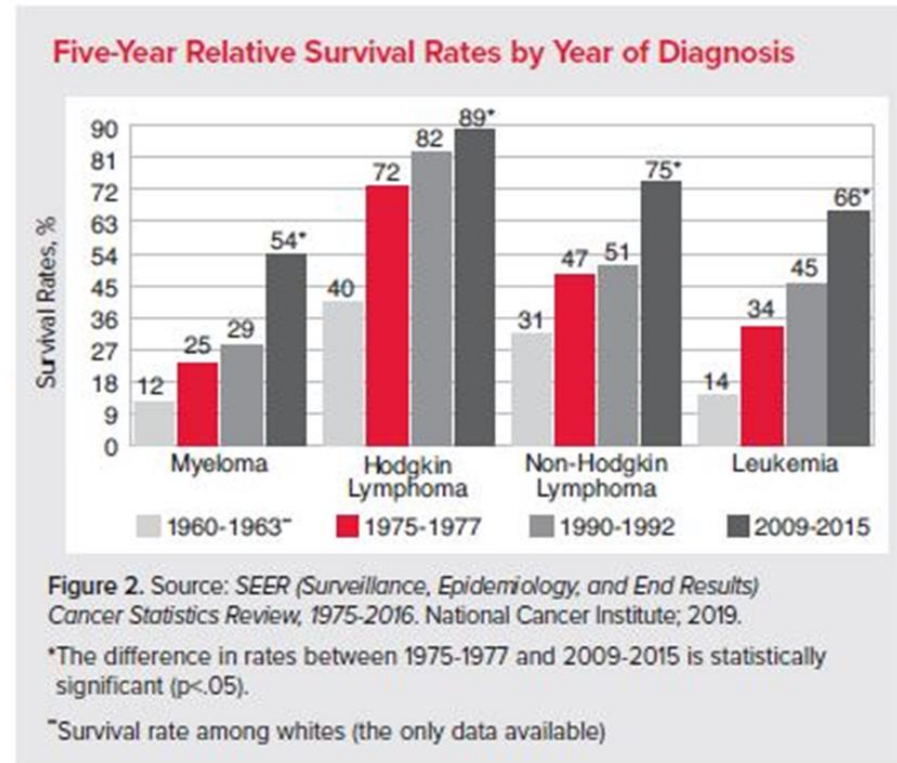
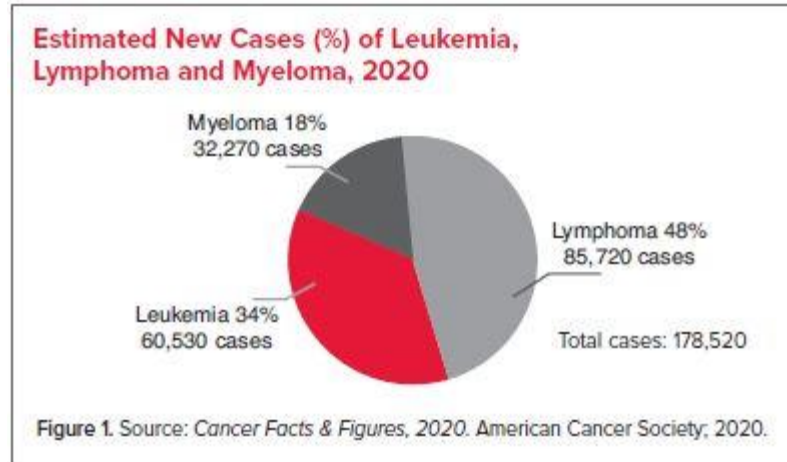
**M U N I**  
**M E D**

# **Přežívání pacientů s hematoonkologickými onemocněními**



**Increase in blood cancer survival rates**

# Incidence a přežití



# Celková zátěž novotvary mízní a křetvorné tkáně v České republice

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

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

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

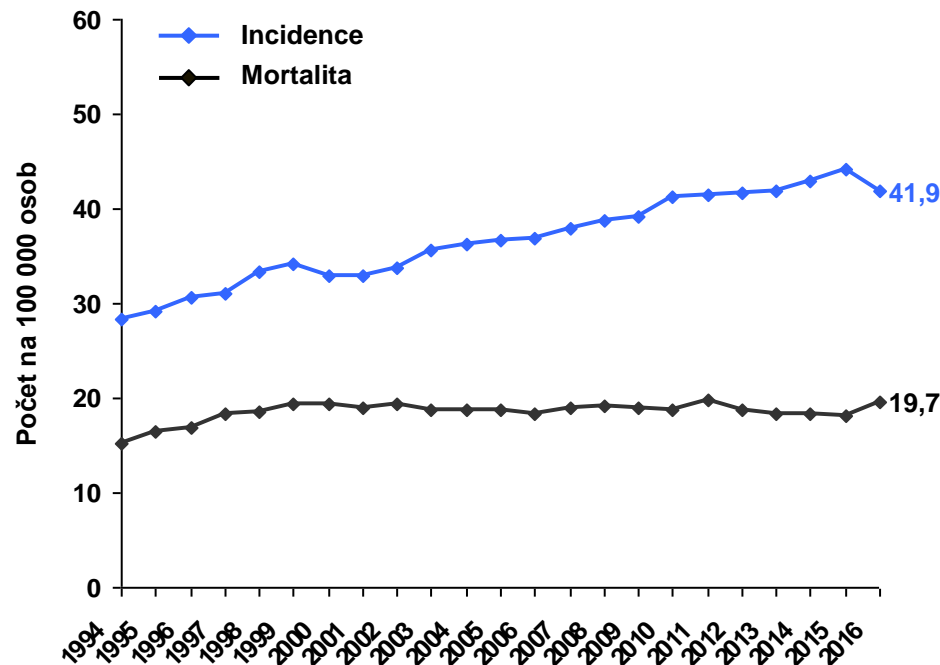
## Novotvary mízní nebo křetvorné tkáně v ČR

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

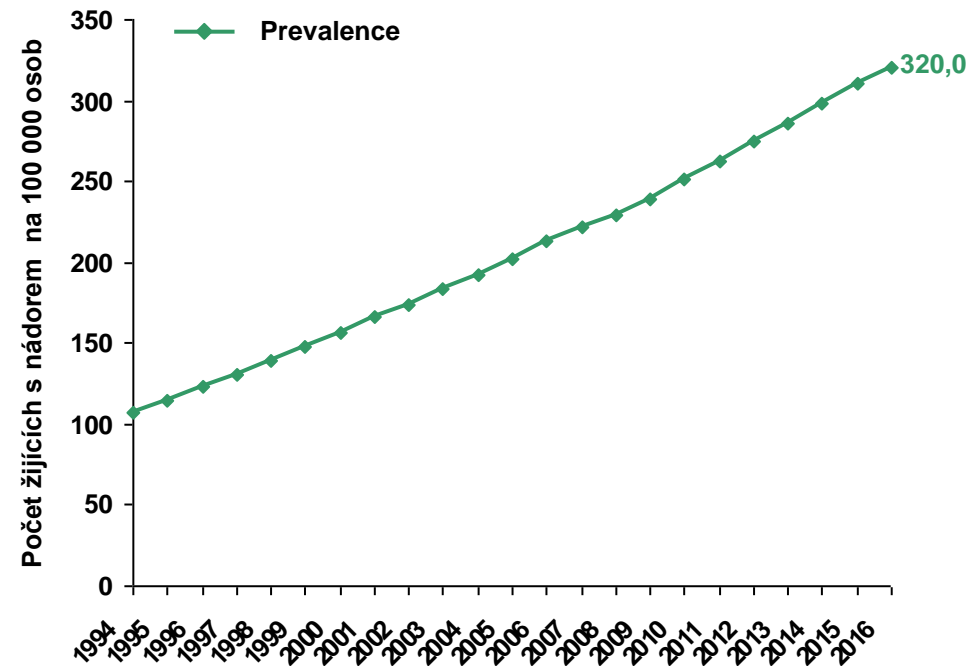
# Trendy incidence, mortality a prevalence novotvarů mízní a

## krvetvorné tkáně

Hrubá incidence a mortalita  
– počet na 100 000 osob

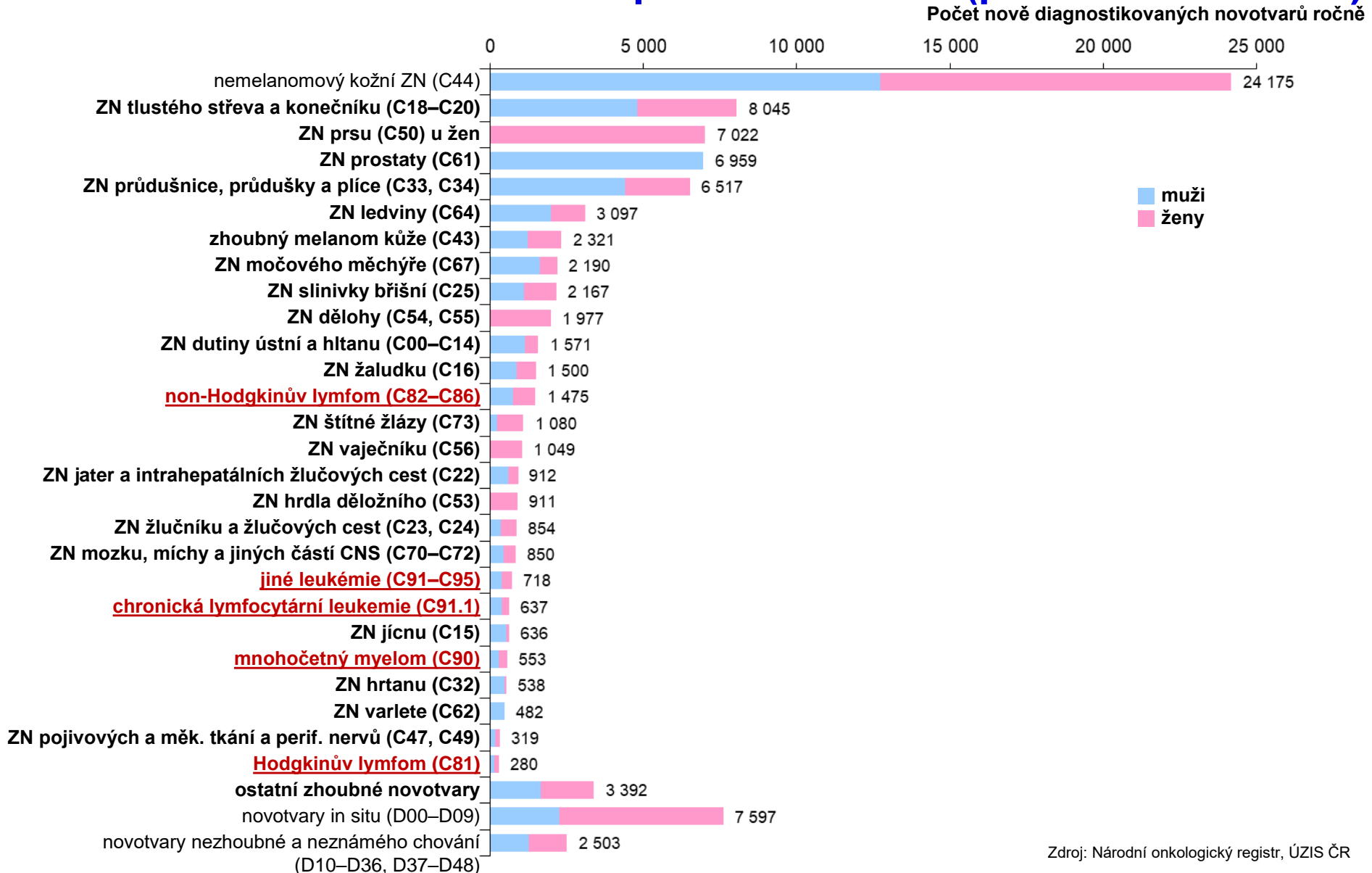


Vývoj prevalence  
– počet žijících pacientů s nádorem nebo jeho anamnézou na 100 000 osob



**Incidence** (tedy počet nově zjištěných onemocnění) novotvarů mízní a křevetvorné 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 křevetvorné tkáně (tedy počet zemřelých) v České republice stagnuje. V roce 2016 v ČR zemřelo na novotvary mízní a křevetvorné 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 křevetvorné 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



**MUNI**  
**MED**

**A to je vše....**

**M U N I  
M E D**

**Děkuji za pozornost**