

Patofyziologie hematopoetického systému I

hematopoetické malignity

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

M U N I
M E D

I. Hematopoéza

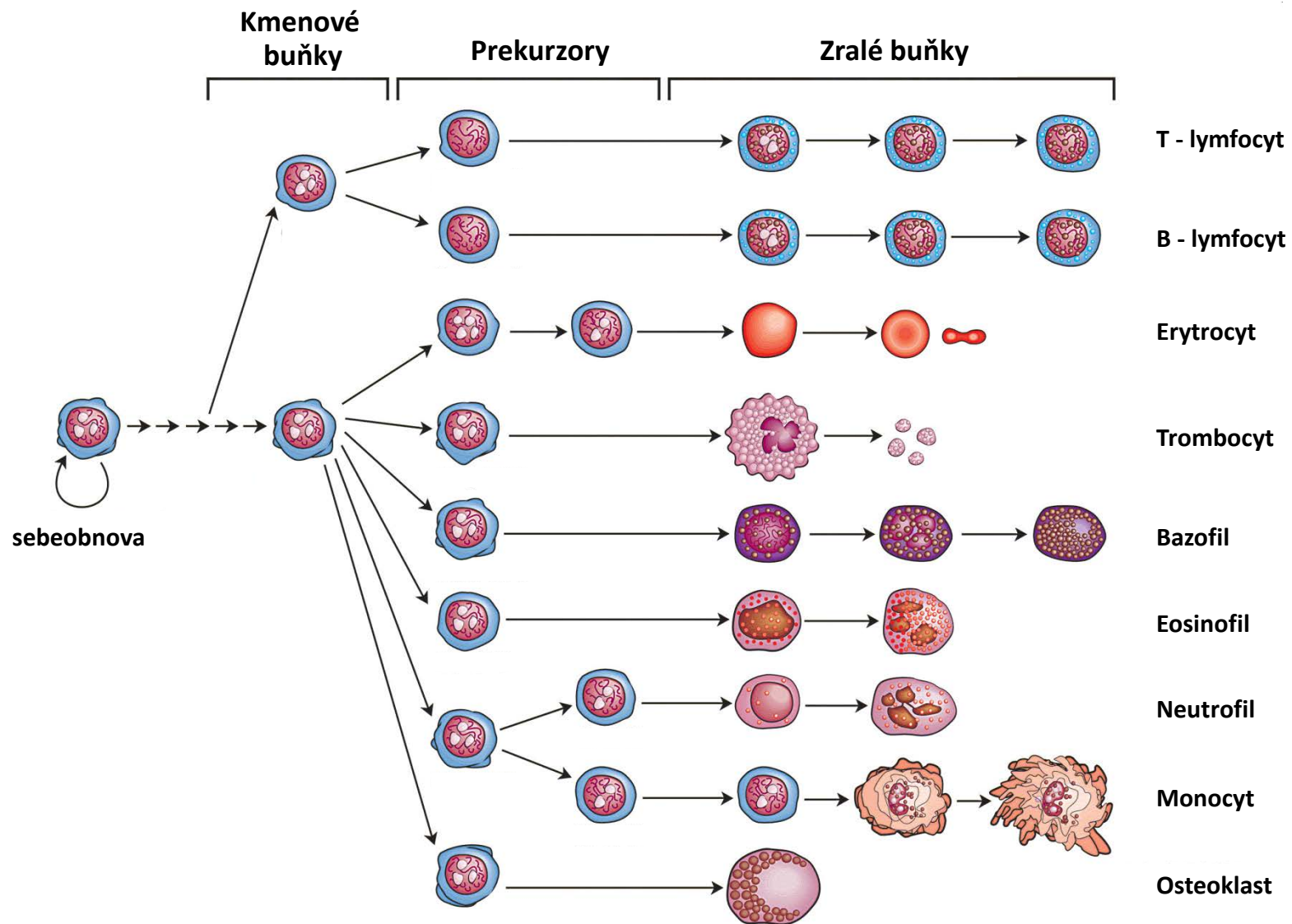
Hematopoéza

Proces tvorby buněčných komponent krve

Dospělý člověk produkuje $4 - 5 \times 10^{11}$ hematopoetických buněk denně

Vysoce regulovaný, vysoce responzivní systém

Hematopoéza



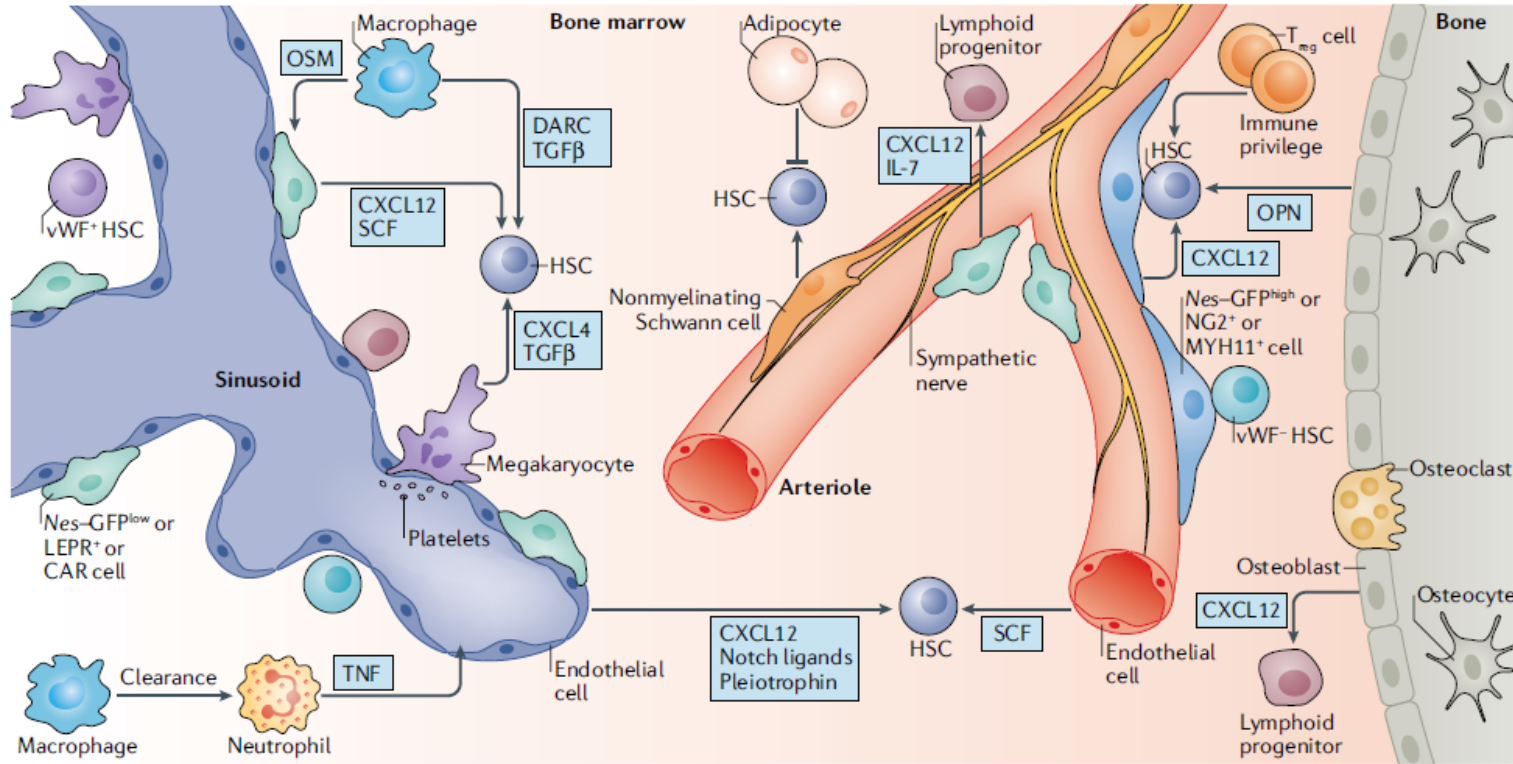
Produkce a rozklad krve

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

Hematopoetické kmenové buňky HSC

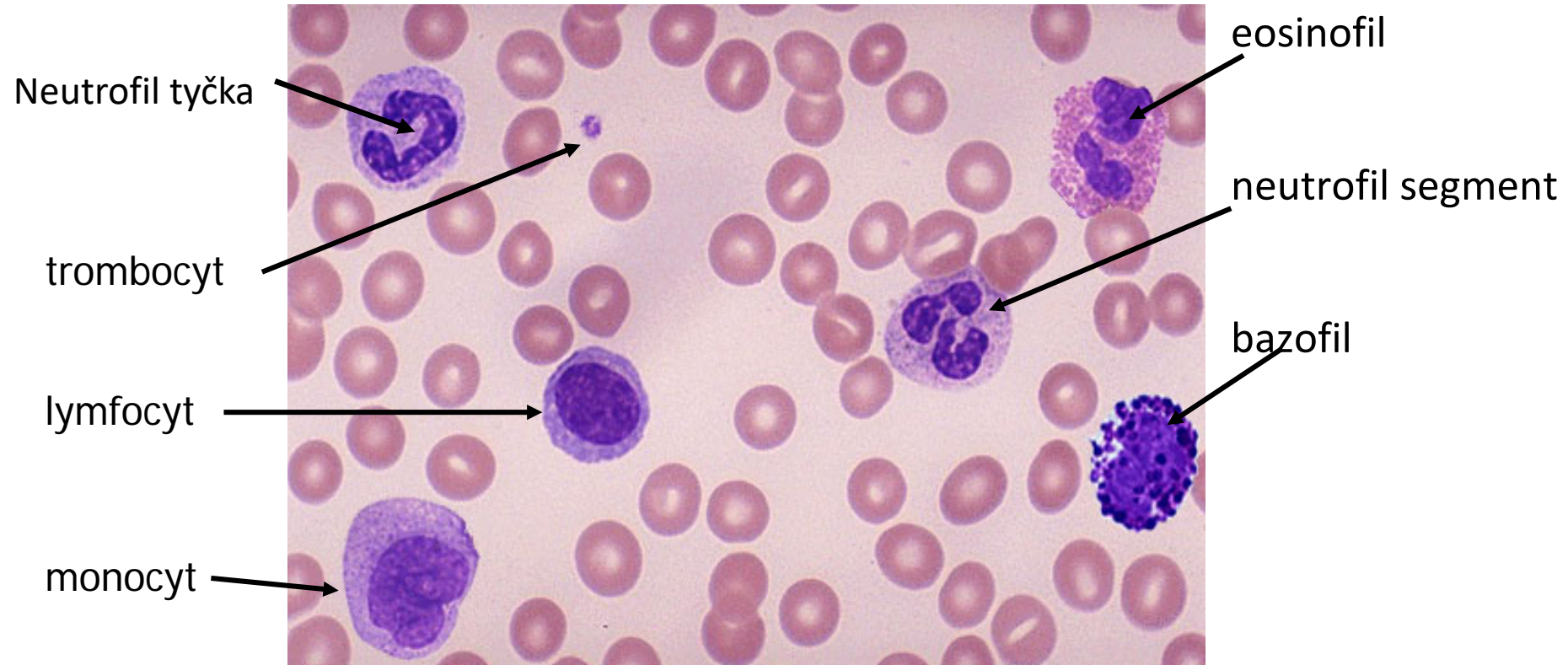
- U dospělých v kostní dřeni
- Vysoce specializované raritní buňky
 - Schopnost sebeobnovy
 - Schopnost diferenciací ve funkční progenitory
- Důležité po transplantaci, infekci, poranění
- Nutná rovnováha mezi diferenciací a sebeobnovou
- Vnitrobuněčné faktory
 - Transkripční a epigenetické regulátory, metabolické dráhy
- Externí faktory
 - Humorální a neurální signály, signály z tzv. bone marrow niche

Dospělá kostní dřeň v homeostáze



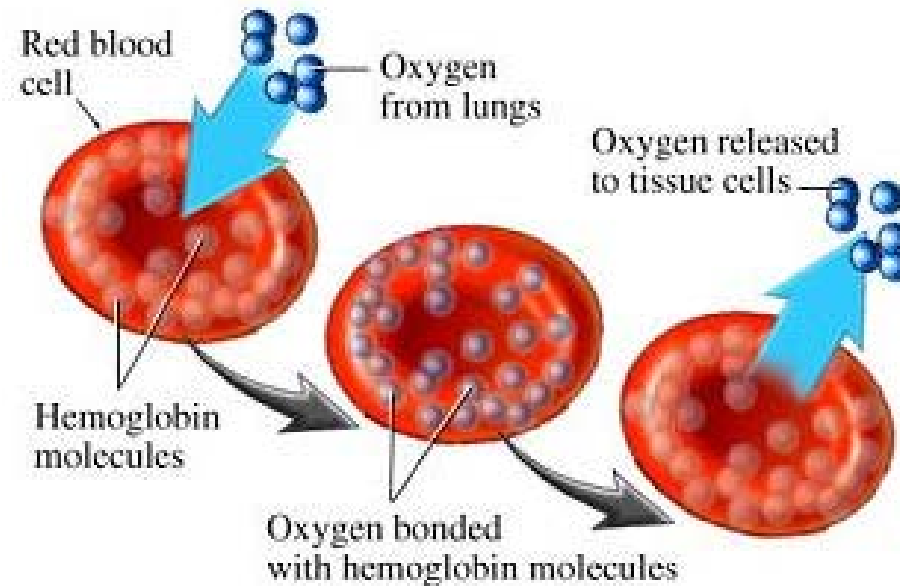
II. Přehled základních krevních elementů

Krevní nátěr



Erytrocyty

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



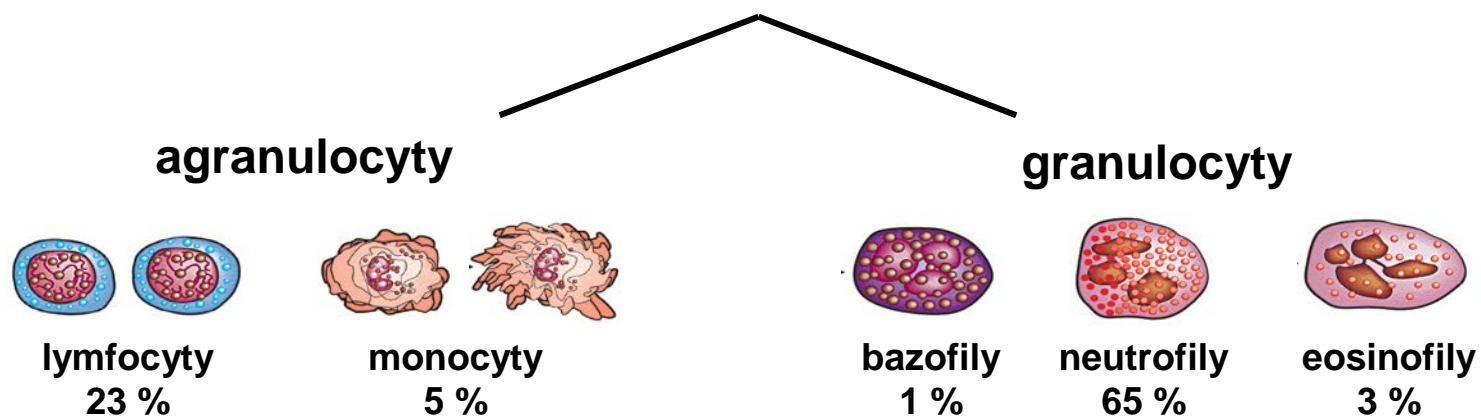
Trombocyty



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

Leukocyty

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

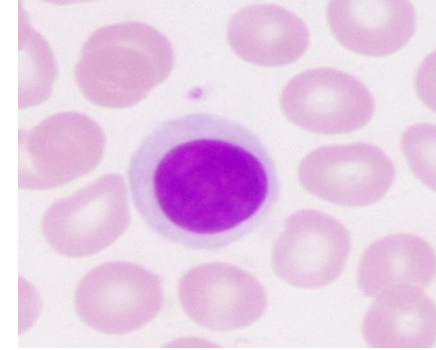


Leukocyty

- **Funkce**

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

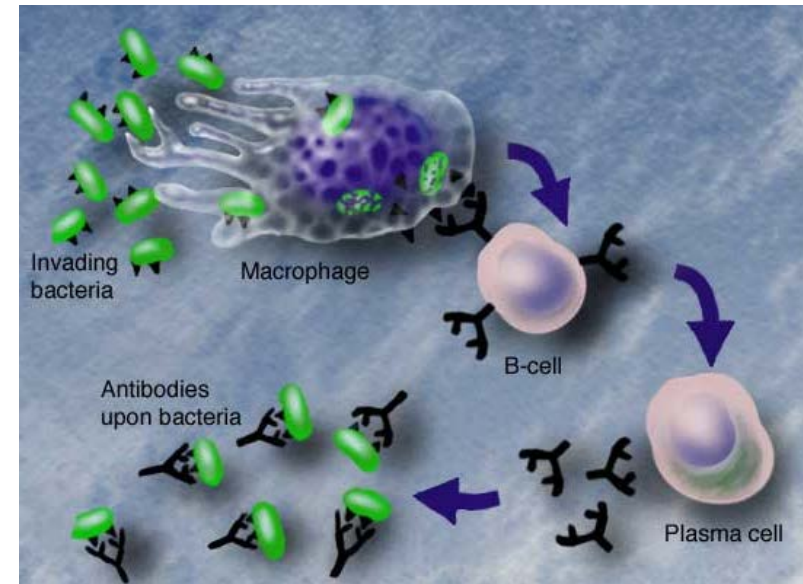
Lymfocyty



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

B-lymfocyty

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



B-lymfocyty – produkce protilátek

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

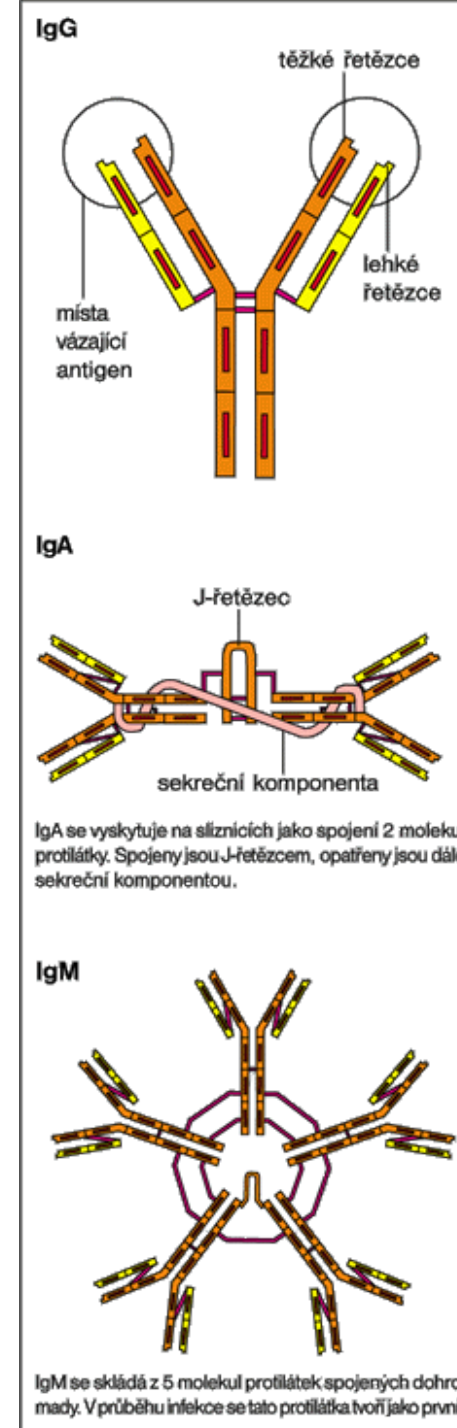
Protilátky třídy **IgG** jsou schopné pronikat do tkání a jako jediné během těhotenství prostupují placentou do těla plodu. Nejdůležitější protilátky.

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

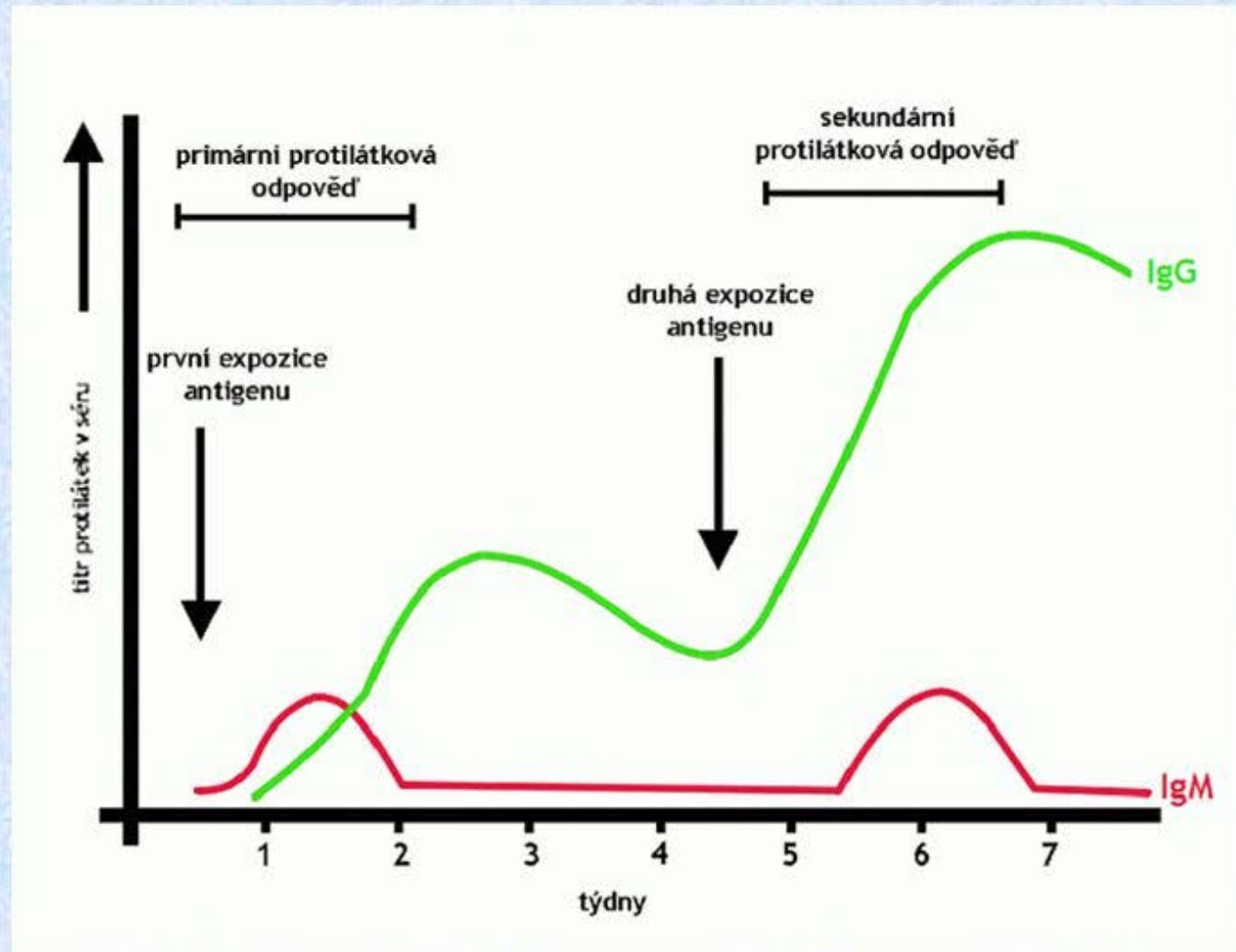
Protilátky třídy **IgM** se tvoří jako první během infekce. Zajišťují tak ochranu organismu během prvních dní, než se vytvoří ostatní typy protilátek.

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

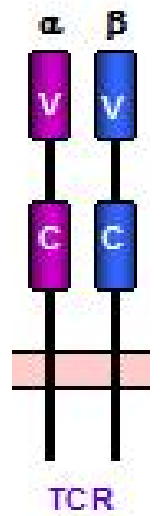
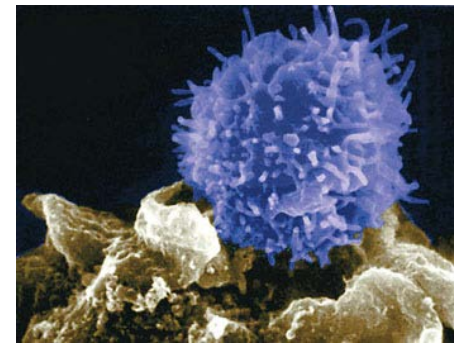
Protilátky třídy **IgD** jsou málo zastoupené, vyvolávají uvolnění histaminu



Dynamika tvorby protilátek při primární a sekundární odpovědi



T lymfocyty



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

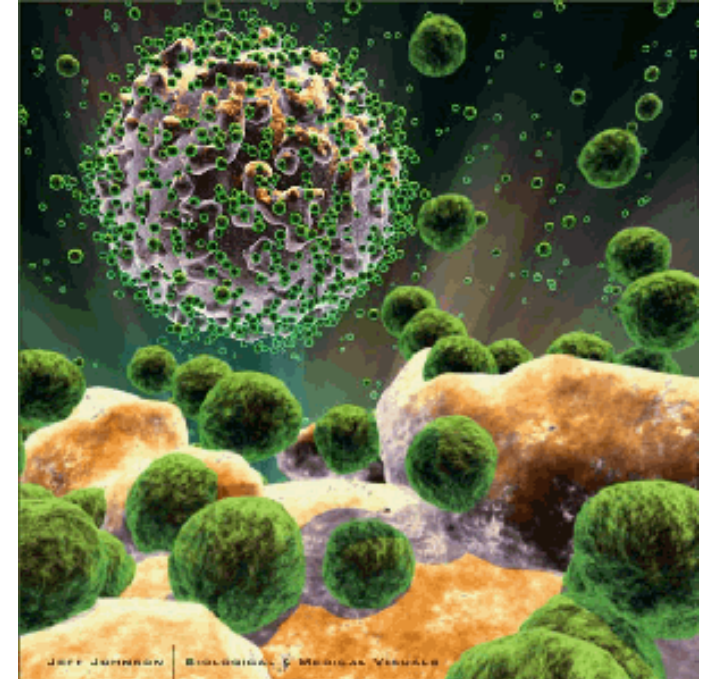
Rozdělení T lymfocytů

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

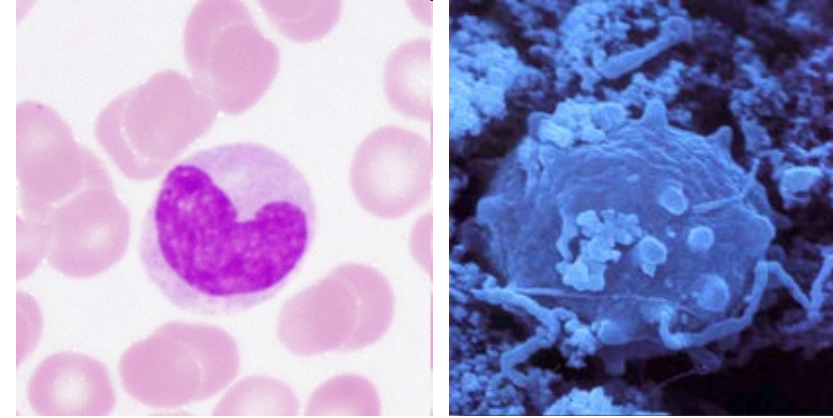
T – lymfocyty jsou **cílovými buňkami viru HIV**

HIV

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



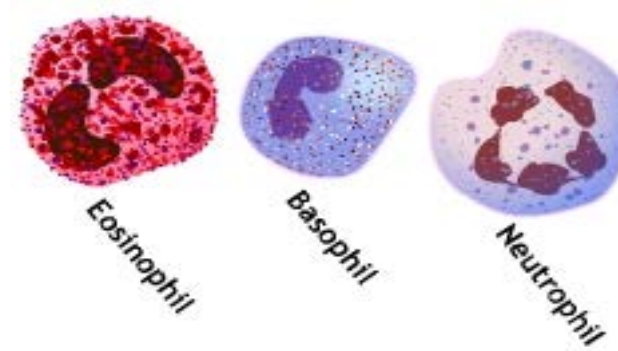
Monocyty



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

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

Granulocyty



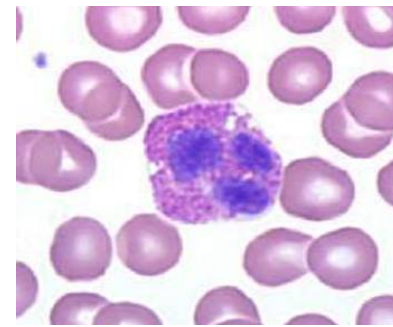
- obsahují **členité** (polymorfní) **jádro** tvořené 2 - 5 segmenty
- v cytoplazmě obsahují **cytotoxická granula**
- **neutrofilní** – růžovo-fialová granula
- **eozinofilní** – oranžová až červená granula
- **bazofilní** – tmavomodrá granula

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

Neutrofily

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

Eosinofily



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

Bazofily



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

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

III. Nádorová onemocnění krevetvorby

Důležité pojmy

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

Důležité pojmy

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

Nádorová onemocnění krvetvorby



Leukémie



Lymfomy



Mnohočetný myelom

Nádorová onemocnění krvetvorby



Leukémie



Lymfomy



Mnohočetný myelom

Leukémie

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

Leukémie

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

Klinické příznaky

- nedostatek erytrocytů – anémie
- nedostatek trombocytů – krvácivost
- nedostatek granulocytů a lymfocytů – náchylnost k infekcím

Prognóza leukemií



Morfologie - stádium vývoje



Chromosomální aberace



Vysoký věk – horší prognóza



B buňky-horší prognóza

Léčba leukemií

- Indukce
- Konsolidace
- Udržovací léčba

- Radiace, chemoterapie (kombinace)

Po chemoterapii následuje

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

Rozdělení leukémií



Akutní



Chronické

Rozdělení leukémií



Akutní



Chronické



Myeloidní



Lymfoidní

Akutní leukémie

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

Chronické leukémie

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

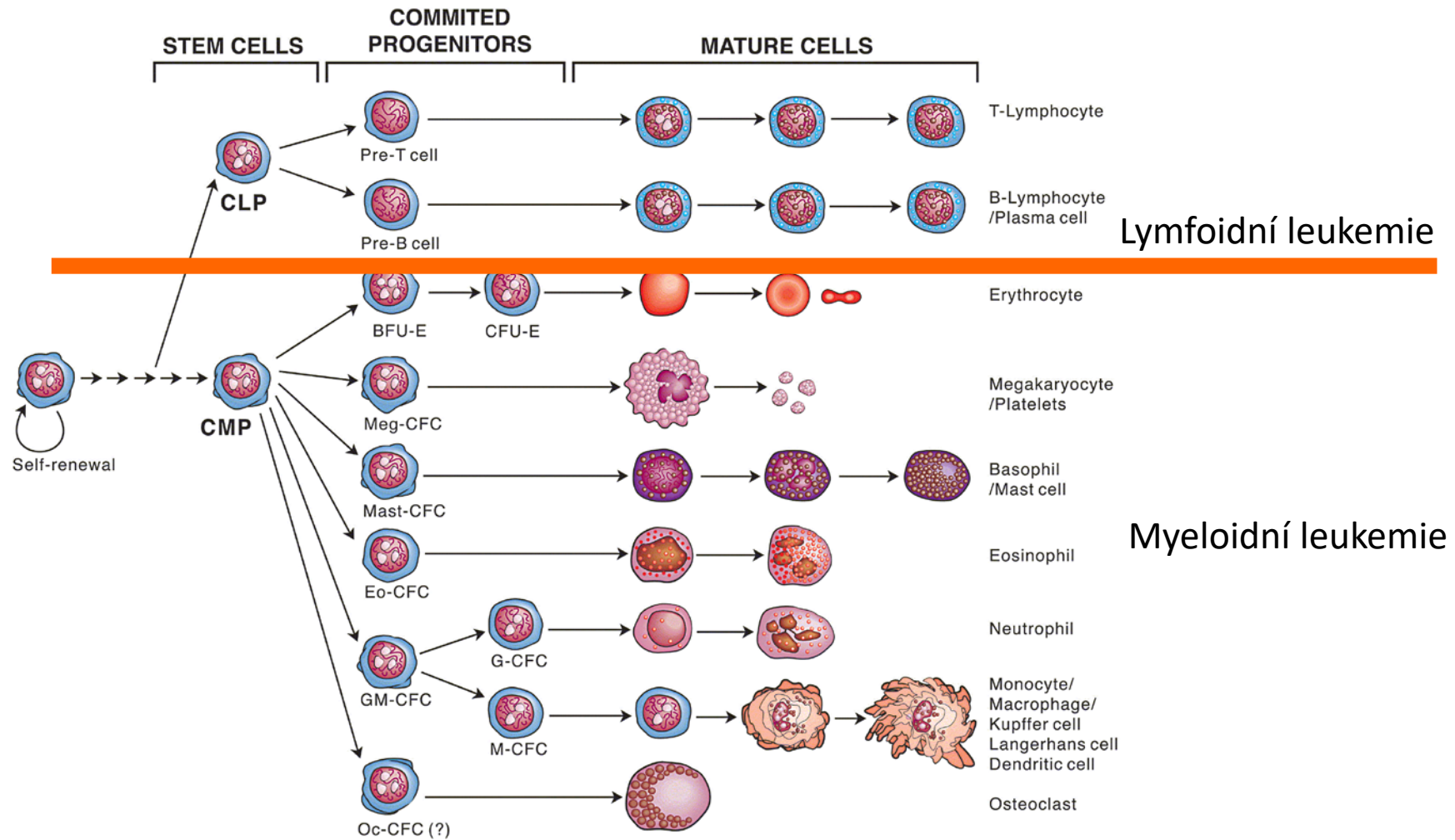
ALL –
častější u dětí

AML –
častější u
starších lidí

CLL –
nejčastější
leukemie
dospělého věku

CML –
postihuje
především
dospělý věk

Hematopoéza



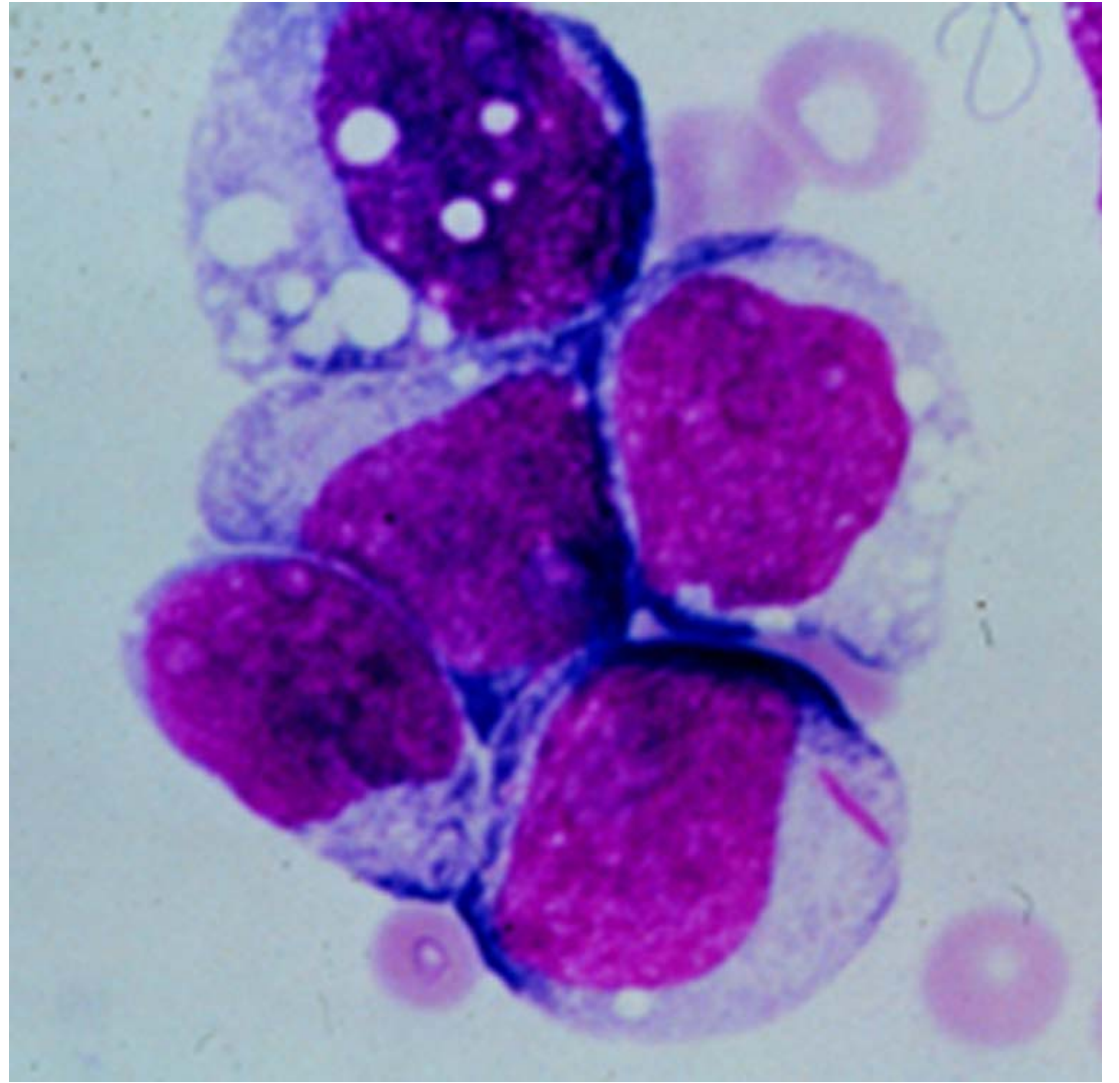
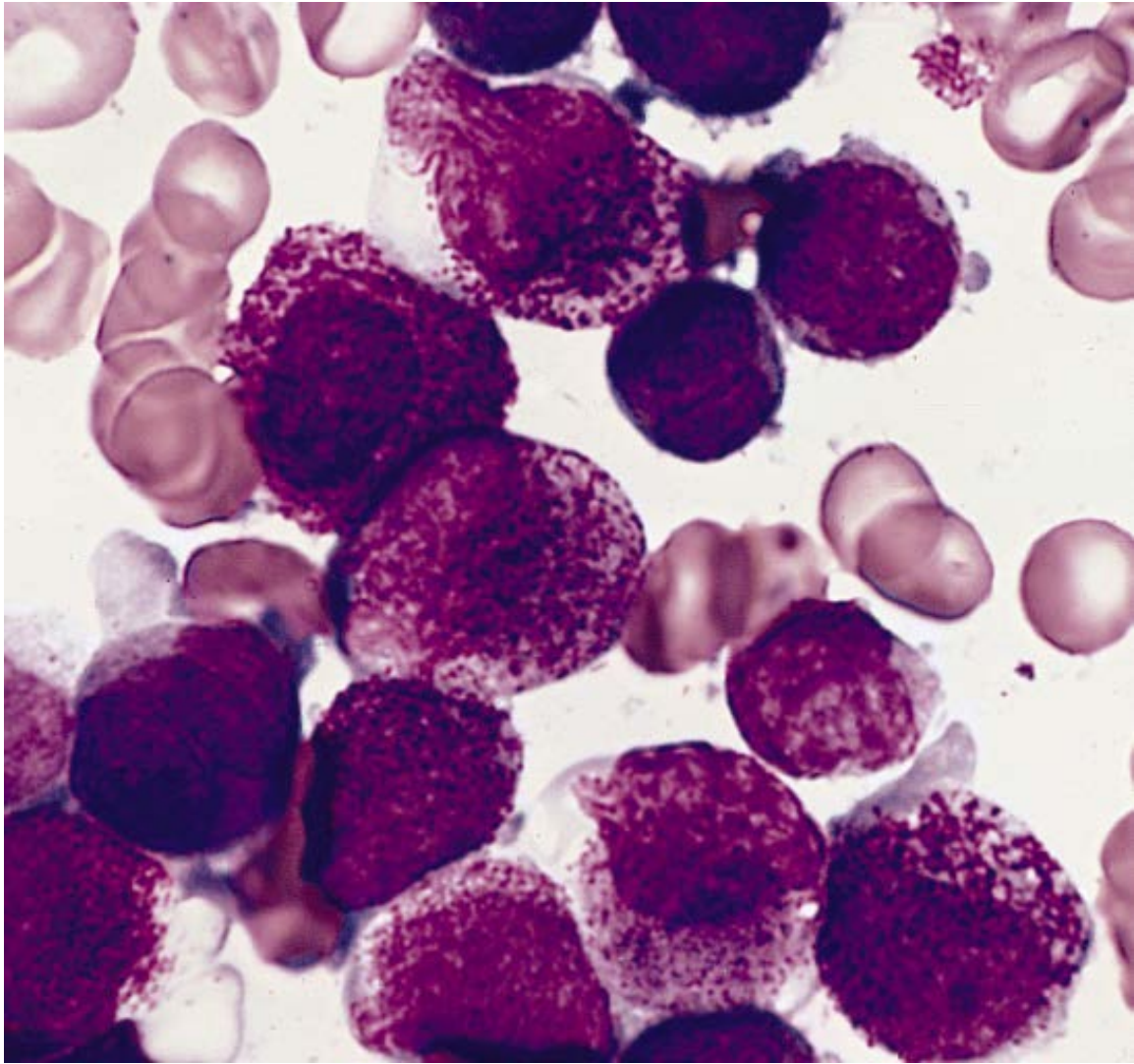
Rizikové faktory pro rozvoj leukémií

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

Akutní myeloidní leukemie AML

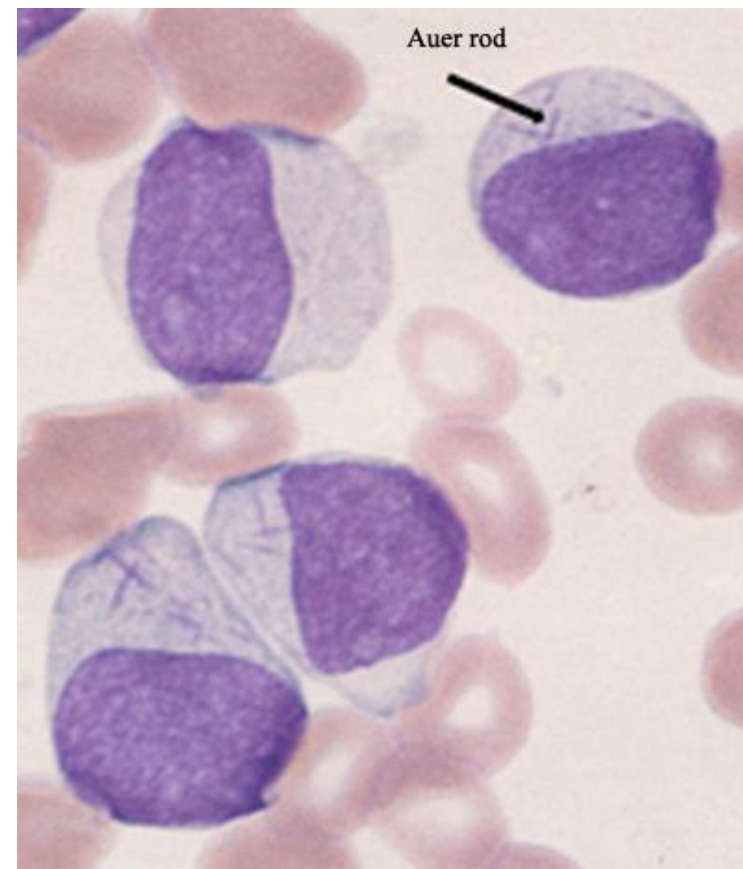
Akutní myeloidní leukemie AML

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



Auerovy tyčky

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



Prognóza AML



Morfologie



Chromosomální aberace



Věk při diagnóze



Počet leukocytů při diagnóze
FAB klasifikace

Klasifikace AML

FAB-French American British

- 8 subtypů
- Podle morfologie a cytochemie

WHO klasifikace

- Podle molekul, morfologie, kliniky

Classification of AML

FAB
klasifikace

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

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

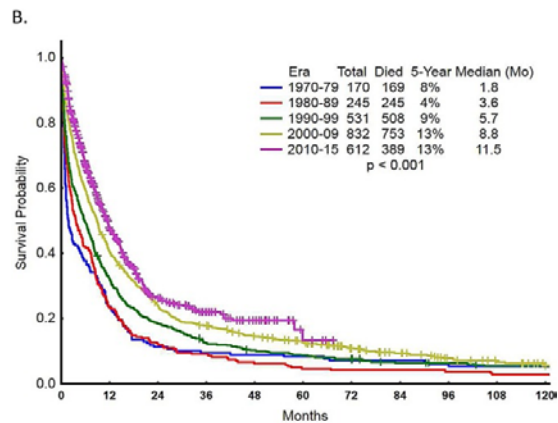
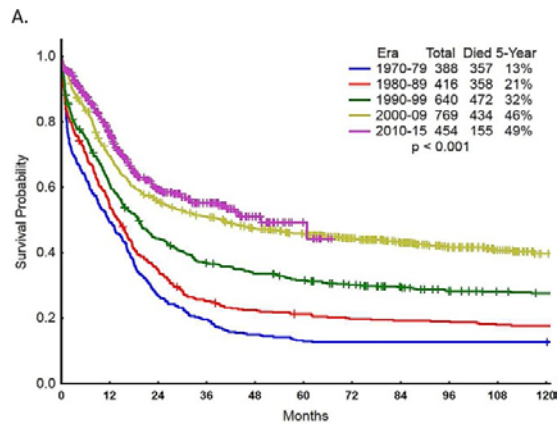
Mature B-cell neoplasms
Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma
Monoclonal B-cell lymphocytosis*
B-cell prolymphocytic leukemia
Splenic marginal zone lymphoma
Hairy cell leukemia
<i>Splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable</i>
<i>Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma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

Table 1. (continued)

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

WHO klasifikace
Swerdlow 2016

Rozdíly v přežití mezi mladými a starými AML pacienty

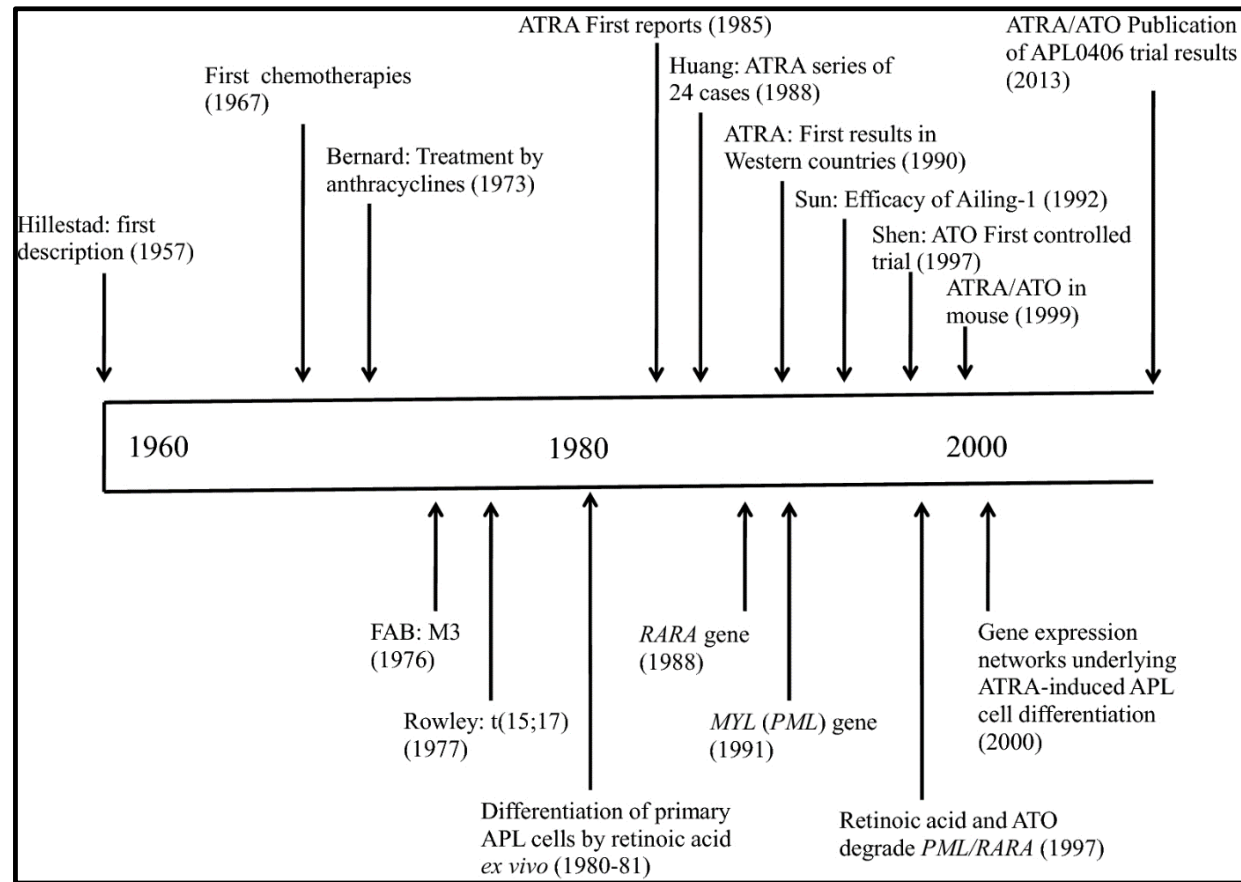


- Horní graf ukazuje přežití mladých (<60 let) pacientů s AML od roku 1970
- Dolní graf přežití starších pacientů s AML od roku 1970
- Kantarjian et al 2015 - MD Anderson

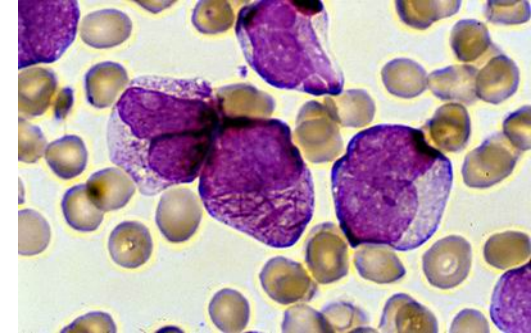
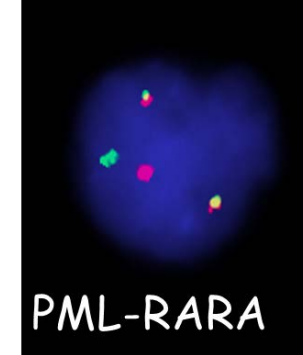
Akutní promyelocytární leukémie APL

nejmalignější lidská leukémie

APL - léčba



APL

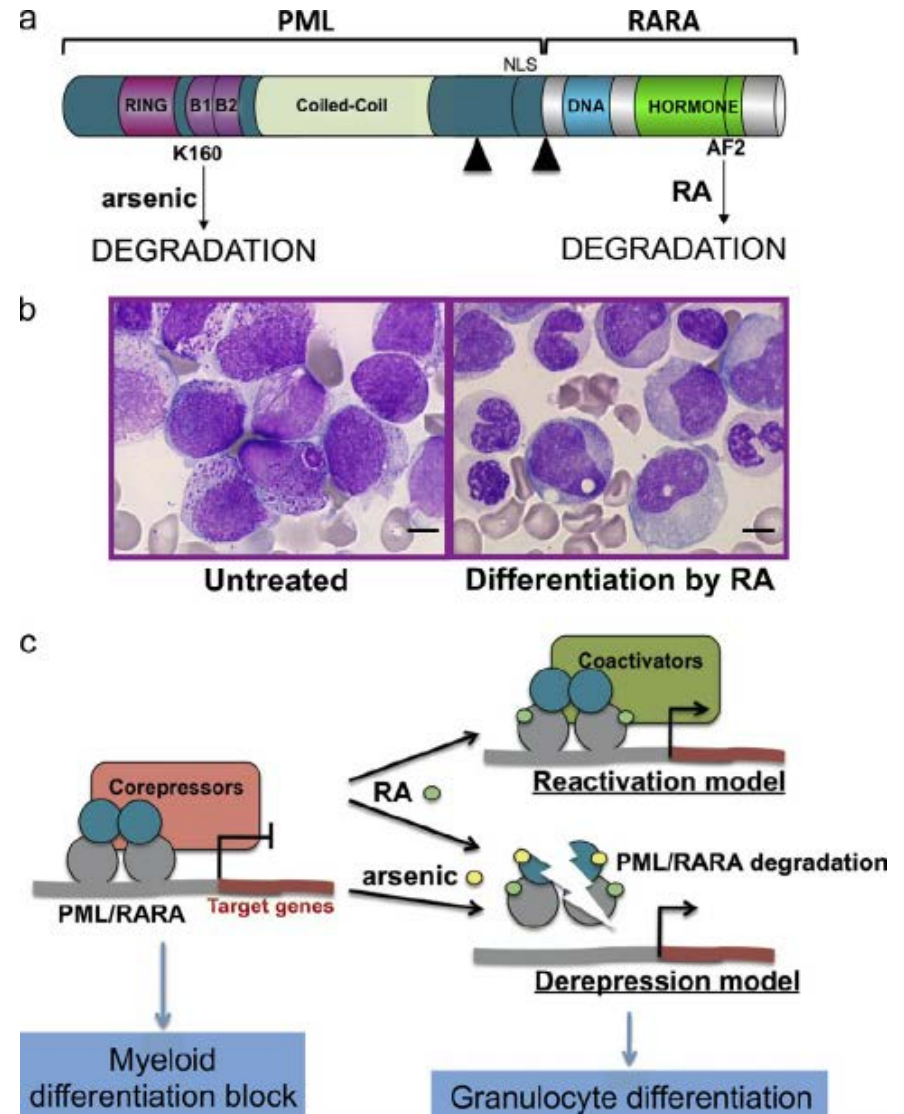


- Akumulace promyelocytů (vývoj stadium granulocytů)
- M3 klasifikace podle FAB
- Nutná urychlená léčba
- Pro diagnózu nutná detekce t(15;17) PML-RAR α
- Medián při diagnóze je 40 roků, riziko je stejné pro celý život

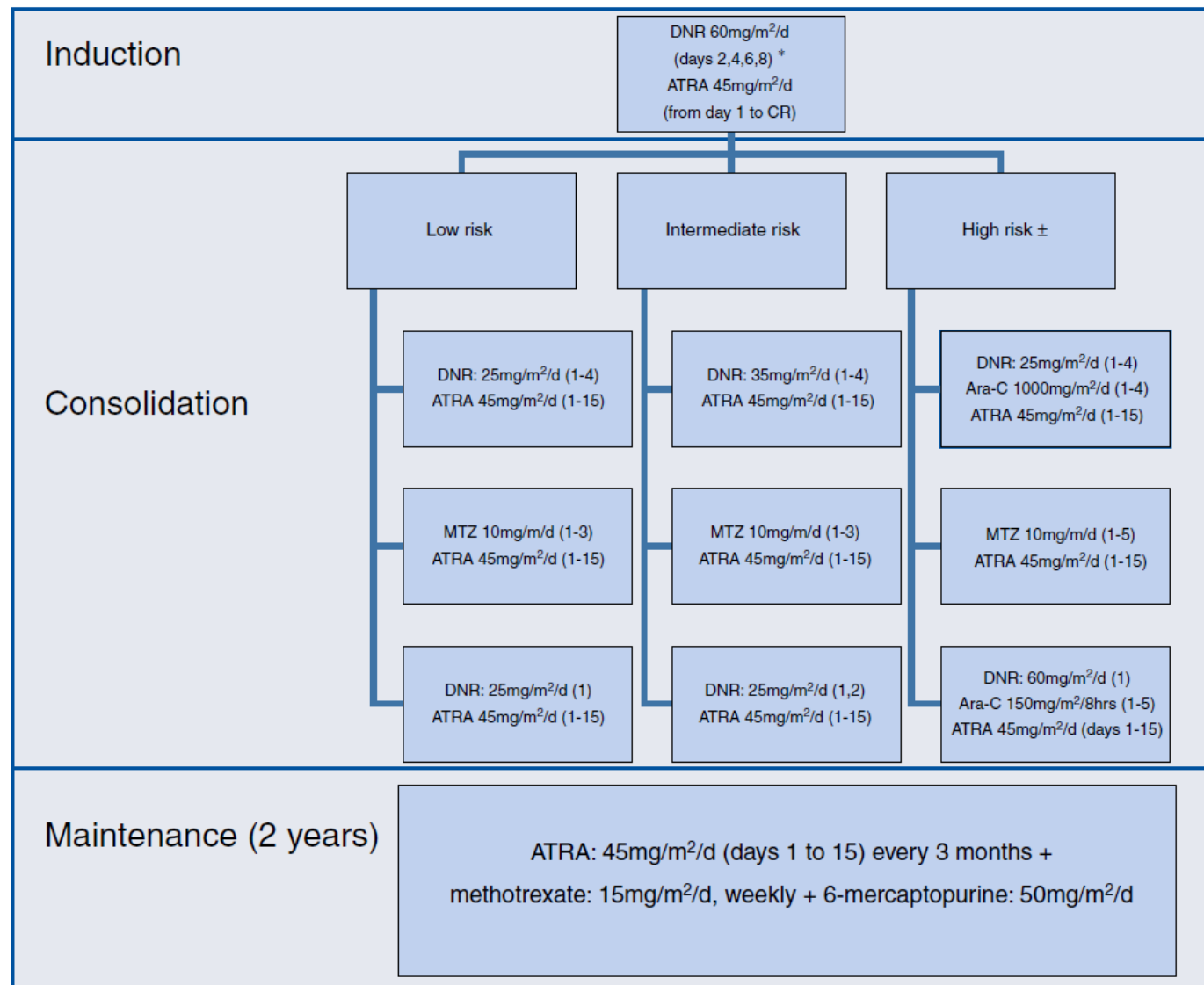
- 1957 - subtyp leukemie
- 1970 - identifikace translokace - Dr. J. Rowley

Molekulární podstata APL

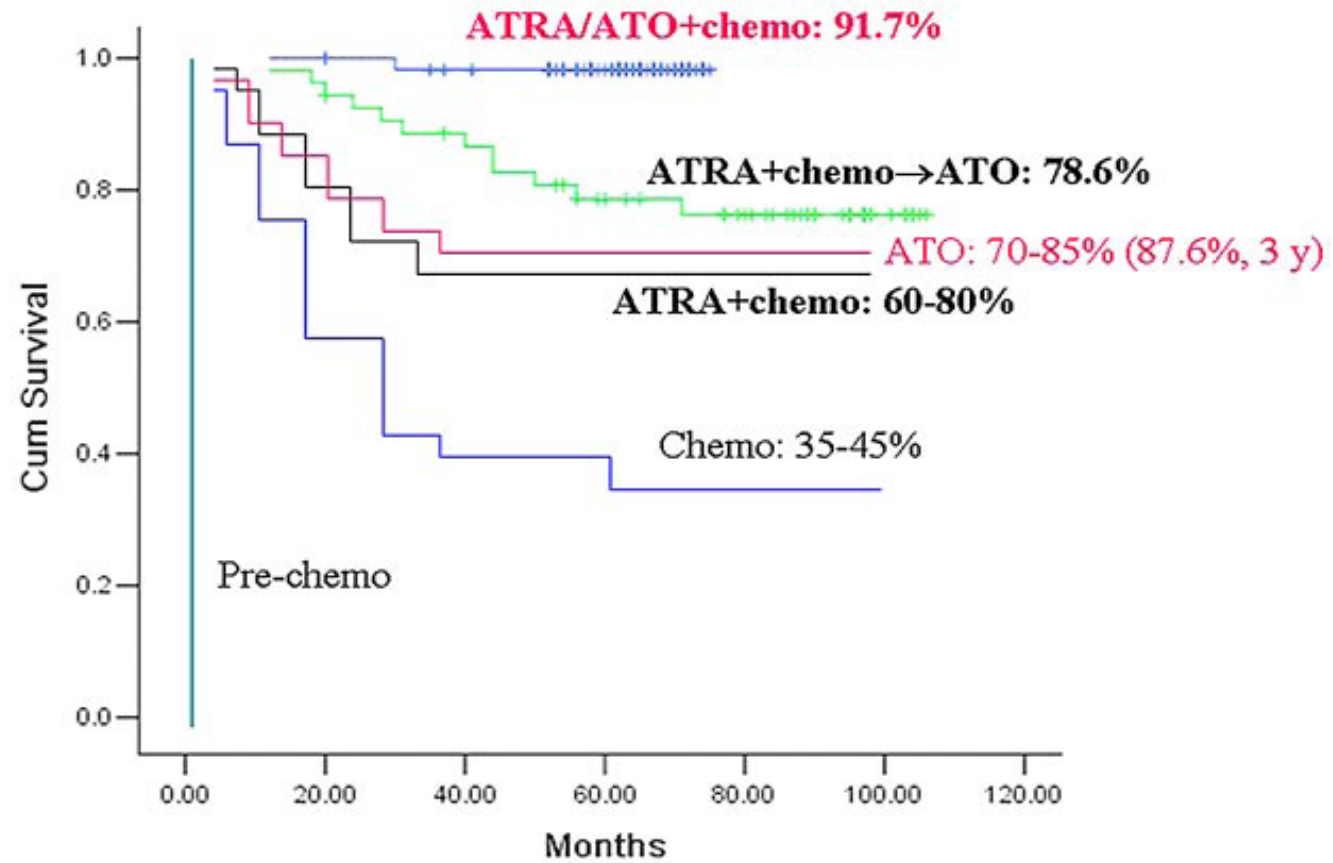
- RAR α – receptor pro all-trans kyselinu retinovou
- PML – gen promyelocytární leukemie
- Translokace t(15;17) – reciproká translokace



APL léčba



APL přežití



Akutní lymfoidní leukemie - ALL

Akutní lymfoidní leukemie - ALL

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

Etiologie ALL

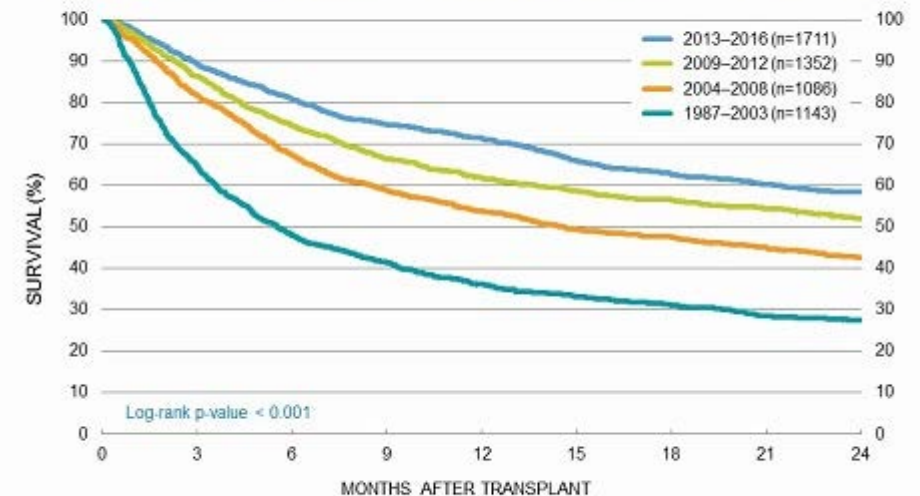
- Významná korelace s Downovým syndromem, Fanconiho anemií, Bloomovým syndromem, Ataxia Telangiectasia and Nijmegen breakdown syndrome
- Ionizující radiace, pesticidy, kouření
- Viry - Epstein-Barr a HIV
- Ale u zdravých velice často *de novo*
- Chromozomové aberace t(12;21), t(1;19), t(9;22) a aberace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

Léčba ALL

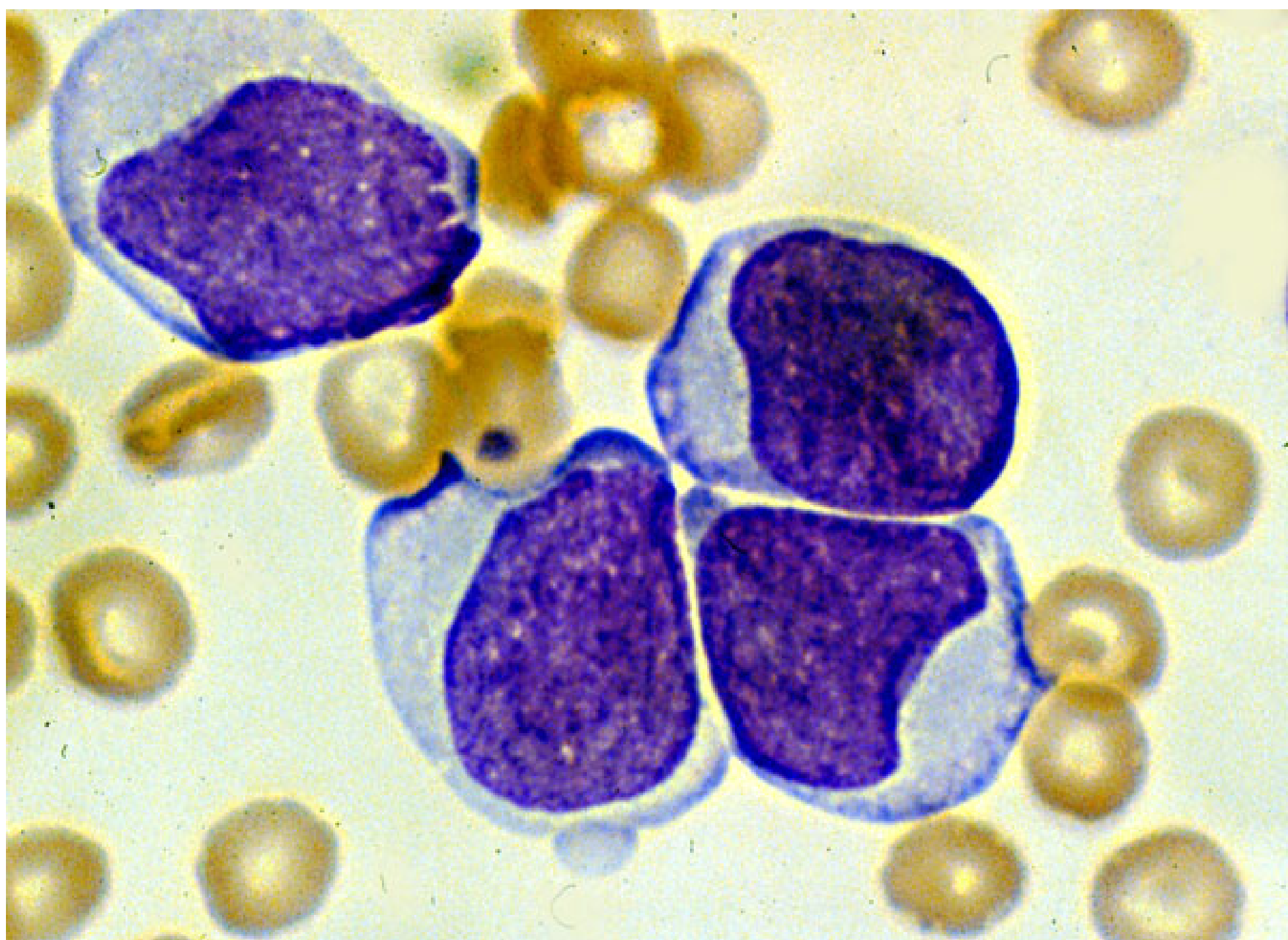
- Indukce (vinkristin, kortikosteroidy, antracyklin)
- Transplantace kostní dřeně
- Nebo

- Konsolidace
- Udržovací léčba – 2-3 roky

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

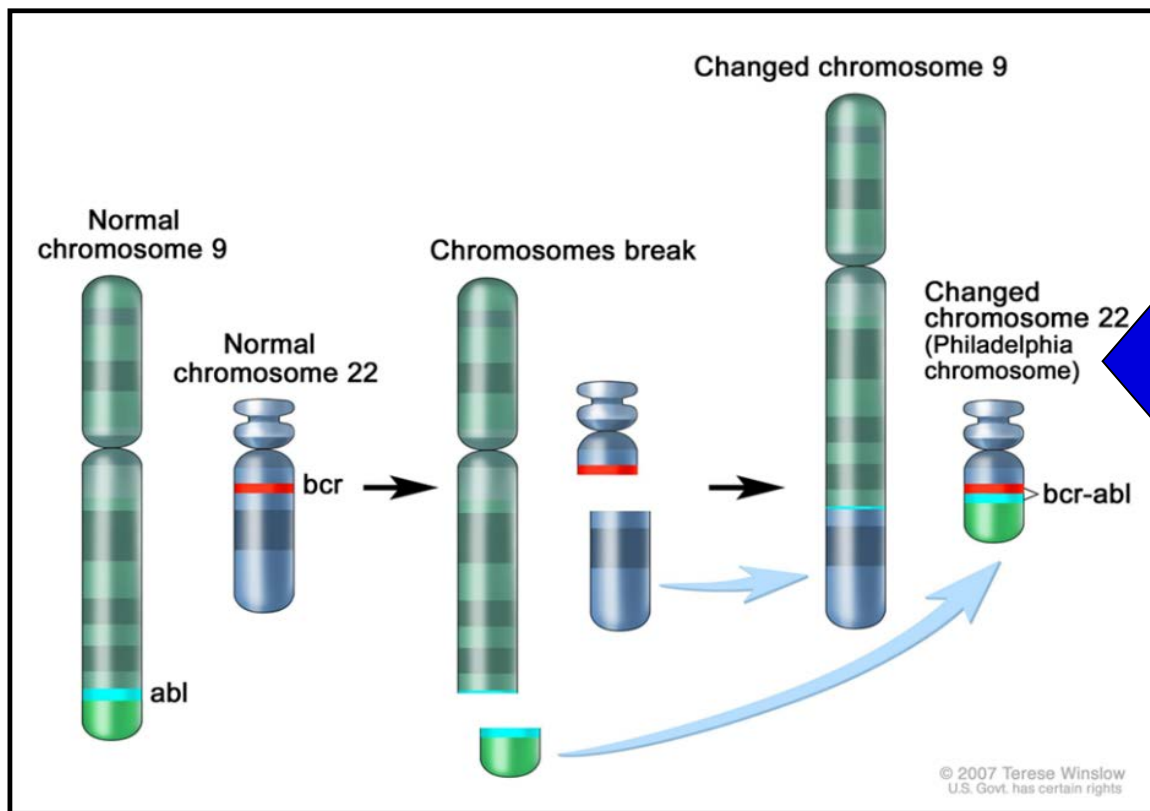


SOURCE: CIBMTR®, the research program of NMDP/Be The Match



Chronická myeloidní leukemie CML

Chronická myeloidní leukemie CML



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

Filadelfský chromozom



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

CML

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

CML

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

CML léčba

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

Gleevec (1993) Novartis

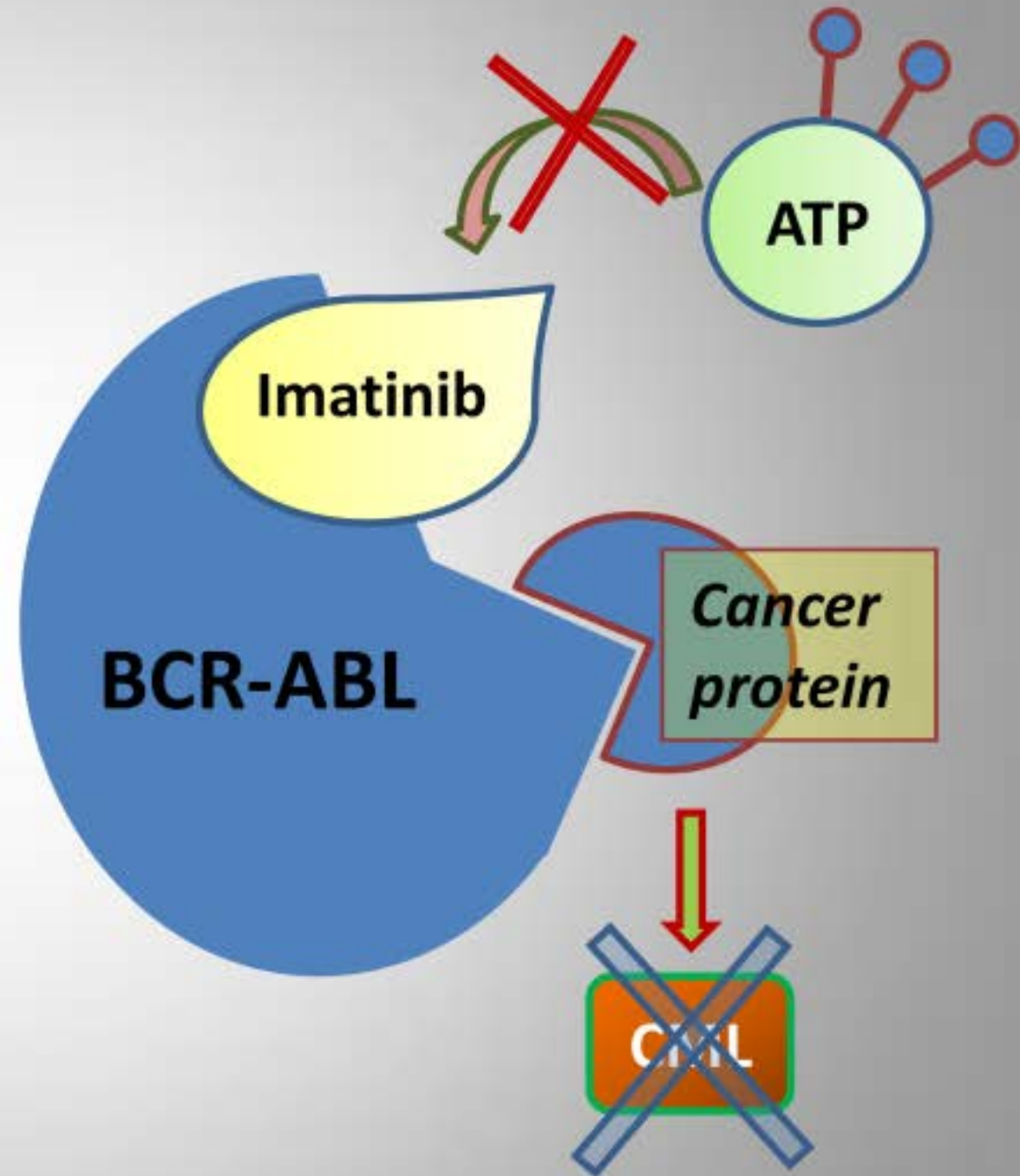
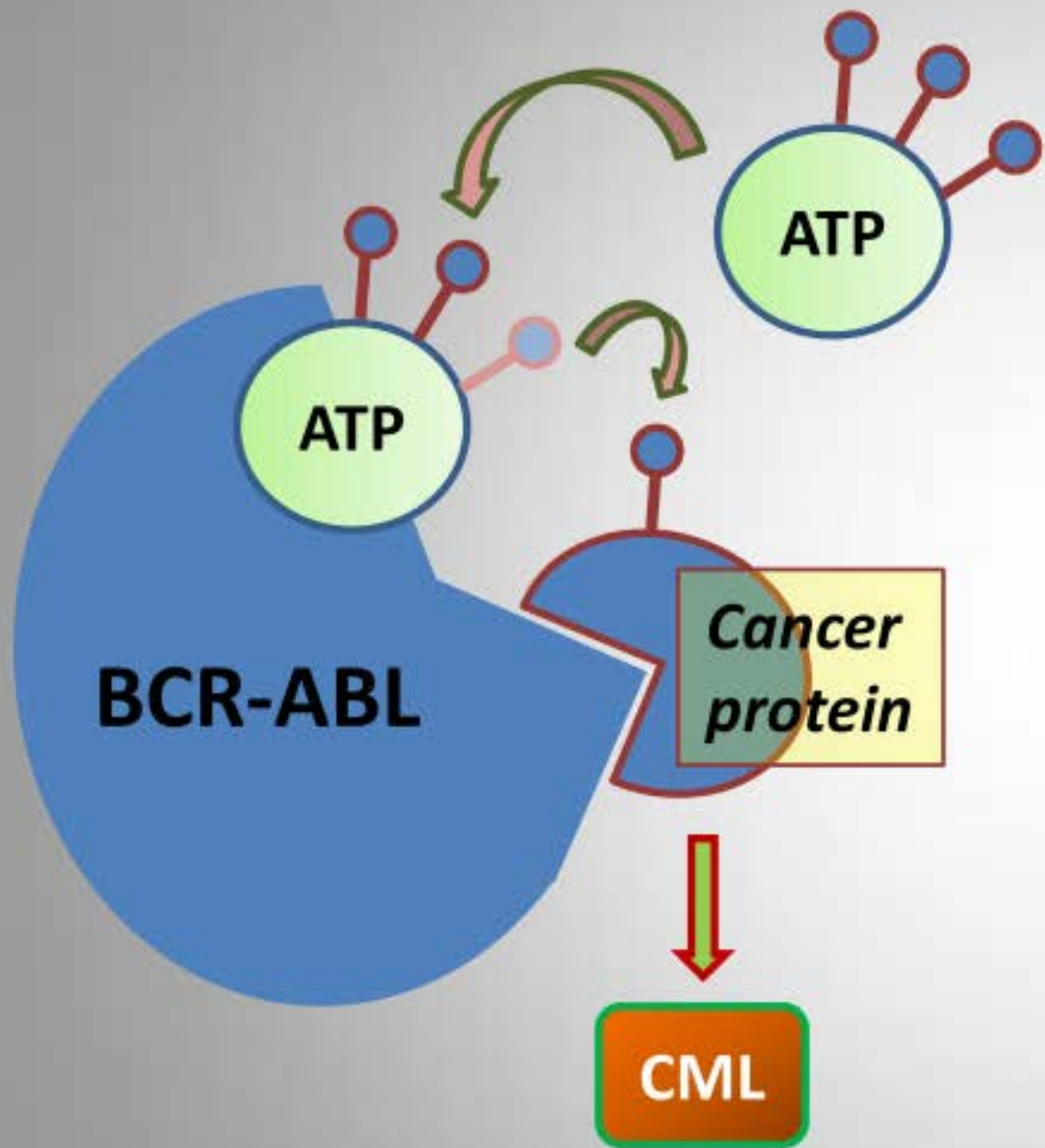
- Imatinib mesylate
- Aktivní proti koloniím CML (Druker 1996)
- O 2 roky později klinická studie, 31 pacientů, 98 % odpověď na léčbu
- Studie fáze III – 16 zemí, 177 center, 1100 pacientů- všichni pacienti na Gleevec
- Přežití 95 %, přežití 65 % v blastické krizi (8 let)
- Molekulární pozitivita bcr-abl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

Současná léčba CML

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

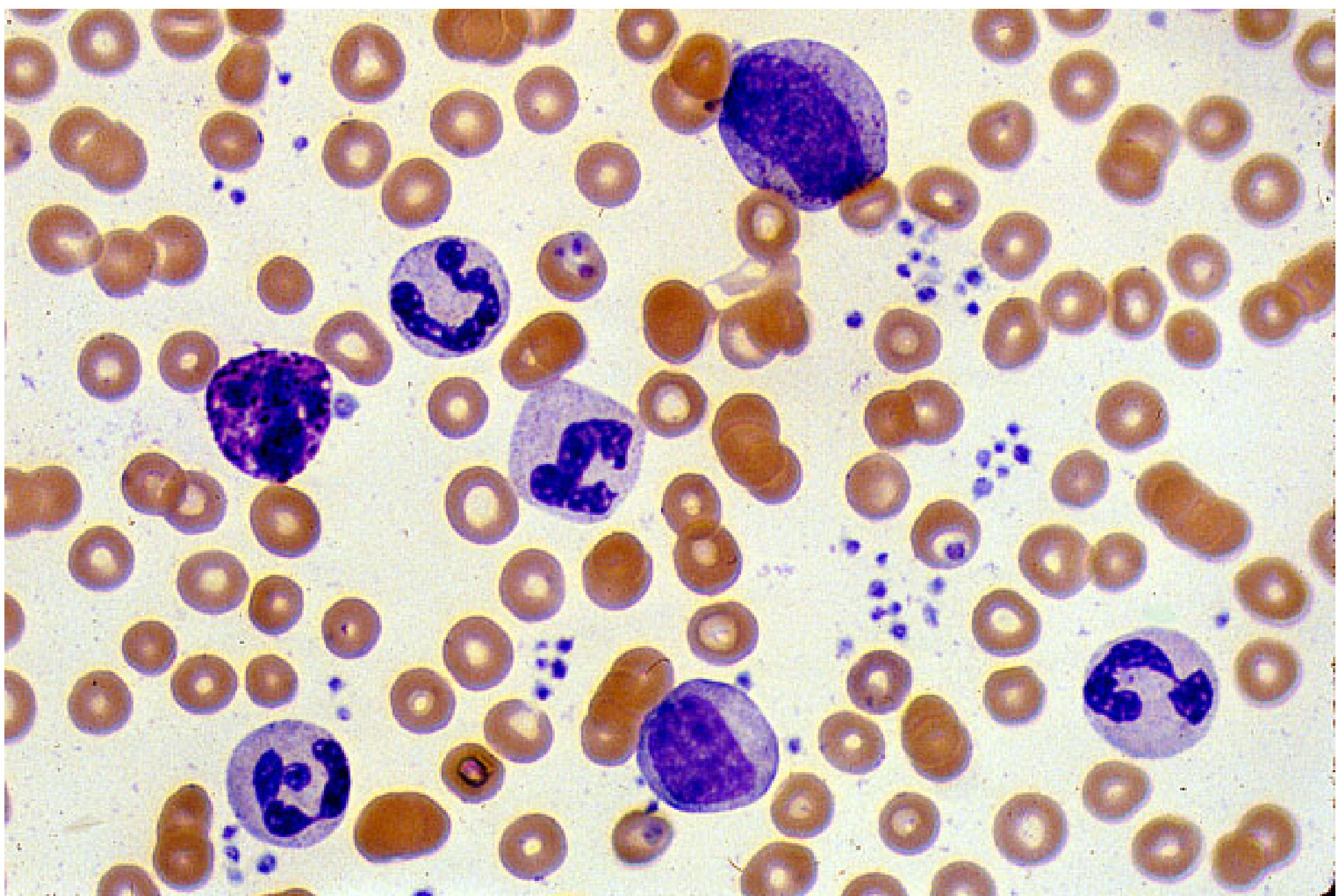
Cena léčby

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



CML diagnóza

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



Chronická lymfocytární leukemie - CLL

Chronická lymfocytární leukemie - CLL

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

Etiologie CLL

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

CLL genetické změny

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

Diagnóza CLL

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

Rizikové faktory CLL

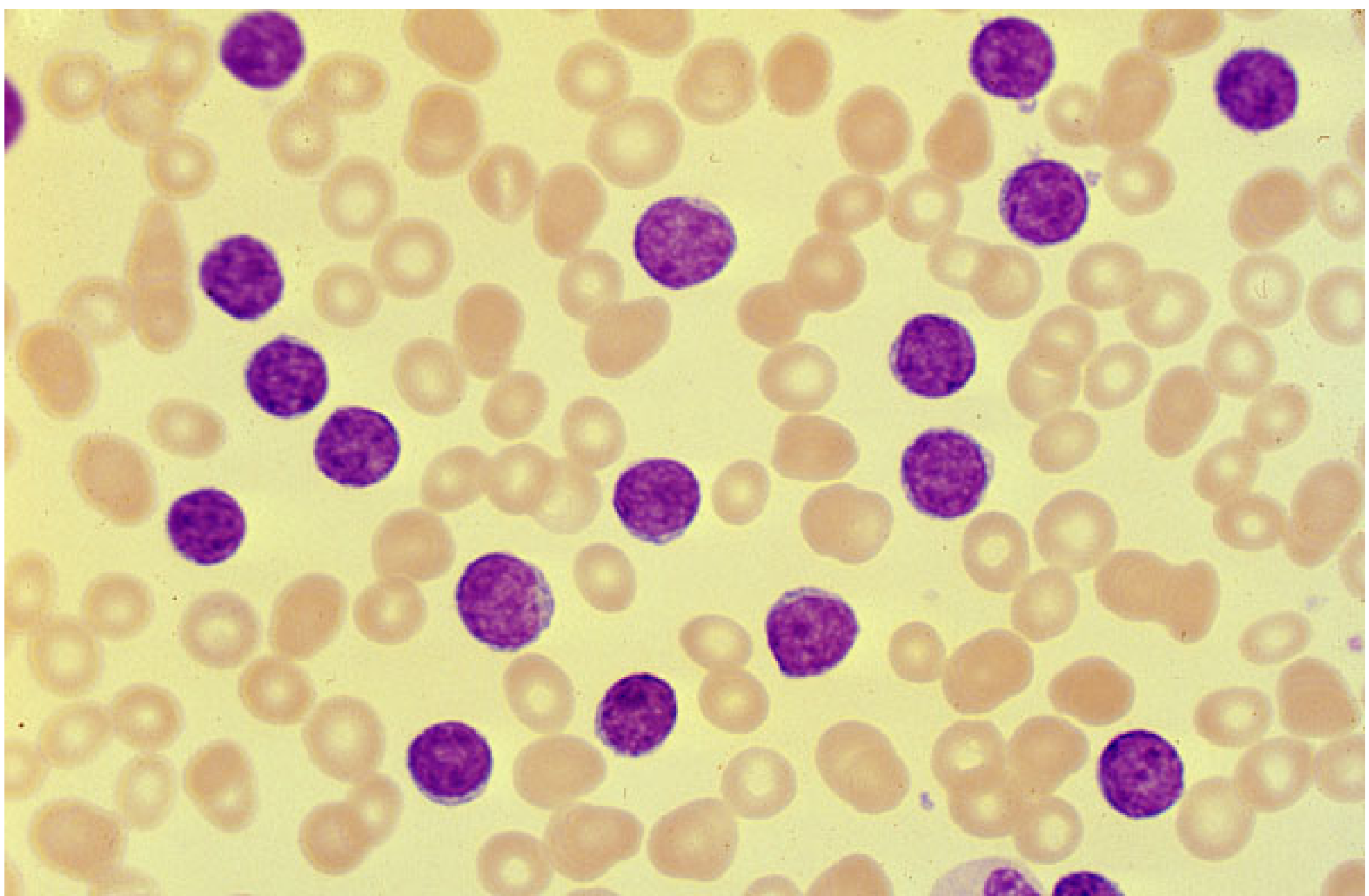
- Delece a nebo mutace *TP53*
- *IGHV* mutace (gen pro těžký řetězec imunoglobulinu)
- Sérový B2 mikroglobulin
- Vysoký věk (>65 let)

Léčba CLL

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

CLL

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



Nádorová onemocnění krvetvorby



Leukémie



Lymfomy



Mnohočetný myelom

Lymfomy

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

Lymfomy

Nejčastější lymfomy:

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

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

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

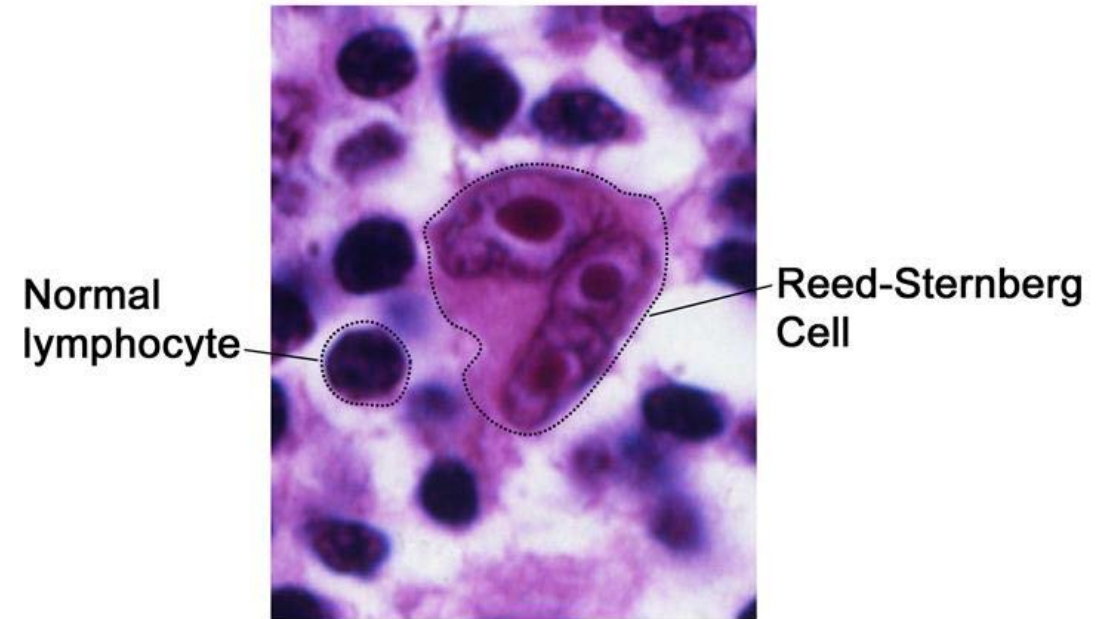
Hodgkinovy lymfomy

- Nebolestivé zvětšení uzlin (krční, axilární)
- Horečka, svědění, pocení, malátnost, únava, pokles hmotnosti;
- splenomegalie
- kašel, dušnost
- výpotek, infiltrace parenchymatózniých 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 %)

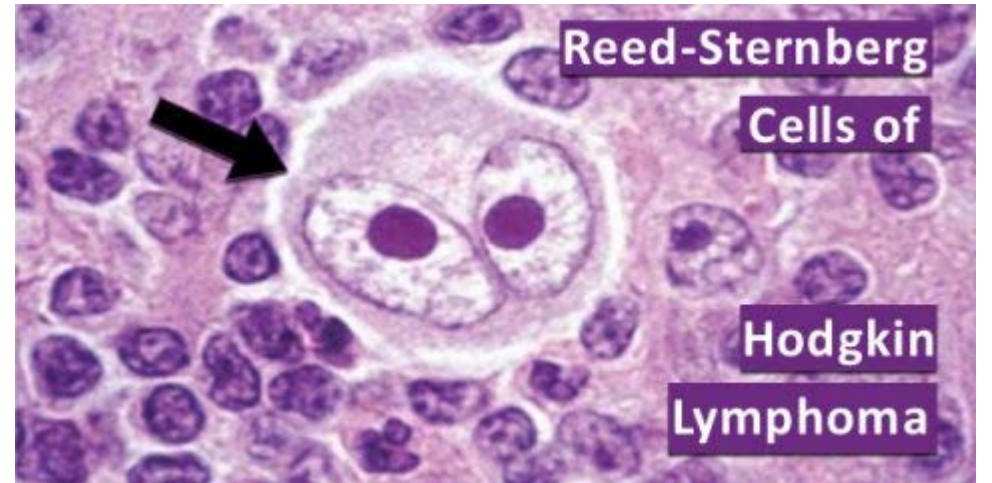
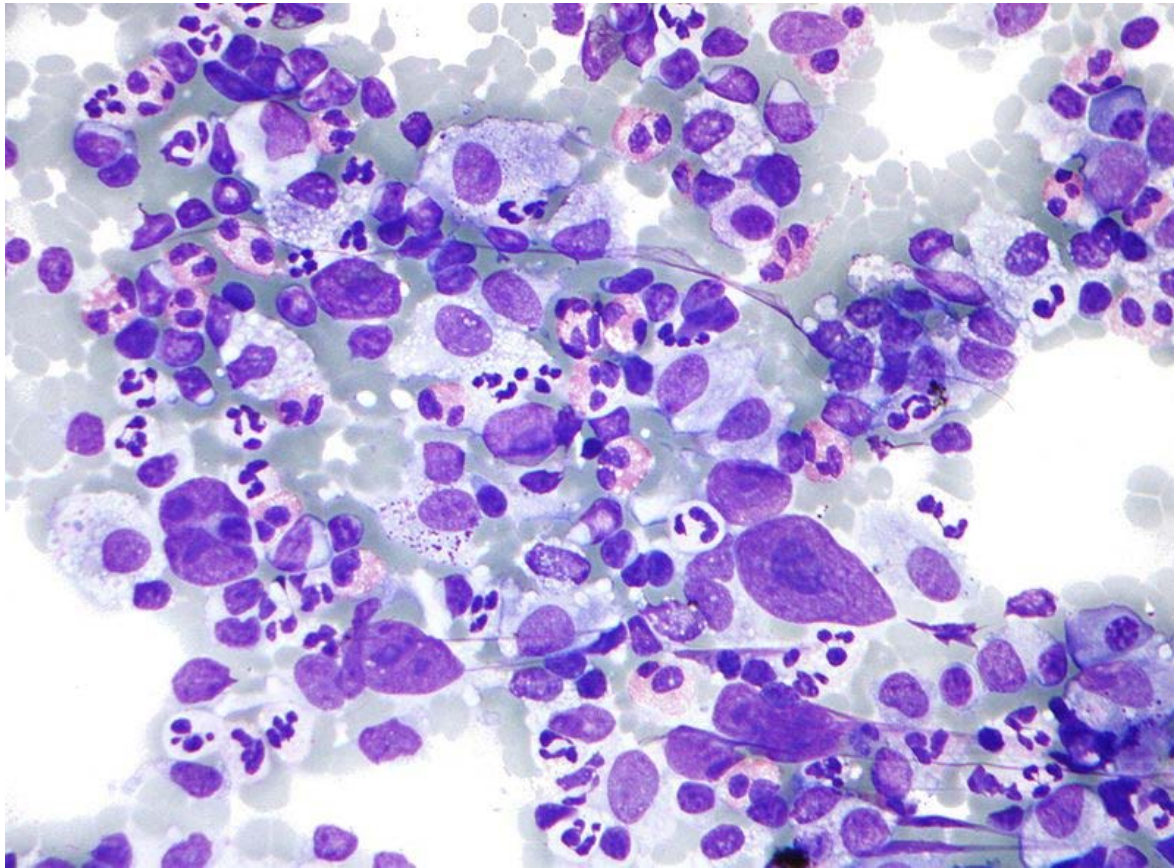


Reed-Sternberg buňky – abnormálně velké lymfocyty, charakteristické pro lymfomy, mnohojaderné

Hodgkinův lymfom



Hodgkinův lymfom



Non-hodgkinovy lymfomy

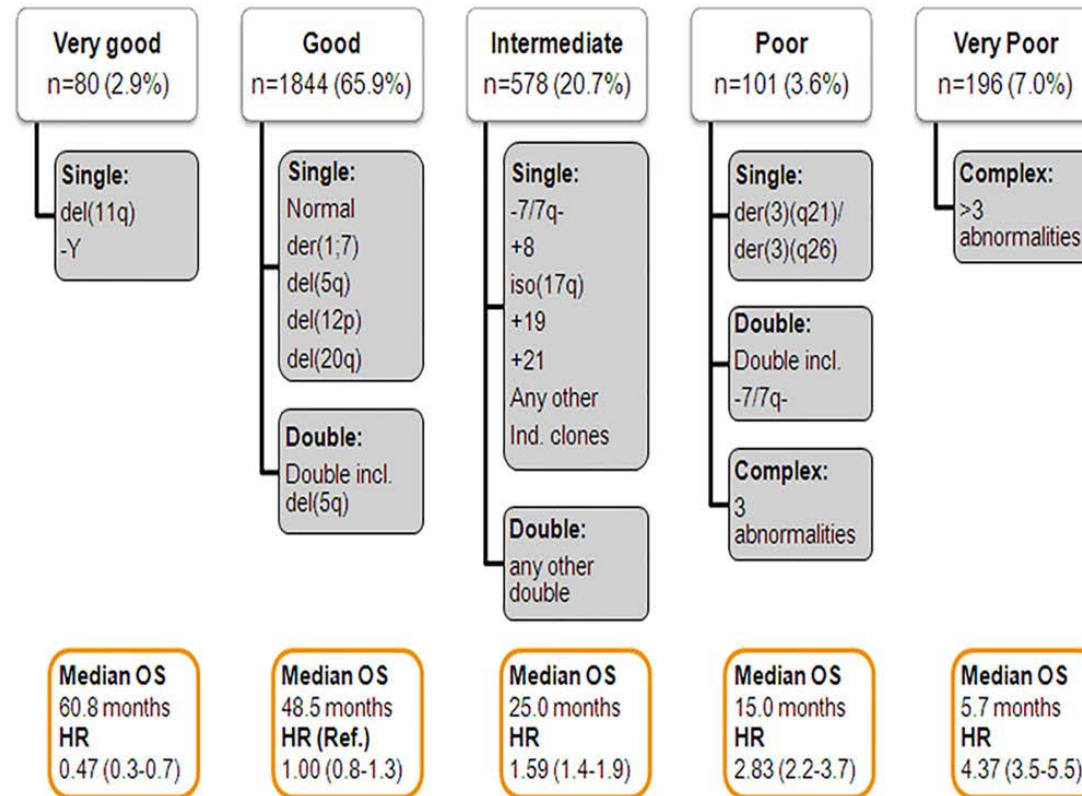
- Heterogenní skupina nádorů (cca 40 typů)
- Vycházejí většinou z mízních uzlin, které se v dětském věku rychle lokálně šíří a metastázuji.
- Při diagnóze mají dvě třetiny nemocných pokročilá stadia nemoci.
- U dětí vysoce maligní nádory – velmi intenzivní chemo – léčba úspěšná v cca 80 % případů
- U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

Myelodysplastické syndromy MDS

Myelodysplastické syndromy MDS

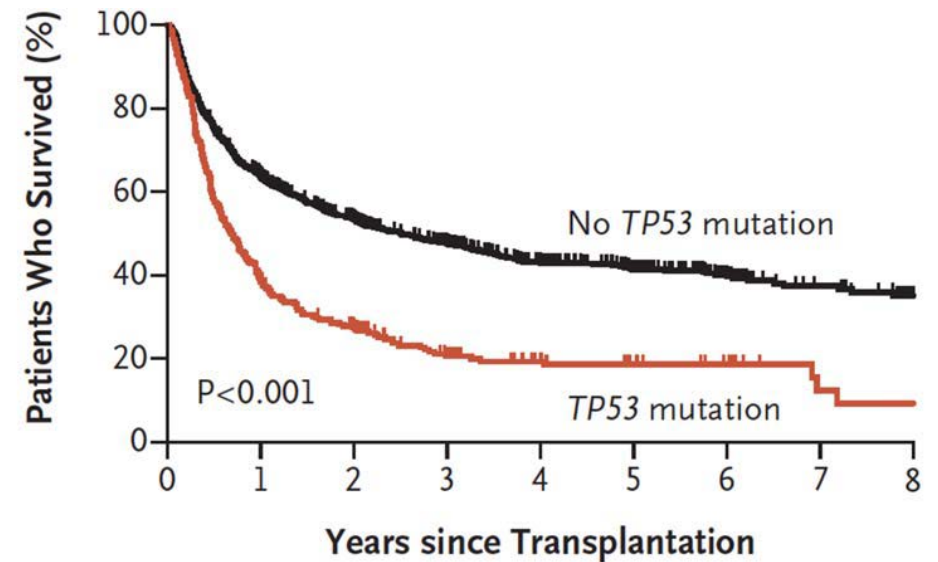
- Heterogenní skupina myeloidních onemocnění charakterizovaná cytopenií v periferní krvi a zvýšeným rizikem transformace do sekundární AML
- Incidence 3-4/100 000 (USA)
- Prevalence roste s věkem
- Diagnóza: aspirát kostní dřeně nebo biopsie
- Stratifikace: analýza periferní cytopenie, procento blastů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



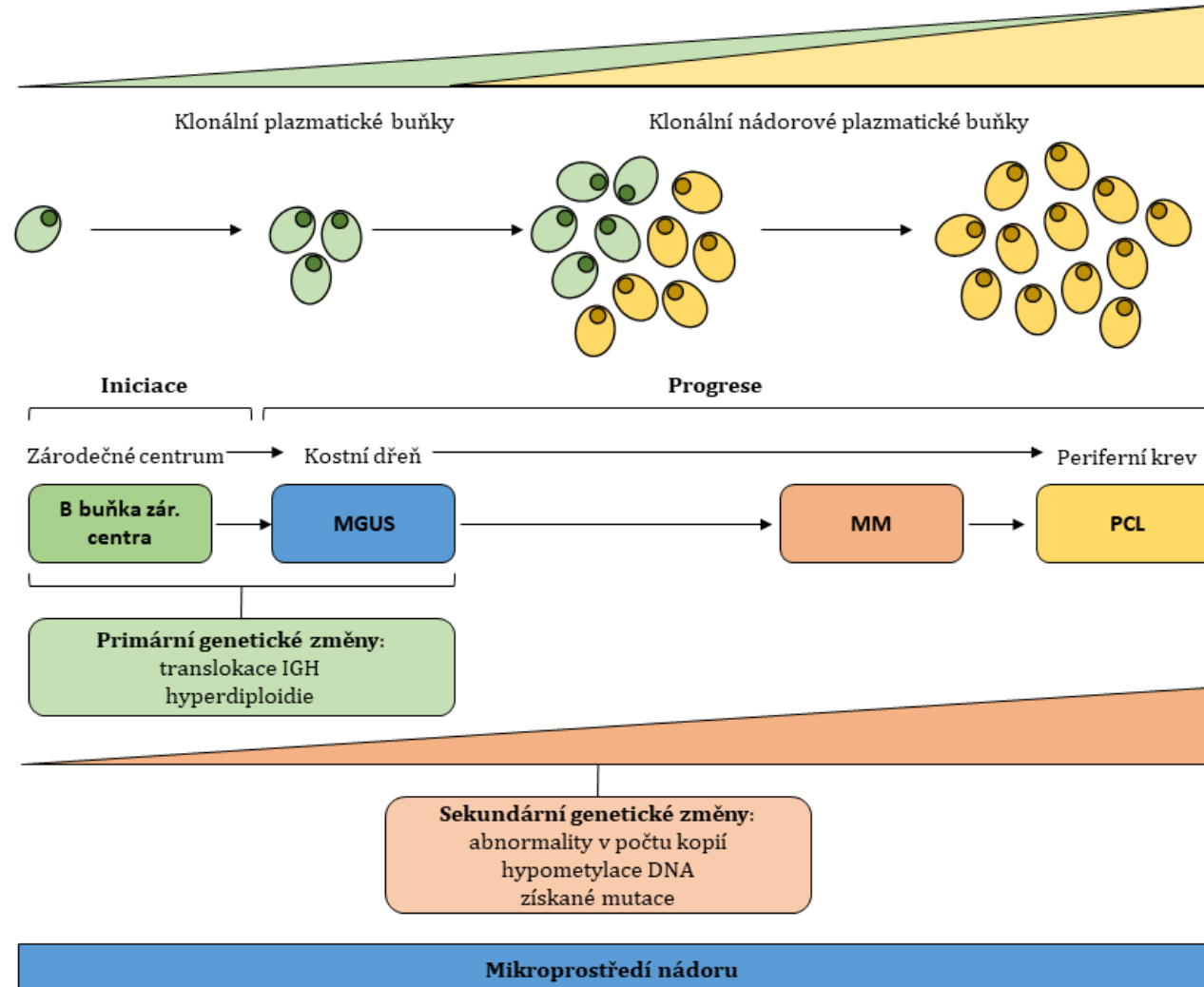
Mnohočetný myelom

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 neznámého významu

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

MM

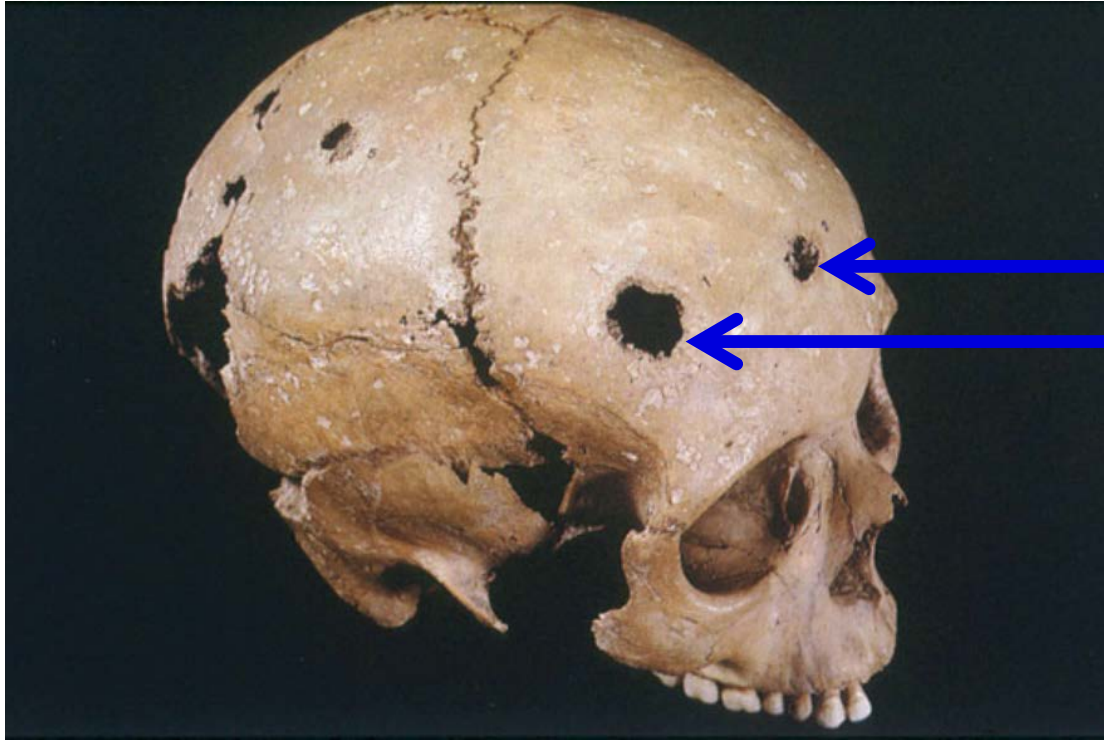
- Infiltrace kostní dřeně maligními plazmatickými buňkami
- Kostní léze
- Přítomnost mnoklonálního imunoglobulinu (M-Ig) v séru a/nebo moči

Plazmocelulární leukémie PCL

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

Historie MM

Kostra muže z doby bronzové



Osteolytická ložiska –
typické znaky MM

Capasso, 2005

Historie MM

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



destrukce sterna

zlomeniny kostí

destrukce femuru

Kyle et Rajkumar, 2008

Historie MM

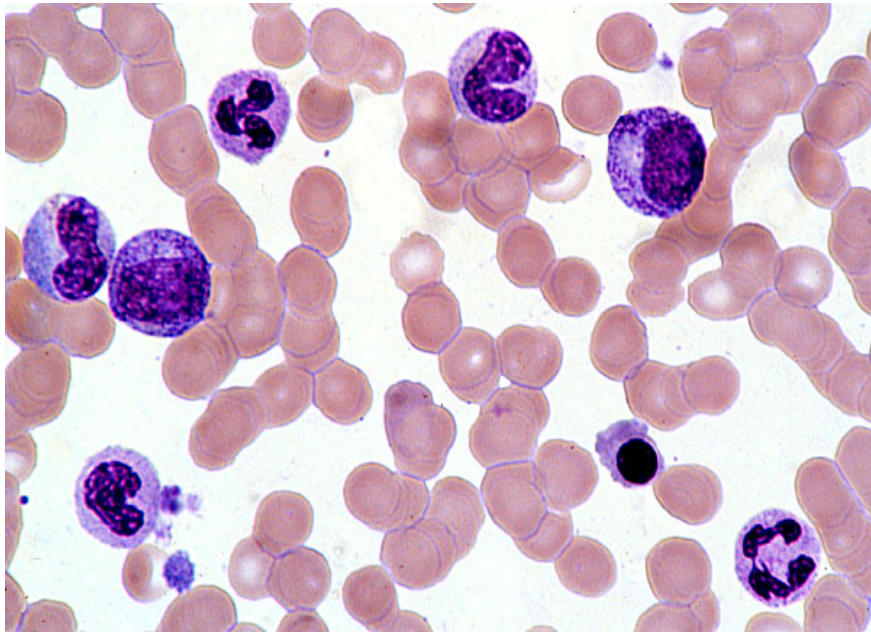
- 1845 – přítomnost proteinu v moči pacienta (Bence Jones – Bence Jonesova bílkovina)
- MM=Kahlerova choroba – podle pražského lékaře Otty Kahlera (1849-1893) – popsal MM

Kyle et Rajkumar, 2008

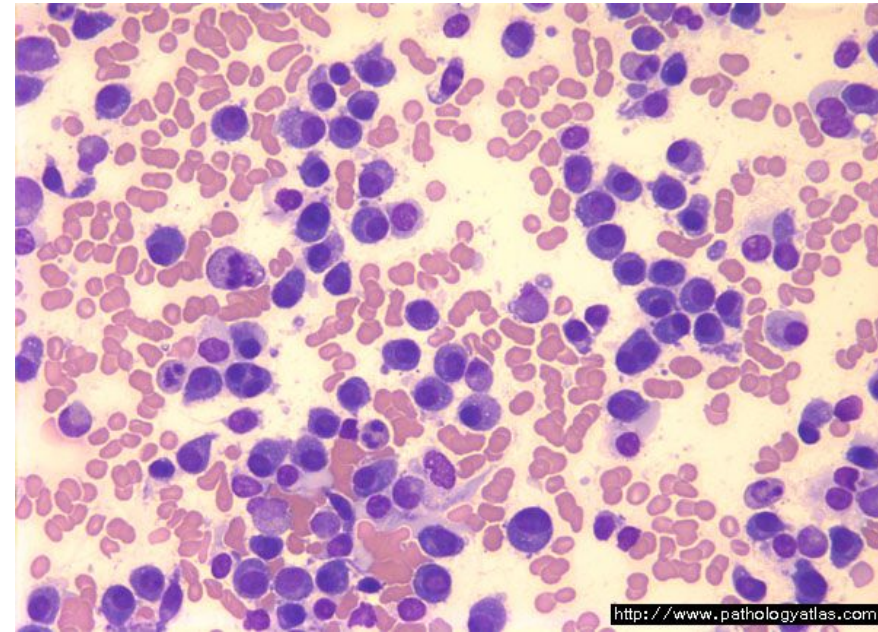


Otto Kahler

Zdravá kostní dřeň



MM kostní dřeň



www.pathologyatlas.com

Projevy MM

1) útlum kostní dřeně:

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

2) Narušení kostní struktury: tvorba osteolytických ložisek:

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

3) Tvorba defektních imunoglobulinů - Ig (paraproteinu):

„hyperviskozita“

střádání paraproteinu v drobných cévách

- porucha funkce orgánů (ledviny, porucha zraku)

pokles imunity – paraprotein na úkor normálních Ig

Diagnóza MM

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

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

Léčba MM tohle jsme vyzkoušeli....



Hájek, 2012
Anderson, 2011

Léčba MM

...a tohle používáme

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

Hájek, 2012
Anderson, 2011

Prognóza MM

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

Hájek, 2012

Chemoterapie a transplantace

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

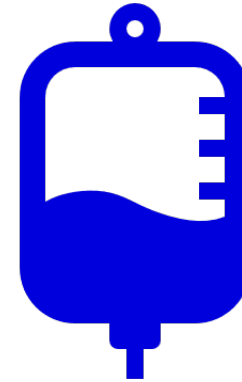
- Transplantace od roku 1957
 - Autologní – do 65 let, i tandemově
 - Allogenní – omezeně, jen v rámci klinických studií

Hájek, 2012
Anderson, 2011

Možnosti léčby MM



IMiDs (imunomodulační léky)



Proteasomové inhibitory

Thalidomid – první IMID

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

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

White House Archive



Dr. Francis Kelsey (1914-2015)



Thalidomidové dětidnes



Thalidomid – pokračování....

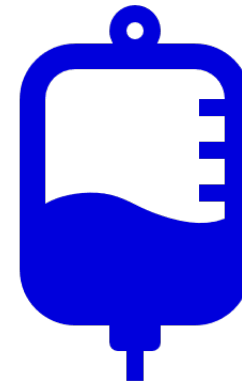
- 1964 – Jason Sheskin – pacient s leprou a těžkými komplikacemi
- 1993- Judah Folkman – angiogeneze, solidní nádory ale i hematologické
- 1994 – refrakterní MM pacient – thalidomid – klinická studie 1/3 pacientů
odpověď
- 2006 – FDA – léčba MM
- Nepříjemné vedlejší účinky - neuropatie

Sedlaříková, 2012

Možnosti léčby MM



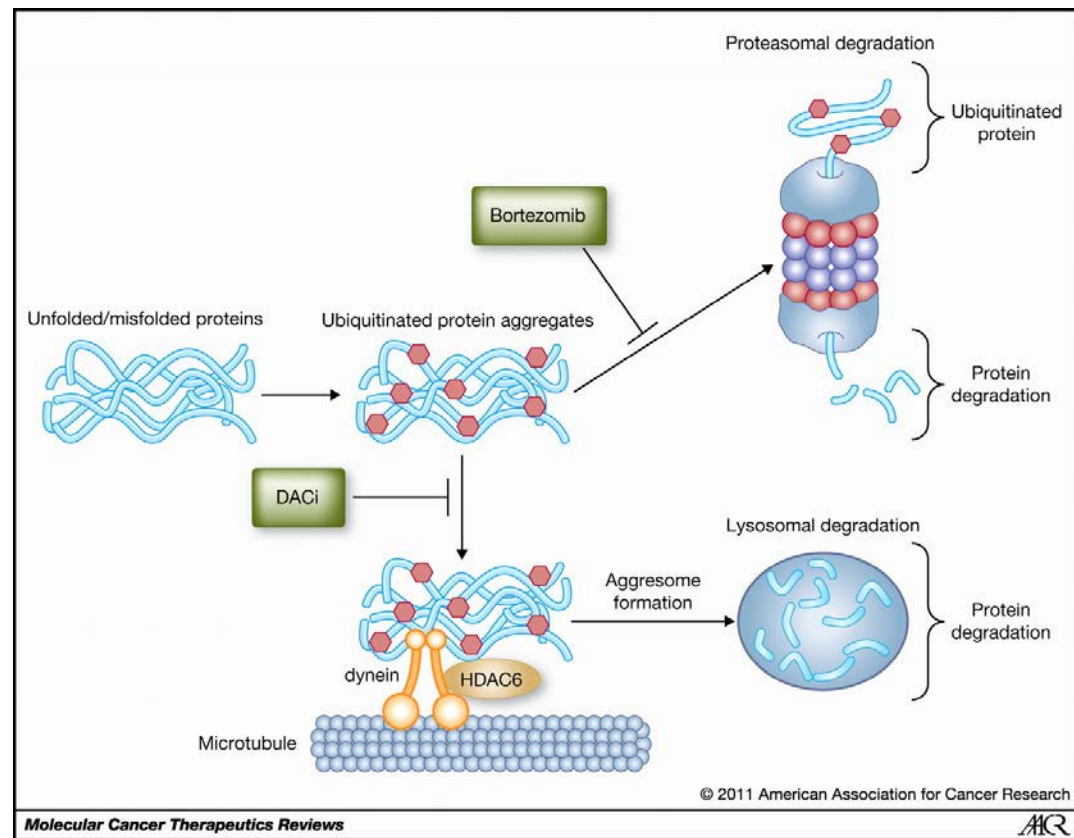
IMiDs (imunomodulační léky)



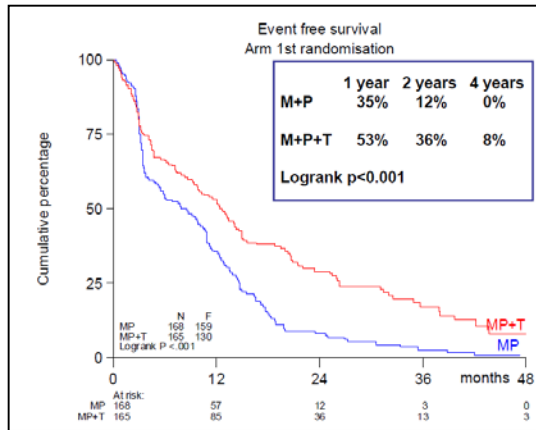
Proteasomové inhibitory

Proteazomové inhibitory

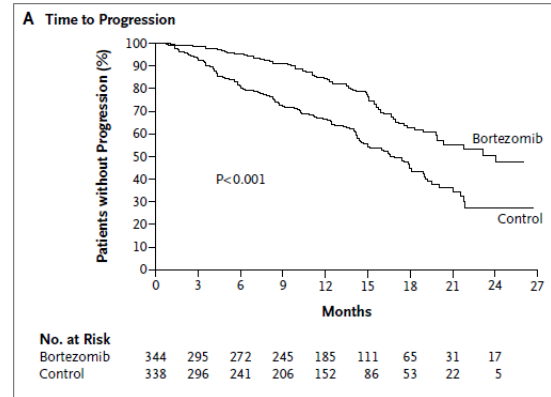
- Proteasom – proteolytický komplex pro degradaci ubikvitinovaných proteinů
- MM buňky produkují velké množství proteinů – inhibice proteasomu vede k hromadění proteinů v buňce a apoptóze
- Bortezomib – první lék na této bázi schválený pro léčbu MM



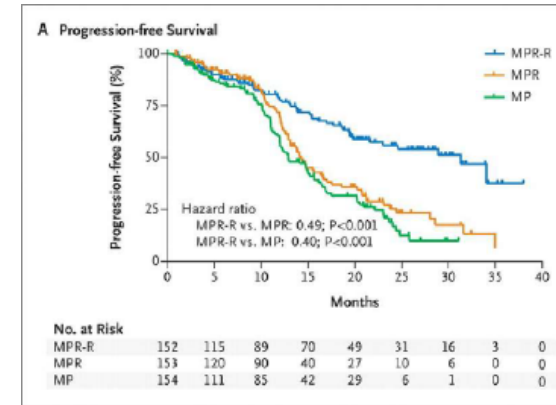
Nové léky prodlužují přežití, ale nevedou k vyléčení...zatím



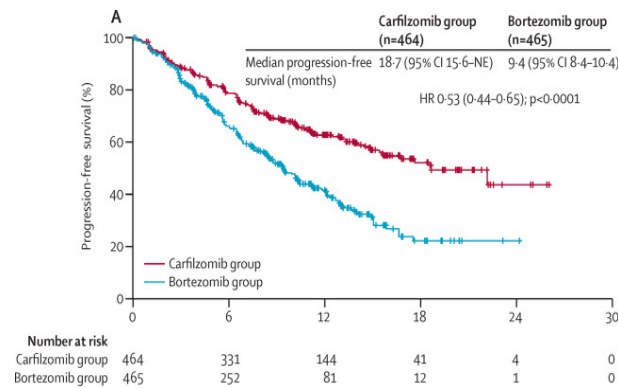
Thalidomid (Myrin)



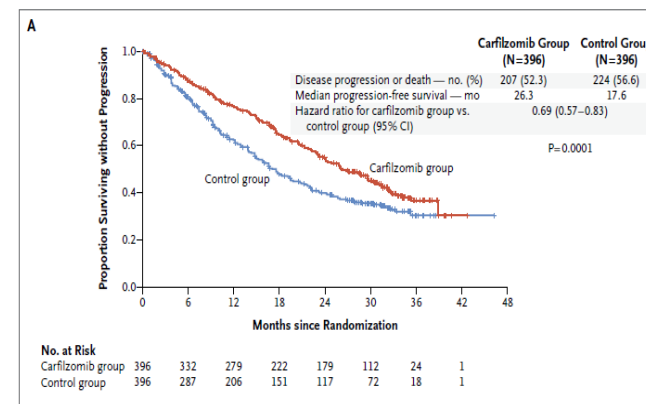
Bortezomib (Velcade)



Lenalidomid (Revlimid)



Carfilzomib > Bortezomib



Carfilzomib+Revlimid > Revlimid

M U N I
M E D

IV. Přežívání pacientů s hematoonkologickými onemocněními

Five-Year Relative Survival Rates by Year of Diagnosis

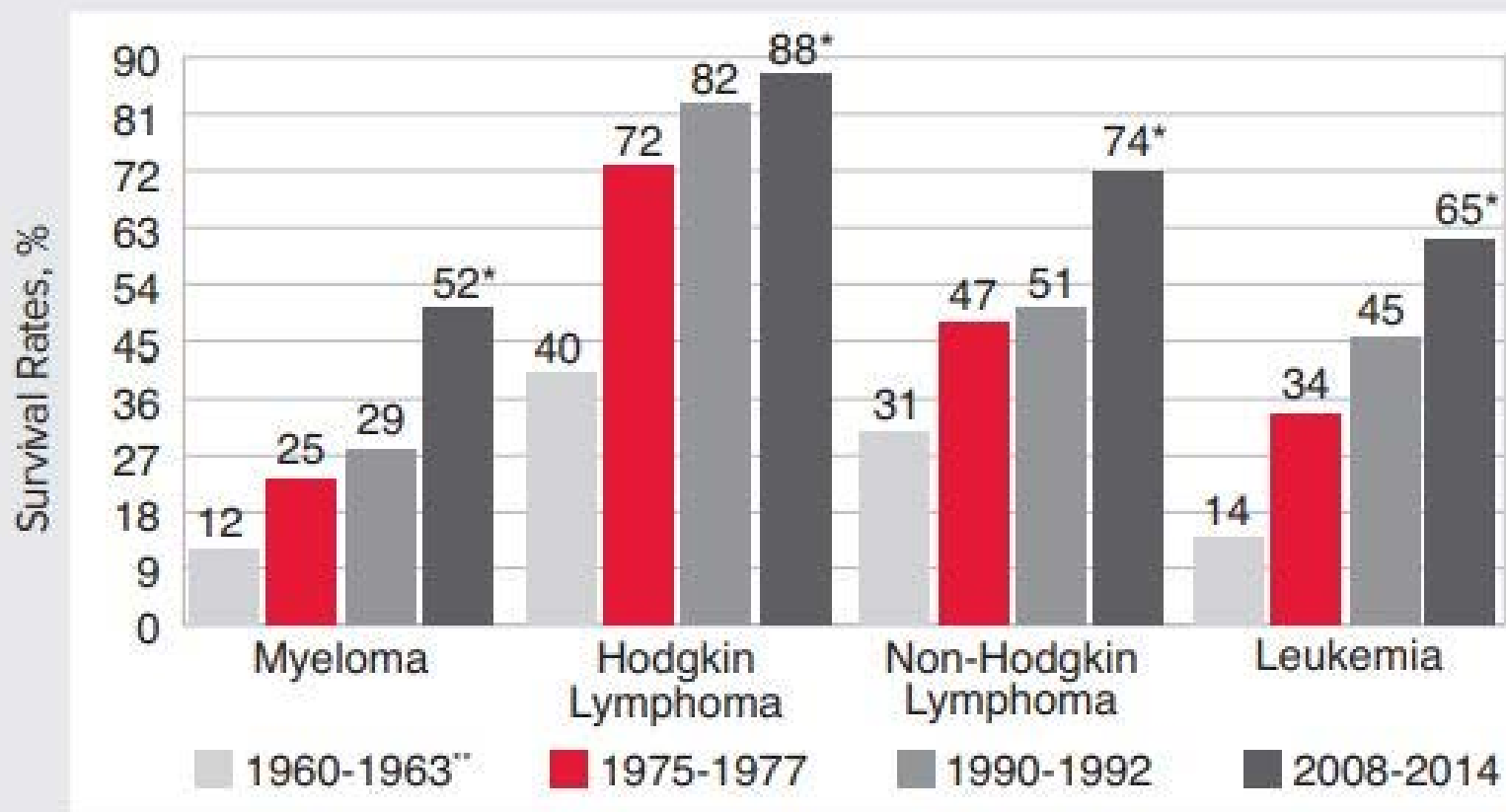


Figure 2. Source: SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) Cancer Statistics Review, 1975-2015. National Cancer Institute; 2018.

*The difference in rates between 1975-1977 and 2008-2014 is statistically significant ($p < .05$).

**Survival rate among whites.

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.

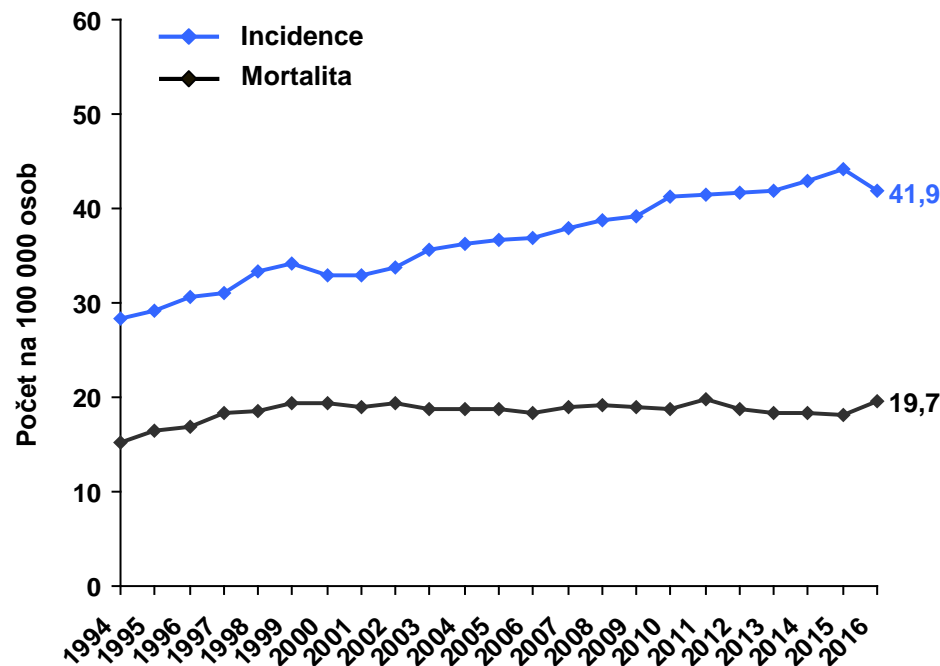
Novotvary mízní nebo křetvorné tkáně v ČR

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

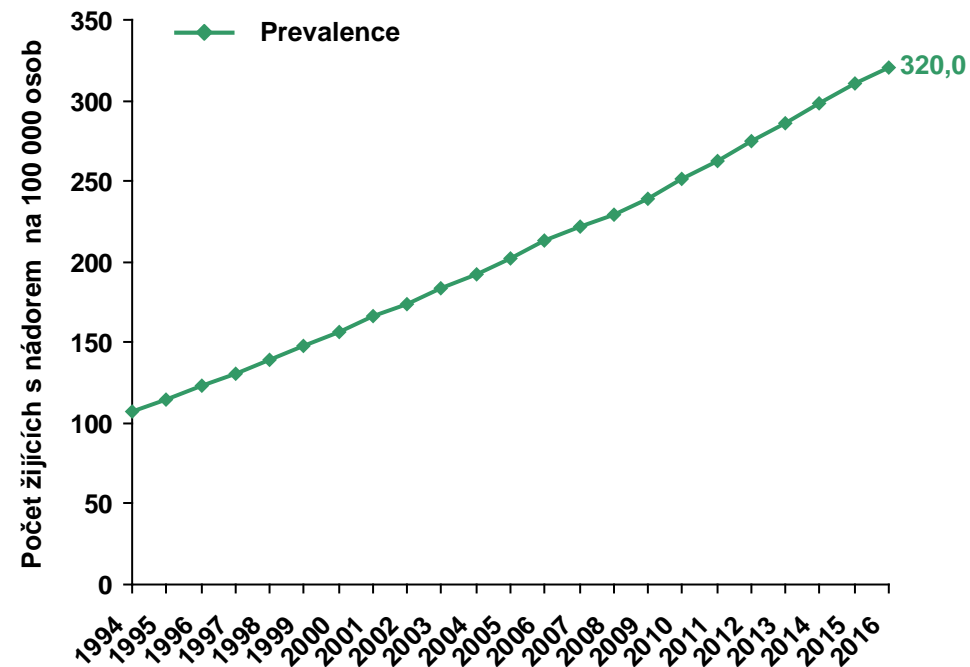
Trendy incidence, mortality a prevalence novotvarů mízní a

krvetvorné tkáně

Hrubá incidence a mortalita
– počet na 100 000 osob

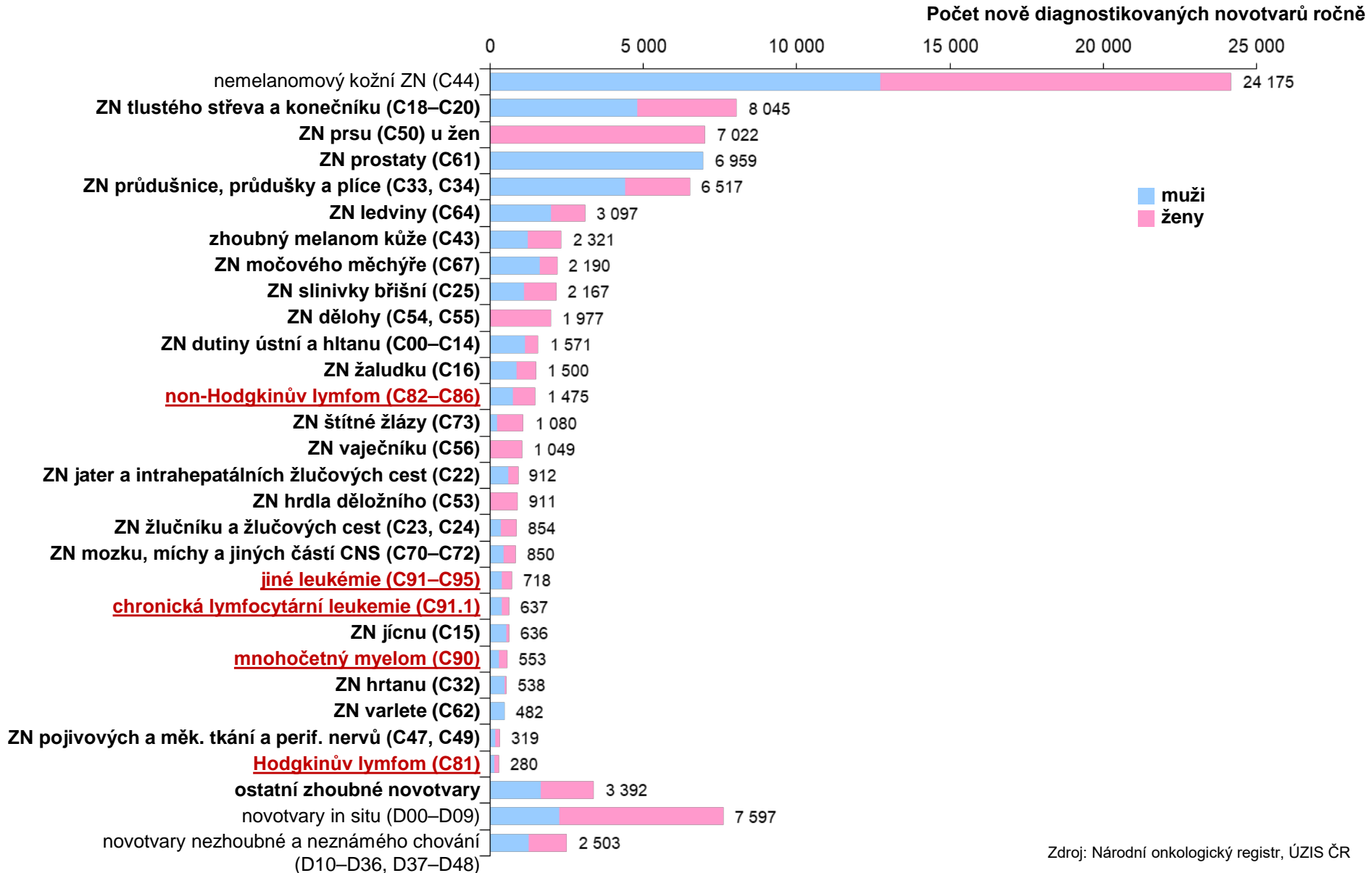


Vývoj prevalence
– počet žijících pacientů s nádorem nebo jeho anamnézou na 100 000 osob



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

**M U N I
M E D**

A to je vše....

M U N I
M E D

V IS jsou vložené články pro další studium

M U N I
M E D

Děkuji za pozornost