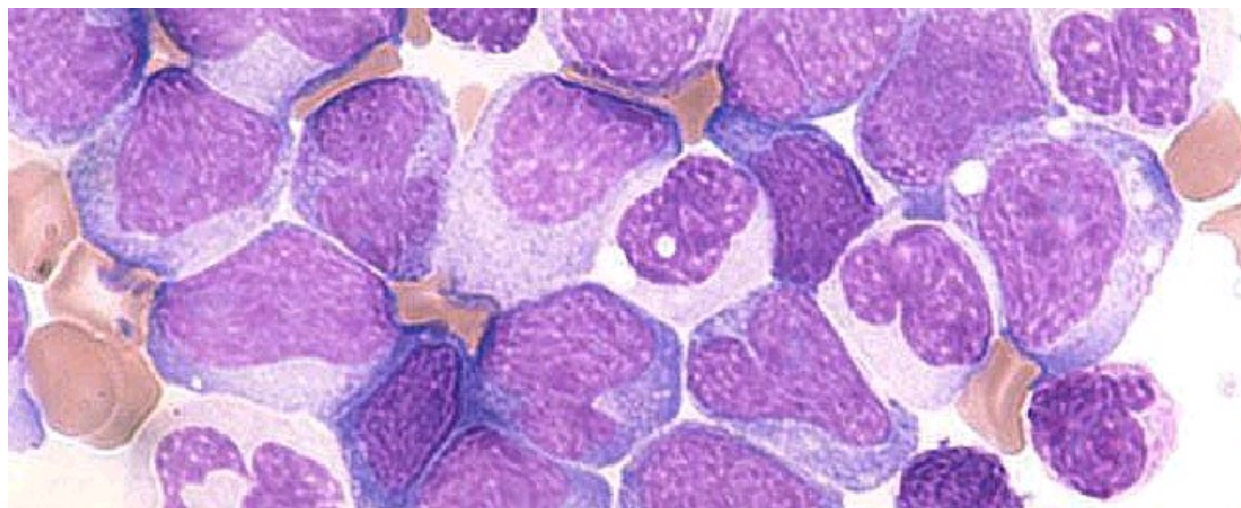


Leukemie a lymfomy pro embryology



Interní hematologická a onkologická klinika
FN Brno a LF MU
Department of Internal Medicine, Hematology and Oncology,
University Hospital Brno
and Masaryk University, School of Medicine

MUNI
MED



CELL
the Czech leukemia
study group for life

 CEITEC

Hematologické malignity

Původ – buňky hematopoézy

podle příslušné řady krevní linie

- lymfoidní malignity
- myeloidní malignity

Onemocnění

- Leukémie
- Lymfomy a lymfoproliferativní onemocnění
- Myeloproliferativní onemocnění,
myelodysplastický syndrom

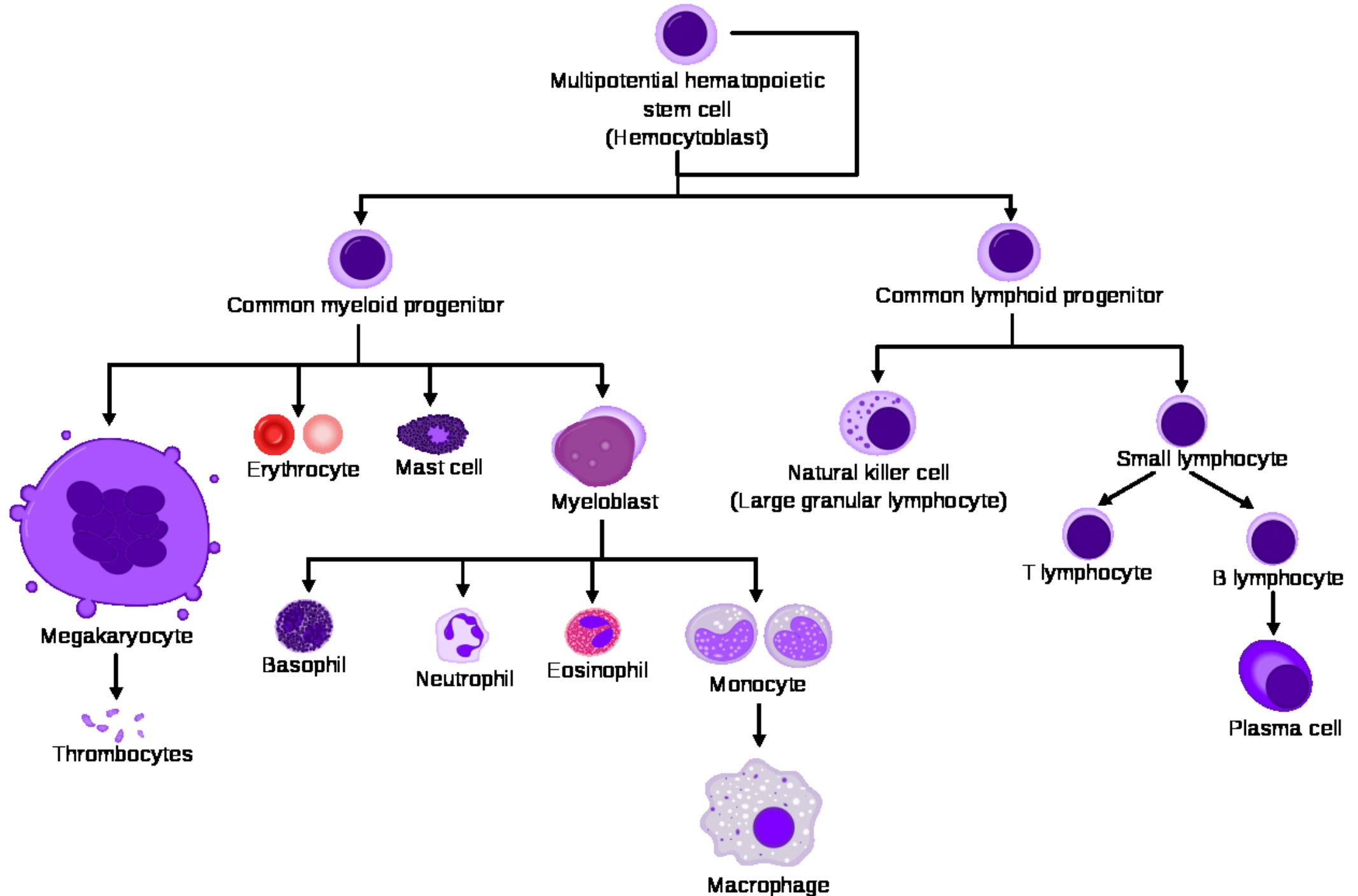


Figure S.2: Relative Frequencies of New Cancers Diagnosed Among Minnesota Females 1992-1996

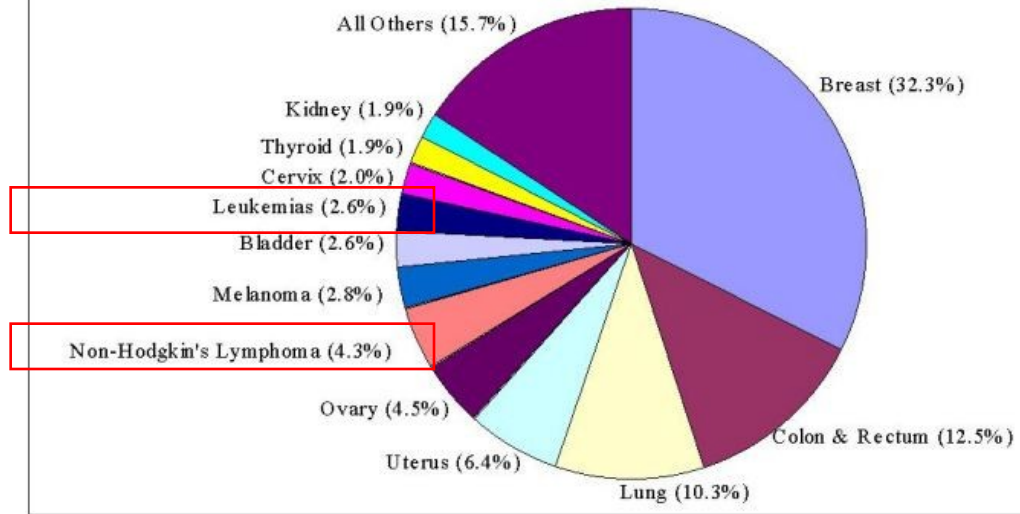
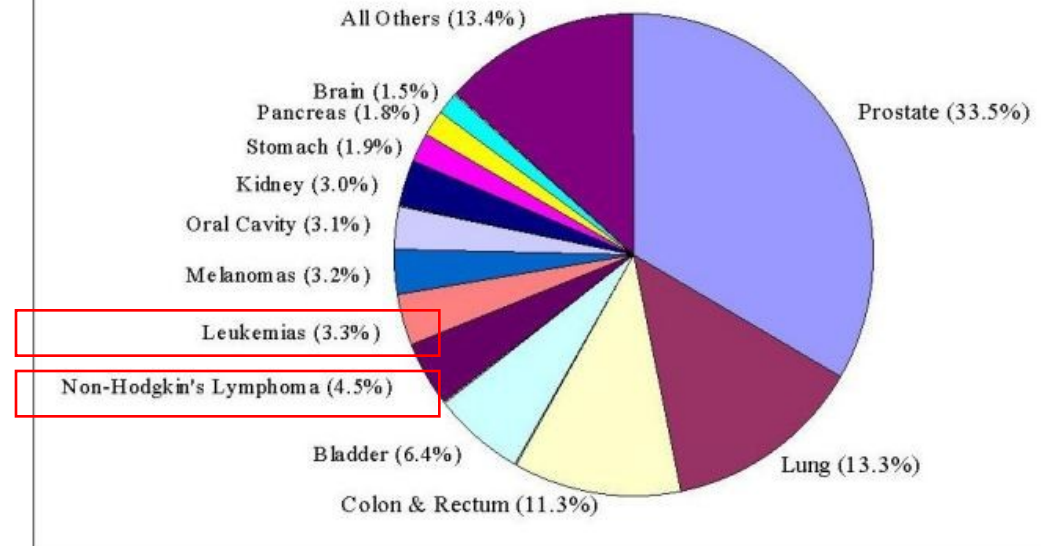


Figure S.1: Relative Frequencies of New Cancers Diagnosed Among Minnesota Males 1992-1996



Hematologické malignity

Klonální

- patologie vyplývající z mutace DNA v pluripotentní buňce kostní dřeně nebo časně progenitorové buňce.

KLONÁLNÍ BUNĚČNÁ POPULACE

- buňky rostoucí a/nebo jinou výhodnější proliferací oproti normálním buňkám kostní dřeně.

Mutace DNA může vést

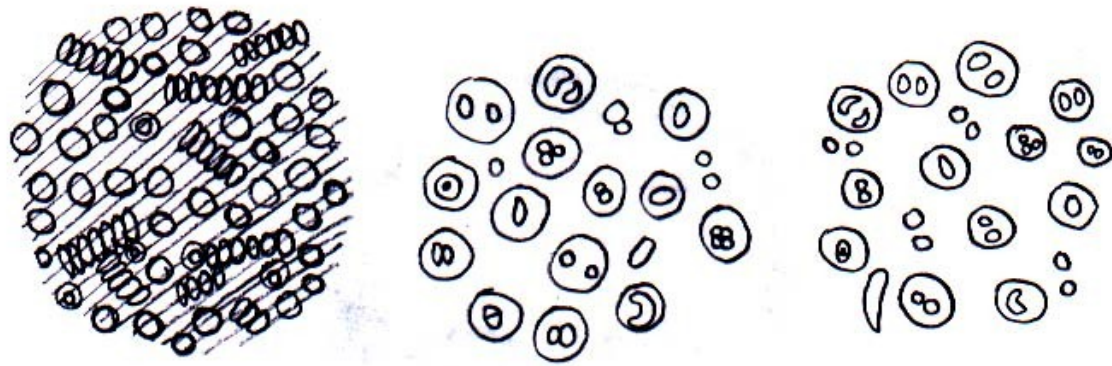
- k expresi fúzních genů kódujících fúzní **onkogenní proteiny** nebo
- ke snížení exprese genů pro molekuly důležité pro kontrolu buněčného růstu nebo programované buněčné smrti.

Příznaky

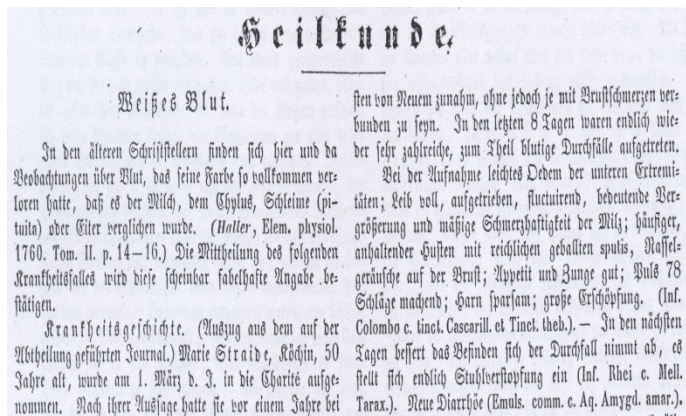
- **obdobné**
- **často nespecifické**

- **postižení kostní dřeně**
 - **leukémie, myeloproliferace**
- **postižení lymfoidní tkáně**
 - **lymfomy**

Leukémie



John Hughes Bennett: Dva případy nemoci a zvětšení sleziny, smrt nastala při přítomnosti hnisavé substance v krvi, 1845



II. Weißes Blut (Leukämie).

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



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

Co jsou leukémie?

- Různorodé nemoci
- Název historicky:
 - nakupení bílých krvinek v krvi
- Ne každé takové nakupení je leukémie
 - Leukemoidní reakce
 - Leukemizace lymfomu
- Akutní nebo chronická
- Myeloidní nebo lymfatické (lymfoidní)

Leukémie- obvyklé projevy

- **Nakupení bílých krvinek**
 - **prekurzory (myelo-, lymfo-) – blasty – akutní leukémie**
 - **buňky myeloidní linie – CML**
 - **zralé lymfocyty (CLL)**
- **Leukocytóza (CML, CLL, AL)**
- **Normální počet leukocytů nebo leukopenie (AL)**
- **Téměř vždy patologie v diferenciálním obraze**
- **Vždy postižení kostní dřeně**

LEUKÉMIE

Rozdíly mezi akutní a chronickou?

Ve zkratce:

Akutní leukémie

- defekt proliferace, která je vysoká u mladých buněk kostní dřeně (blasty)

Chronické leukémie

- defekt apoptózy (programované buněčné smrti)
- apoptóza zralých buněk snížena, buňky se kumulují v organismu

CAVE: CL se může zvrhnout do AL (CML při blastové krizi, CLL při tzv. Richterově syndromu)

INCIDENCE LEUKÉMIE

12,7/100 000 M 9,8/100 000 F

Mírný nárůst oproti 90tým létům (mimo CML)

Evropa:

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

Myelodysplastický syndrom

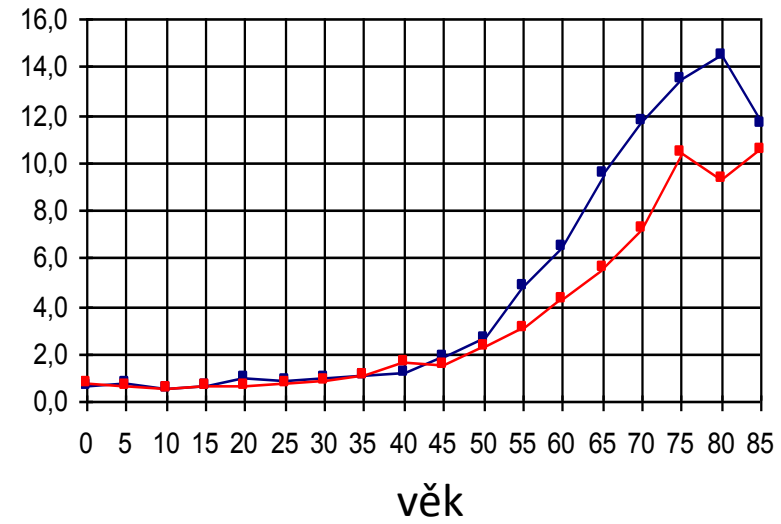
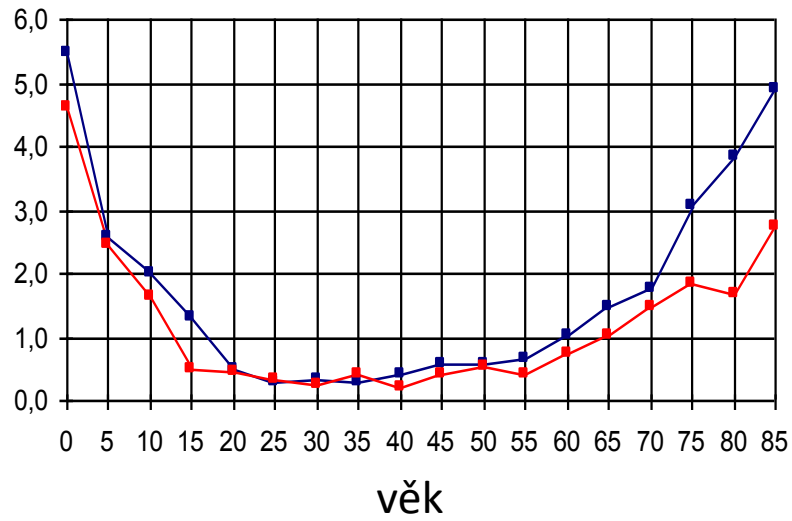
1 - 2/100 000 (starší 10-20/100 000)

ALL

počet /100 000

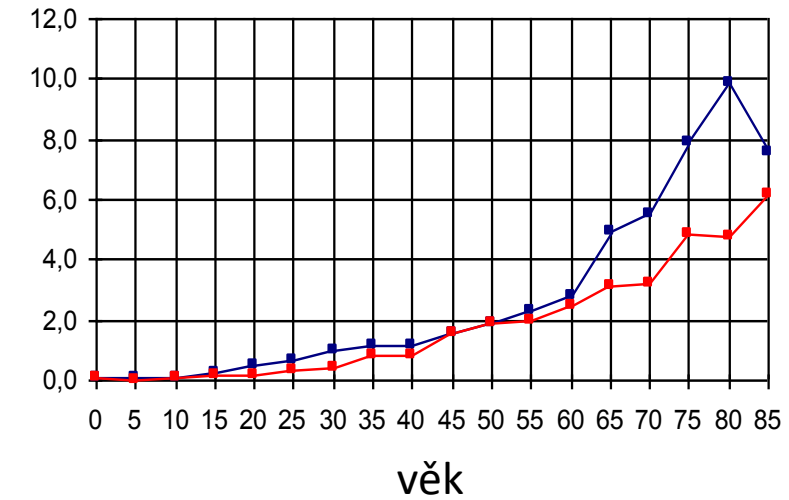
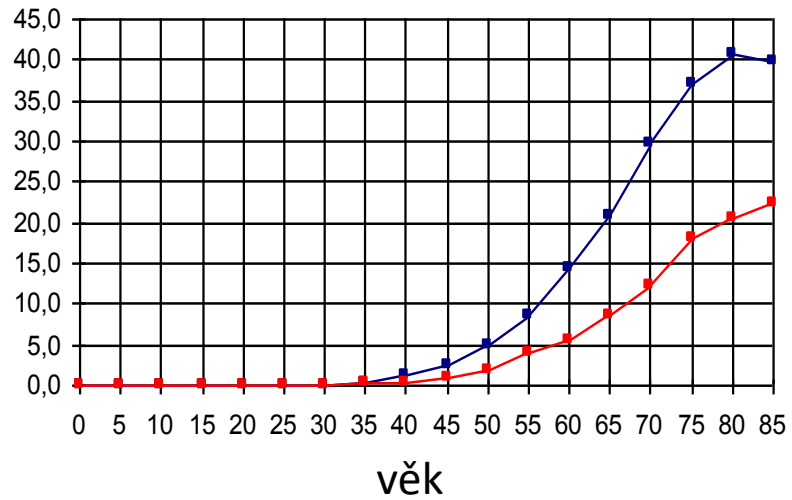
AML

—■— M
—■— F



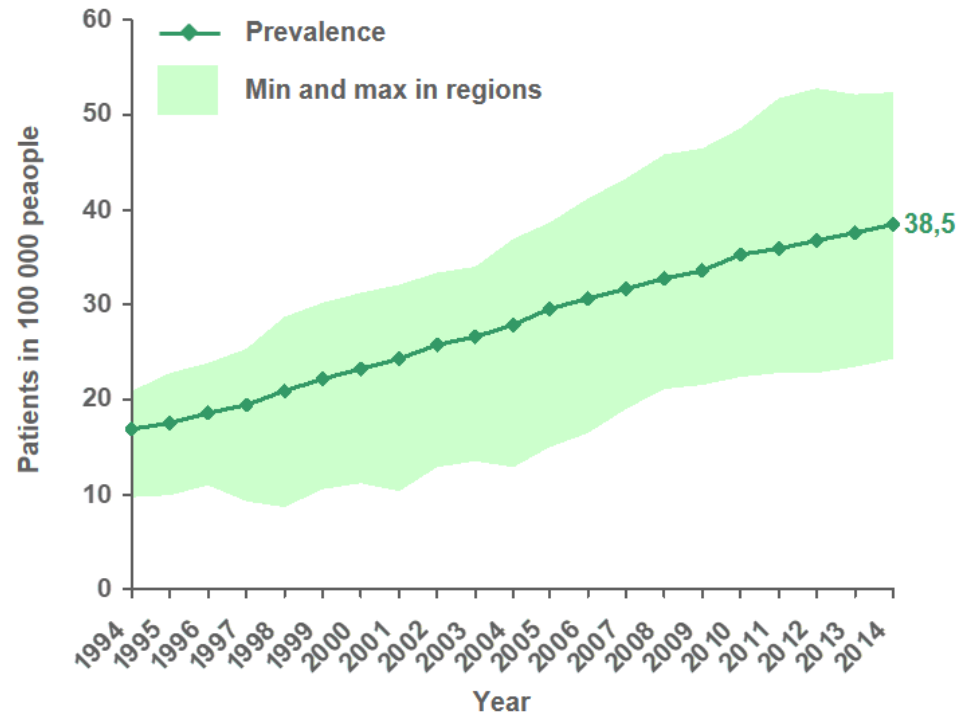
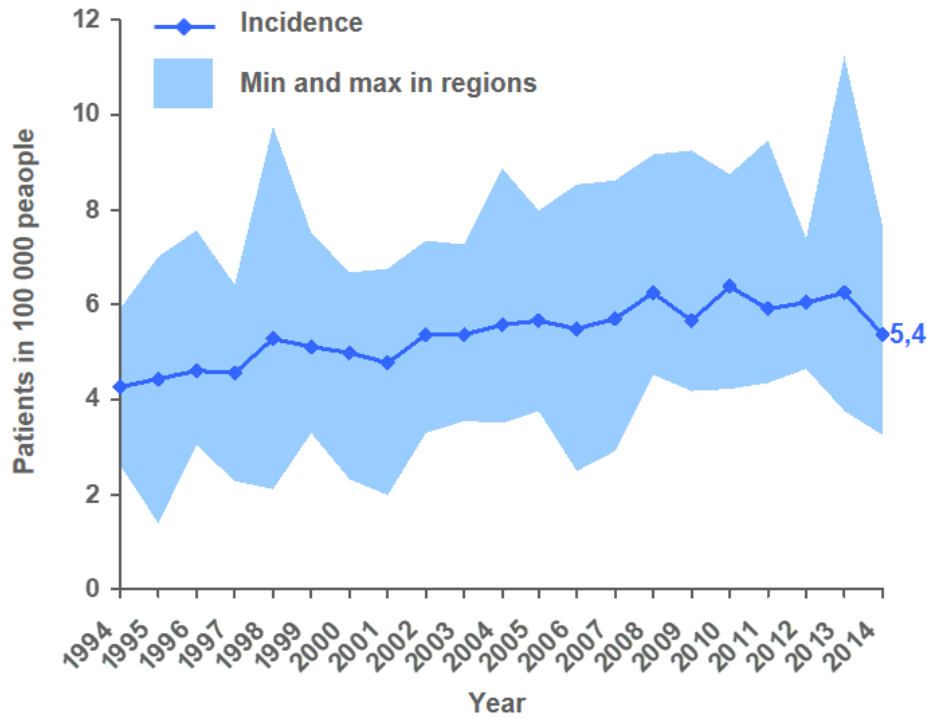
CLL

CML



INCIDENCE A PREVALENCE LEUKÉMIE

- CLL jako příklad



Klinické příznaky malignit krve a kostní dřeně

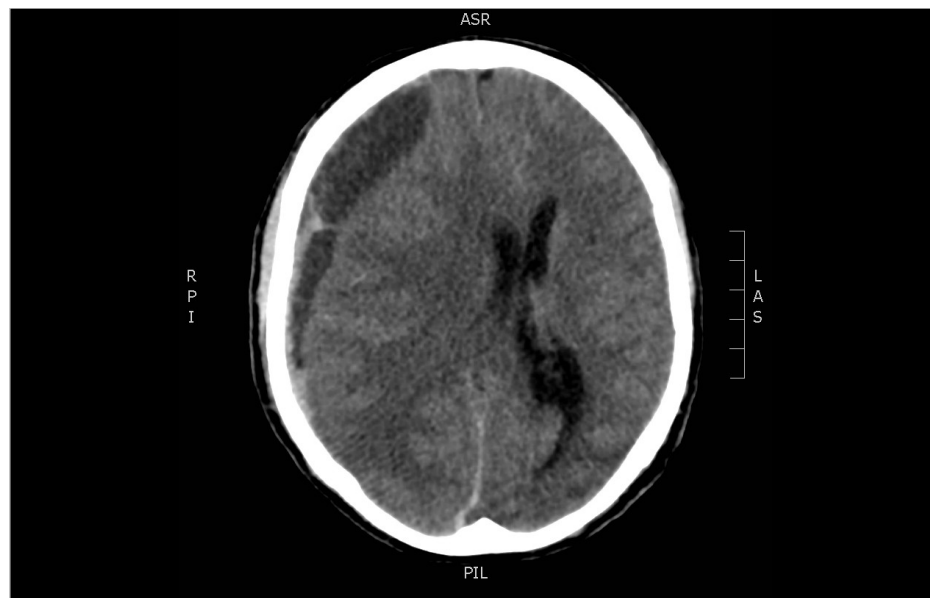
Symptomy pacientů	Frequency
infekce, horečka	36 % (vše)
krvácení	33 % (APL, AML)
tromboza, DIC	10 % (APL, ET, PV)
zvětšení lymfatických uzlin	57 % (ALL, CLL)
splenomegalie	56 % (CML, CLL, PV, MF)
hepatomegalie	47 % (CML, AML)
tumor v mediastinu	14 % (ALL, CLL)
postižení CNS	7 % (ALL, AML M5)
postižení jiných orgánů	9 % (vše)

CAVE: Všechny příznaky hematologických onemocnění jsou nespecifické!

krvácení při akutní leukémii



krvácení při akutní leukémii



AML –
hyperplázie dásní



AML –
hyperplázie dásní





PLL – postižení kůže



ALL – postižení kůže



Mastocytoza
- *urticatia*
pigmentosa

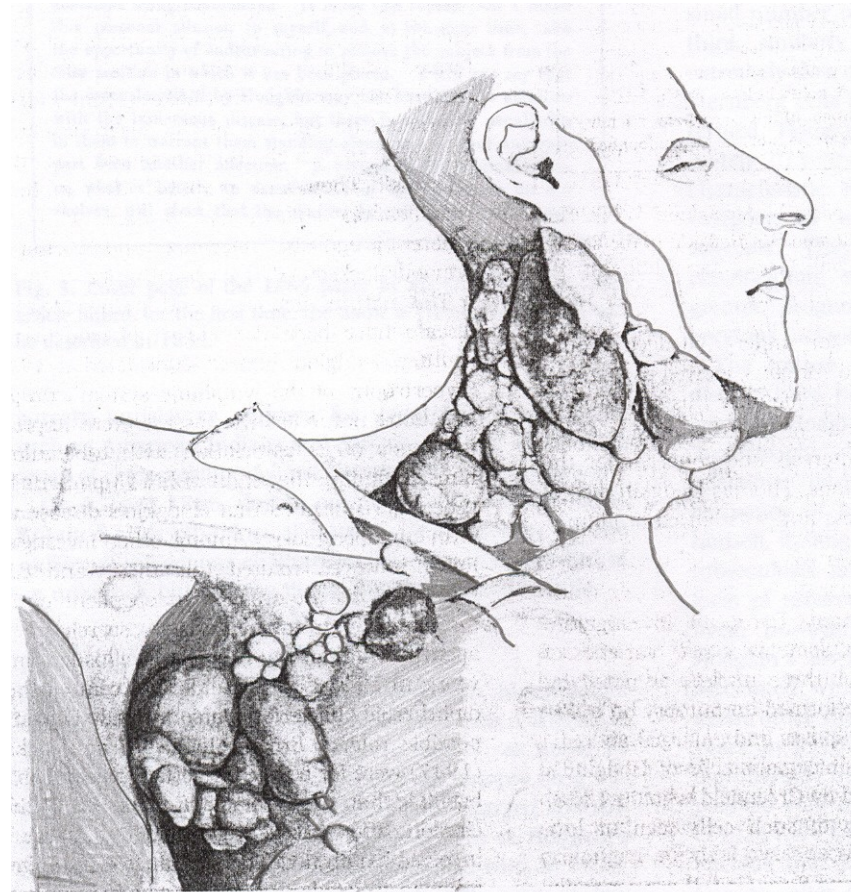
ON SOME
MORBID APPEARANCES
OF
THE ABSORBENT GLANDS
AND
SPLEEN.

BY DR. HODGKIN.

PRESENTED
BY DR. R. LEE.

READ JANUARY 10TH AND 24TH, 1833.

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





CLL
- lymfatické uzliny





CLL -
splenomegalie

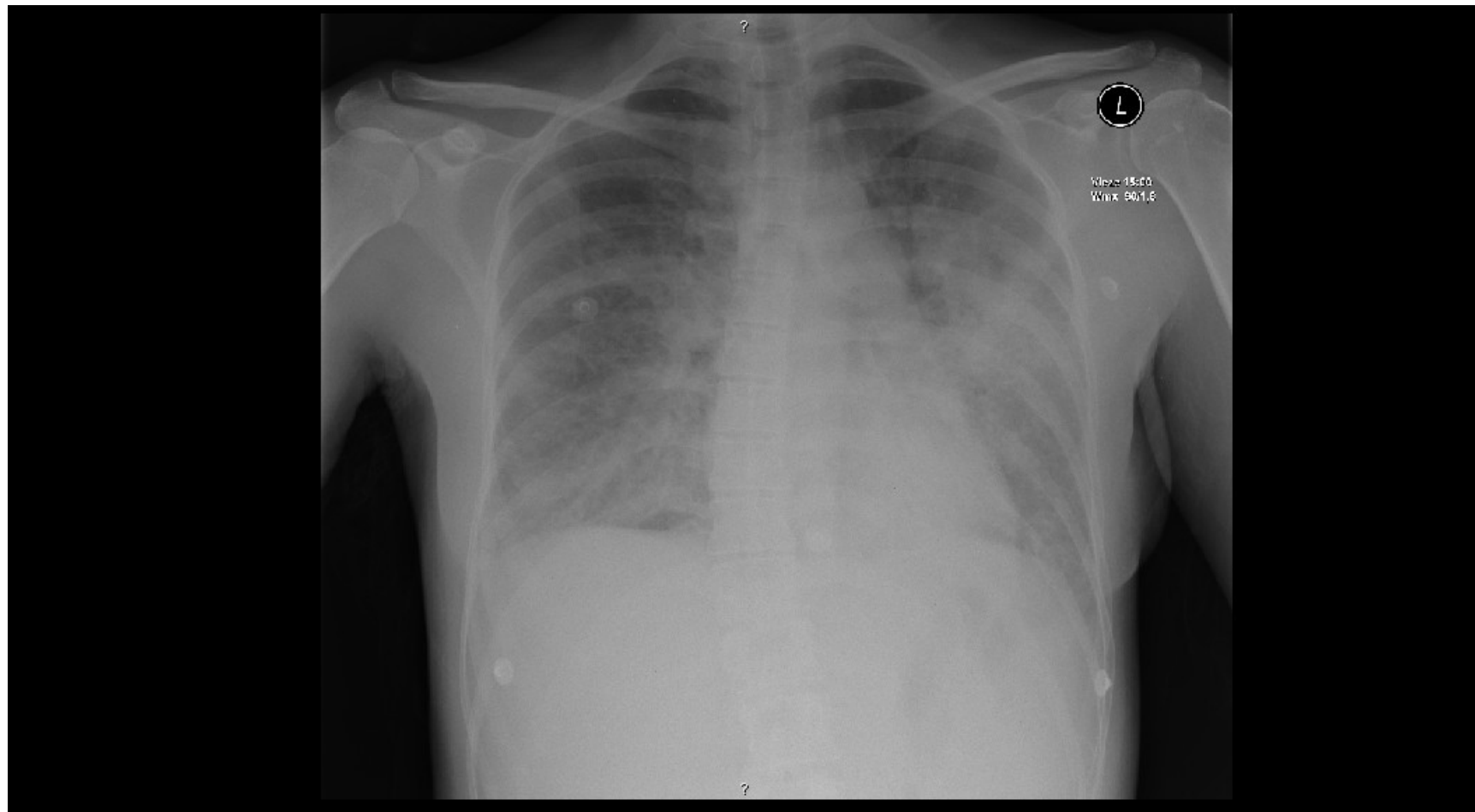


Myelofibroza
- masivní
splenomegalie



Leukocyty
- vak s
leukaferézou

Infiltrace plic při akutní leukémii



Čas od prvních příznaků do stanovení diagnózy

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

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

LEUKÉMIE – PREDISPONUJÍCÍ FAKTORY

Vyšší riziko leukémie je při:

- Genetické syndromy – M. Down, FA, ataxia telangiectasia, dědičné zárodečné mutace (*ETV6, RUNX1, DDX41...*)
- Léky (chemoterapie, alkylancia)
- Radiace (může způsobit všechny leukémie mimo CLL)
- Socioekonomické faktory
 - větší incidence ALL v dětství v průmyslových zemích, pravděpodobně při pozdějším kontaktu dětí s alergeny nebo běžnými dětskými infekcemi
- Viry (EBV, HTLV I, HIV)
- Benzen, toluen ad.

LEUKÉMIE – ETIOLOGIE

Somatické molekulární postižení:

Buněčná proleferace

Buněčné dělení

Buněčné zrání

Apoptóza

Buněčná obnova

LEUKÉMIE – ETIOLOGIE

Nejdůležitější somatické molekulární změny při leukémiích a myeloproliferacích:

BCR-ABL

TP53

PML-RAR α

JAK2

LEUKÉMIE A MYELOPROLIFERATIVNÍ ONEMOCNĚNÍ

Blood and bone marrow features

**Co lze nalézt v periferní krvi
(leukocyty, erytrocyty, trombocyty)?**

- akutní leukémie
- chronická leukémie
- myeloproliferativní onemocnění

Co lze nalézt v kostní dřeni?

- akutní leukémie
- chronická leukémie
- myeloproliferativní onemocnění

Laboratorní diagnostika

Periferní krevní obraz + diferenciální rozpočet leukocytů

Kostní dřeň

Flowcytometrie (analýza CD antigenů) (ALL, CLL, HCL)

Cytogenetická analýza (CML, AL, MDS, CLL)

Molekulárně genetická analýza (CML, APL, AL, CLL)

Cytologie a cytochemie

Histologie (nezbytná v případě myeloproliferativních onemocnění)

Znáte rozdíl mezi trepanobiopsií a sternální punkcí?

Sternální punkce – odběr dřeňové krve, stačí pro dg. leukémie

VÝSLEDEK VYŠETŘENÍ Z HEMATOLOGIE

Pacient: [REDACTED]

Datum a čas odběru: [REDACTED]

Vyšetření	Hodn. Výsl.	Jedn.	Meze/koment.
Leukocyty	<.>	8.75 x10 ⁹ /l	(4 - 10)
Erytrocyty	<.>	3.80 x10 ¹² /l	(3.8 - 5.4)
Hemoglobin	<L>	115.0 g/l	(120 - 160)
Hematokrit	<L>	0.320 l/l	(0.35 - 0.46)
Střední objem ERY	<L>	83.6 fL	(84 - 96)
Trombocyty	<.>	163.0 x10 ⁹ /l	(150 - 350)
Stř. množství HGB v	<.>	30.2 pg	(28 - 34)
Prům. koncentrace HG	<.>	362.0 g/l	(320 - 370)
Šíře distribuce ERY	<.>	13.5 %	(10 - 15.2)
Střední objem trombo	<L>	7.05 fl	(7.8 - 11)
Trombocytový hematok	<L>	1.15 ml/l	(1.21 - 3.5)
Šíře distribuce trom	<.>	17.00 %	(15.5 - 17.1)
Neutrofily %	<L>	19.80 %	(50 - 70)
Lymfocyty %	<.>	22.40 %	(20 - 40)
Monocyty %	<H>	57.00 %	(2 - 12)
Eosinofily %	<.>	0.28 %	(0 - 5)
Basofily %	<.>	0.60 %	(0 - 1)
Neutrofily (absolutn	<L>	1.73 x10 ⁹ /l	(2 - 7)
Lymfocyty (absolutní	<.>	1.96 x10 ⁹ /l	(0.8 - 4)
Monocyty (absolutní	<H>	4.99 x10 ⁹ /l	(0.08 - 1.2)
Eosinofily (absolutn	<.>	0.02 x10 ⁹ /l	(0 - 0.5)
Basofily (absolutní	<.>	0.05 x10 ⁹ /l	(0.01 - 0.1)
Neutrofily mikroskop	<L>	20.0 %	(50 - 70)
Tyče mikroskopicky	<.>	0.0 %	(0 - 4)
Lymfocyty mikroskopi	<.>	23.0 %	(20 - 40)
Monocyty mikroskopic	<.>	2.0 %	(2 - 12)
Eosinofily mikroskop	<.>	0.0 %	(0 - 5)
Basofily mikroskopic	<.>	0.0 %	(0 - 1)
Metamyelocyty mikros	<H>	1.0 %	(0 - 0)
Myelocyty mikroskopi	<.>	0.0 %	(0 - 0)
Promyelocyty mikrosk	<.>	0.0 %	(0 - 0)
BLASTY mikroskopicky	<H>	54.0 %	(0 - 0)
Prolymfocyty mikrosk	<.>	0.0 %	(0 - 0)
Plazmatické buňky	<.>	0.0 %	(0 - 0)
Nedif.buňky	<.>	0.0 %	(0 - 0)
Nedif.blasty	<.>	0.0 %	(0 - 0)
Normoblasty mikrosko	< >	5.0 /100 bb	
Hodnocení morfologie	< >		
Hodnocení morfologie	< >		hypersegmentace neutrofilů,
Morfologie ERY	< >		:
Morfologie PLT	< >		mírná anizo PLT,
KOMENTAR	< >		Změna oproti předešlému.
Neznamé vyšetření	< >		NRBC/100WBC :0.00



Laboratorní diagnostika

Biochemická analýza krve (zvýšená LD při myeloproliferativních onemocněních)

Koagulace – DIC, thrombofílie, krvácení
fibrinogen, aPTT, PT, AT III, DD, EGT

Ostatní

(RTG plic, UZ břicha, EKG, echo srdce, sérologie – CMV...)

- vylučujeme fokus infekce a hodnotíme funkci srdce, ledvin, jater, plic (potenciální toxicita chemoterapie)

KLASIFIKACE LEUKÉMIÍ

FAB (1982)

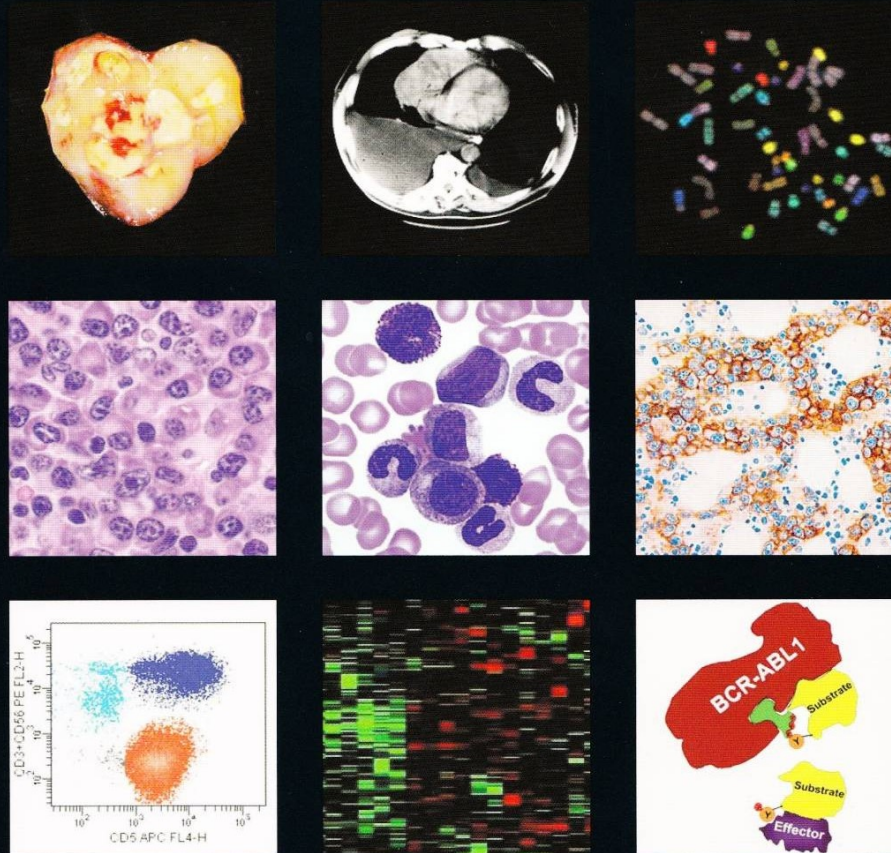
Klasifikace podle morfologie maligních buněk

WHO (1999-)

Klasifikace podle morfologie, cytogenetických znaků, flowcytometrie a molekulárně genetických znaků

WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues

Edited by Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Nancy Lee Harris, Elaine S. Jaffe, Stefano A. Pileri, Harald Stein, Jürgen Thiele, James W. Vardiman



CHRONICKÁ LYMFATICKÁ LEUKÉMIE (CLL)

- nejčastější leukémie kavkazské rasy
- CLL je onemocnění charakteristické kumulací malých zralých lymfocytů v krvi, dřeni a lymfatické tkáni.

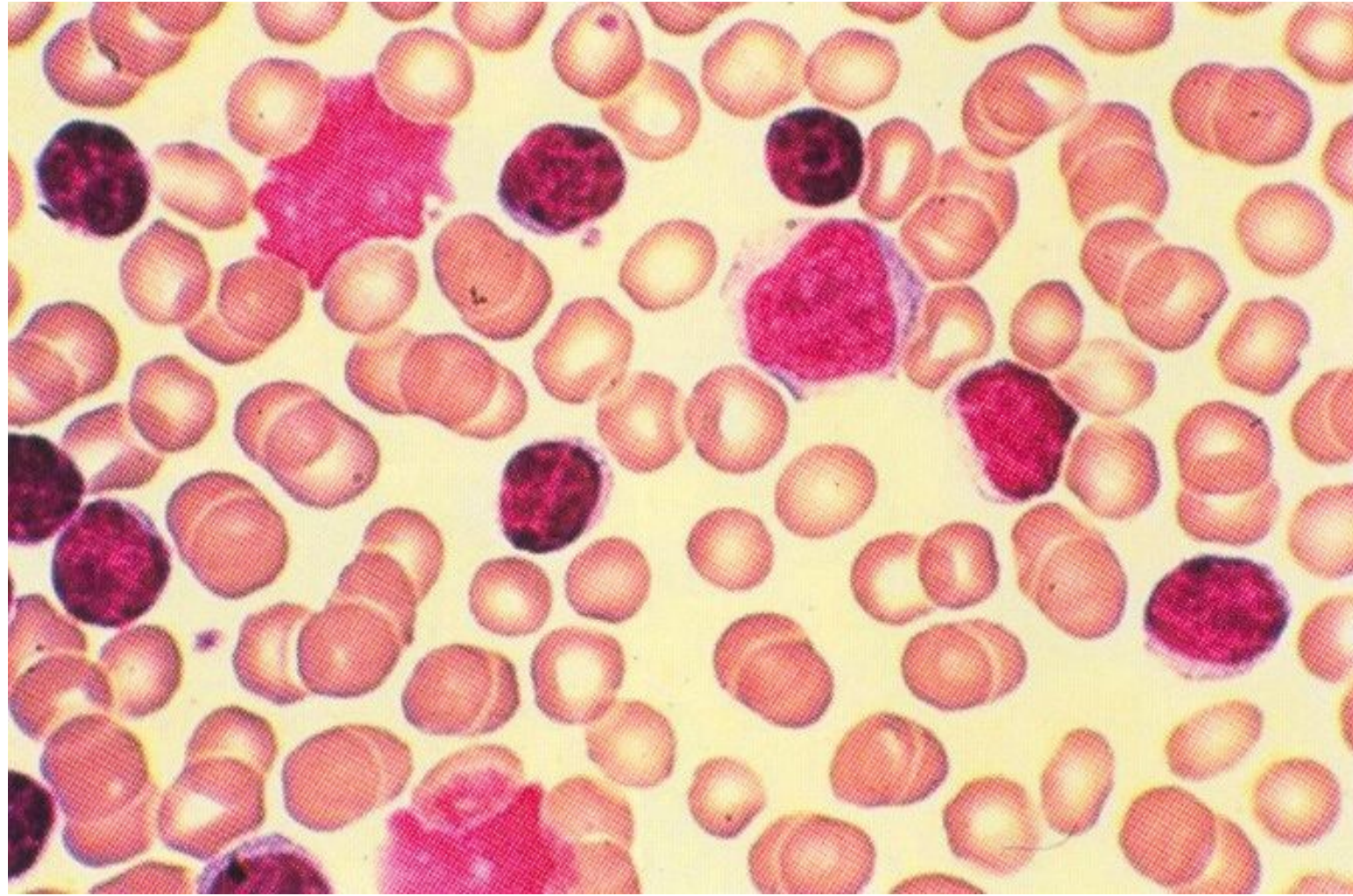
Laboratorní a klinické příznaky:

leukocytoza (absolutní lymfocytoza), lymfadenopatie, splenomegalie, hepatomegalie, anémie, trombocytopenie, často autoimunita (hemolýza) .

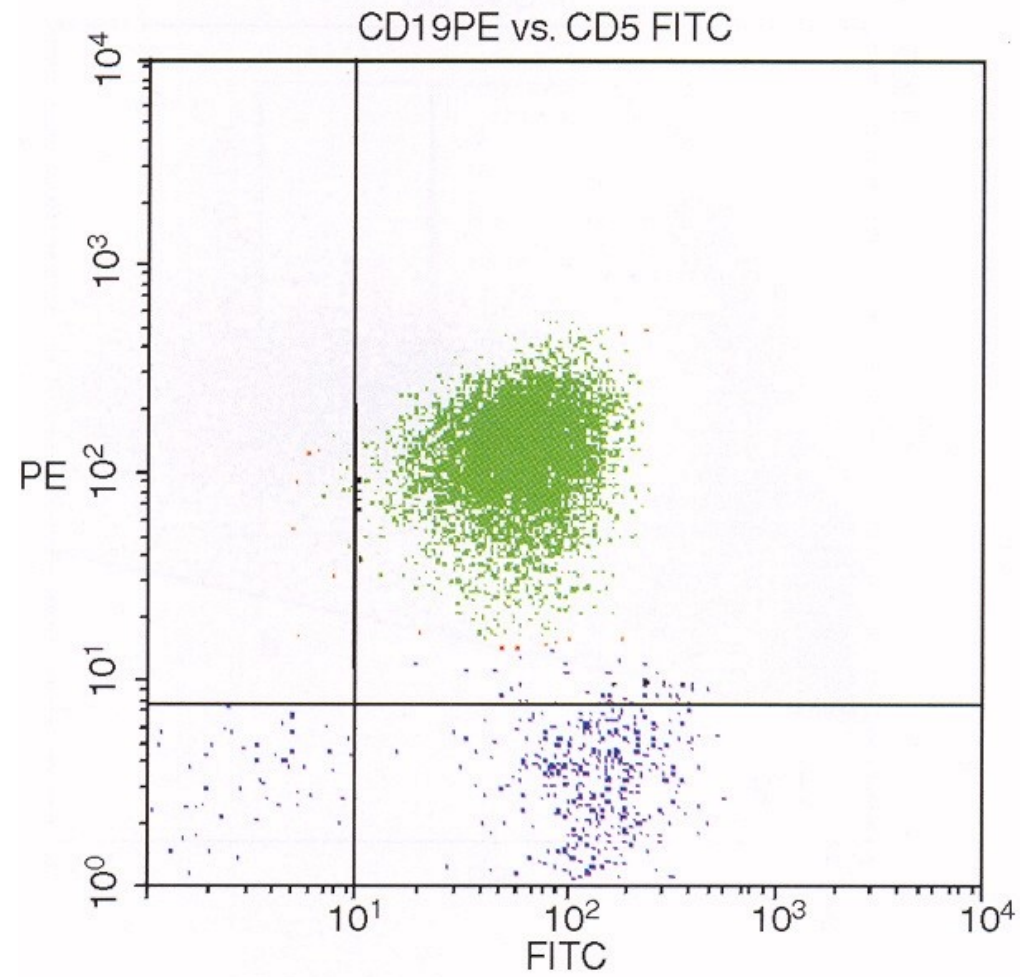
Prognóza – různá

- lepší při CLL mutaci genu pro IgH a/nebo při CLL s delecí 13q14.

Střední přežití (medián) pacientů s CLL je 11+ let.



Diagnostika založená na flowcytometrii: CD5+19+20dim+23+FMC7-79b-200+sIg+/-

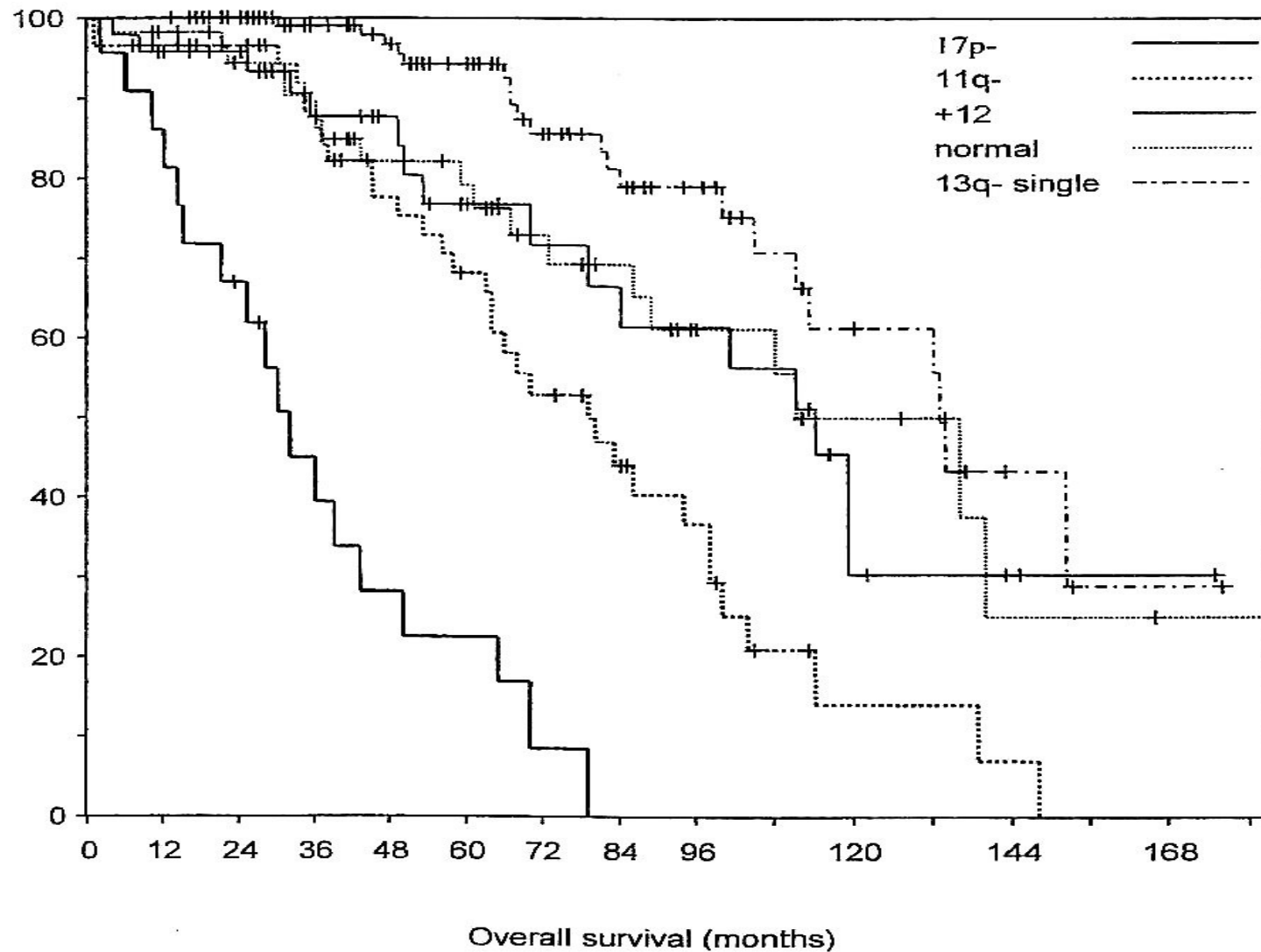


CLL staging

Léčba ve stádiu Rai III nebo IV (Binet C)

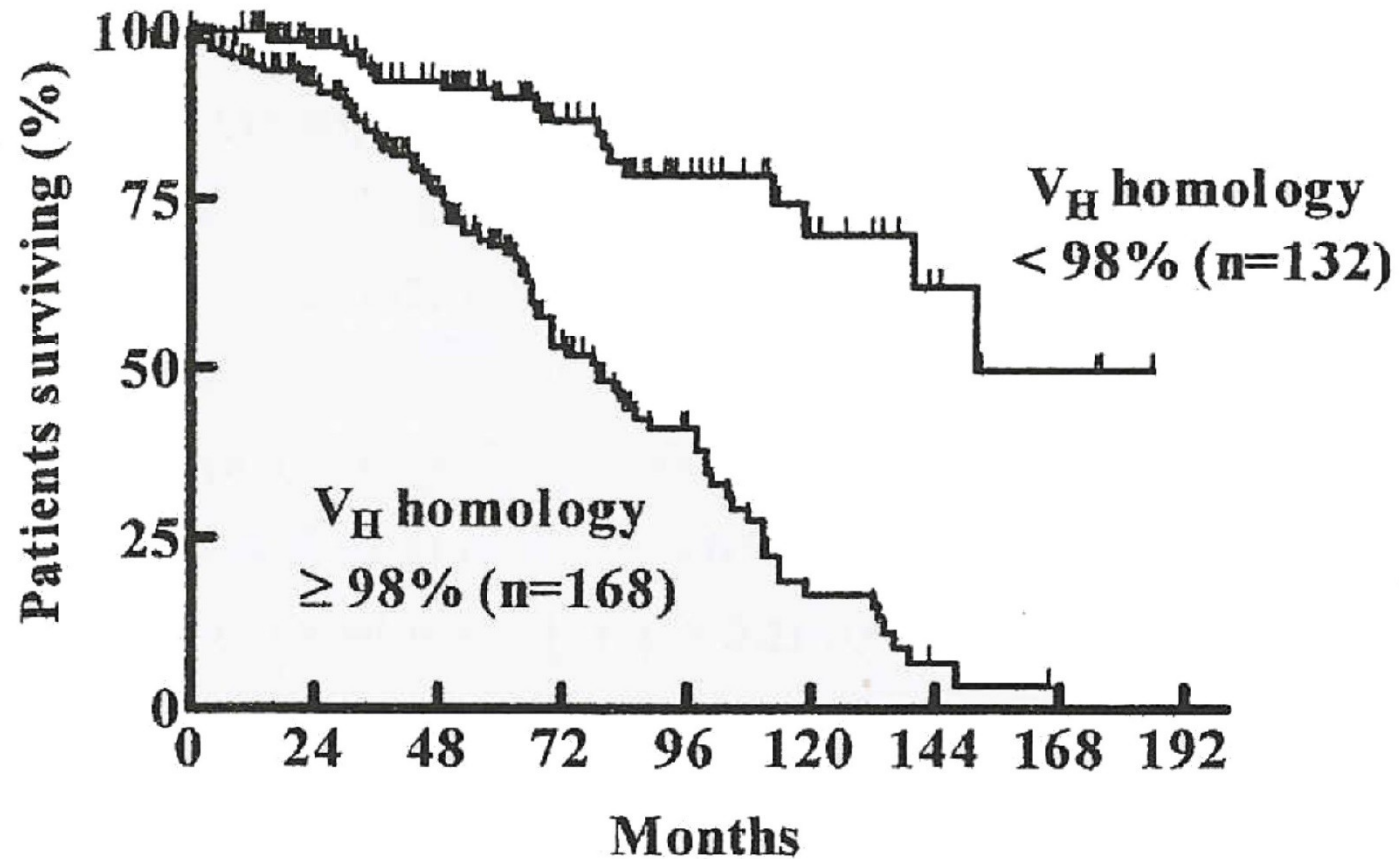
Clinical stage (Rai)	Risk	Median survival
0 (lymphocytosis)	Low	>150 months
I (lymphocytosis + lymphadenopathy)	Intermediate	101
II (lymphocytosis + splenomegaly)	Intermediate	71
III (lymphocytosis + anemia Hb < 110 g/l)	High	19
IV (lymphocytosis + thrombocytopenia < 100x10 ⁹ /L)	High	19
Clinical stage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

CLL prognóza založená na cytogenetice



CLL prognóza založená na stavu mutace v IgHV

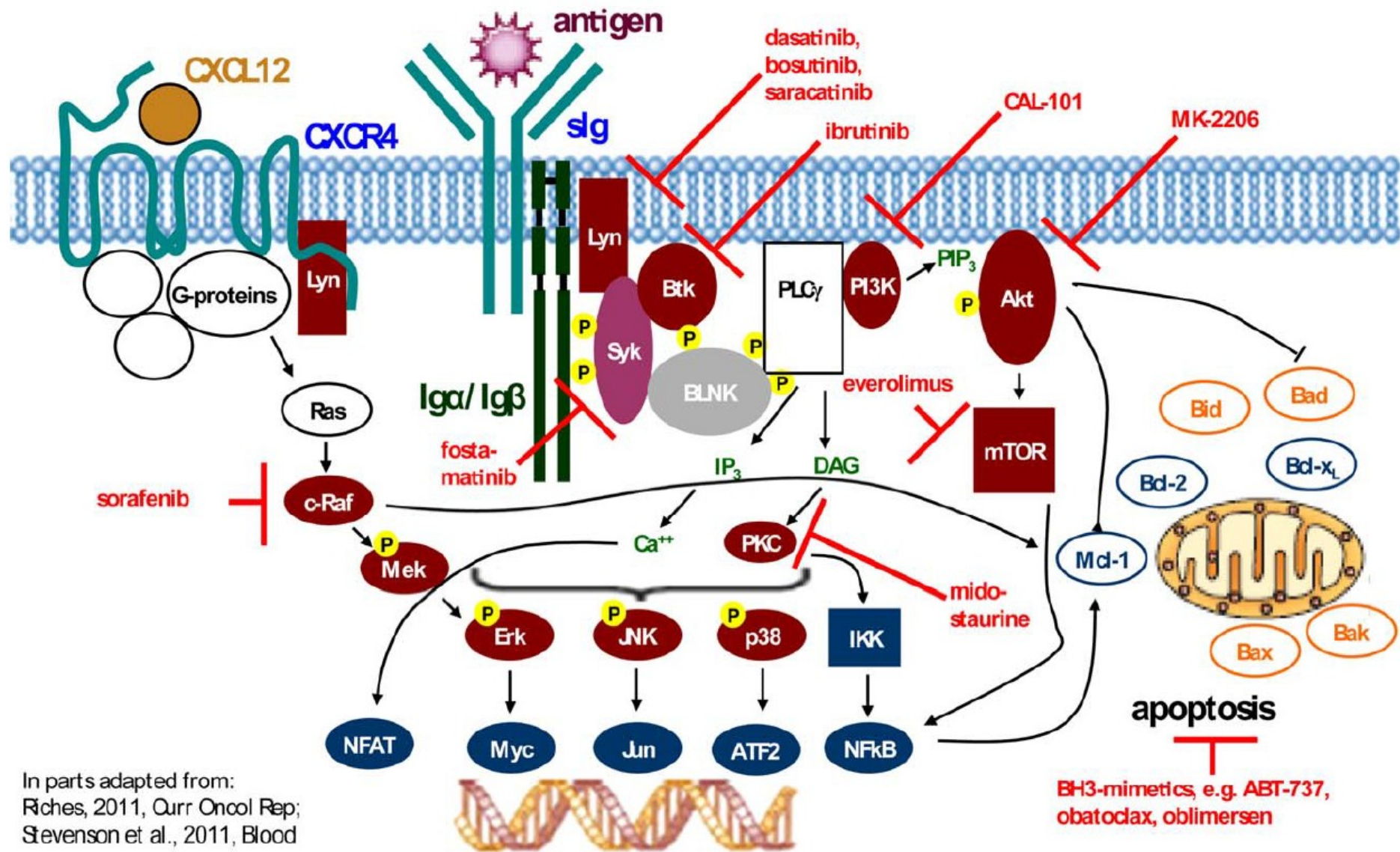
A



TERAPIE CLL

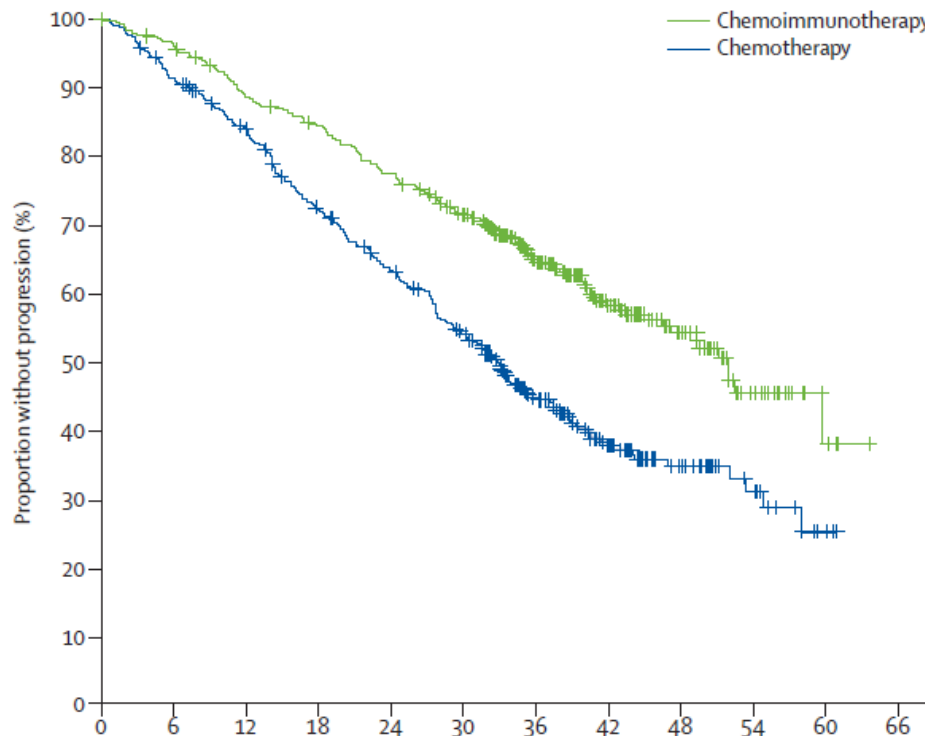
Pouze pokročilá stádia:

- **fludarabin+cyclofosamid+rituximab**
 - **bendamustin+rituximab**
- **chlorambucil + anti CD20 Ab (rituximab, obinutuzumab)**
 - **ibrutinib, idelalisib (BCR inhibitory)**
 - **venetoclax (Bcl2 inhibitor)**
 - **(allogenní transplantace)**



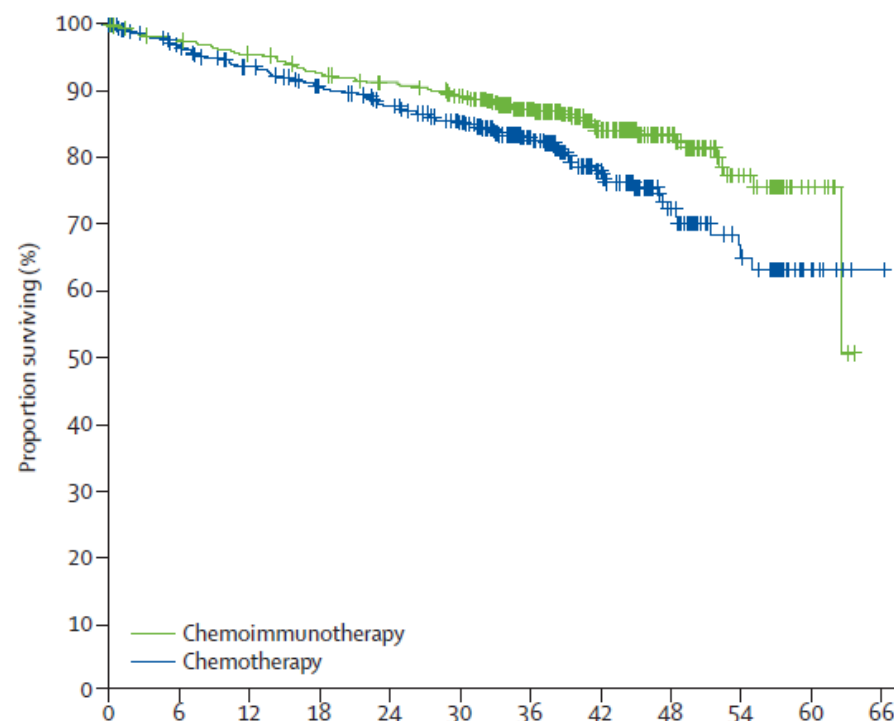
In parts adapted from:
 Riches, 2011, Curr Oncol Rep;
 Stevenson et al., 2011, Blood

CLL – FCR režim- výsledky léčby

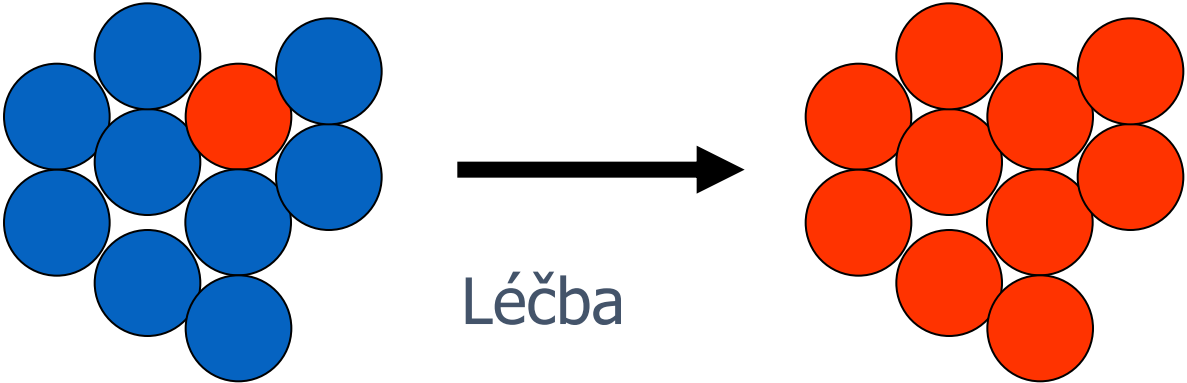


PFS 3letý
45% vs. 65%
p < 0,0001

OS 3letý
83% vs. 87%
p = 0,012



Klonální evoluce při CLL – TP53



Před léčbou

Léčba

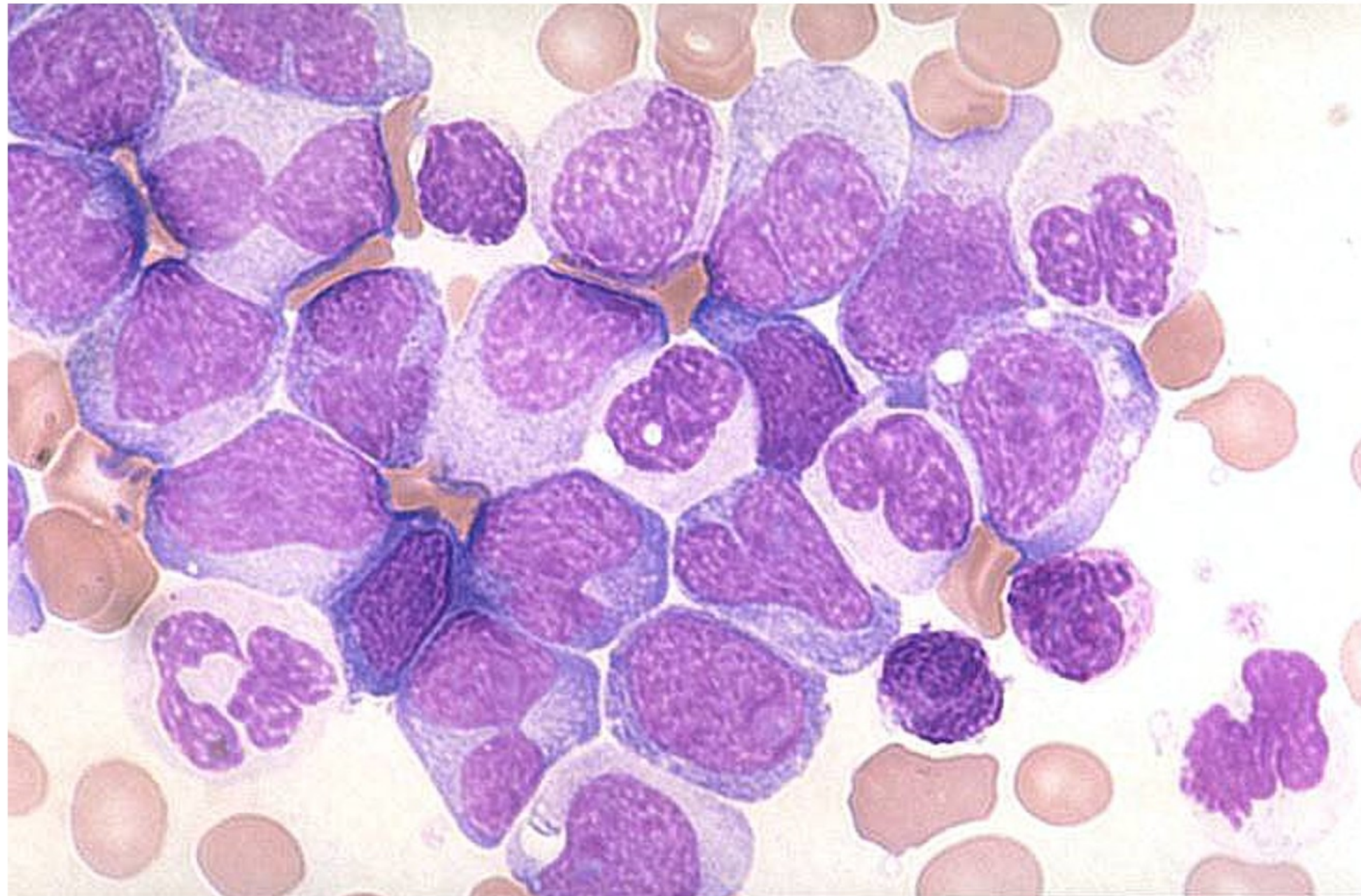
CHRONICKÁ MYELOIDNÍ LEUKÉMIE (CML)

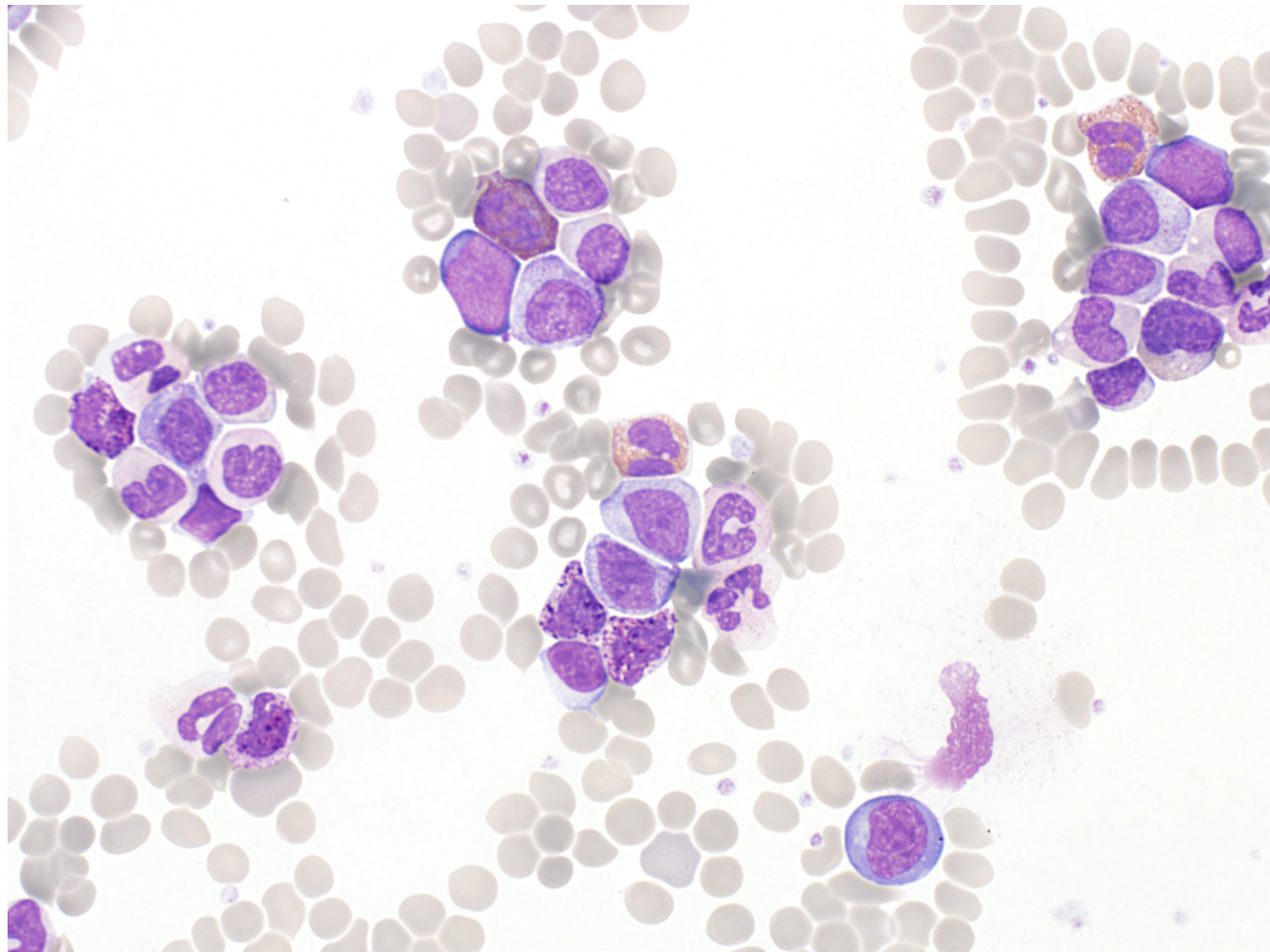
CML je onemocnění pluripotentní kmenové buňky charakterizované extrémní granulocytózou, bazofilií, často trombocytózou, anémií, splenomegalií.

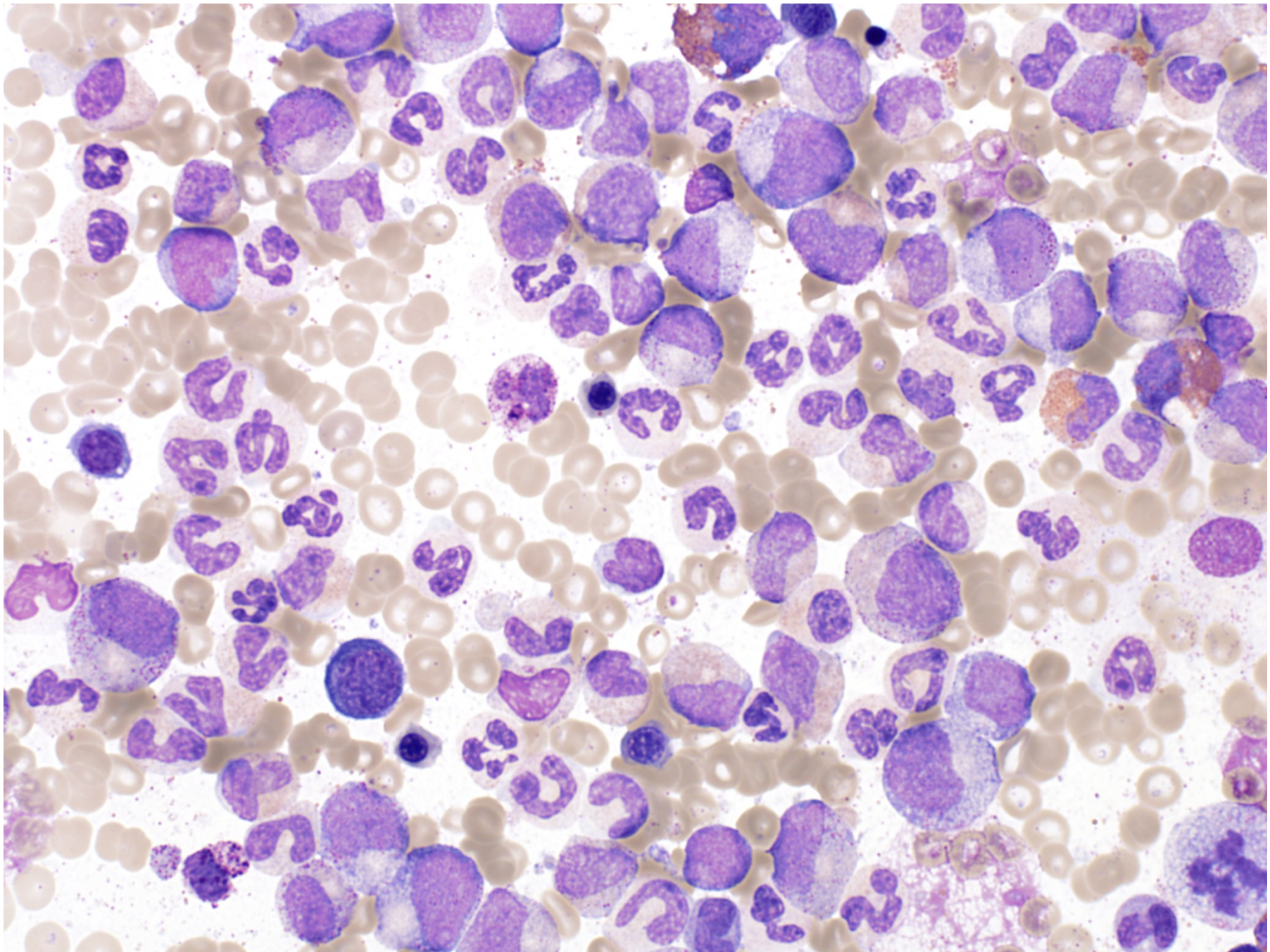
Stádia neléčené CML:

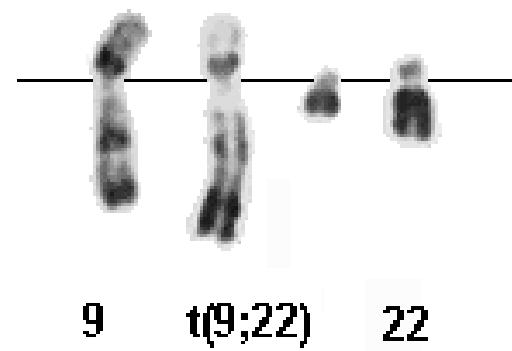
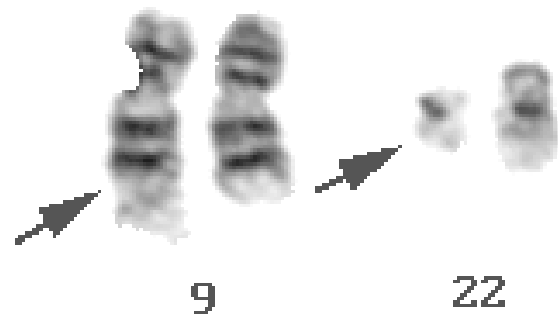
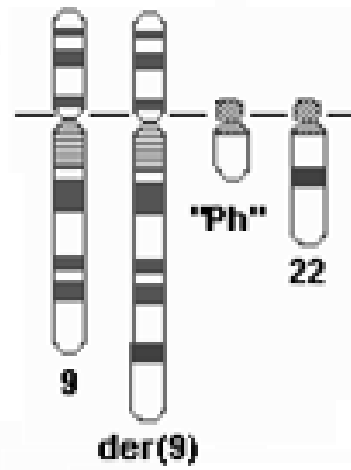
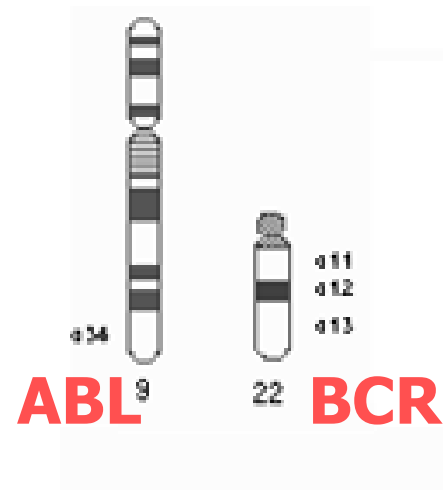
- chronická fáze
- akcelerovaná fáze (rychlý nárůst WBC, zhoršení trombocytopenie, nové cytogenetické znaky, rezistence k léčbě)
- blastická krize (připomíná akutní leukémii)

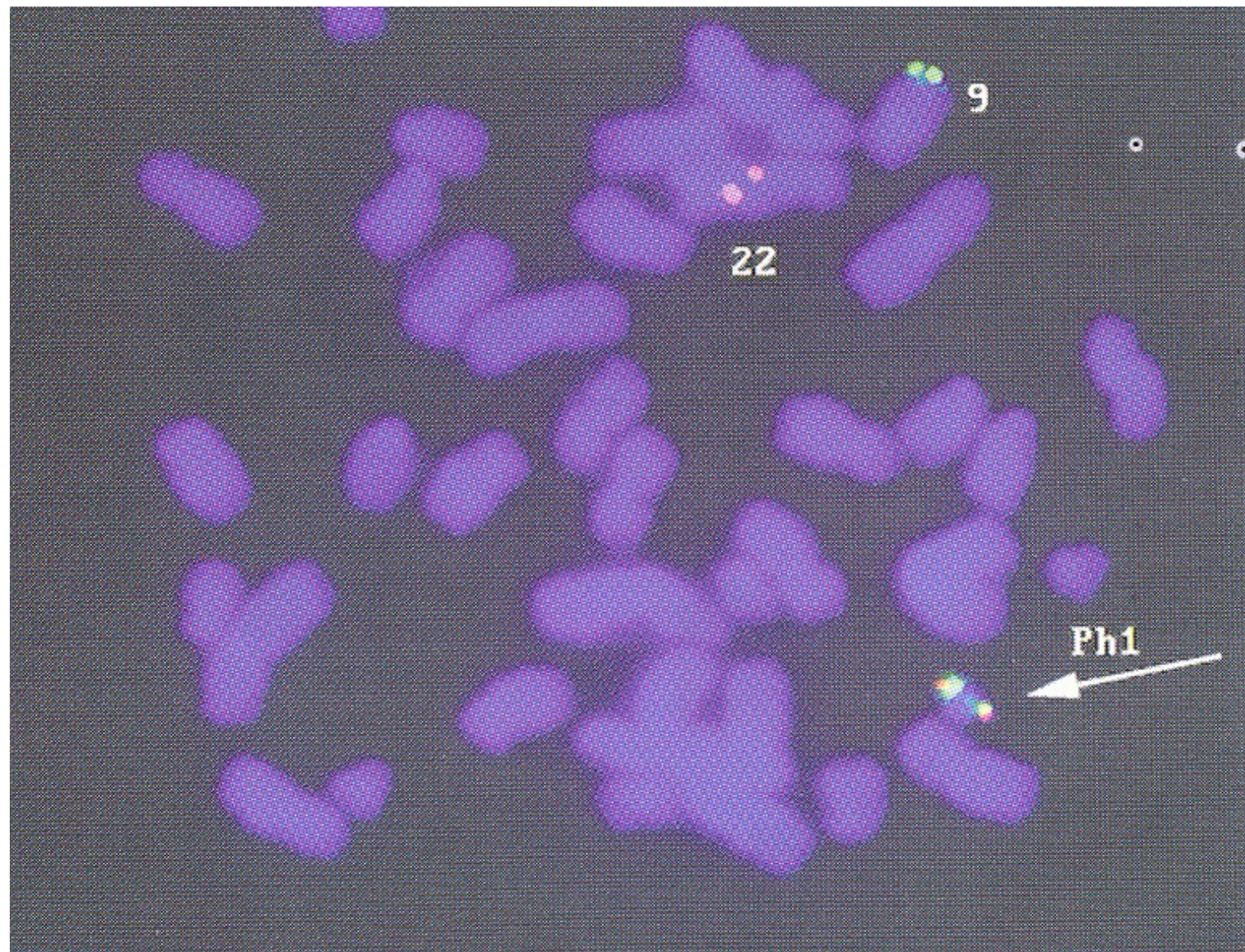
Etiologická role chromozomu objeveného ve Philadelphii - Ph chromozom











- Ph chromosom vzniká z t(9;22)
- chimerický gen *BCR-ABL* vzniká z Ph chromosomu
- *BCR-ABL* gen tvoří BCR-ABL tyrosinkinázu
- *BCR-ABL* tyrosinkináza indukuje defekt apoptózy

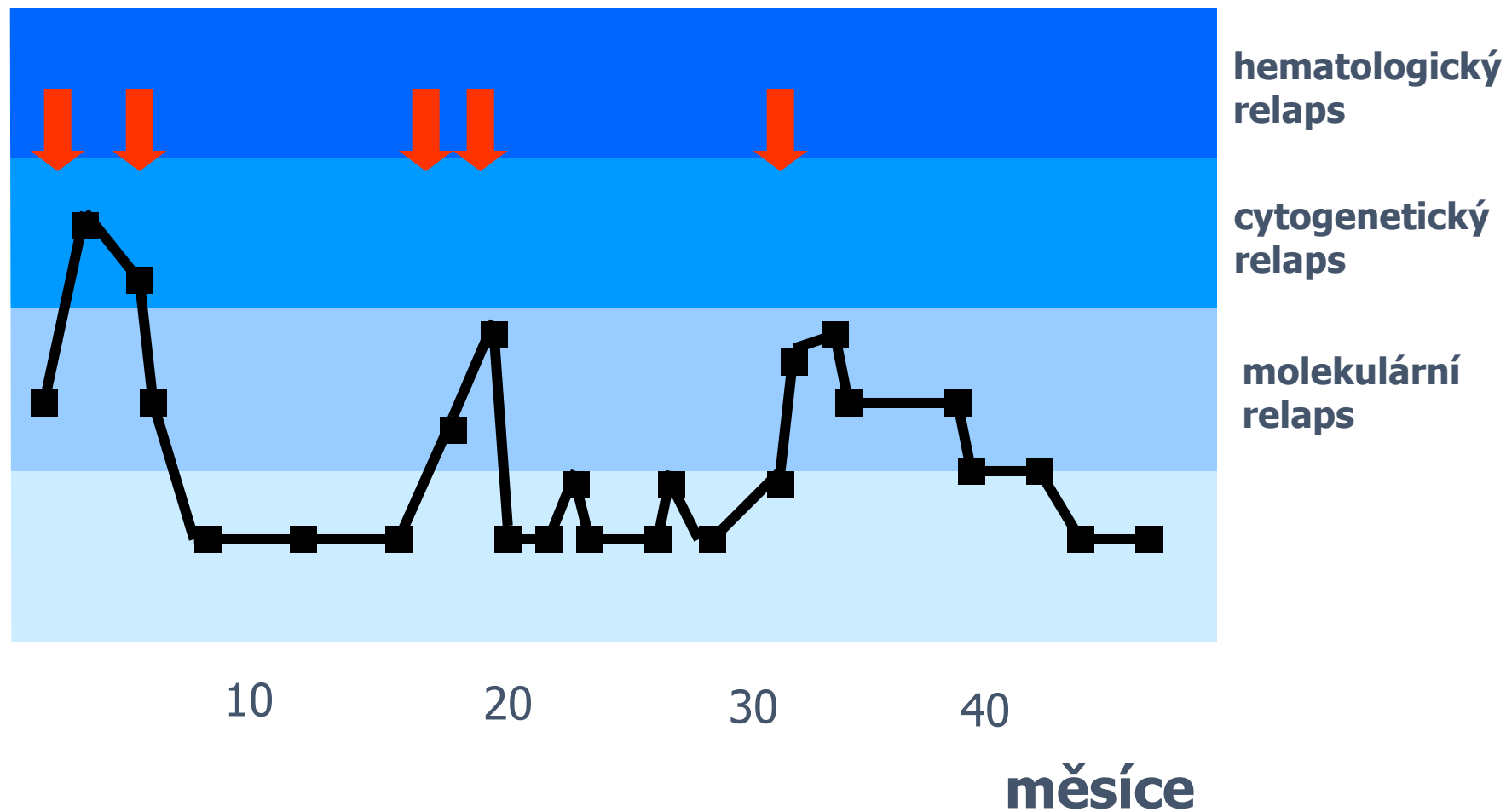
Téměř žádná CML není *BCR-ABL* negativní!

Minimální reziduální choroba během léčby

- **Hematologická monitorace**
- **Cytogenetická monitorace**
- **Molekulárně genetická monitorace
(RQ-RT-PCR, digitální PCR, NGS)**

Minimální reziduální choroba během léčby

Molekulární relaps je lépe zvládnutelný než cytogenetický nebo hematologický relaps



TERAPIE

Všichni pacienti jsou léčeni!

- **imatinib**
- **nilotinib, dasatinib, bosutinib**
- **ponatinib**
- **interferon**
- **allogenní transplantace**

II. Zwei Fälle von Leucaemie.

Mitgetheilt

von

Dr. **Lissauer** in Bendorf.

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

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

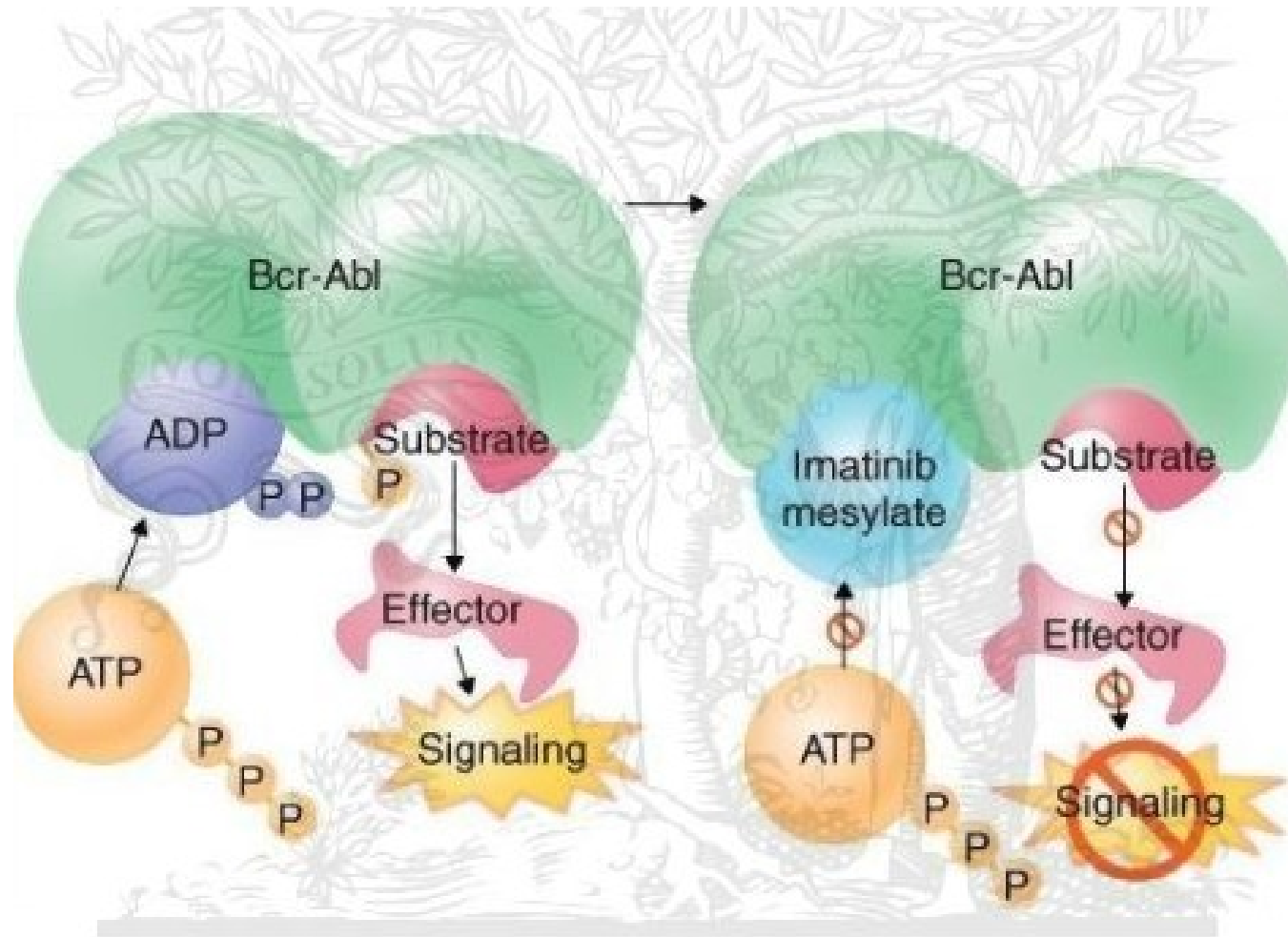
*) Malgaigne l. c. p. 1004. *Revue medic. chirurg.*, 1849, T. V., p. 246.

Arsen trioxid

Lissauer: Zwei Fälle von Leucaemie.

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

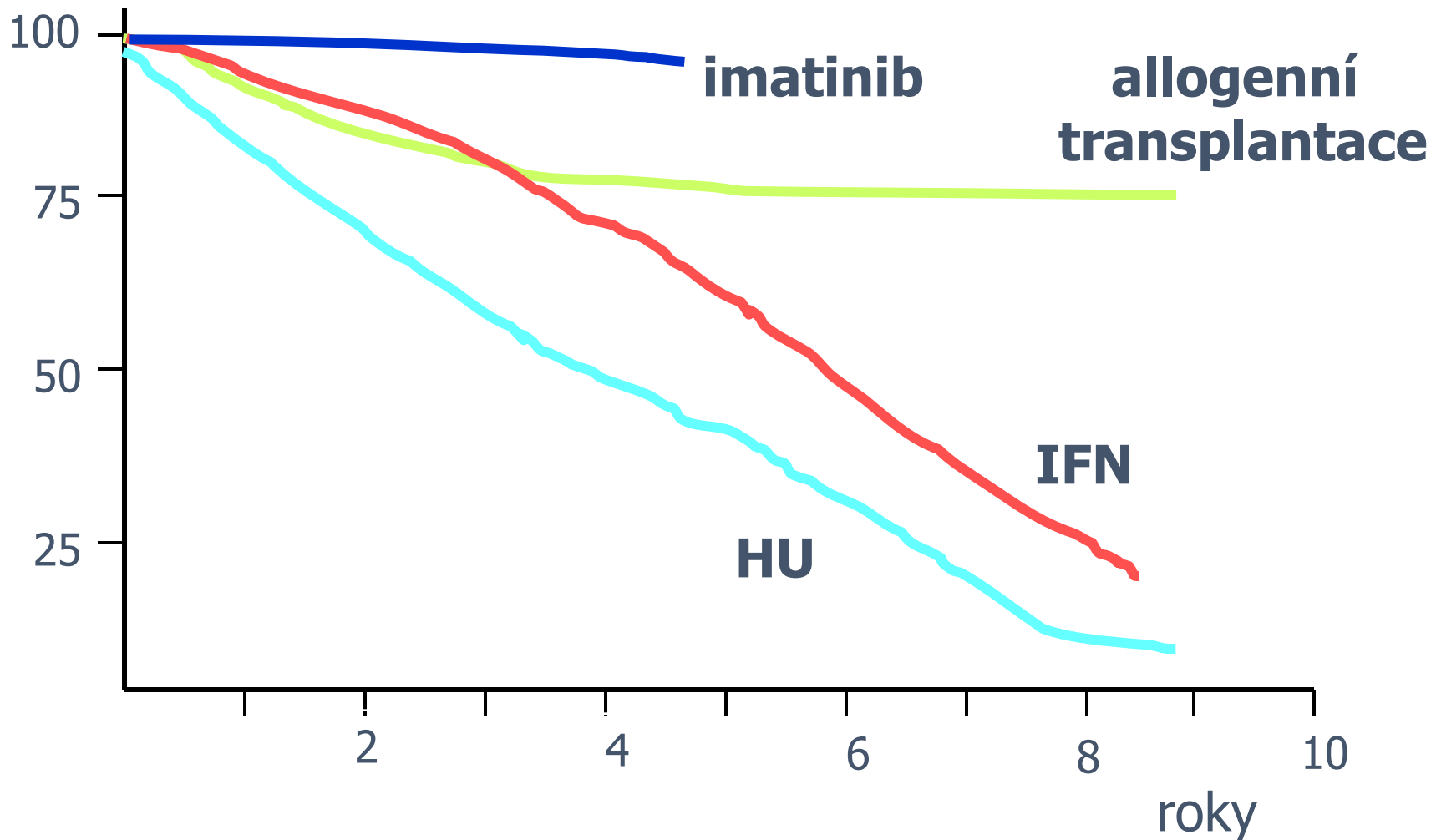
Imatinib –mechanismus účinku



CP-CML	Léčebná strategie
<u>1. linie:</u>	<ul style="list-style-type: none"> •Imatinib 400 mg
<u>2. linie:</u>	
IM-intolerance	<ul style="list-style-type: none"> •DASATINIB nebo NILOTINIB
IM-selhání	<ul style="list-style-type: none"> •DASATINIB nebo NILOTINIB •aloTKB (progrese do AP/BC, T315I)
IM-suboptimální odpověď	<ul style="list-style-type: none"> •IM stejná dávka •IM navýšení dávky •DASATINIB nebo NILOTINIB

Prognóza pacientů s CML

přežití (%)



AKUTNÍ MYELOIDNÍ LEUKÉMIE (AML)

AML je klonální malignita charakteristická proliferací abnormálních (leukemických) blastů, zprvu v kostní dřeni, a poškozenou normální krvetvorbou

Příznaky AML zahrnují bledost, únavu, slabost, palpitace, krvácení, horečku, dušnost.

V kostní dřeni je přes 20% blastů.
(méně než 20% - myelodysplastický syndrom)

Medián přežití neléčených pacientů je 6 týdnů.

Acute myeloid leukemia (AML) and related neoplasms

AML with recurrent genetic abnormalities

AML with t(8;21)(q22;q22.1);*RUNX1-RUNX1T1*

AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22);*CBFB-MYH11*

APL with *PML-RARA*

AML with t(9;11)(p21.3;q23.3);*MLLT3-KMT2A*

AML with t(6;9)(p23;q34.1);*DEK-NUP214*

AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2, MECOM*

AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.3);*RBM15-MKL1*

Provisional entity: AML with BCR-ABL1

AML with mutated *NPM1*

AML with biallelic mutations of *CEBPA*

Provisional entity: AML with mutated RUNX1

AML with myelodysplasia-related changes

Therapy-related myeloid neoplasms

AML, NOS

AML with minimal differentiation

AML without maturation

AML with maturation

Acute myelomonocytic leukemia

Acute monoblastic/monocytic leukemia

Pure erythroid leukemia

Acute megakaryoblastic leukemia

Acute basophilic leukemia

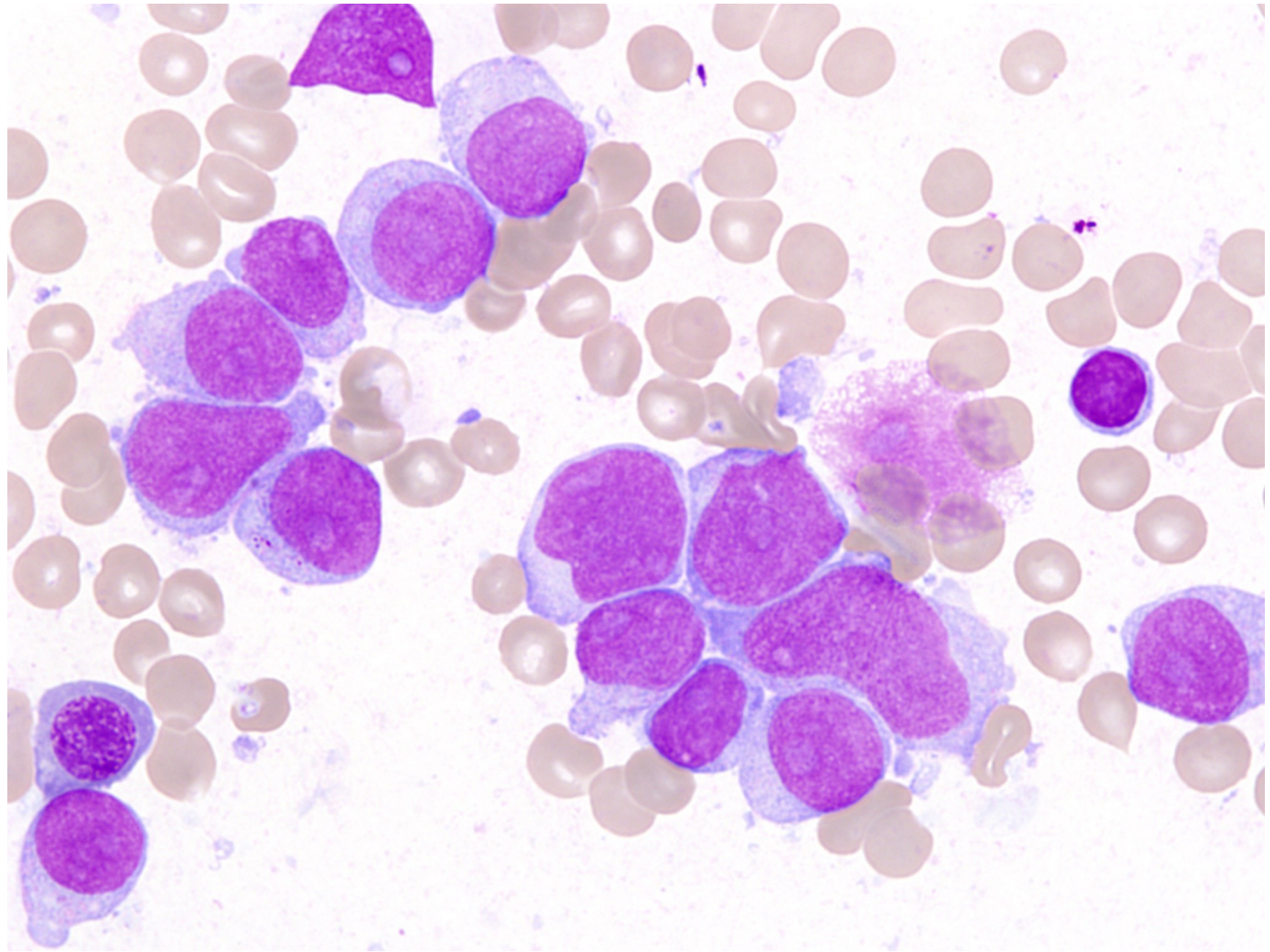
Acute panmyelosis with myelofibrosis

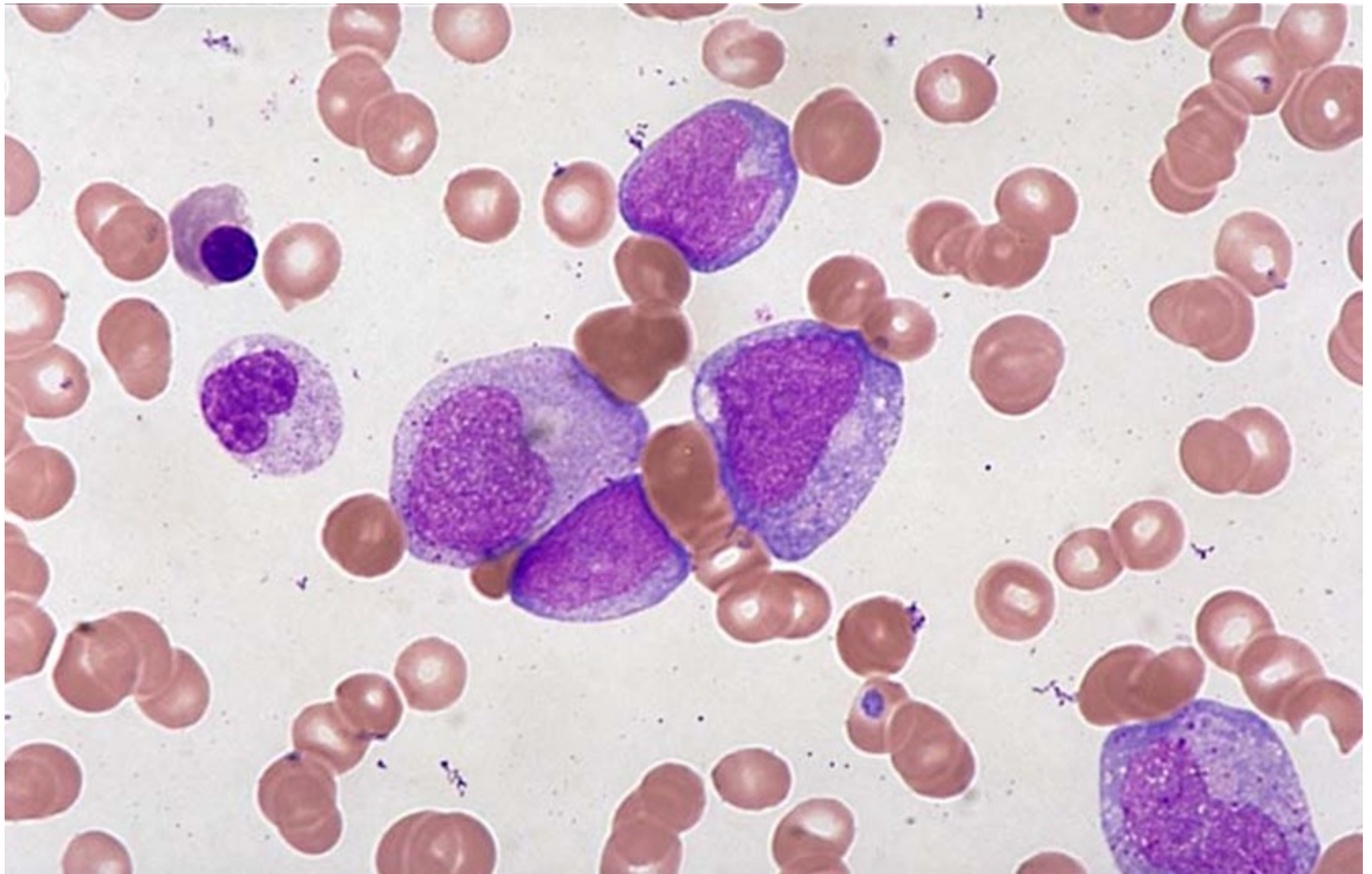
Myeloid sarcoma

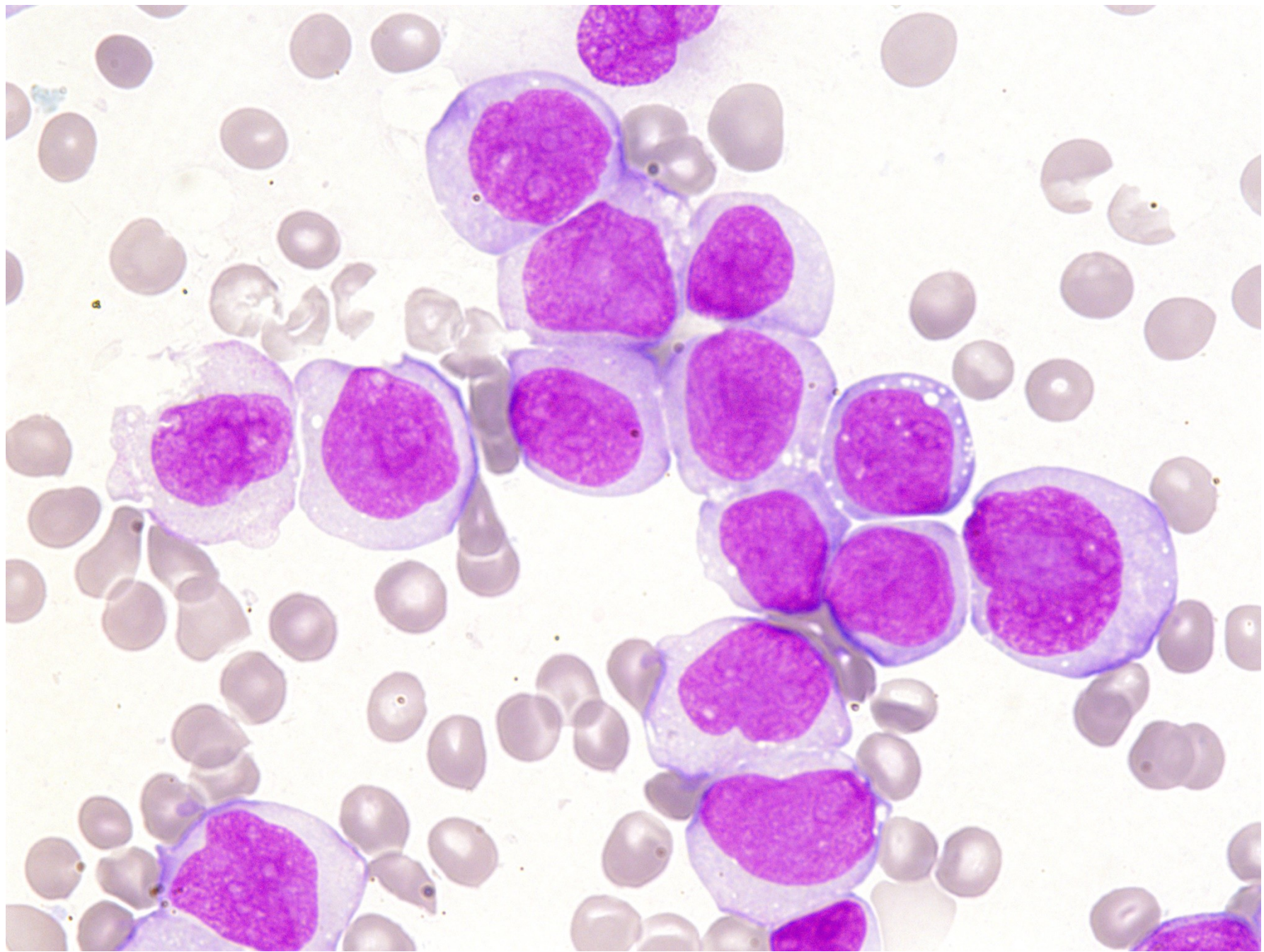
Myeloid proliferations related to Down syndrome

Transient abnormal myelopoiesis (TAM)

Myeloid leukemia associated with Down syndrome

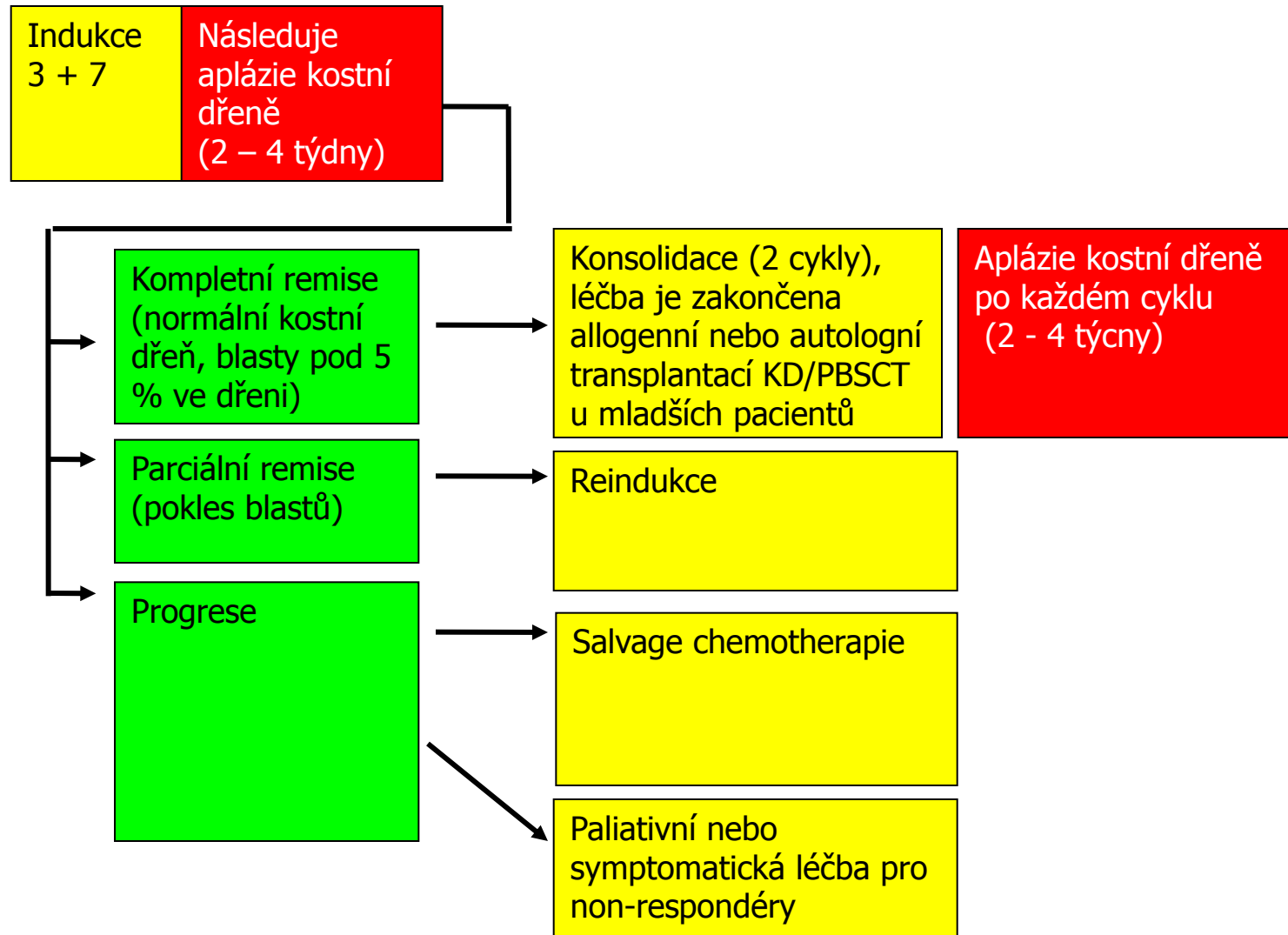






Léčba AML

Léčba 1. volby při AML je chemoterapie, nejúčinnější léky jsou cytosinarabinosid a anthracykliny.



Léčba AML

Nové léky na AML:

Midostaurin

Venetoclax

Gilteritinib

Akutní promyelocytární leukémie (APL, AML M3)

APL je varianta AML (cca 5-10% AML ve střední Evropě, cca 25% AML v jižní Evropě a 50 % AML ve východní Asii).

Příznačné jsou hemoragické komplikace (DIC, meléna, hematurie, plicní krvácení, krvácení do CNS)

Prognóza APL před 30lety byla velmi špatná (téměř všichni pac. zemřeli).

V současnosti DFS je až 80%.

Akutní promyelocytární leukémie (APL, AML M3)

Promyeloocyty jsou granulární buňky. V granulích jsou indukční faktory pro poruchy koagulace (tkáňový faktor...).

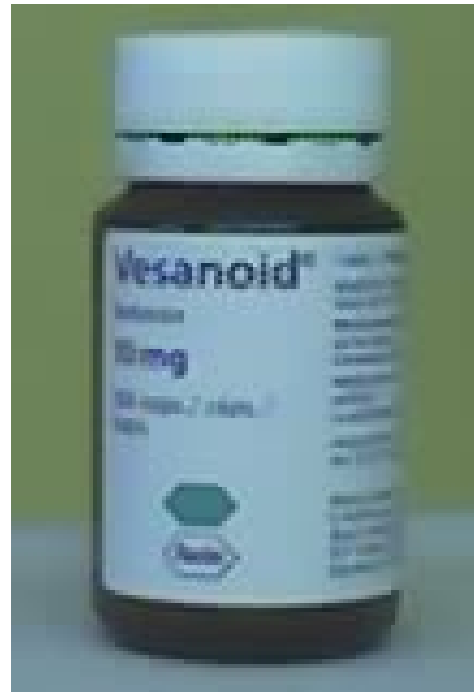
Většina APL je charakteristická t(15;17).

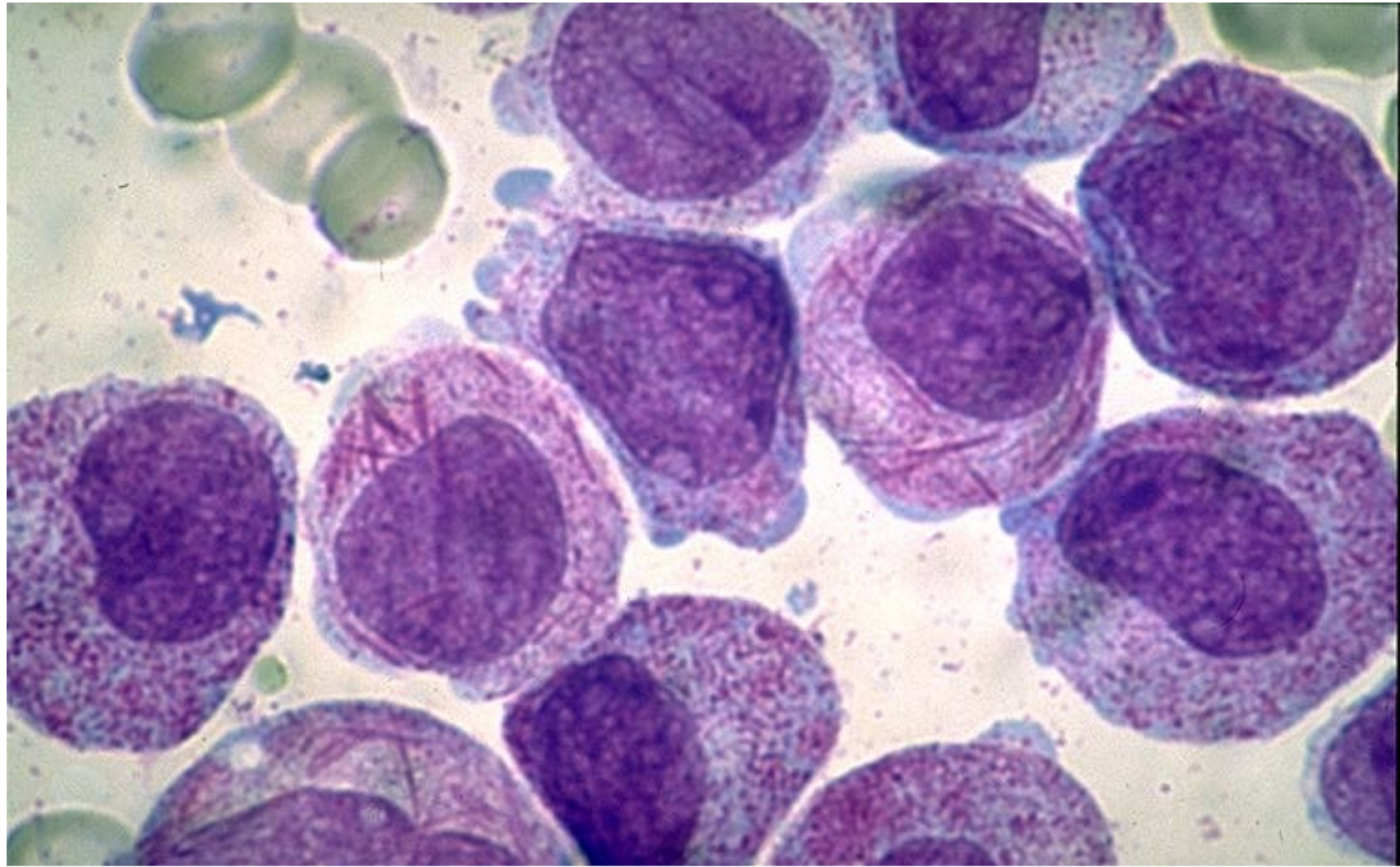
Translokace mezi chromozomy 17 a 15 vede k chimerické fúzi genu *PML-RARα*.

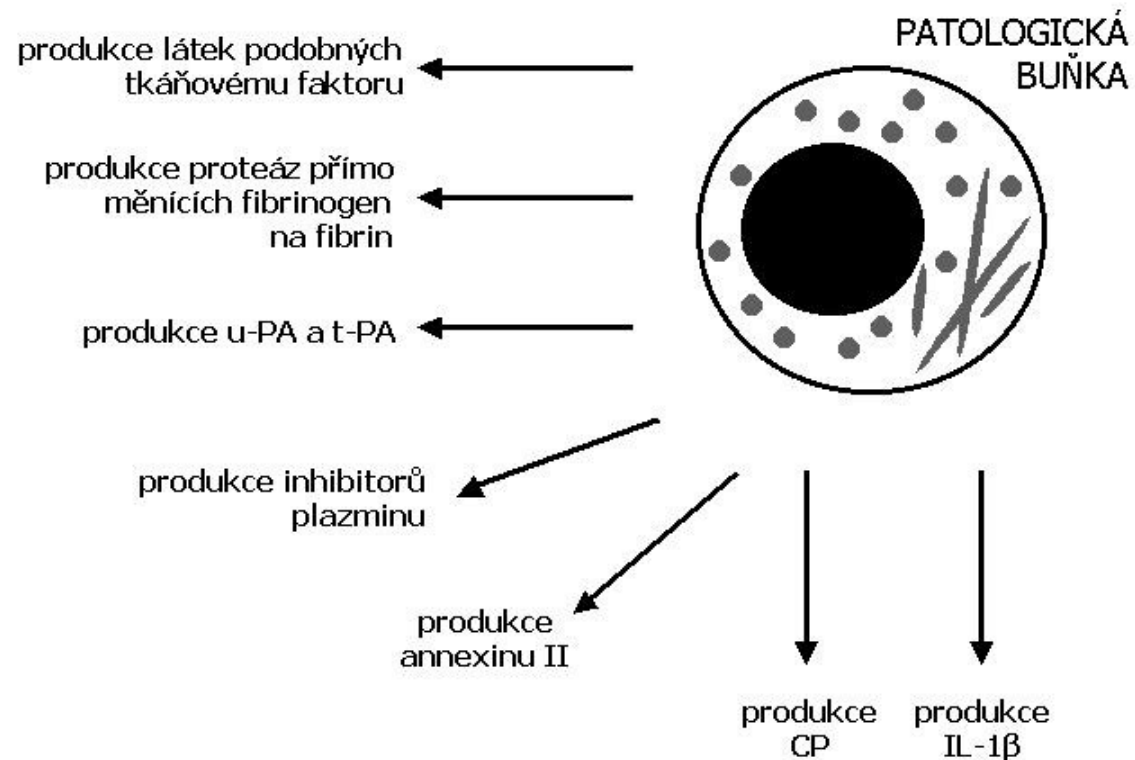
PML-RARα gen produkuje PML-RARα abnormální receptor pro retinoidy. (Retinoidy jsou nezbytné pro diferenciaci- vyžívání normální kostní dřeně). U buněk s t(15;17) je normální diferenciace zastavena.

Umíme znou nastolit diferenciaci pomocí ATRA + ATO nebo chemo.

Chemoterapie nebo arsenic trioxid + ATRA je léčbu volby při APL!



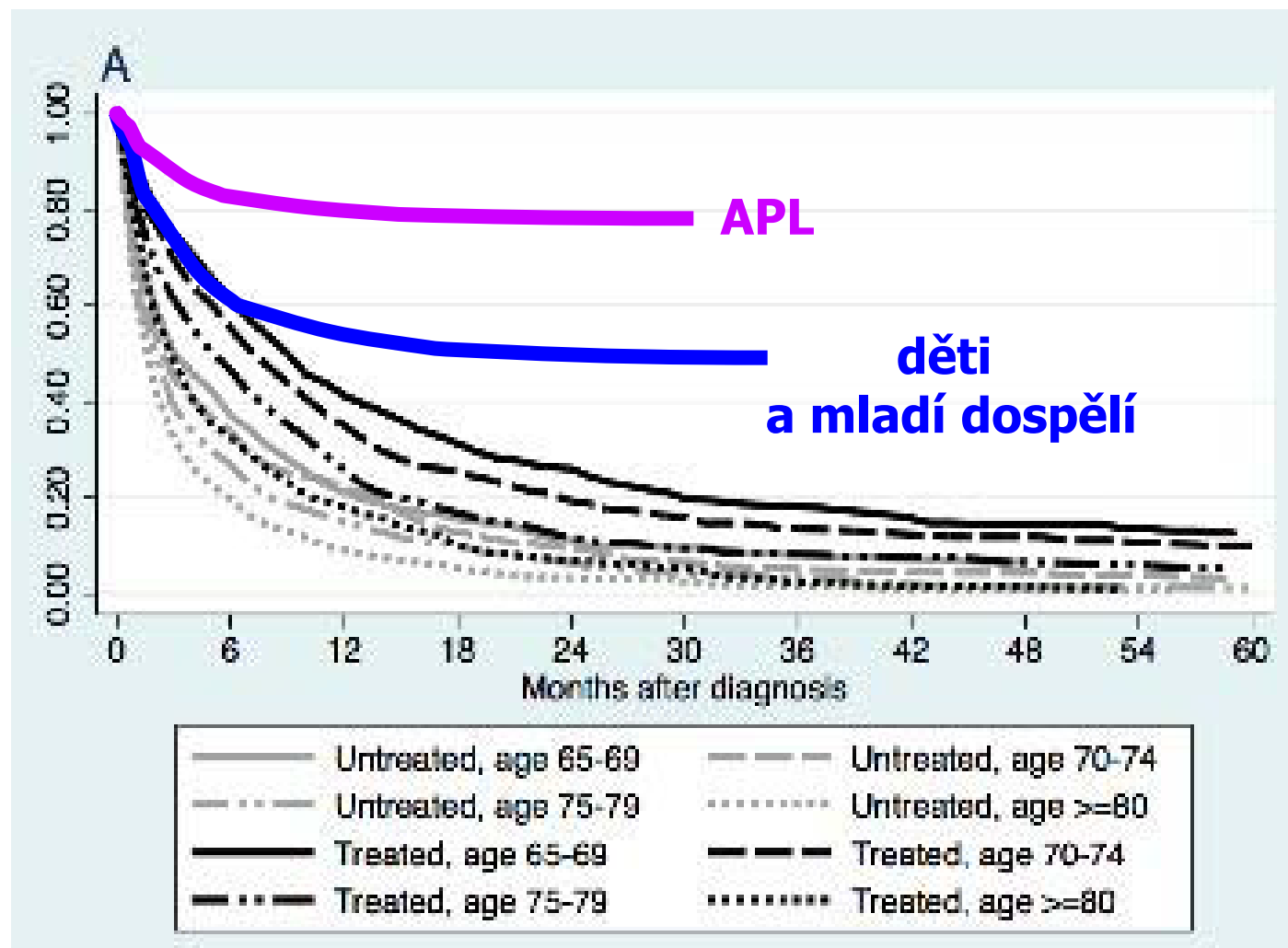




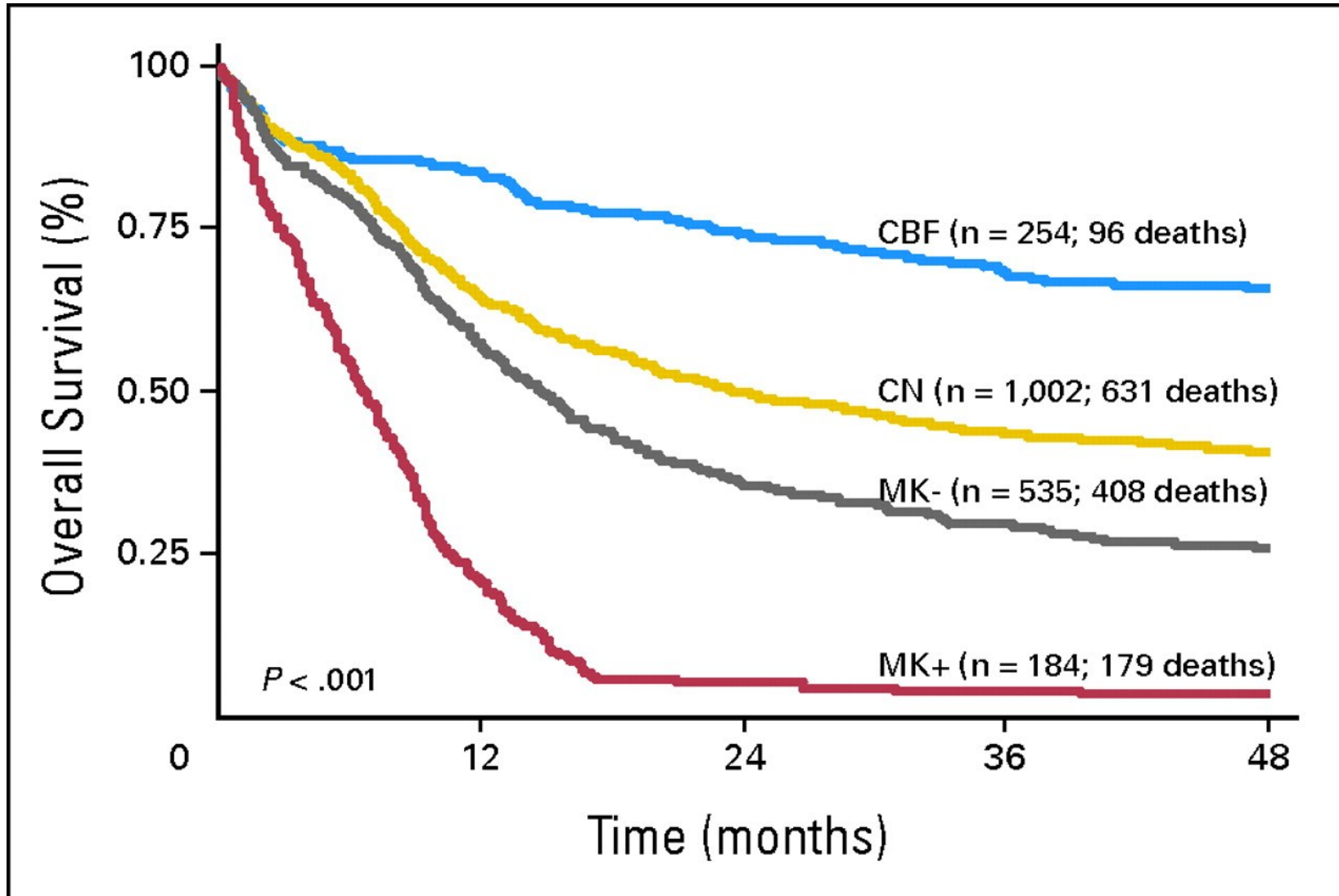
Krvácivá diatéza při APL:

CP – *cancer procoagulant*, IL-1 β – interleukin 1 β , t-PA – tkáňový aktivátor plasminogenu, u-PA – urokináza.

Přežití pacientů s AML



Přežití pacientů s AML



good risk
standard risk
poor risk

t(8;21)
inv(16)

normální
karyotyp

komplex.
karyotyp
- 7

AKUTNÍ LYMFOBLASTICKÁ LEUKÉMIE (ALL)

Nejčastější leukémie v dětství.

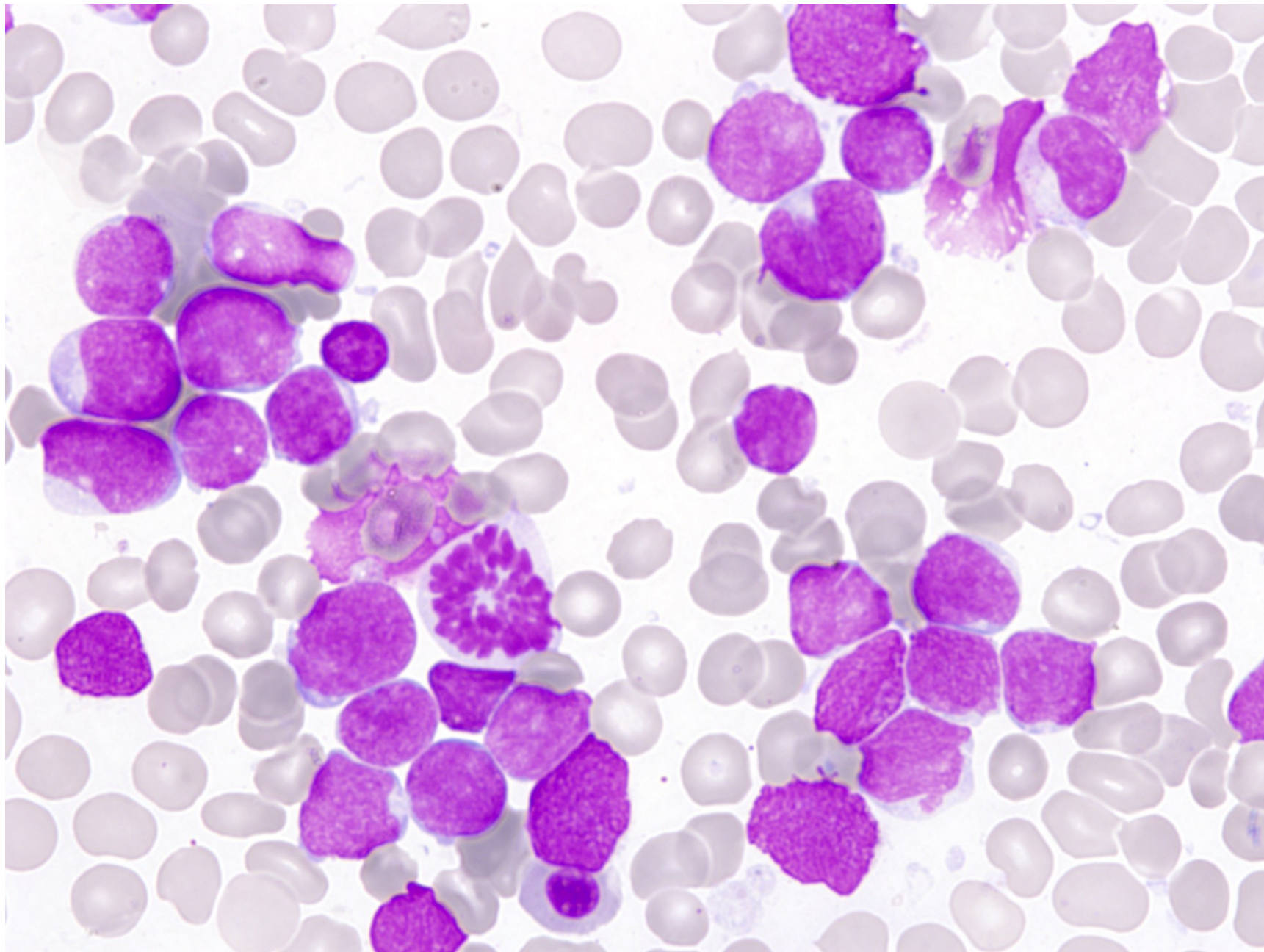
U dětí- velmi dobrá prognóza.

U dospělých – horší prognóza.

ALL je neoplázie vzniklá somatickou mutací jediné lymfoidní progenitorové buňky.

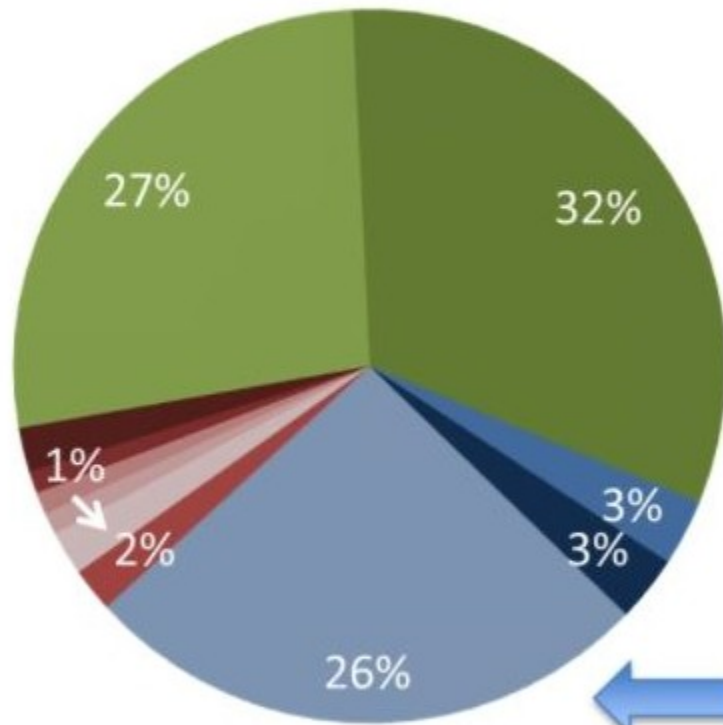
B prekursorová ALL vs. T prekursorová ALL

KD - přes 20% lymfoblastů (obvykle 80 - 100%).

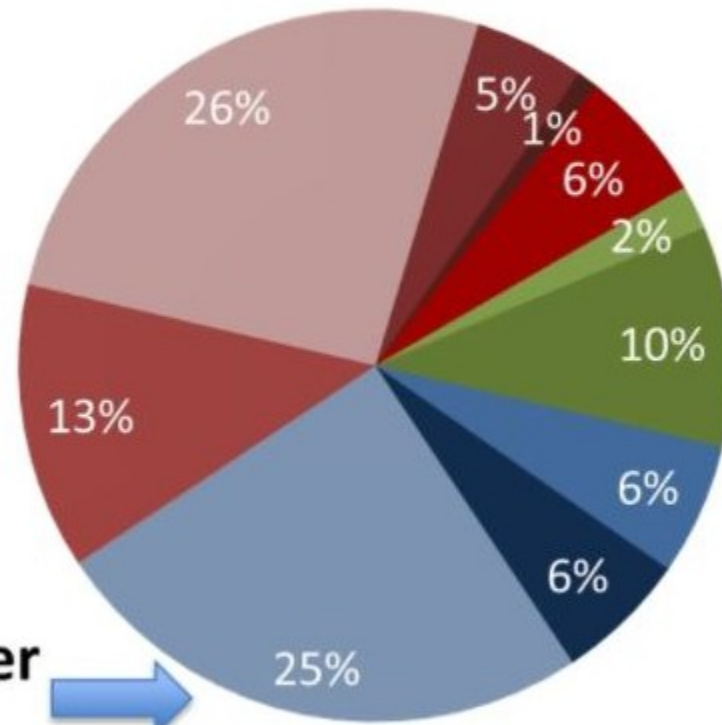


Age specific frequency of genetic subgroups in ALL

**Children & adolescents
(1-24 years)**



**Adults
(25-59 years)**



**B-other
ALL**

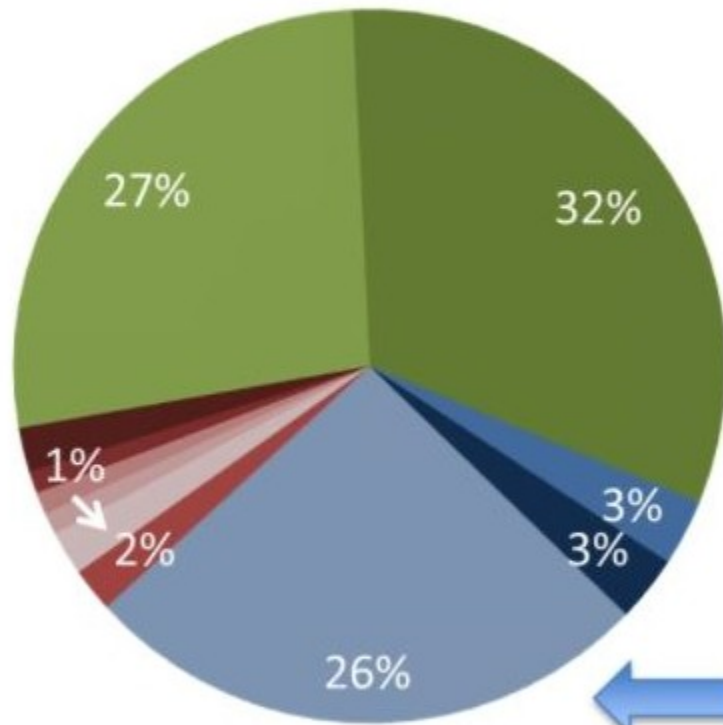
- t(12;21)/ETV6-RUNX1
- IGH translocations
- t(9;22)/BCR-ABL1
- Low hypodiploidy

- High hyperdiploidy
- B-other
- t(17;19)/TCF3-HLF
- iAMP21

- t(1;19)/TCF3-PBX1
- MLL translocations
- Near haploidy
- Complex karyotype

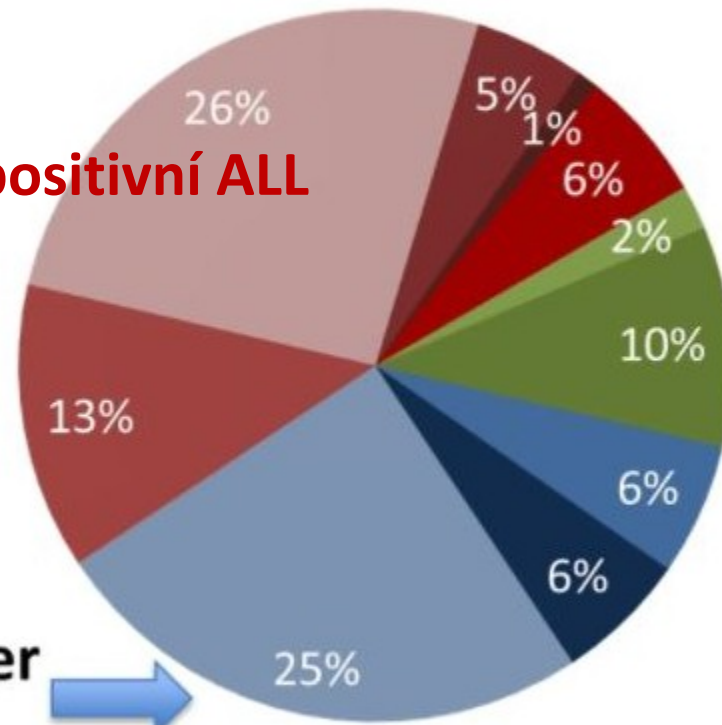
Age specific frequency of genetic subgroups in ALL

Children & adolescents
(1-24 years)



Adults
(25-59 years)

Ph pozitivní ALL



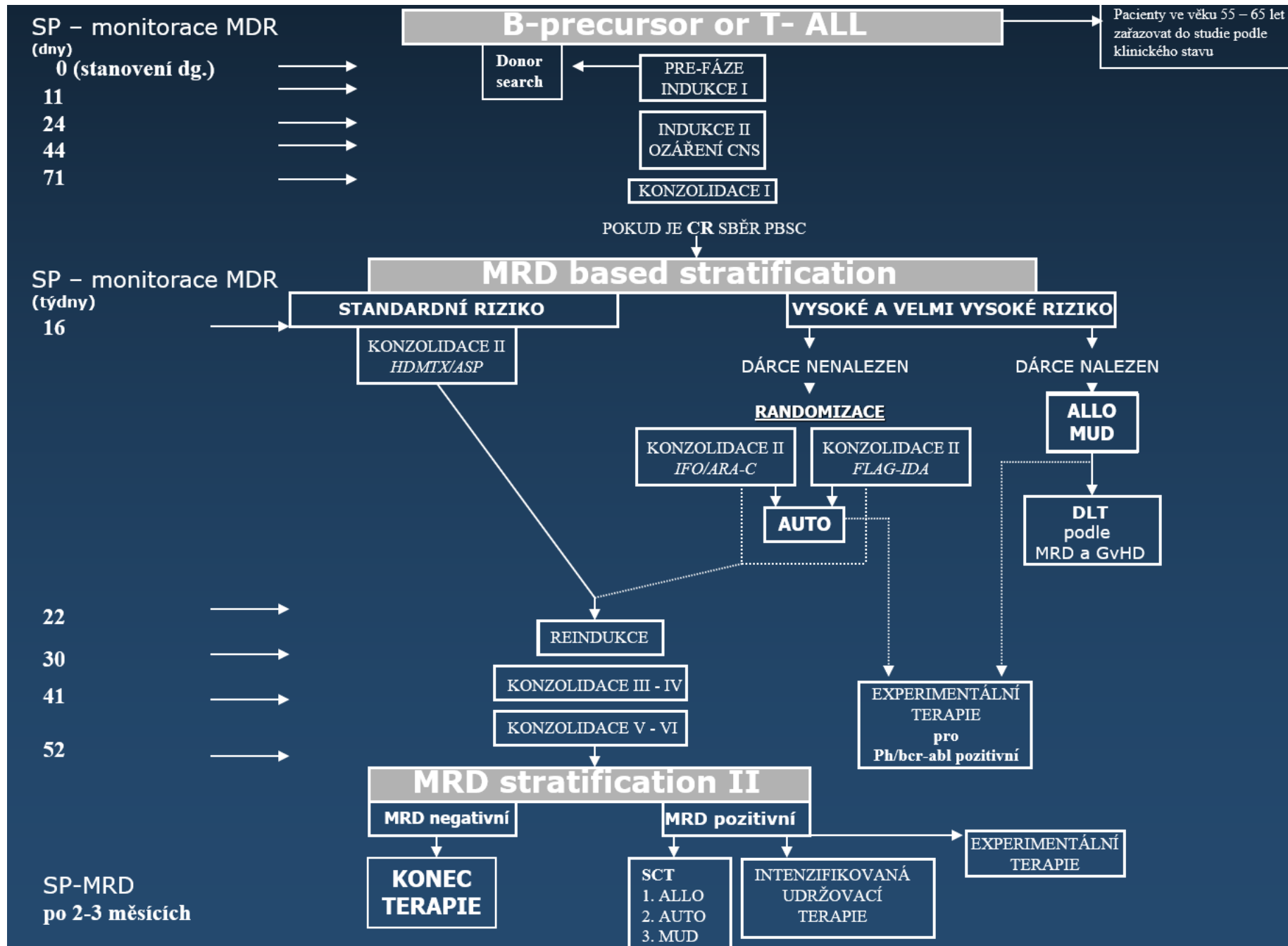
B-other
ALL

- t(12;21)/ETV6-RUNX1
- IGH translocations
- t(9;22)/BCR-ABL1
- Low hypodiploidy

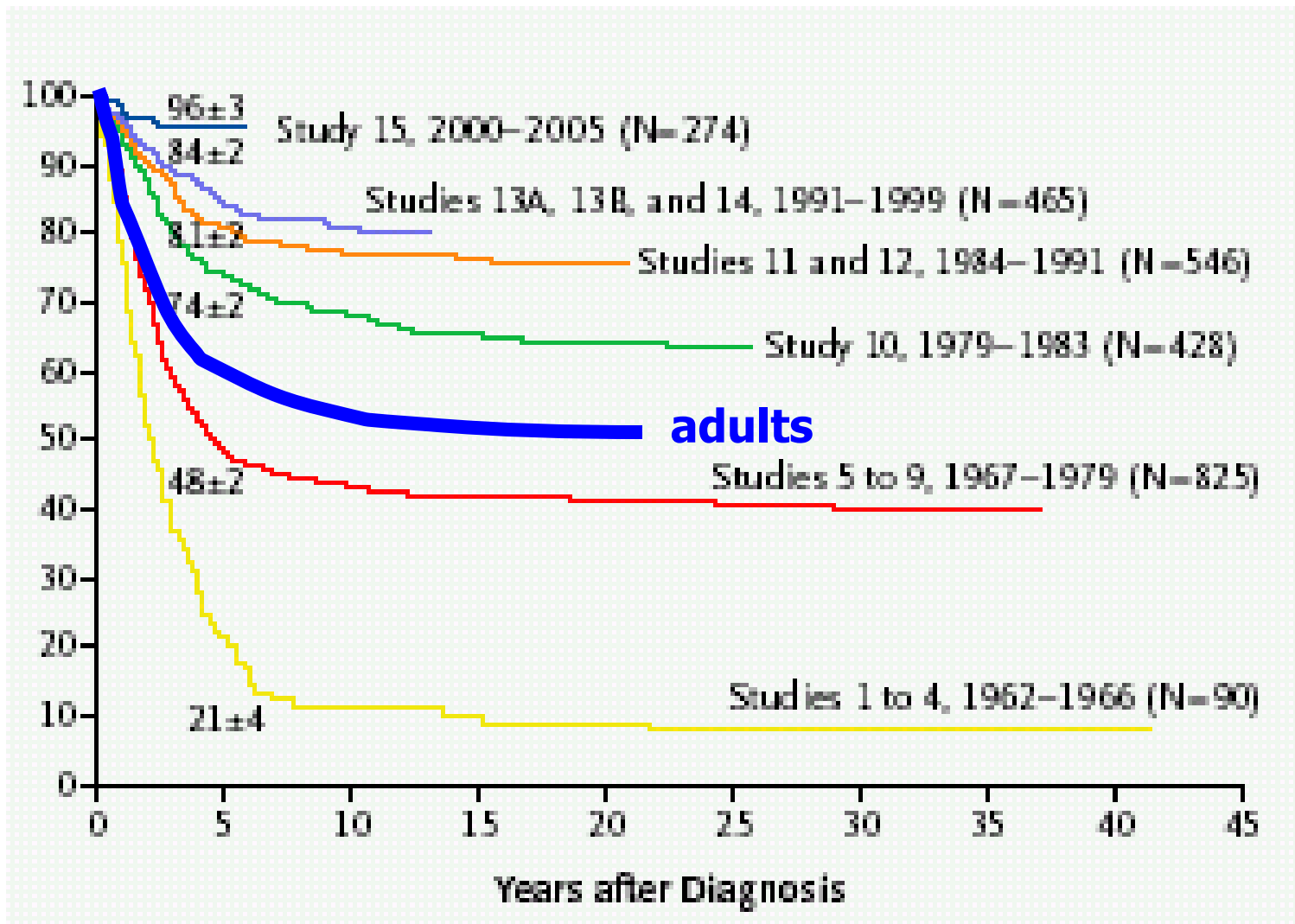
- High hyperdiploidy
- B-other
- t(17;19)/TCF3-HLF
- iAMP21

- t(1;19)/TCF3-PBX1
- MLL translocations
- Near haploidy
- Complex karyotype

ALL – přehled léčby



Přežití při ALL v dětství



MYELOYDYSPLASTICKÉ SYNDROMY

Heterogenní skupina maligních onemocnění s různou prognózou– dysplázie myeloidní linie.

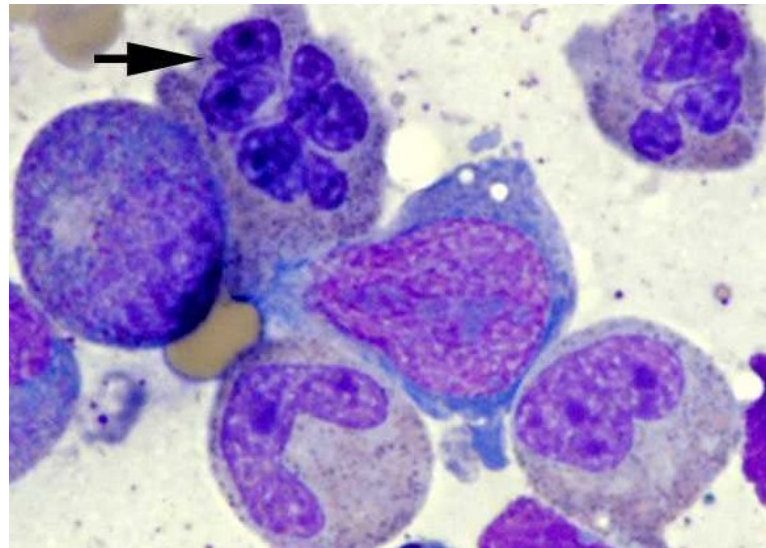
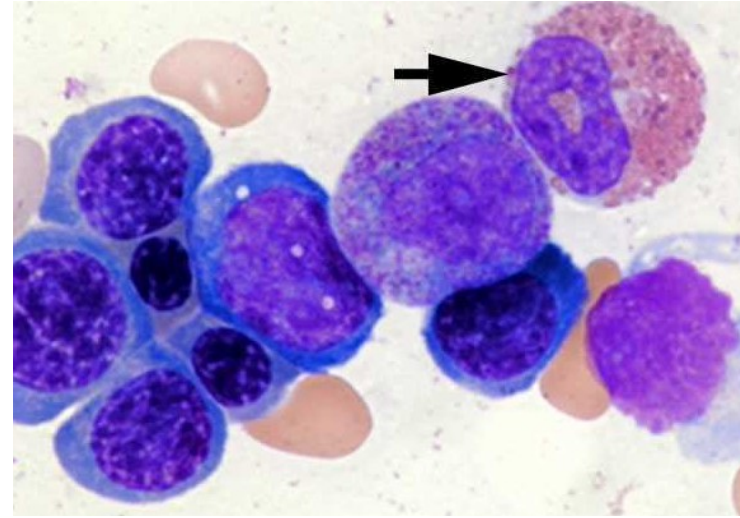
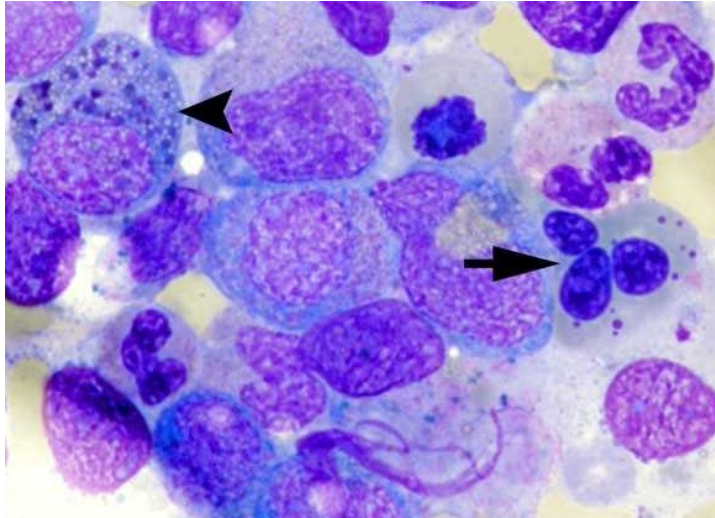
V KD - blasty pod 20 % a dysplastické znaky (hypogranulární buňky, buňky s atypickými tvary jádra, hypergranulární buňky, buňky s abnormální plasmou)

Jediná kurativní možnost je transplantace KD nebo PBSC u high risk pacientů.

Pacient asymptomatický nebo bez dárce – symptomatická léčba nebo strategie watch and wait.

MYELOYDYSPLASTICKÉ SYNDROMY

- dysplastické znaky



MDS – klasifikace I

MDS type	Dysplasia	Cytopenia	Ring sideroblasts	Blasts in peripheral blood	Blasts in bone marrow	Cytogenetics
MDS with single lineage dysplasia (MDS-SLD)	1	1 or 2	<15%, < 5%	< 1%, no Auer rods	<5%, no Auer rods	Any except of del(5q)
MDS with mixed lineage dysplasia (MDS-MLD)	2 or 3	1 - 3	<15%, < 5%	< 1%, no Auer rods	<5%, no Auer rods	Any except of del(5q)
MDS with ring sideroblasts (MDS-RS)						
MDS-SLD-RS	1	1 or 2	≥ 15%, ≥ 5%*	< 1%, no Auer rods	<5%, no Auer rods	Any except of del(5q)
MDS-MLD-RS	2 or 3	1 - 3	≥ 15%, ≥ 5%*	< 1%, no Auer rods	<5%, no Auer rods	Any except of del(5q)
MDS with isolated del(5q)	1-3	1-2	No or few	< 1%, no Auer rods	<5%, no Auer rods	del(5q) or 1 more except of -7 or del(7q)

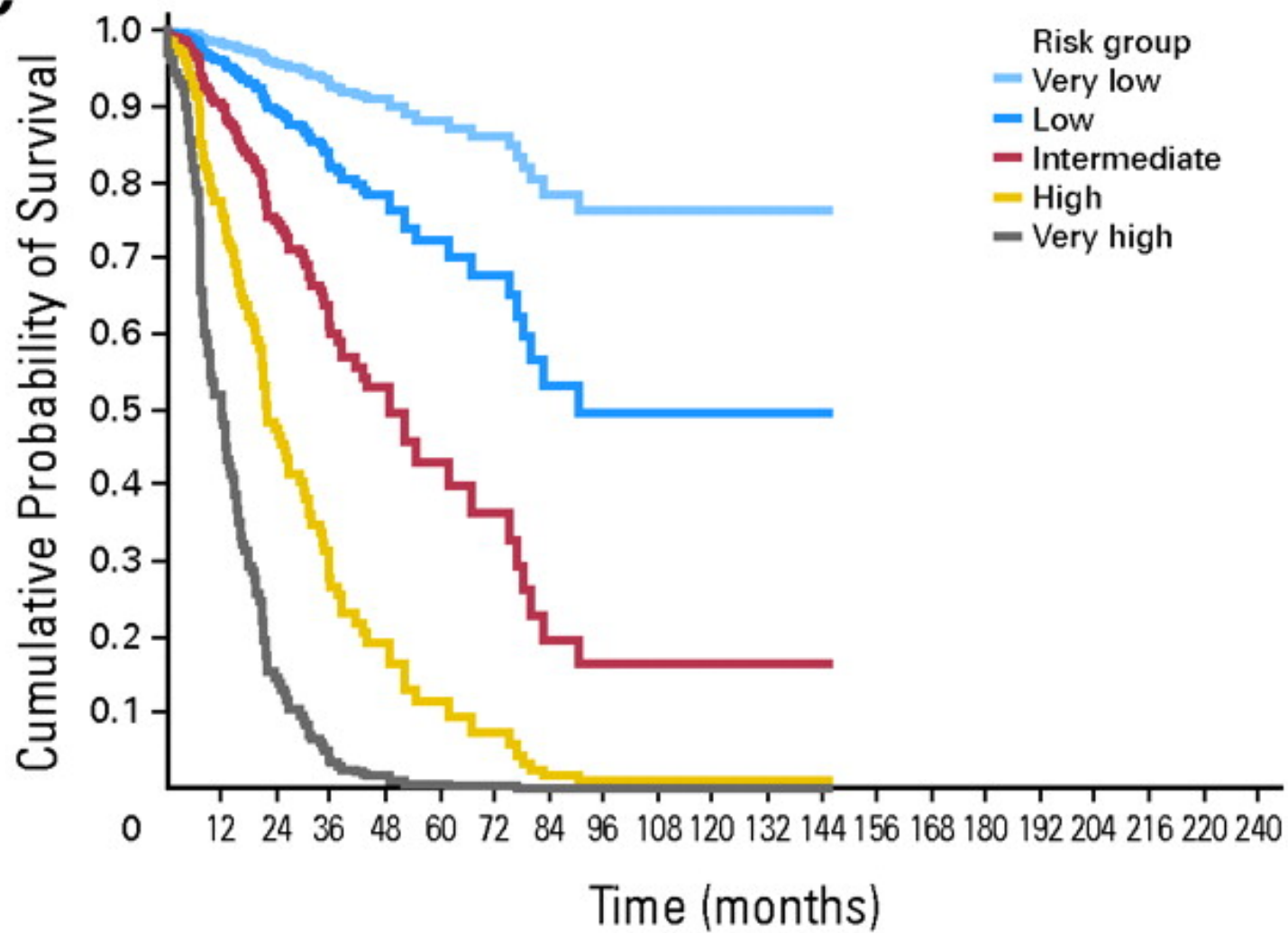
MDS – klasifikace II

MDS type	Dysplasia	Cytopenia	Ring sideroblasts	Blasts in peripheral blood	Blasts in bone marrow	Cytogenetics
MDS with excess of blasts (MDS-EB)						
MDS-EB-1	0-3	1-3	No or few	2-4%, no Auer rods	5-9%, no Auer rods	Any
MDS-EB-2	0-3	1-3	No or few	5-19%, or Auer rods	10-19%, or Auer rods	Any
MDS unclassifiable (MDS-U)						
With 1% of blasts in PB	1-3	1-3	No or few	1%, no Auer rods	< 5%, no Auer rods	Any
With 1 lineage dysplasia and pancytopenia	1	3	No or few	< 1%, no Auer rods	< 5%, no Auer rods	Any
With cytogenetic abnormality	0	1-3	< 15%	< 1%, no Auer rods	< 5%, no Auer rods	MDS typical feature
Refractory cytopenia in childhood	1-3	1-3	No	< 2%	< 5%	Any

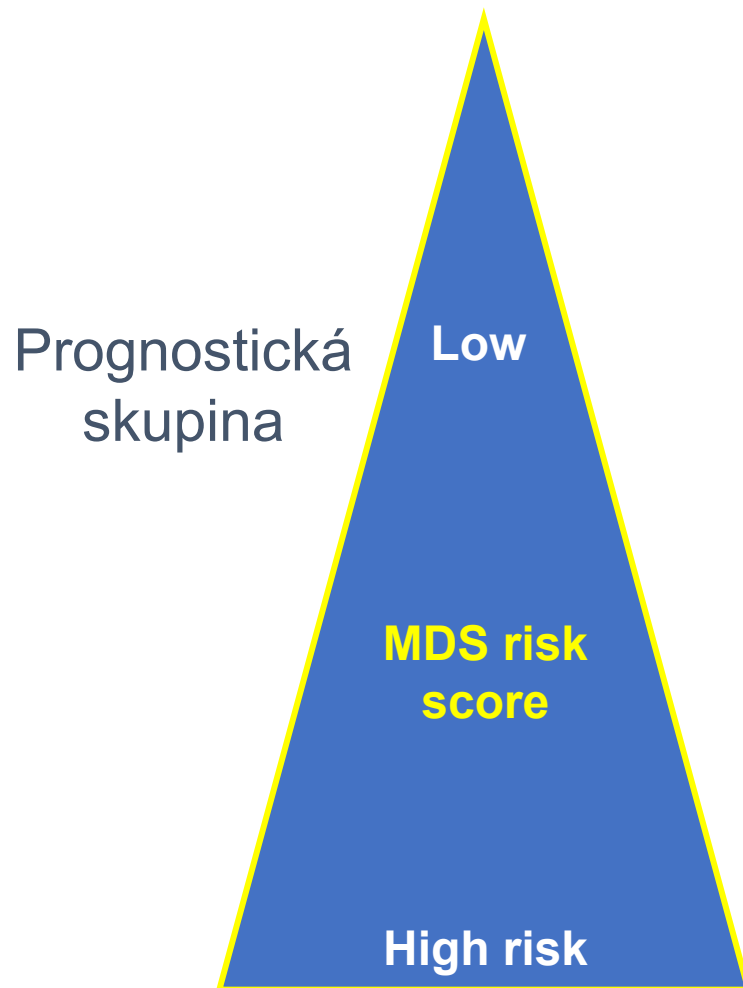
MDS - prognóza

	Skóre				
Prognostický marker	0	0.5	1.0	1.5	2.0
Blasty v kostní dřeni (%)	<5	5–10		11–20	21–30
Karyotyp	Dobrý	Střední	Špatný		
Cytopenie	0/1	2/3			

Skóre	IPSS podskupina	Medián přežití (v letech)
0	Low	5.7
0.5–1.0	Int-1	3.5
1.5–2.0	Int-2	1.2
> 2.5	High	0.4

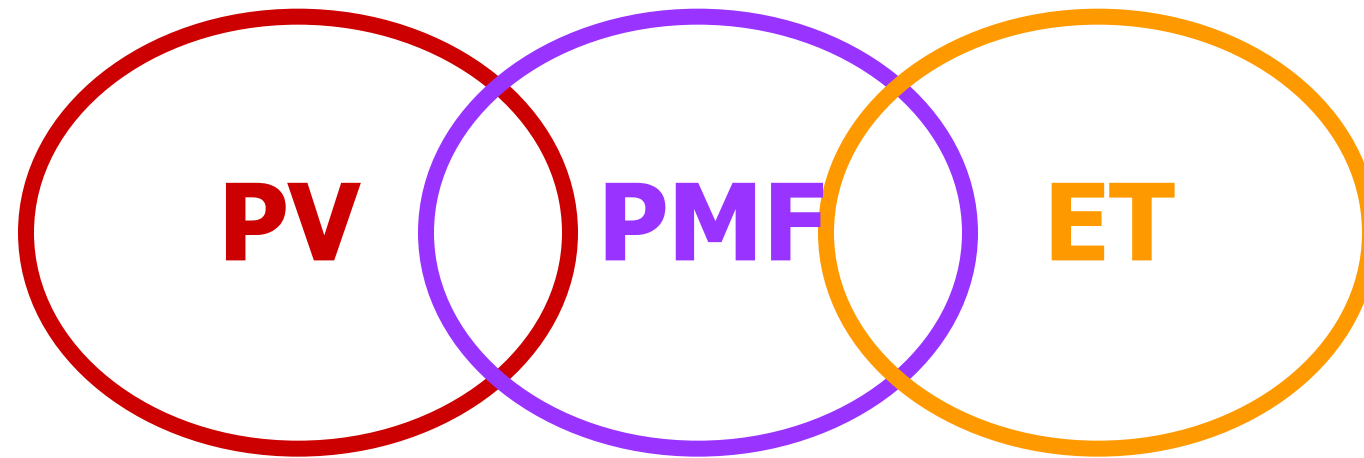
C

MDS LÉČBA



- Podpůrná léčba, transfúze, profylaxe přetížení železem
- Erythropoetin
- Imunosupresivní léčba
- Low-dose chemoterapie
- Epigenetická terapie (5-azacytidin)
- Allogenní SCT, klinická studie

MYELOPROLIFERATIVNÍ NEOPLÁZIE



MYELOPROLIFERATIVNÍ NEOPLÁZIE

Proliferace myeloidní linie

(granulocytární, erythroidní, megakaryocytární)

MYELOPROLIFERATIVNÍ NEOPLÁZIE

Myeloproliferative neoplasms (MPN)

Chronic myeloid leukemia (CML), *BCR-ABL1*⁺

Chronic neutrophilic leukemia (CNL)

Polycythemia vera (PV)

Primary myelofibrosis (PMF)

PMF, prefibrotic/early stage

PMF, overt fibrotic stage

Essential thrombocythemia (ET)

Chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified (NOS)

MPN, unclassifiable

Mastocytosis

Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and rearrangement of

PDGFRA, *PDGFRB*, or *FGFR1*, or with *PCM1-JAK2*

Myeloid/lymphoid neoplasms with *PDGFRA* rearrangement

Myeloid/lymphoid neoplasms with *PDGFRB* rearrangement

Myeloid/lymphoid neoplasms with *FGFR1* rearrangement

Provisional entity: Myeloid/lymphoid neoplasms with PCM1-JAK2

POLYCYTHEMIA

Polycythemia je charakteristická nárůstem objemu červených krvinek.

Primární forma (PV, klonální neoplázie)

Sekundární forma díky adekvátnímu nebo neadekvátnímu nárůstu hladiny EPO (hemoglobiny s vysokou afinitou ke kyslíku, vysoká nadmořská výška, plicní a srdeční onemocnění, tumoru produkující EPO)

PV je charakteristická nárůstem nejen počtu červených krvinek, ale i granulocytů a destiček a splenomegalií.

POLYCYTHEMIA VERA

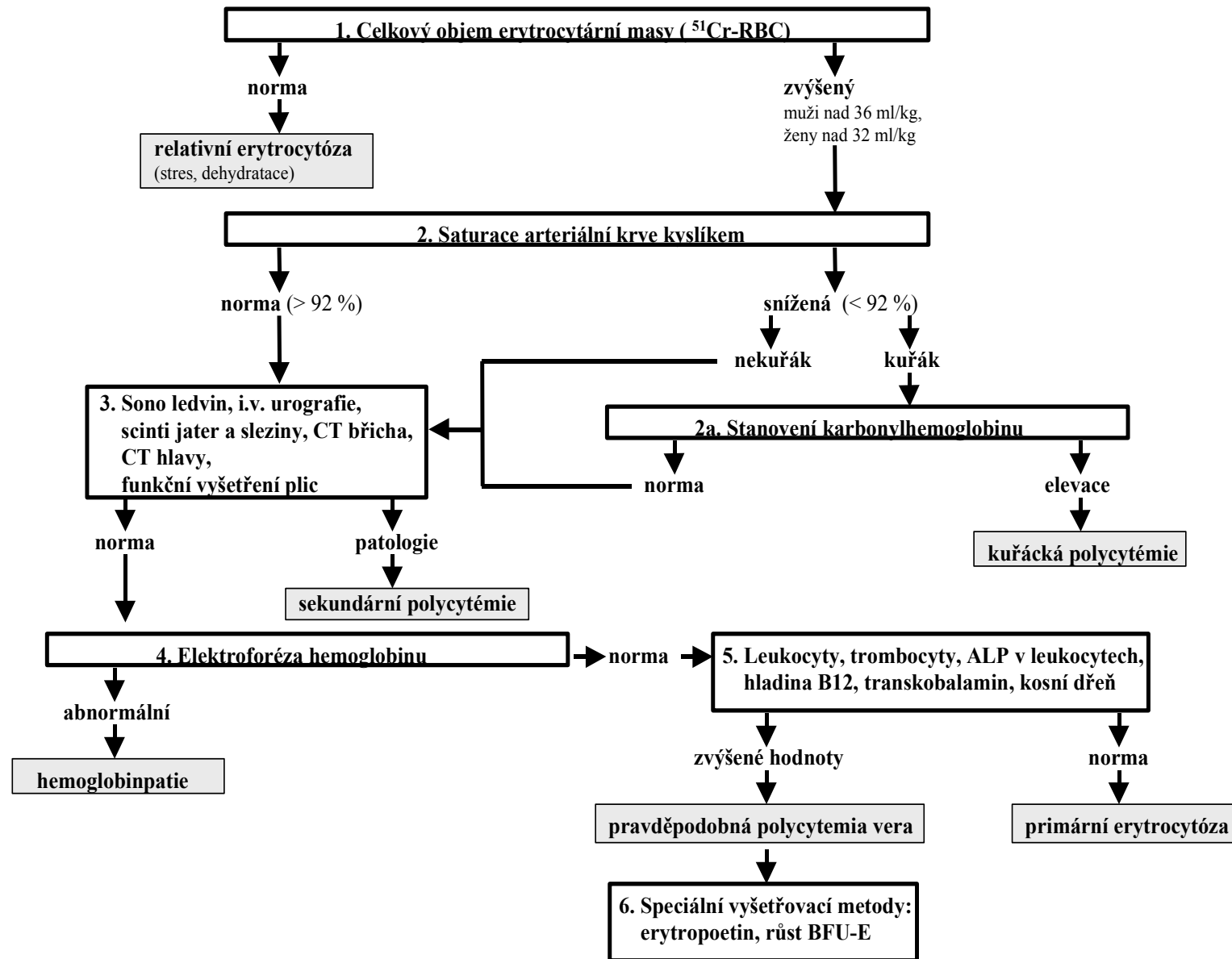
Diagnóza

Periferní krevní obraz
Histologie kostní dřeně
Celkový objem erytrocytů
Hladina erytopoetinu
JAK2 V617F mutace

Je třeba vyloučit sekundární polycytémie
Sekundární polycytémie jsou častější než PV

Komplikace – krvácení, trombóza, leukémie, fibróza kostní dřeně

POLYCYTHEMIA VERA – diferenciální diagnóza







POLYCYTHEMIA VERA

Léčba

Flebotomie

Antiagregační léčba nebo antikoagulační léčba

Interferon alfa

Hydroxyurea

Ruxolitinib (JAK2 inhibitor)

ESSENTIÁLNÍ TROMBOCYTÉMIE

Klonální proliferace megakaryocytů v kostní dřeni a nárůst počtu trombocytů v periferní krvi.

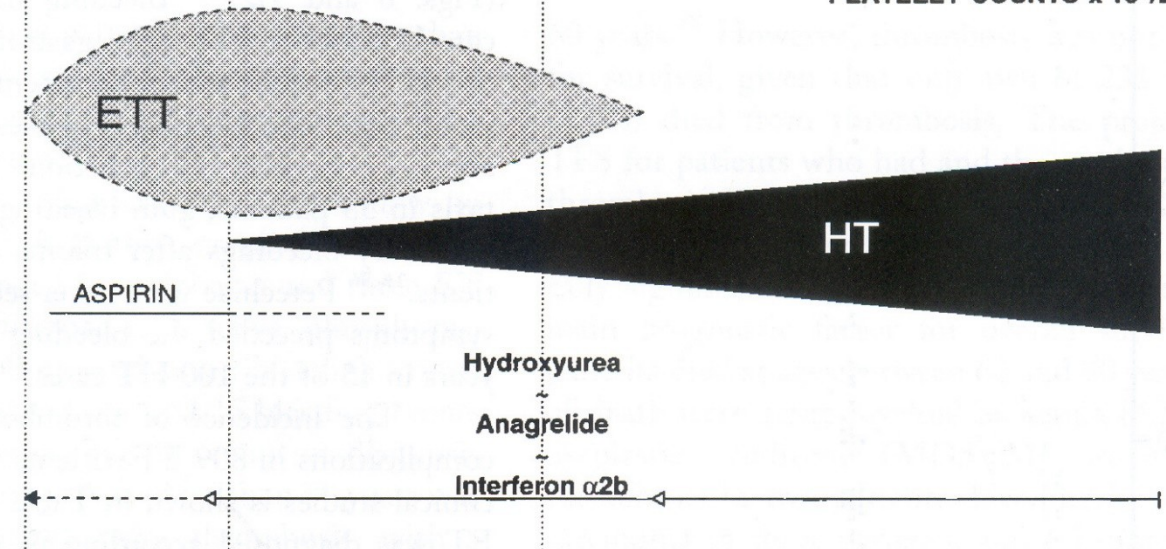
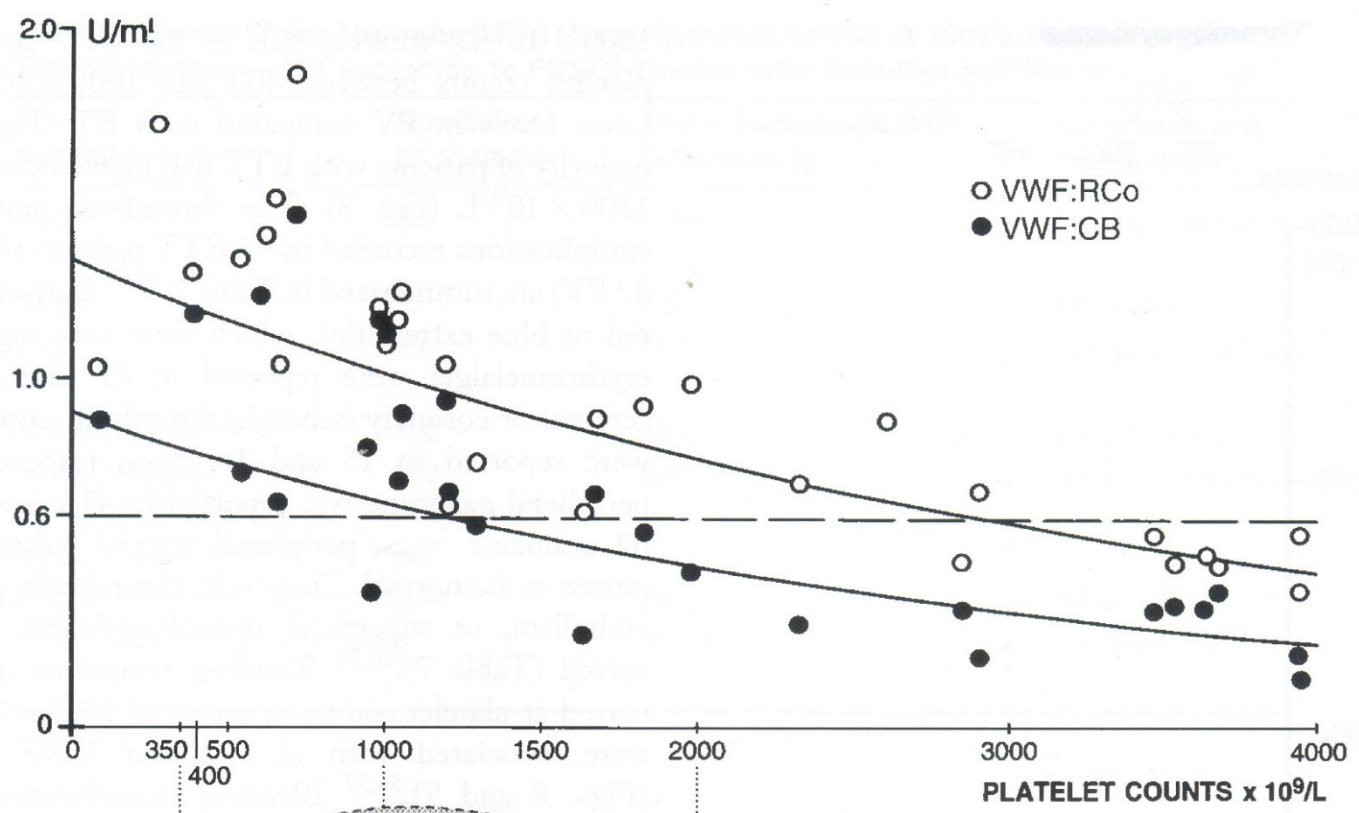
JAK2 V617F mutace, mutace calreticulinu

Diferenciální diagnóza:

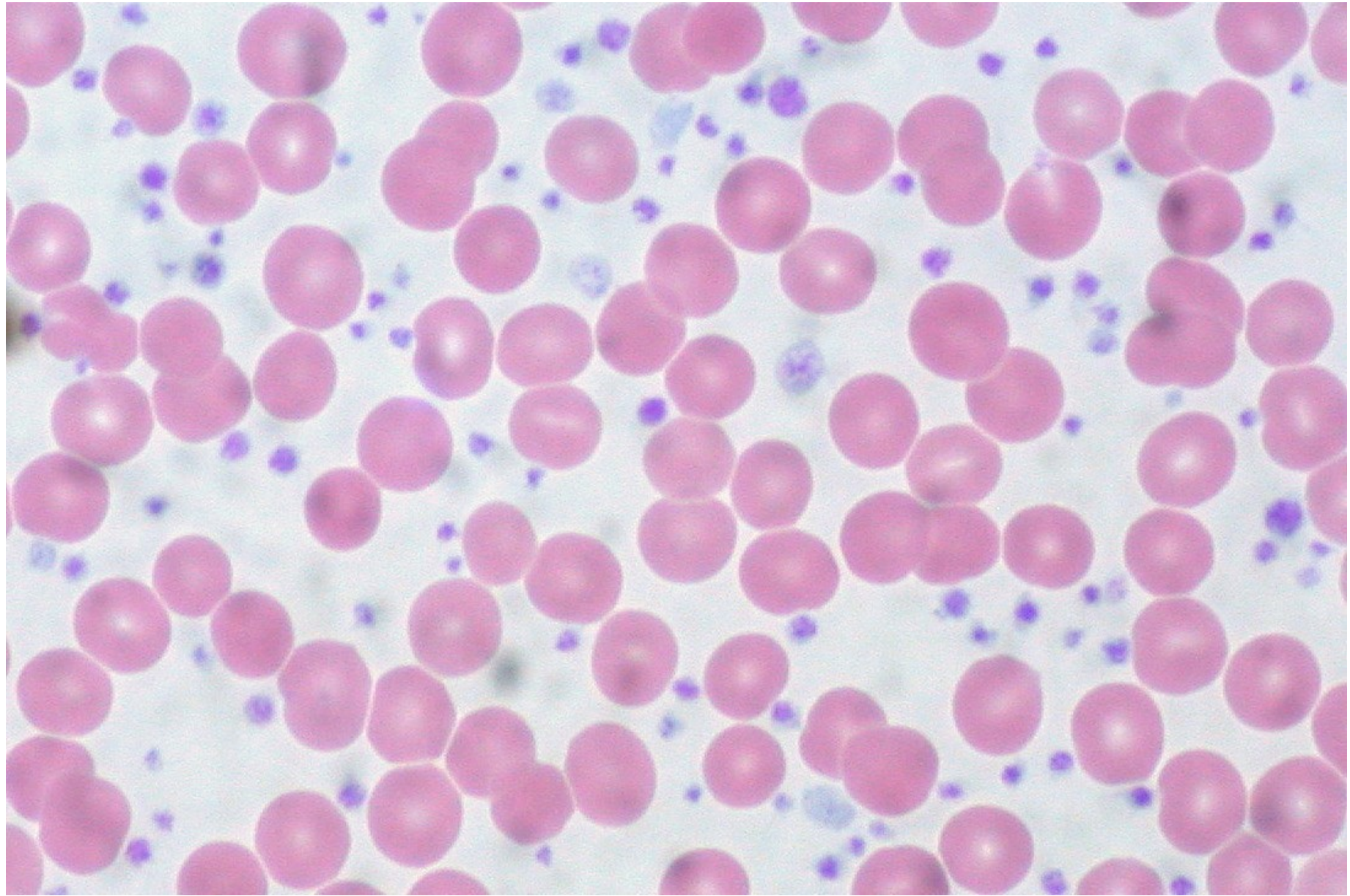
Sekundární trombocytémie (sideropenie, chronická infekce, splenektomie, malignity, krvácení, hemolýza).

Myeloproliferativní onemocnění, MDS

Komplikace- krvácení, trombóza, leukémie, fibróza kostní dřeně



ETT: ERYTHROMELALGIC THROMBOTIC THROMBOCYTHEMIA
HT: HEMORRHAGIC THROMBOCYTHEMIA



ESENCIÁLNÍ TROMBOCYTÉMIE

Léčba

Antiagregační nebo antikoagulační terapie

Interferon alfa

Anagrelid

Hydroxyurea

PRIMÁRNÍ MYELOFIBRÓZA

Klonální onemocnění charakteristické transformací normální kostní dřeně na fibrotickou a nefunkční.

JAK2 V617F, CALR mutace, MPL mutace

Hyperplastické stádium – nárůst prekurzorů destiček v KD, nárůst WBC, RBC a PLT.

Pozdní stádium – fibróza (extramedulární hematopoéza vede k masivní splenomegálii).

Prognóza – medián kratší než PV nebo ET.

PRIMÁRNÍ MYELOFIBRÓZA

Léčba

Interferon alfa

Anagrelid

Hydroxyurea

JAK2 inhibitory (ruxolitinib)

Podpůrná léčba

Allogenní transplantace

Lymfomy

LYMFOMY

Postižení lymfoidní tkáně (lymfatických uzlin, jiné lymfoidní tkáně)

Neoplázie ze:

- **zralých B-buněk**
- **zralých T a NK buněk**
- **lymfoidních prekurzorů**

- **Hodgkinův lymfom**
- **lymfoproliferace asociované s imunodeficitem**

LYMFOMY - symptomy

Symptomy z lokální expanze

Systemové symptomy

Hubnutí

Subfebrilie, horečka

(>3 týdny)

Pruritus

Noční pocení

Únava

LYMFOMY - symptomy

Symptomy z lokální expanze

Periferní lymfadenopatie

Lymfadenopatie v mediastinu

(kašel, tlak v hrudi, syndrom horní duté žíly)

Lymfadenopatie v dutině břišní

(hydronefroza, abdominální dyskomfort)

Splenomegalie

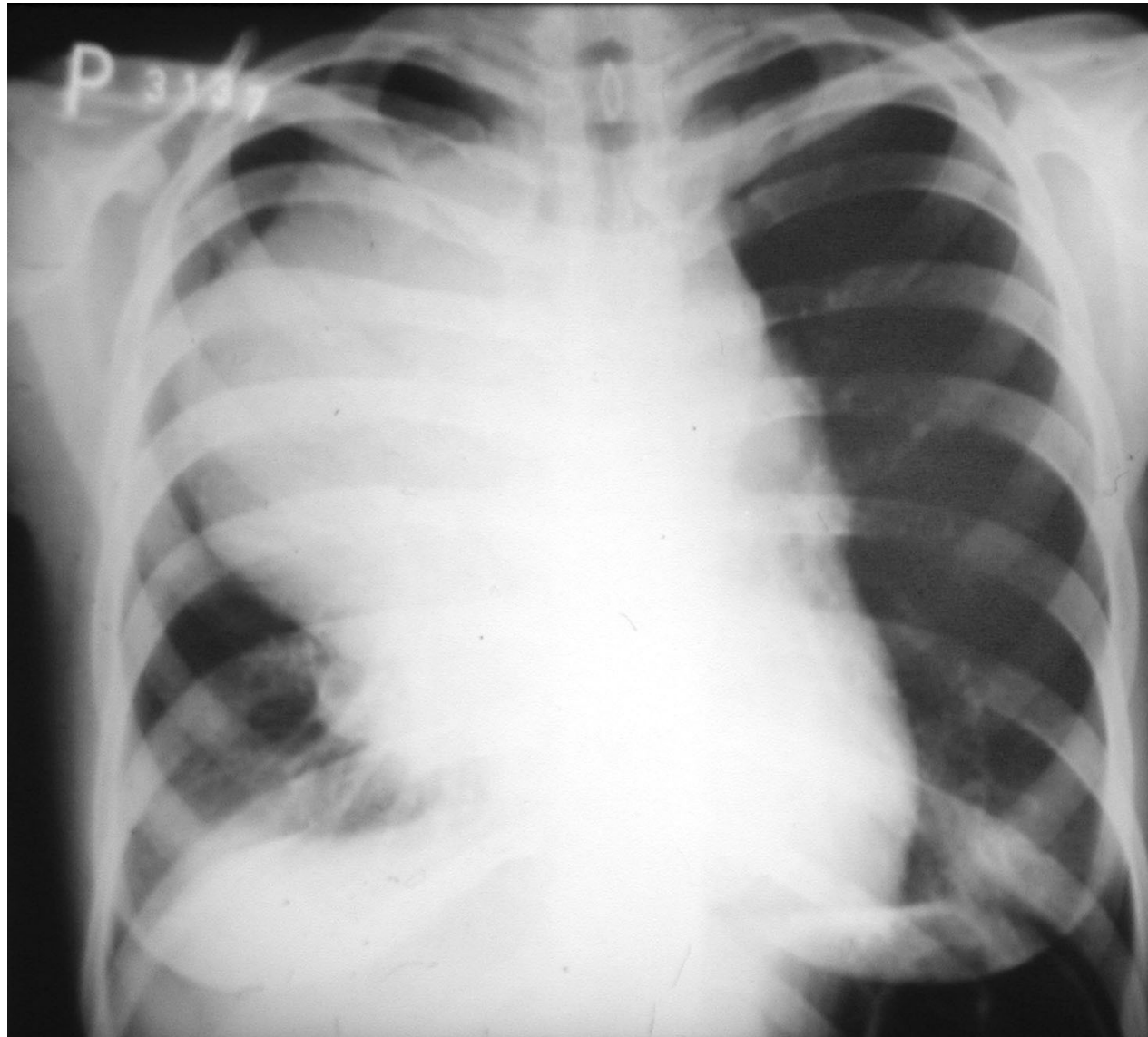
(abdominální dyskomfort, předčasná sytost)

Postižení kostní dřeně

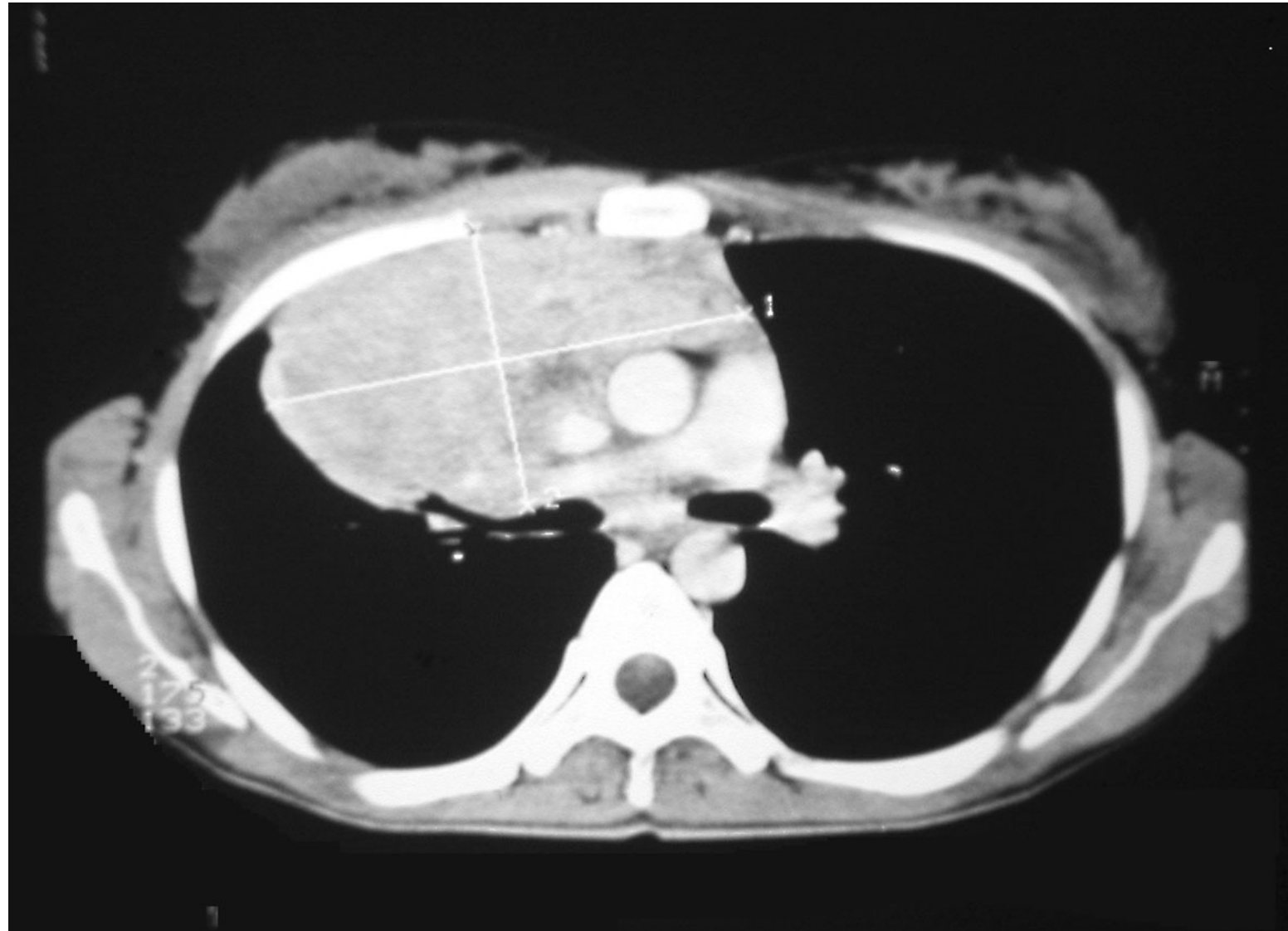
(cytopenie)

Osteolytické kostní léze

LYMFOMY - symptomy

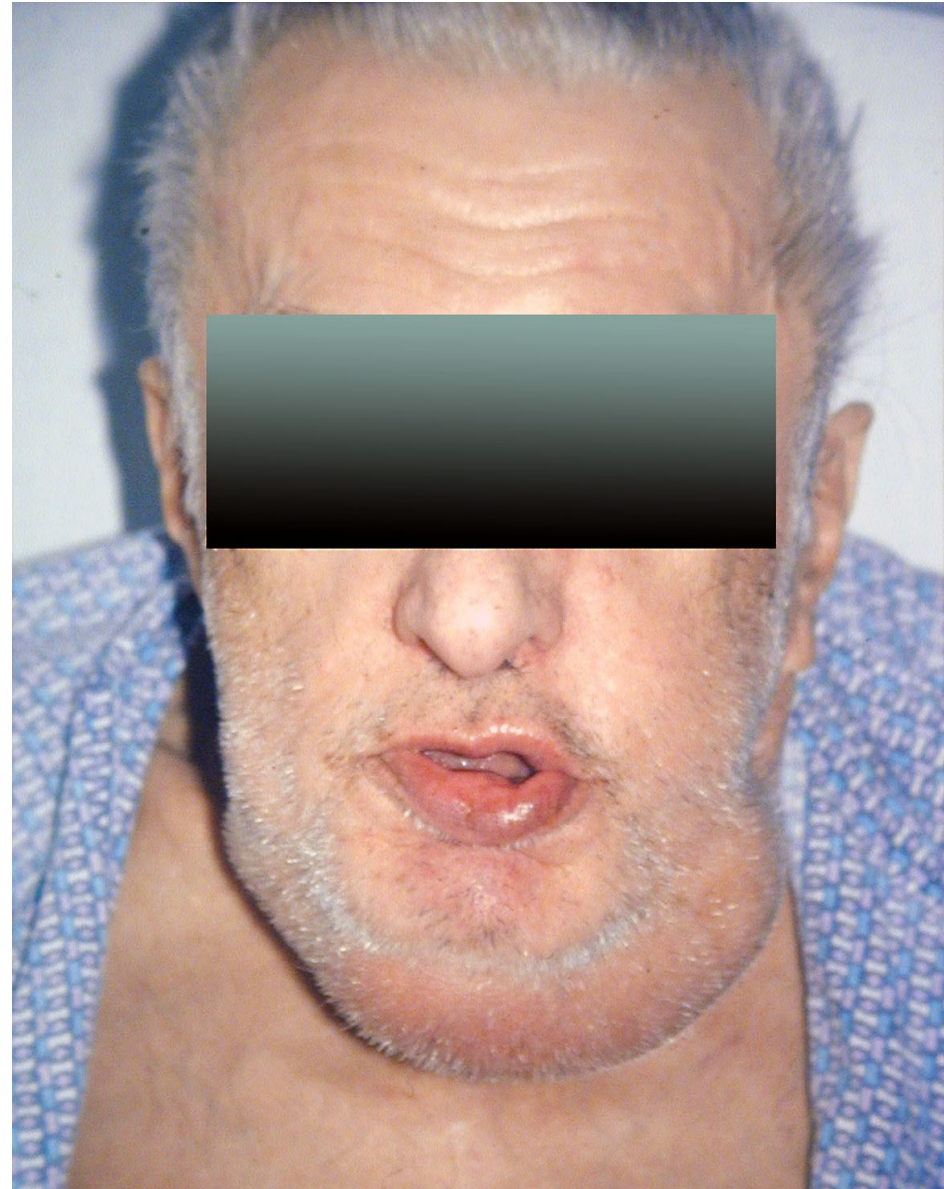


LYMFOMY - symptomy

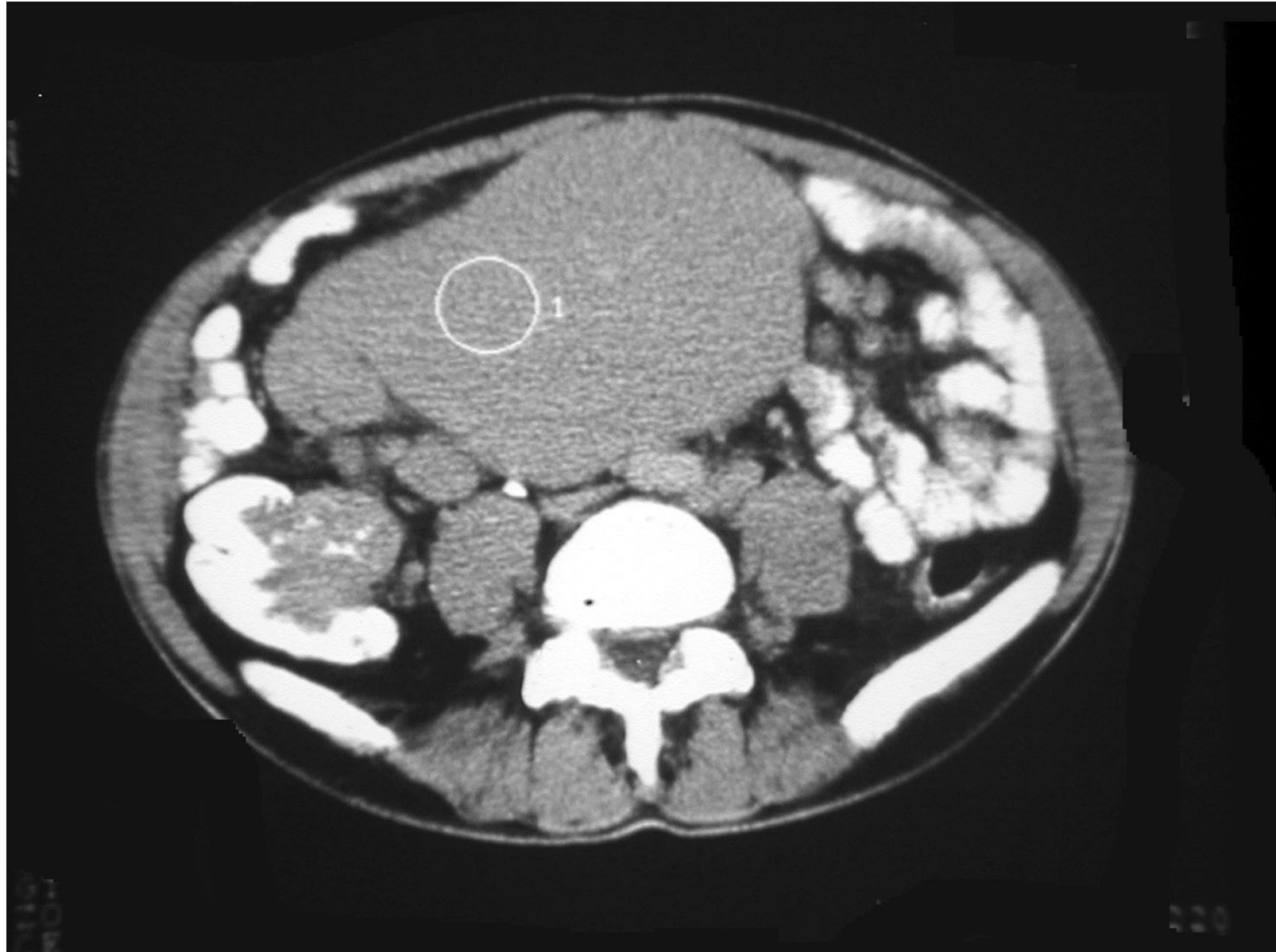




LYMFOMY - symptomy



LYMFOMY - symptomy



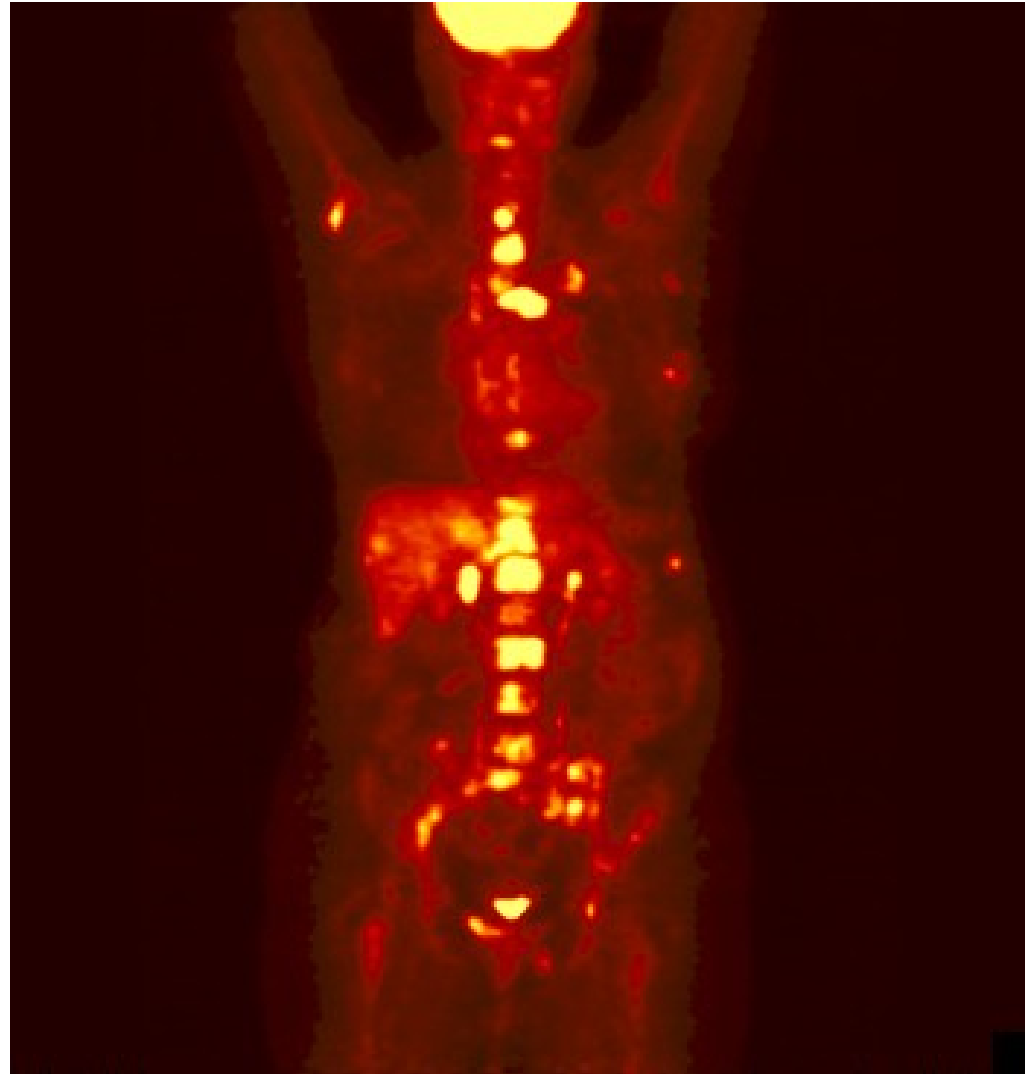
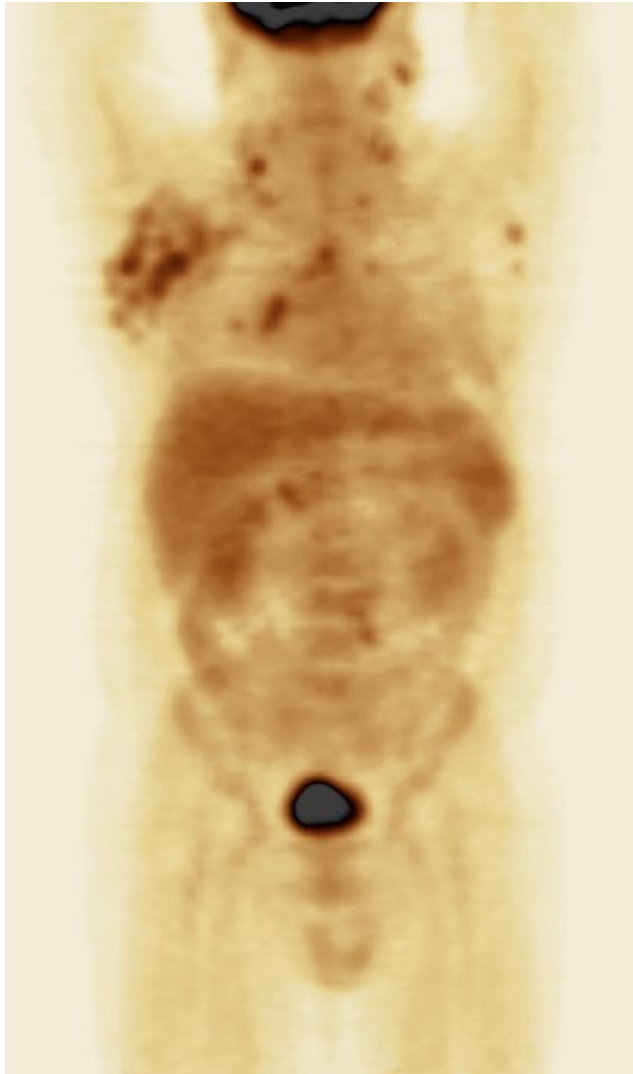
LYMFOMY - symptomy



LYMFOMY - symptomy



LYMFOMY - symptomy



NE-HODGKINSKÉ LYMFOMY

- Neoplázie ze zralých B buněk
- Neoplázie z T a NK buněk
- Postižení lymfatických uzlin
- Extranodální lymfomy

Indolentní NHL

pomalý růst – remise lze dosáhnout, vyléčení nepravděpodobné

= zahájení léčby jen při symptomatickém onemocnění

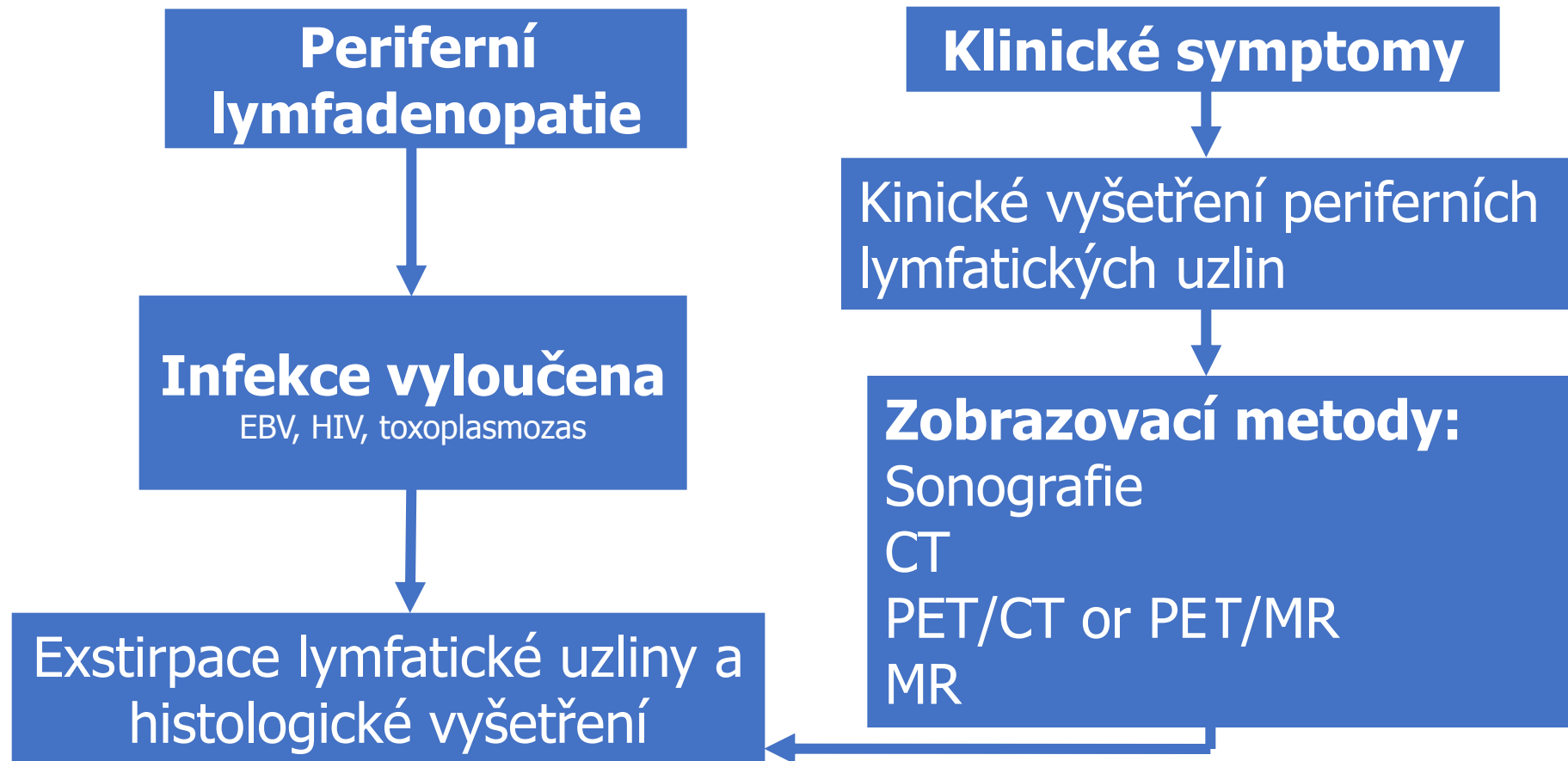
Agresivní NHL

potenciálně kurabilní, léčba bez odkladu

Velmi agresivní NHL

NE-HODGKINSKÉ LYMFOMY

Diagnostika



NE-HODGKINSKÉ LYMFOMY

Staging

CT (krk, nadklíčky, paže, hrudník, břicho, pánev)

- nebo MRI

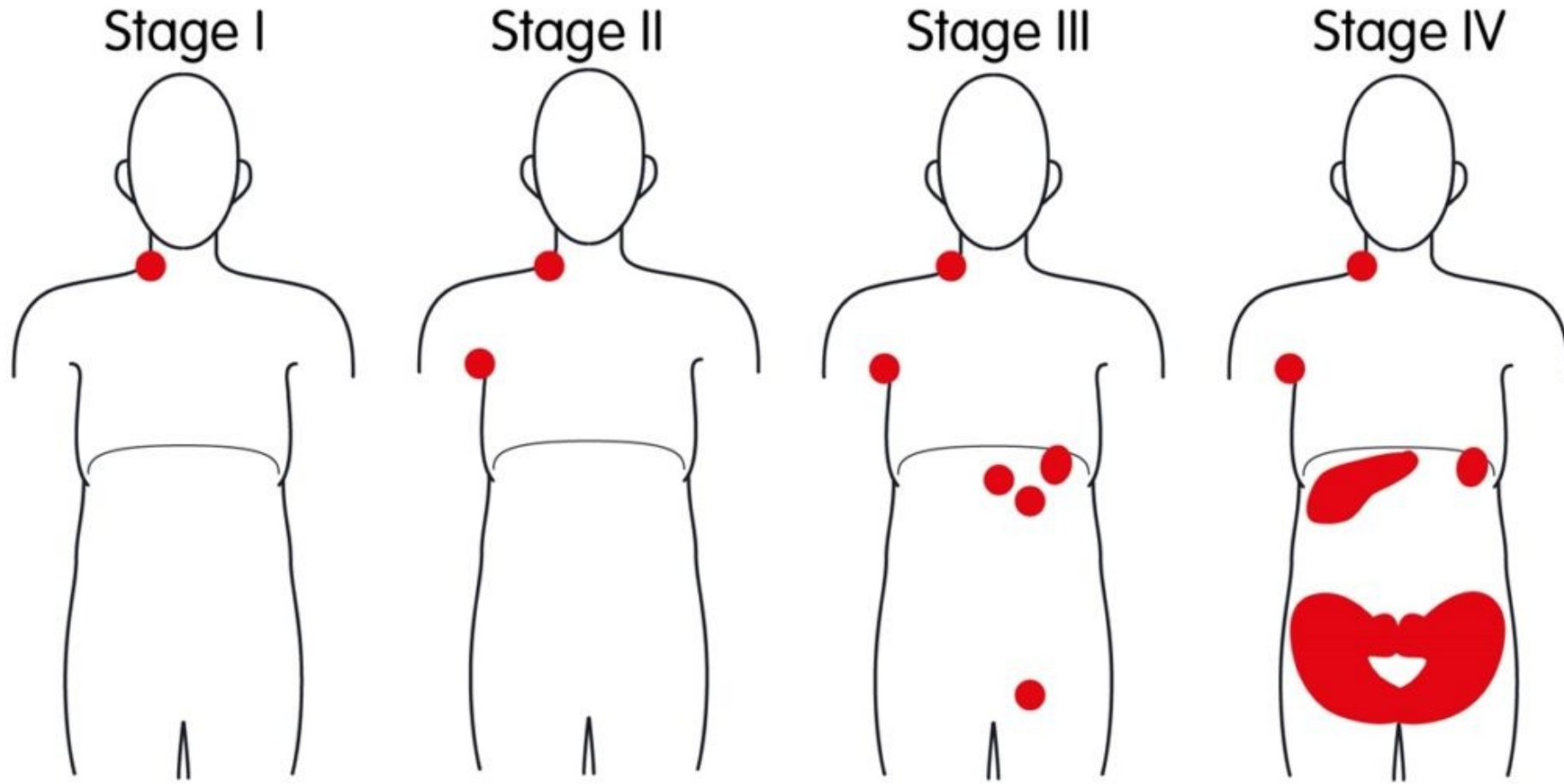
- nebo PET/CT, alternativně PET/MR

Trepanobiopsie a histologické vyšetření kostní dřeně

Kdykoli je třeba speciální vyšetření ... (gastroskopie, kolonoskopie, lumbální punkce...)

NE-HODGKINSKÉ LYMFOMY

Staging of lymphoma



A: absence of B symptoms B: fever, night sweats, weight loss

NE-HODGKINSKÉ LYMFOMY

Prognóza

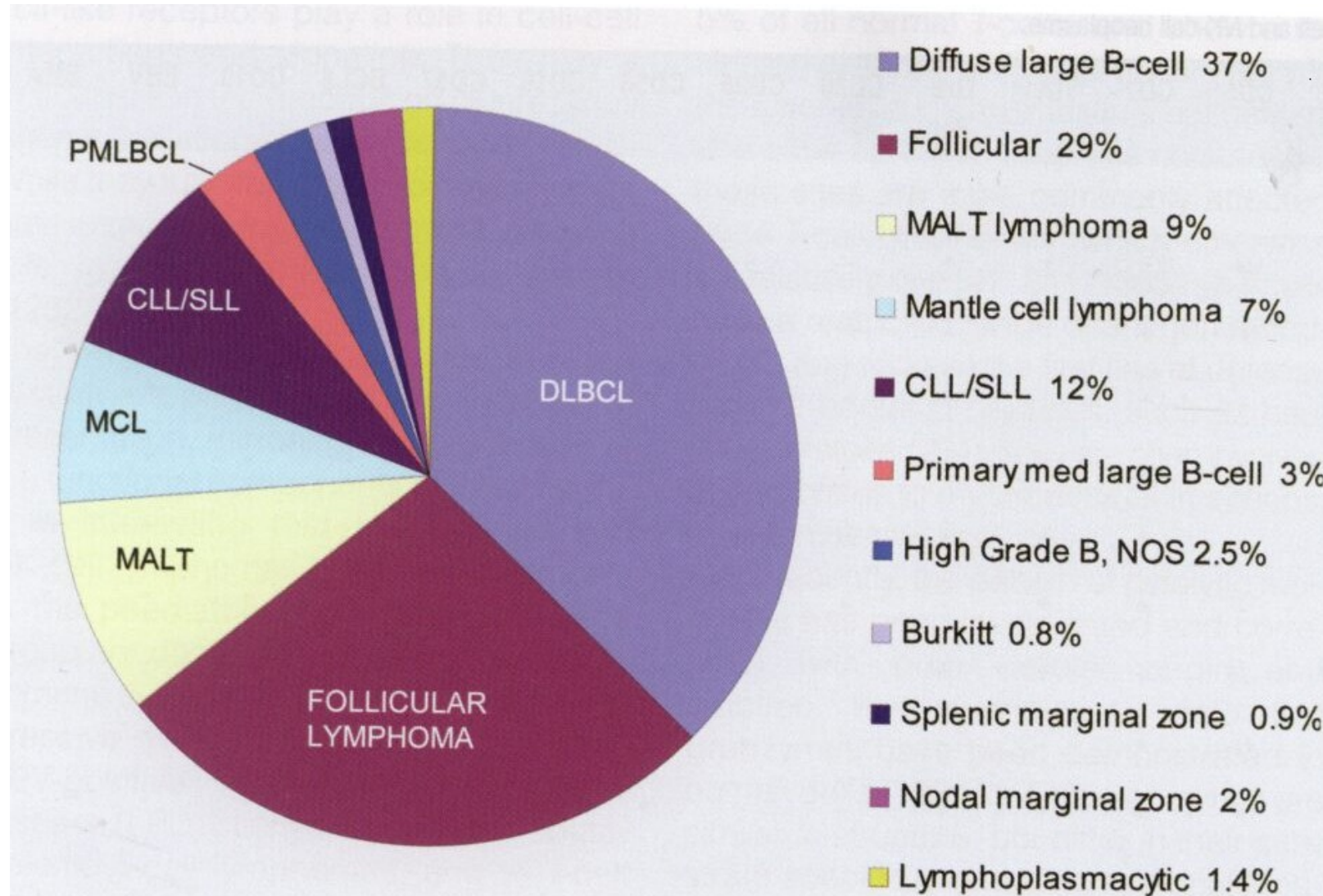
Stádium I a II = limitované stádium

Stádium III a IV = pokročilé stádium

(několik prognostických indexů pro pokročilé stádium – IPI, FLIPI...)

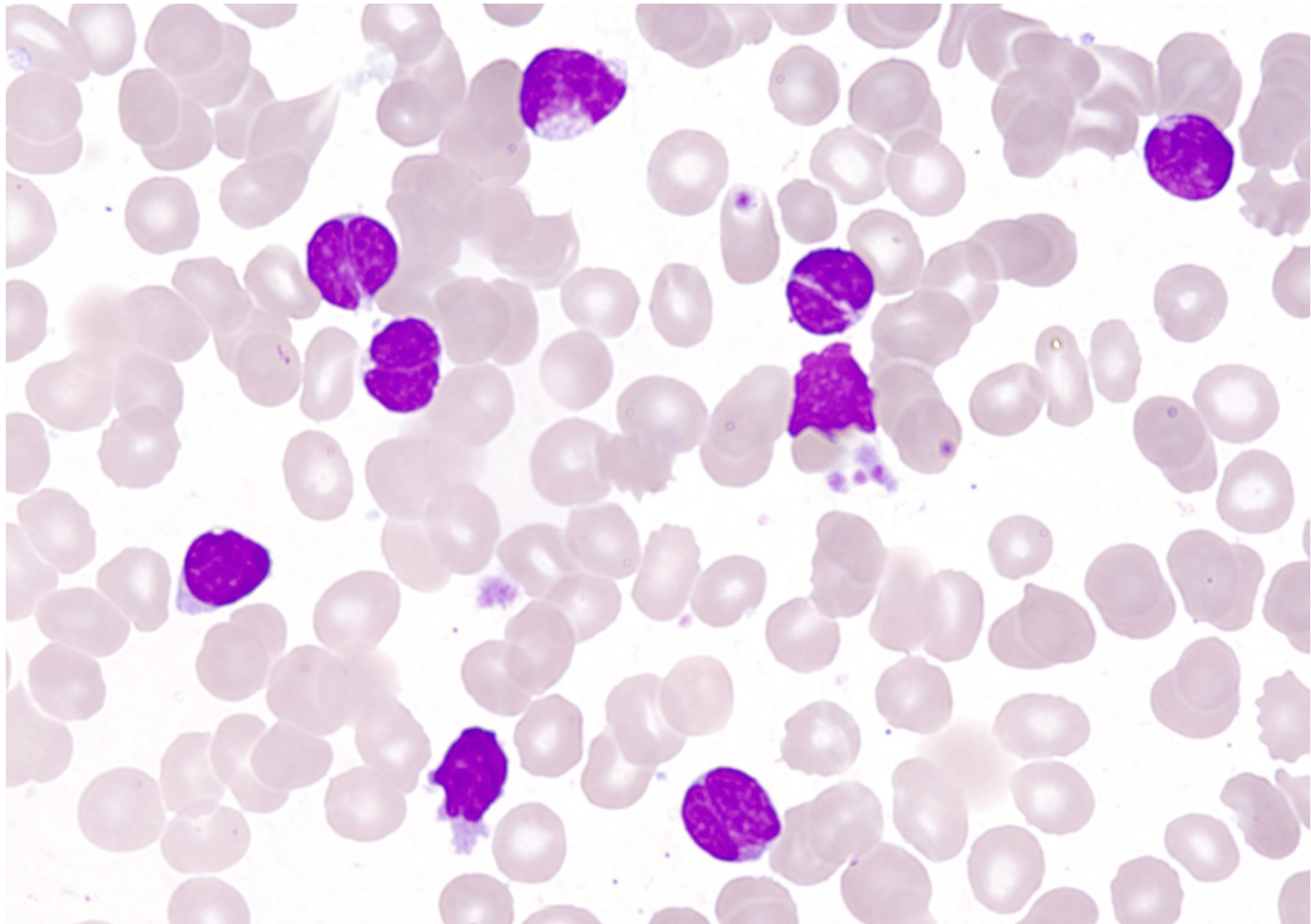
NE-HODGKINSKÉ LYMFOMY

B-buněčné NHL - podtypy

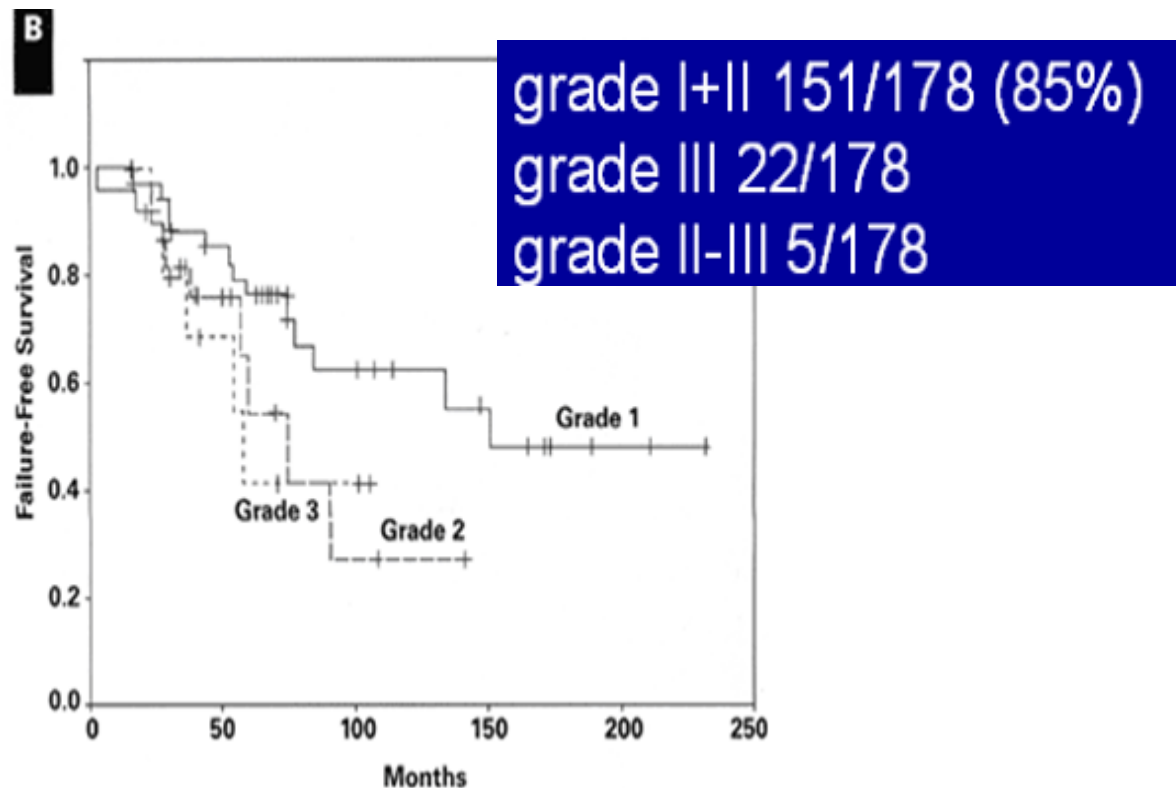
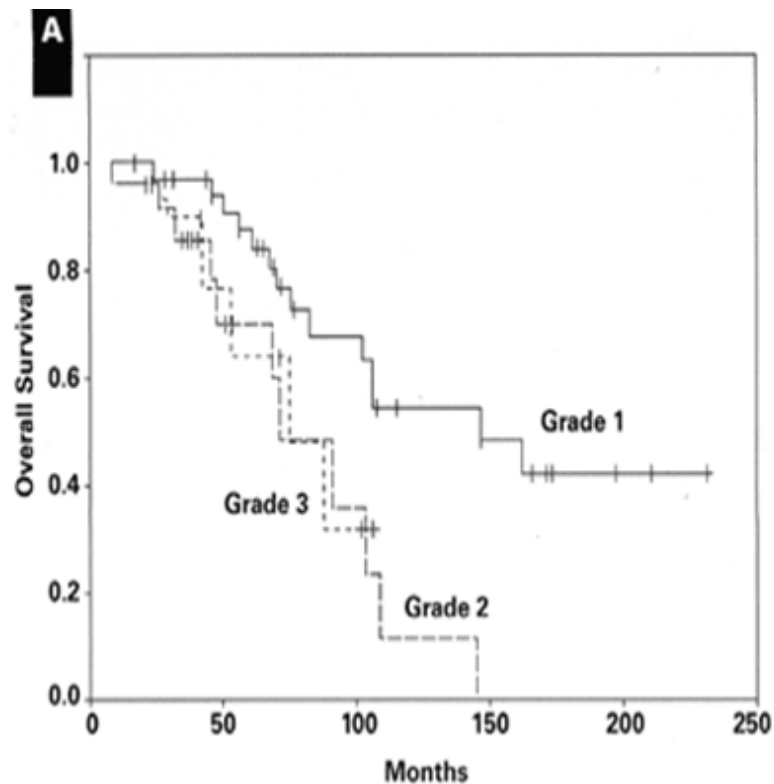


Indolentní NHL – folikulární lymfom

- Přežití bez léčby několik let není vzácné
- Radioterapie limitovaného stádie (I.-II. st.) má kurativní potenciál
- Systémová léčba vede k remisi, ale ne vyléčení, onemocnění opakovaně relabuje
- Systémová léčba pouze u symptomatického onemocnění



Prognóza folikulárního lymfomu podle histologie



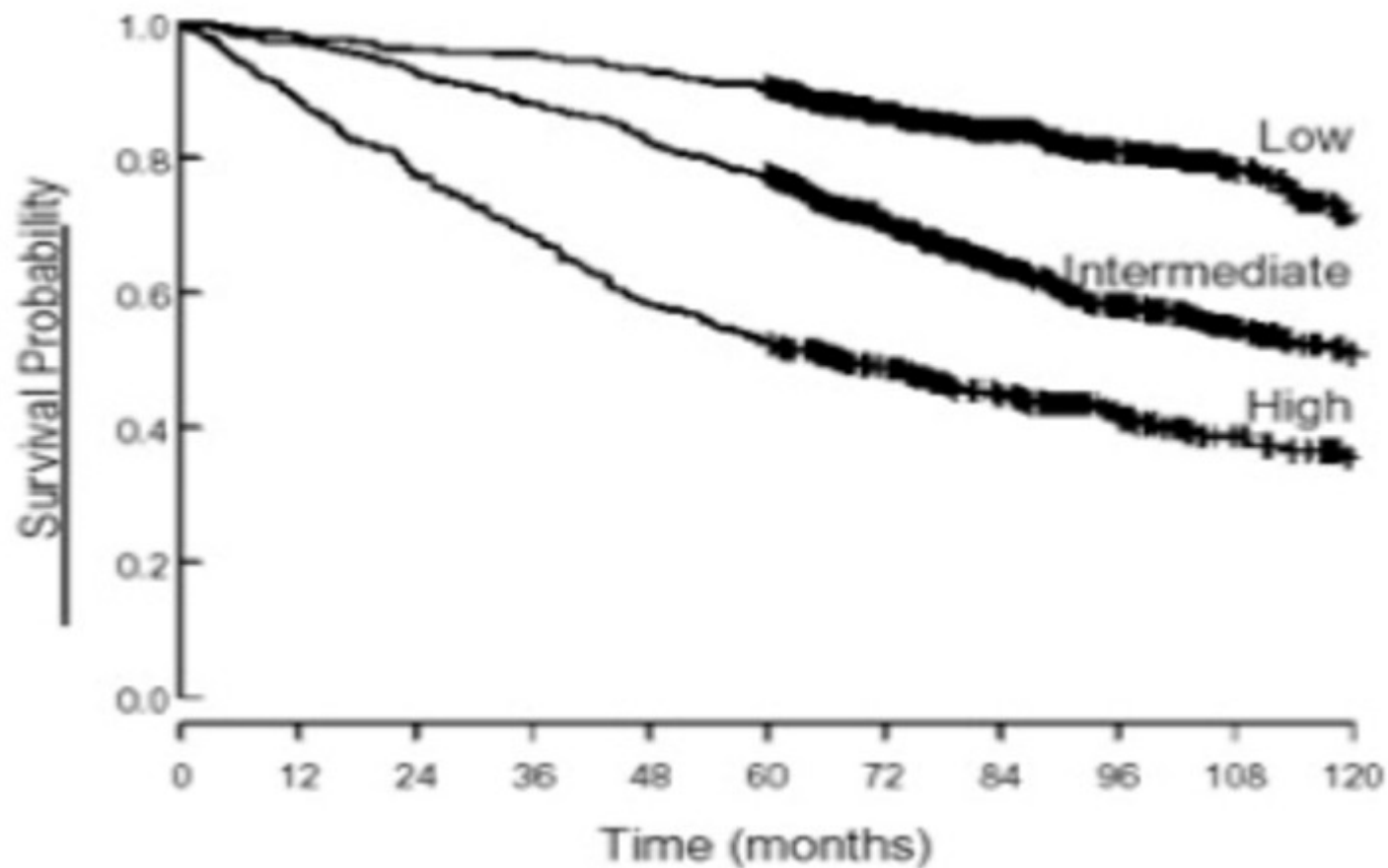
Folikulární lymfom - prognostic index (FLIPI)

- Hemoglobin pod 120 g/L
- Věk nad 60 let
- LDH nad normu
- Stádium II B nebo vyšší
- Postižení nad 4 skupiny lymfatik

Nízký – FLIPI 0-1

Střední – FLIPI 2

Vysoký – FLIPI 3 a vyšší



Léčba folikulárního lymfomu

První linie

- Limitovaný FL (stadia I+II): IF RT 25-35Gy
- Pokročilý FL (stadia III+IV): anti-CD20 protilátka + chemoterapie (R-CHOP režim...)

Léčba relapsu

- Chemoimunoterapie s anti-CD20 protilátkou +/- udržovací léčba protilátkou
- High-dose chemoterapie a autologní transplantace KD
- Allogenní transplantace KD
- Radioimunoterapie
- Radioterapie (limitovaná stádia)

Indolentní NHL - MALT lymfom

- MALT – Mucosa Associated Lymphatic Tissue lymfom
- Etiologie- stimulace antigenem *H. pylori* infection
- Většina: MALT lymfomy žaludku
- Symptomy: nehojící se vřed žaludku

MALT lymfom - terapie

Limitovaná stádie (I nebo II)

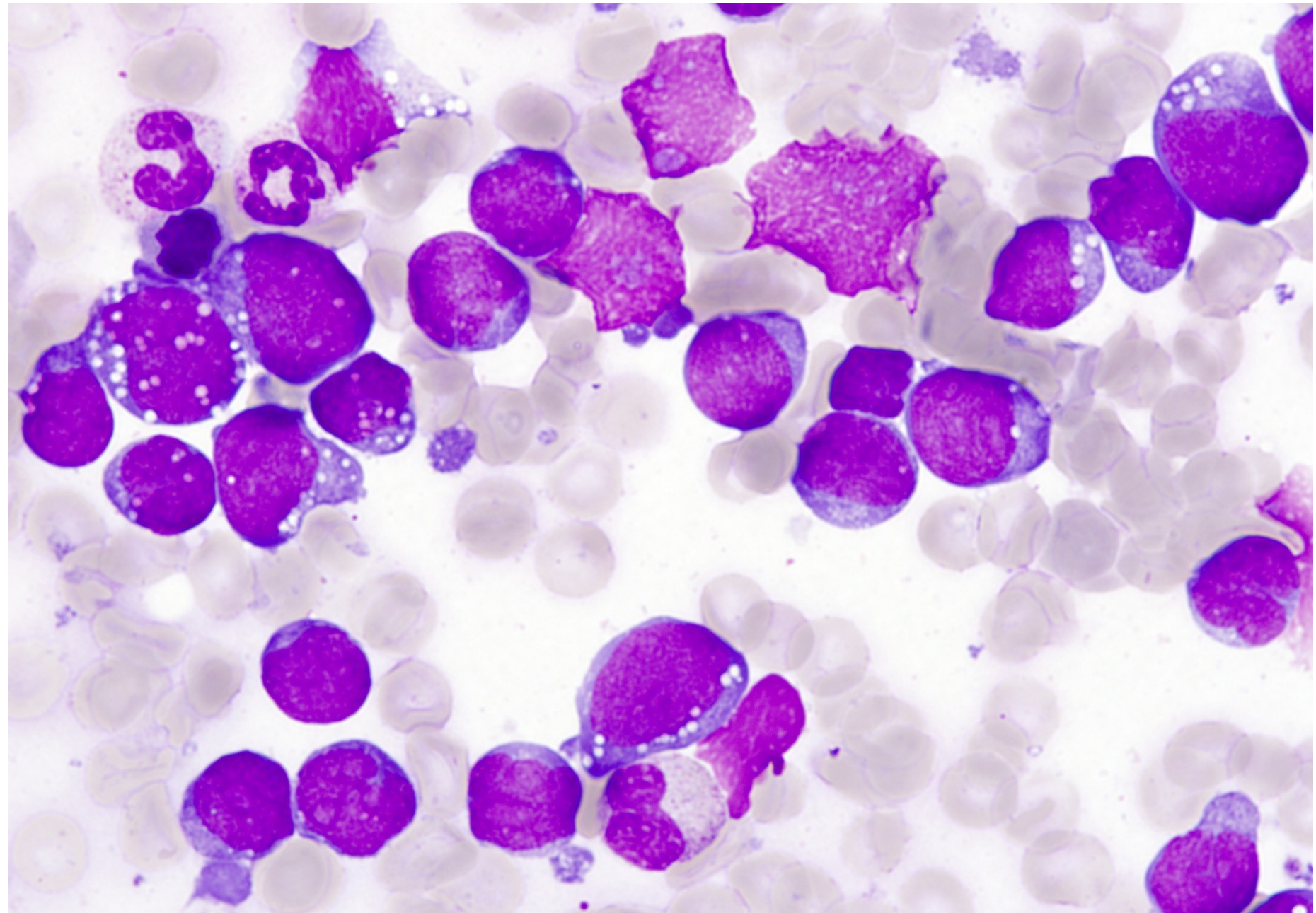
- Antibiotika, radioterapie (chirurgie alternativně)

Generalizovaná stádia (III nebo IV)

- Chemoimunoterapie (jako u folikulárního lymfomu)

Agresivní NHL – principy léčby

- **Paliativní**
 - Mantle cell lymfom
- **Kurativní**
 - DLBCL
 - Burkittův lymfom



Agresivní NHL - DLBCL

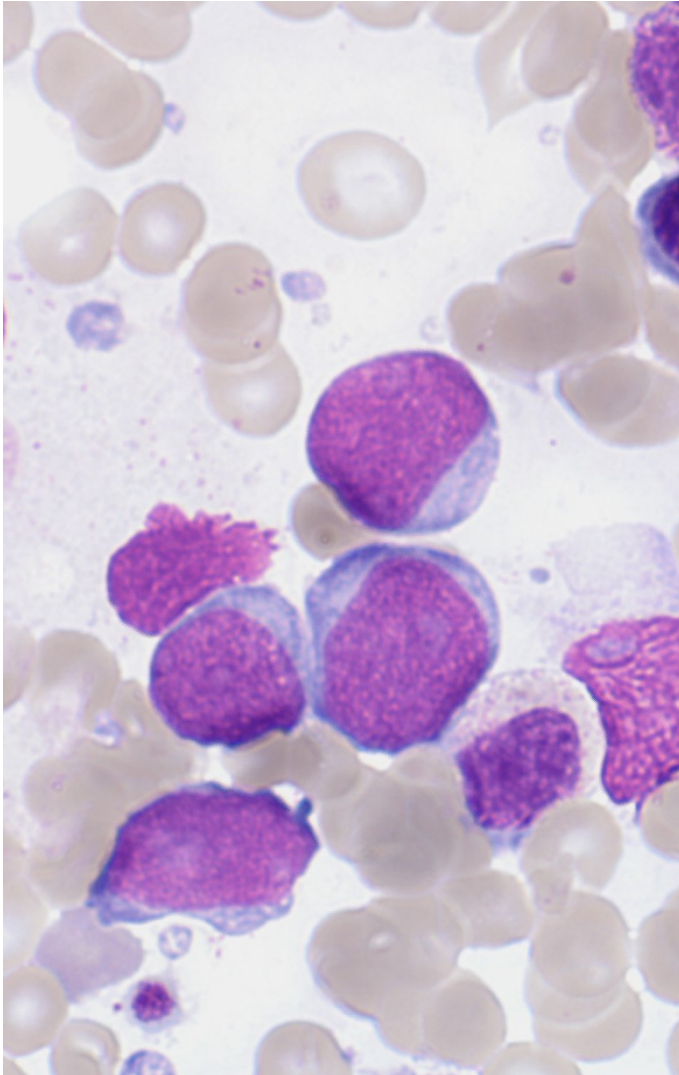
Diffuse large B-cell lymphoma – difúzní velkobuněčný B-lymfom
Nejčastější lymfom

Symptomy

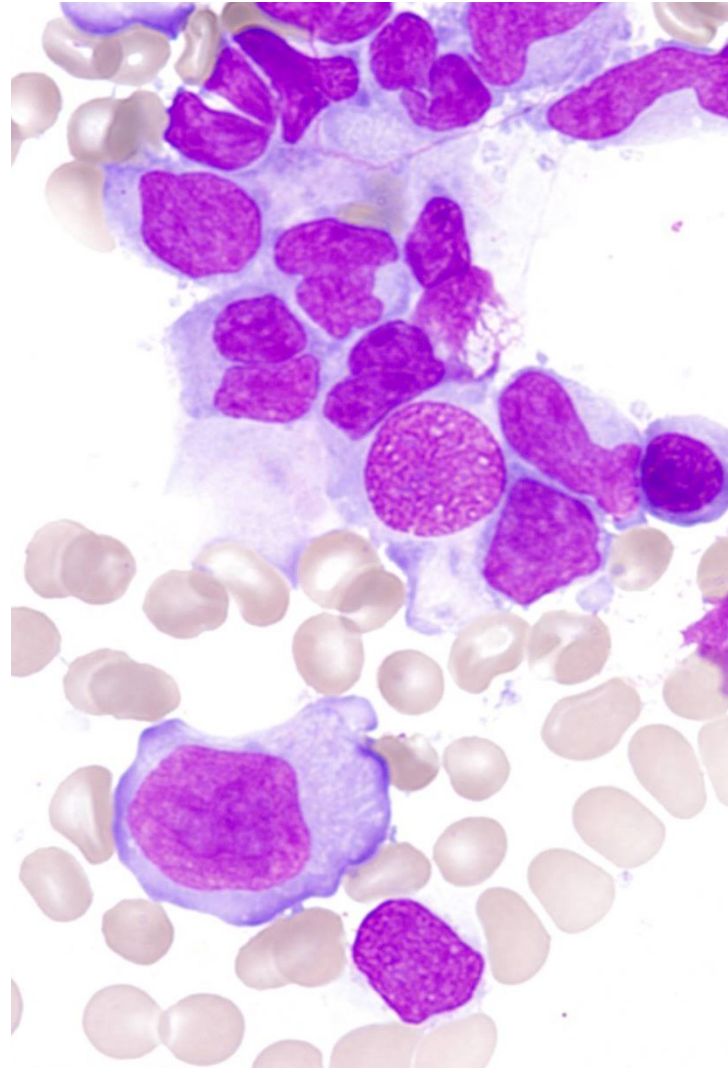
- Rychlý lokální růst
- Velká tumorozní masa
- Pokračující generalizace
- Častné postižení CNS a skeletu

DLBCL – různé morfologické formy

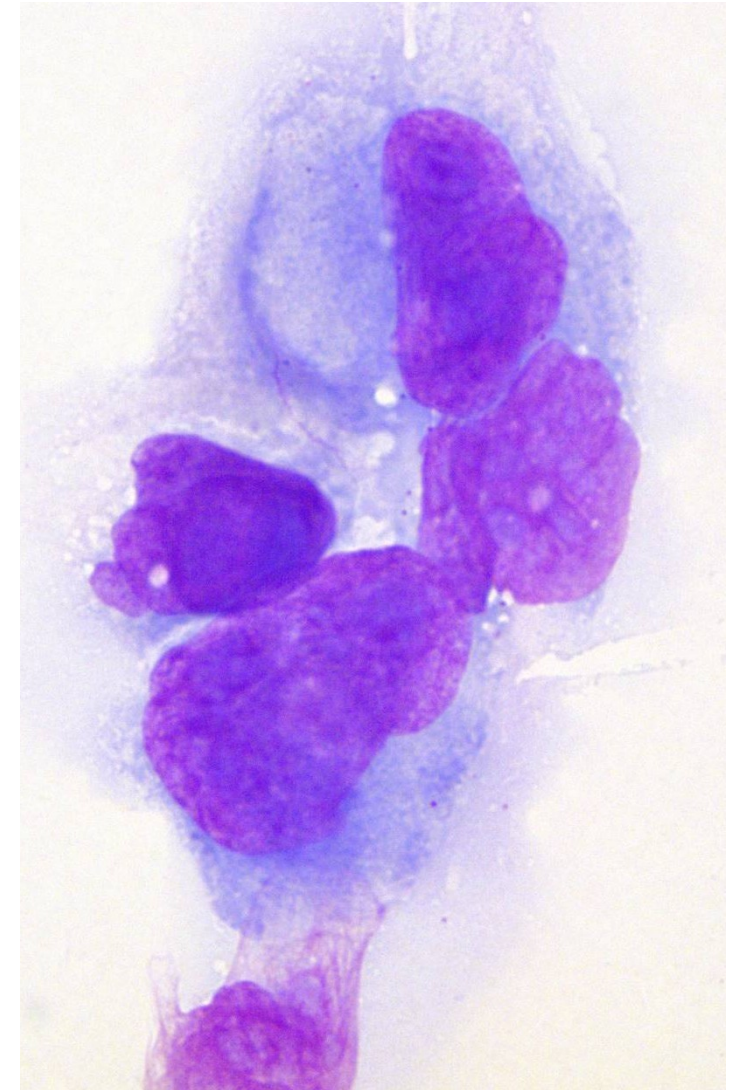
centroblastický



imunoblastický



anaplastický



DLBCL – rizikové faktory

- Věk nad 60 let
- Snížená kondice, ECOG PS nad 1
- LDH hladina nad normu
- Klinické stádium vyšší než 2
- Extranodální postižení více než 1 lokality

DLBCL léčba

První linie

- anti-CD20 Ab + chemoterapie (R-CHOP režim...)

Léčba relapsu

- Chemoimunoterapie protilátkou anti-CD20
- High-dose chemoterapie a autologní transplantace KD
- Allogenní transplantace KD
- CAR T-cells

Velmi agresivní NHL

- **Lymfoblastický lymfom**
 - protokol podle léčby akutní lymfoblastické leukémie
- **Burkittův lymfom**
 - agresivní léčebné režimy

HODGKINOVA NEMOC

- Lymfadenopatie s nebo bez systémových příznaků (B)
horečka, hubnutí, pruritus
- Patologické Hodgkinovy nebo RS buňky
- Dva vrcholy incidence – mladí dospělí a starší

HODGKINOVA NEMOC

- Good risk skupina:
Radioterapie postižených oblastí (IF) + 2 – 4 cykly ABVD
chemoterapie
- Střední riziko:
BEACOP chemoterapie
- Špatná prognóza:
BEACOP
Nivolumab
Brentuximab vedotin (anti CD30)
Autologní/allogenní transplantace krvetvorných buněk

HODGKINOVA NEMOC

Prognóza

- CR 95 %
- PFS 90 % 3letý

Leukemie a lymfomy a reprodukce

Ukončení gravidity při stanovení diagnózy

ANO

Akutní leukemie
Agresivní lymfomy

SPÍŠE NE

Chronická myeloidní leukemie
Myeloproliferativní neoplázie
Leukemie z vlasatých buněk

Komplikace gravidity

Vyšší riziko potratů

- **myeloproliferativní neoplázie**
- **po léčbě krevních malignit (?)**

Trombotické a krvácivé komplikace

Léčba v graviditě

Interferony

Nízkomolekulární heparin

Kortikoidy

Intravenózní imunoglobuliny

Acetylsalicylová kyselina

Preimplantační diagnostika

RUNX1

ETV6

DDX41 (?)



„pozitivní mutace“