

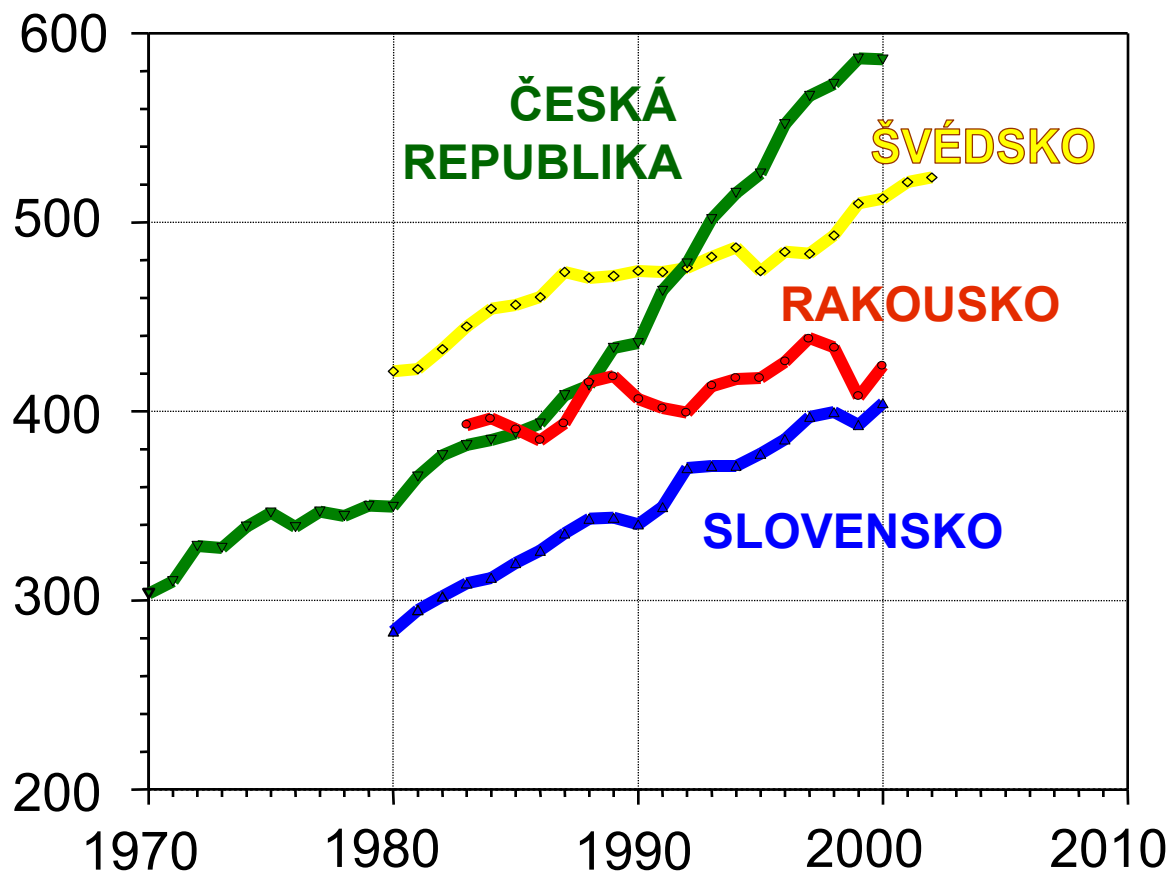
Imunologie v onkologii

Vojtěch Thon

Incidence zhoubných nádorů na 100 000 obyvatel

v České republice, Slovensku, Rakousku a Švédsku v letech 1970-2002

(pramen: HFA-DB, WHO/EUROPE)



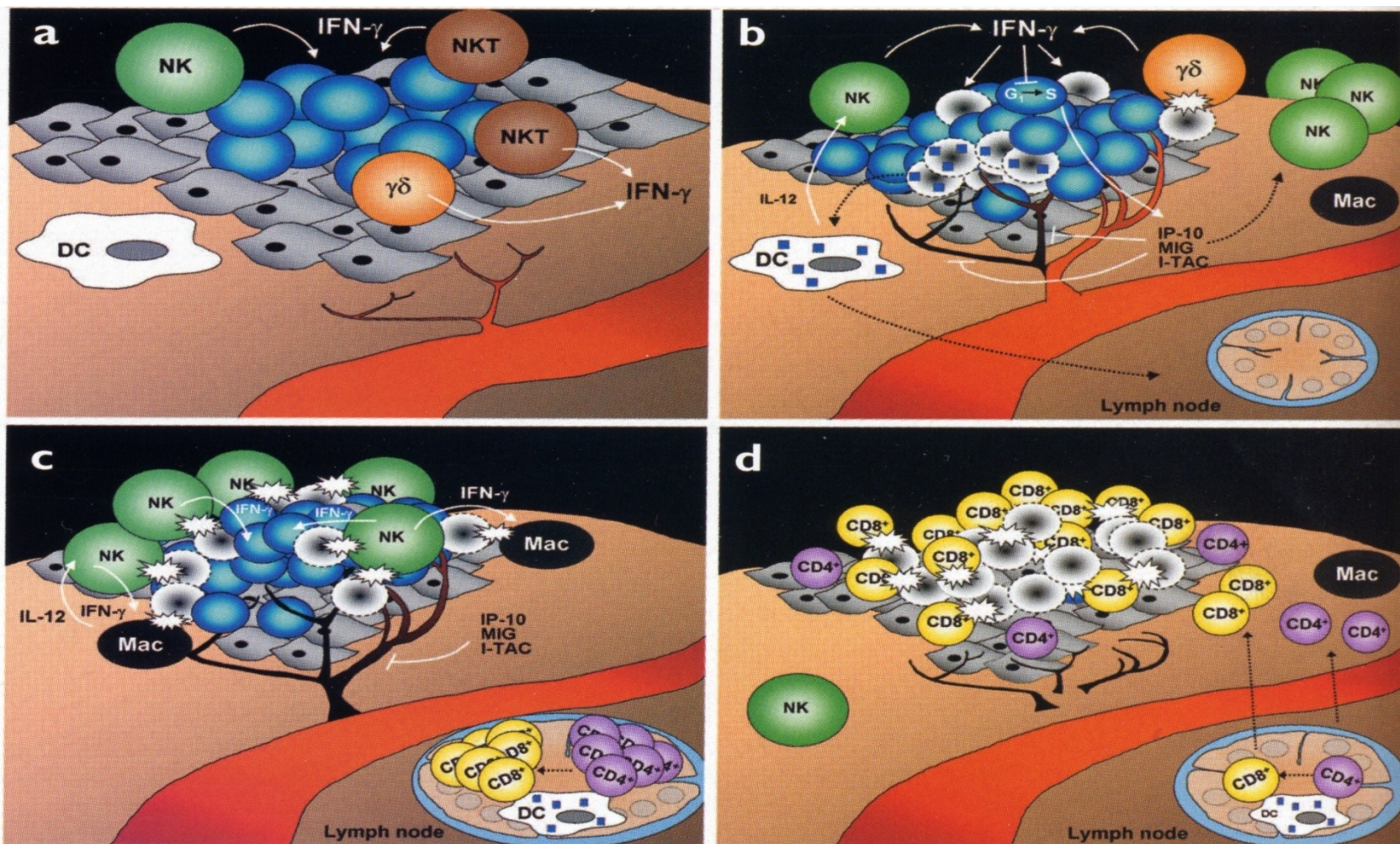
Imunitní systém a maligní nádory

Imunologická úprava nádoru (cancer immunoediting):

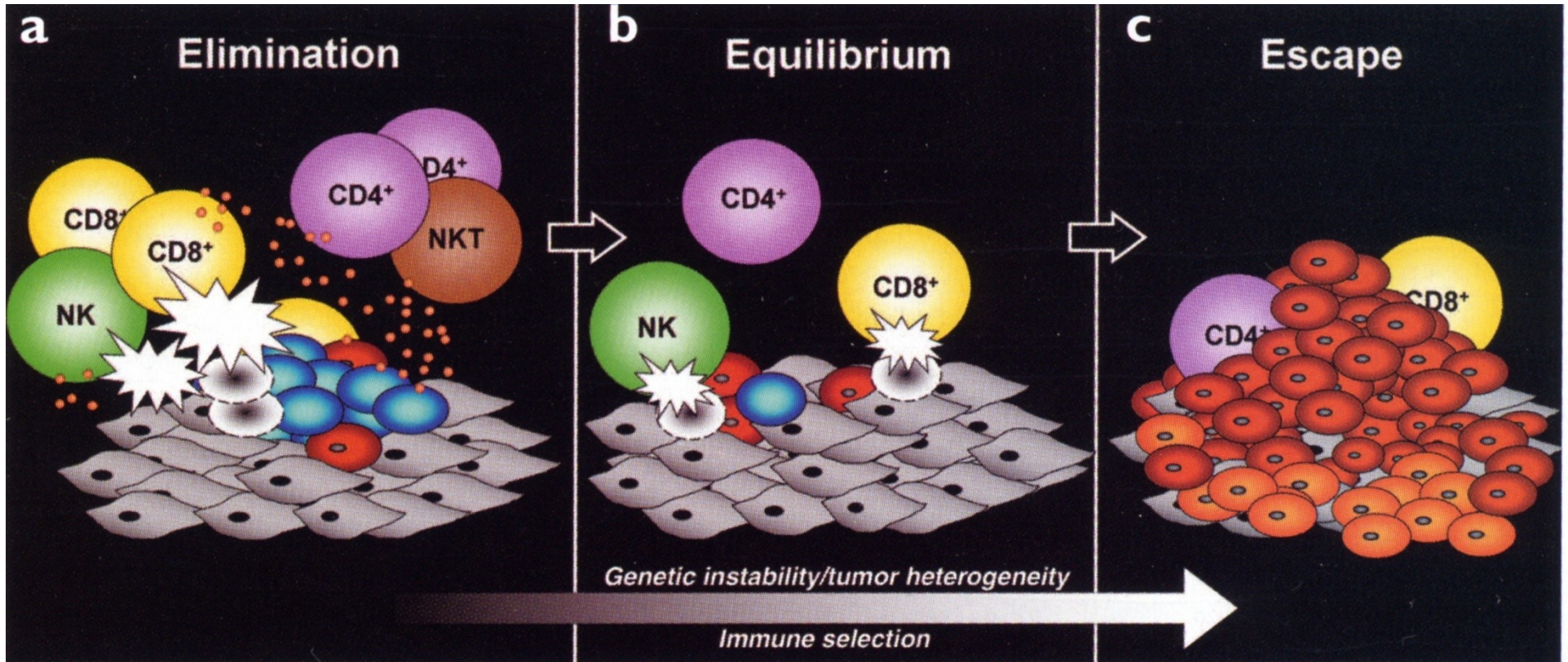
Imunologická ostraha (immunological surveillance) -
eliminace maligně transformovaných buněk.

Vytvoření rovnováhy mezi imunitním systémem a
nádorem, selekce rezistentních mutantů.

Únik maligních buněk před imunitními reakcemi.



Imunologická eliminace maligních buněk
 (Dunn GP et al.: Nature Immunology 2002; 3: 991-998)



Cancer immunoediting

(Dunn GV, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD:
Nature Immunology 2002; 3:991-998)

Nejdůležitější mechanismy imunitního systému v obraně proti nádorům

- Tc lymfocyty
- NK buňky
- ADCC
- Aktivované makrofágy

Nejdůležitější obranné mechanismy nádorů proti útoku imunitního systému

- Antigenní variabilita nádorů
- Selektce nízké antigenních variant
- Malá exprese HLA-I antigenů
- Tlumení funkce T-lymfocytů (TGF- β , IL-10)
- Exprese FasL - indukce apoptózy Tc buněk
- Inhibice funkce dendritických buněk
- “Enhancement” efekt protinádorových protilátek

Nádorové antigeny

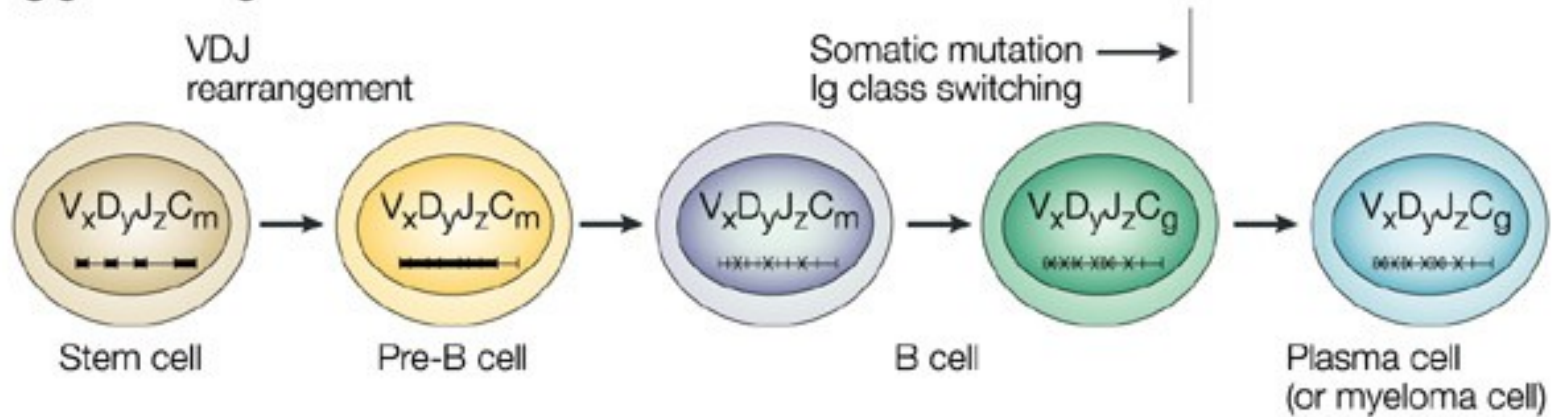
- TSA (Tumor-specific antigens) - není je možno prokázat na maligně netransformovaných buňkách
 - produkty mutovaných genů
 - součásti onkovirů
 - produkty abnormální glykosylace proteinů
 - idiotypy myelomu a lymfomů
- TAA (tumor-associated antigens): je možno je za určitých okolností nalézt i na normálních buňkách
 - onkofetální antigeny
 - melanomový antigen MAGE-1
 - receptor HER2/neu
 - diferenciační antigeny malignit lymfatického systému

Imunologická diagnostika nádorů

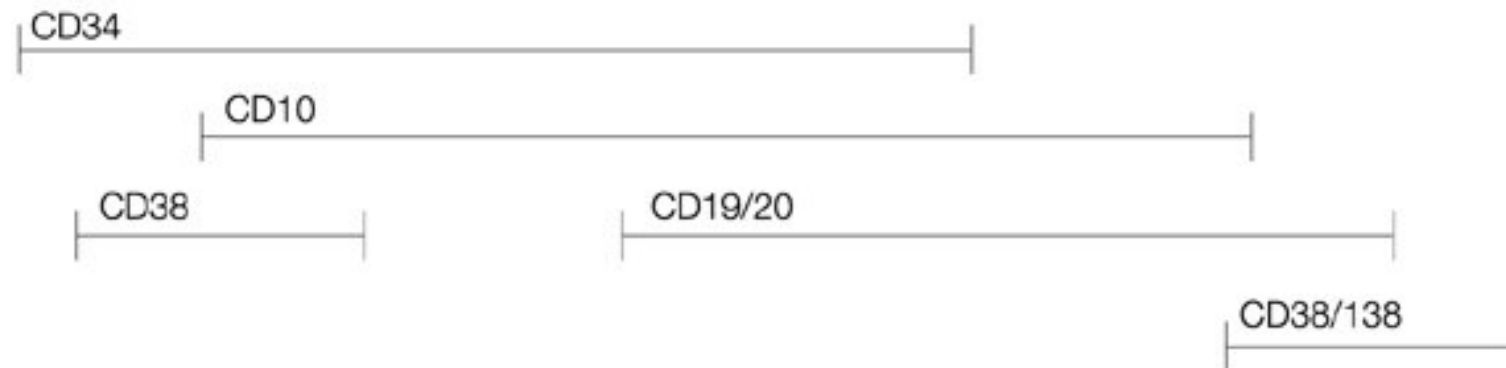
- „Onkomarkery“
 - Alfa-feto protein (Ca jater)
 - CEA (Ca colon)
 - SPA (Ca prostaty)
- Paraprotein
- Diferenciační antigeny na buňkách malignit lymfatického systému
- Průkaz klonality
- (Nález senzibilizovaných T-lymfocytů)

Vývoj B-lymfocytů

Ig gene changes



Cell-surface markers



Imunologická léčba maligního bujení

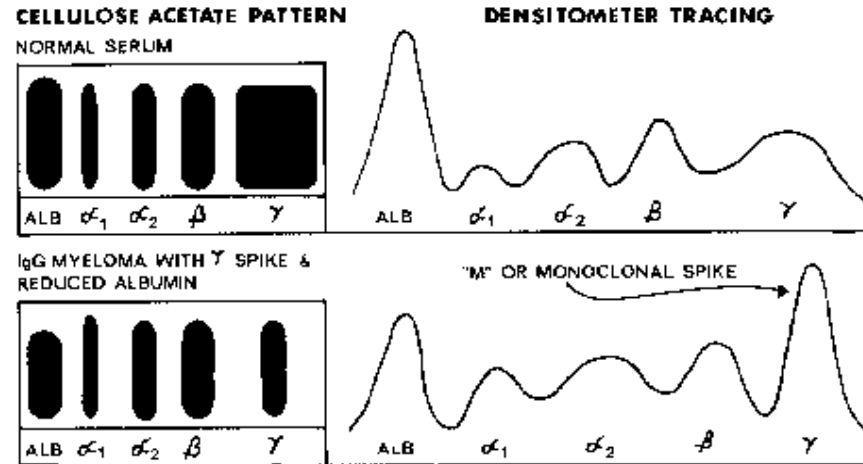
- Imunostimulační a imunomodulační cytokiny (IFN- α , IL-2)
- Indukce zánětu se stimulací Th1 buněk - BCG vakcína.
- Léčba monoklonální protilátkami (anti-CD20, anti-HER2).
- GVLR po alogenní transplantaci kostní dřeně.
- Imunizace nádorovým antigenem na dendritických buňkách.
- LAK a TIL buňky.

Monoklonální protilátky v onkologii

- Rituxan; rituximab: IgG1 chimer. antiCD20, non-Hodgkinské lymfomy
- Campath; alemtuzumab: IgG1 humanis. Anti-CD52, B-CLL
- Herceptin; trastuzumab: IgG1 humanis. anti ERBB2, metastasující mamární karcinom
- Erbitux; cetuximab: IgG1 chimer., anti-EGFR, kolorektální ca
- Avastin; bevacizumab: IgG1 humanis., anti VEGF, kolorektální ca

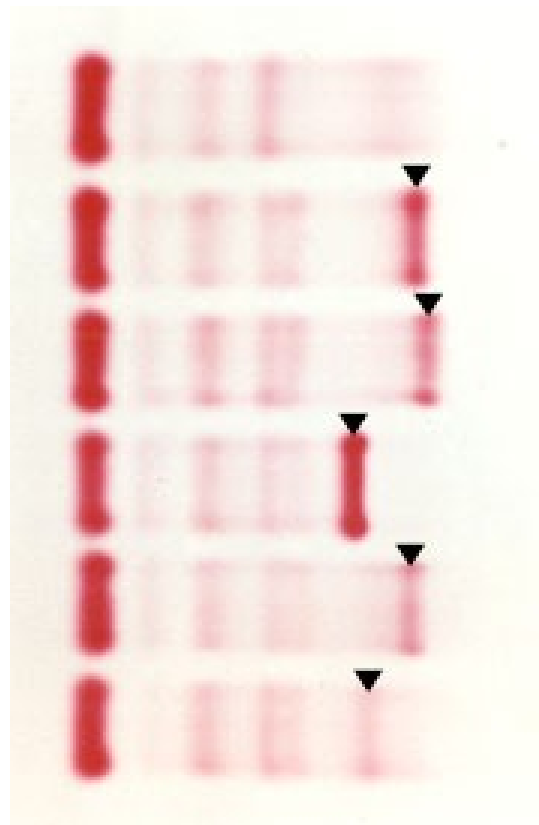
Elektroforéza

- monoklonalita



Elektroforéza

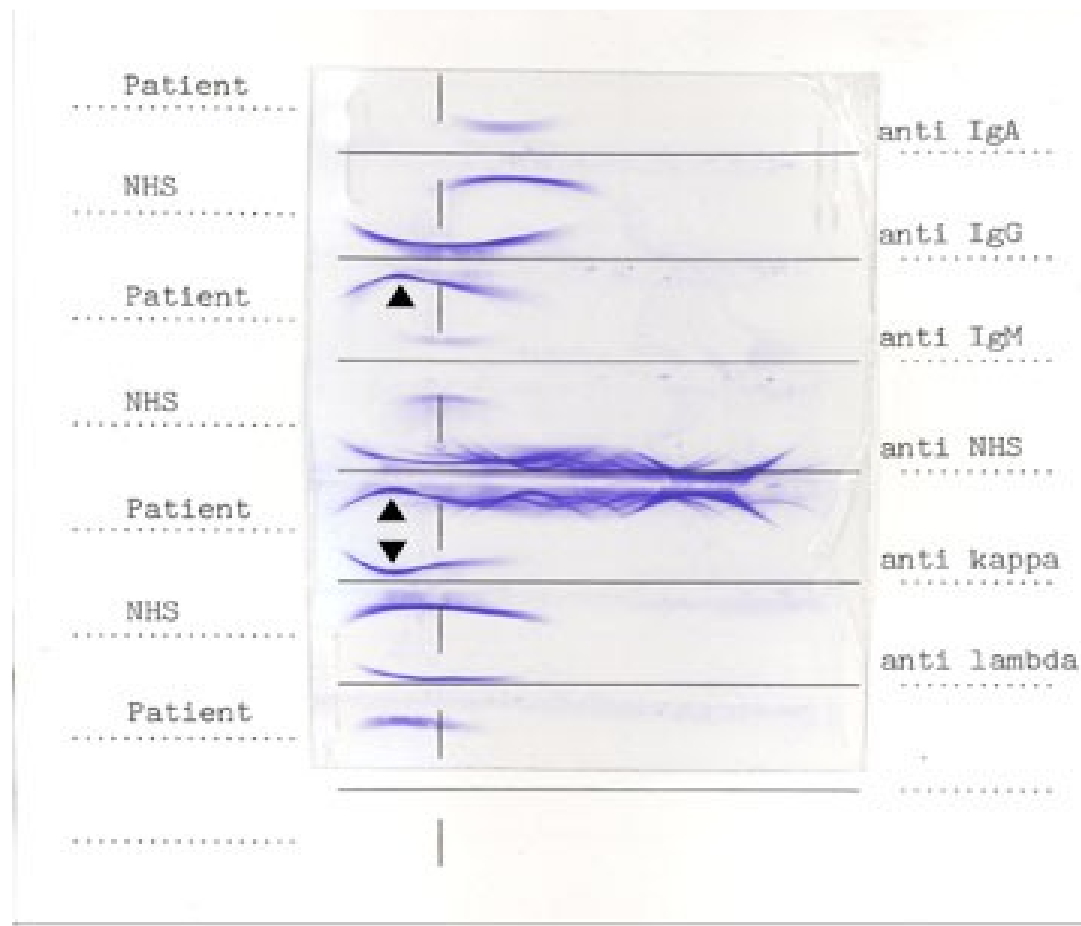
Identifikace monoklonálního Ig



Imunoelektroforéza

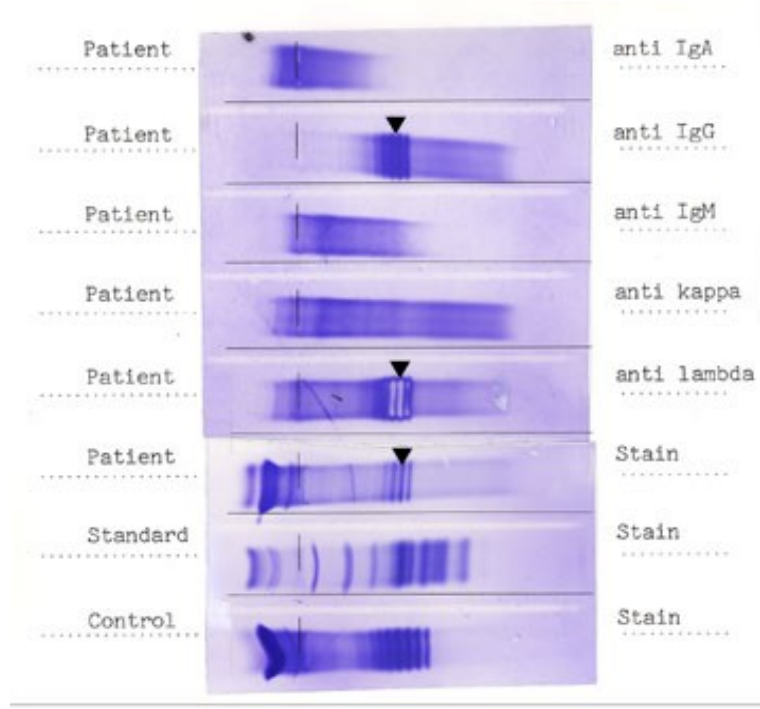
(antisérum NHS)

(antisérum IgG Kappa)



Imunofixace

(antisérum IgG Lambda)



Definice monoklonální gamapatie

- **Biochemická definice:** přítomnost monoklonálního imunoglobulinu (M-Ig) v séru a v moči
- **Klinická definice:** Onemocnění či stav patofyziologicky související s klonální proliferací lymfoidní řady s plazmocytoidní diferenciací a častou přítomností M-Ig

Kritéria monoklonální gamapatie nejistého významu - MGUS

(IMWG, 2003)

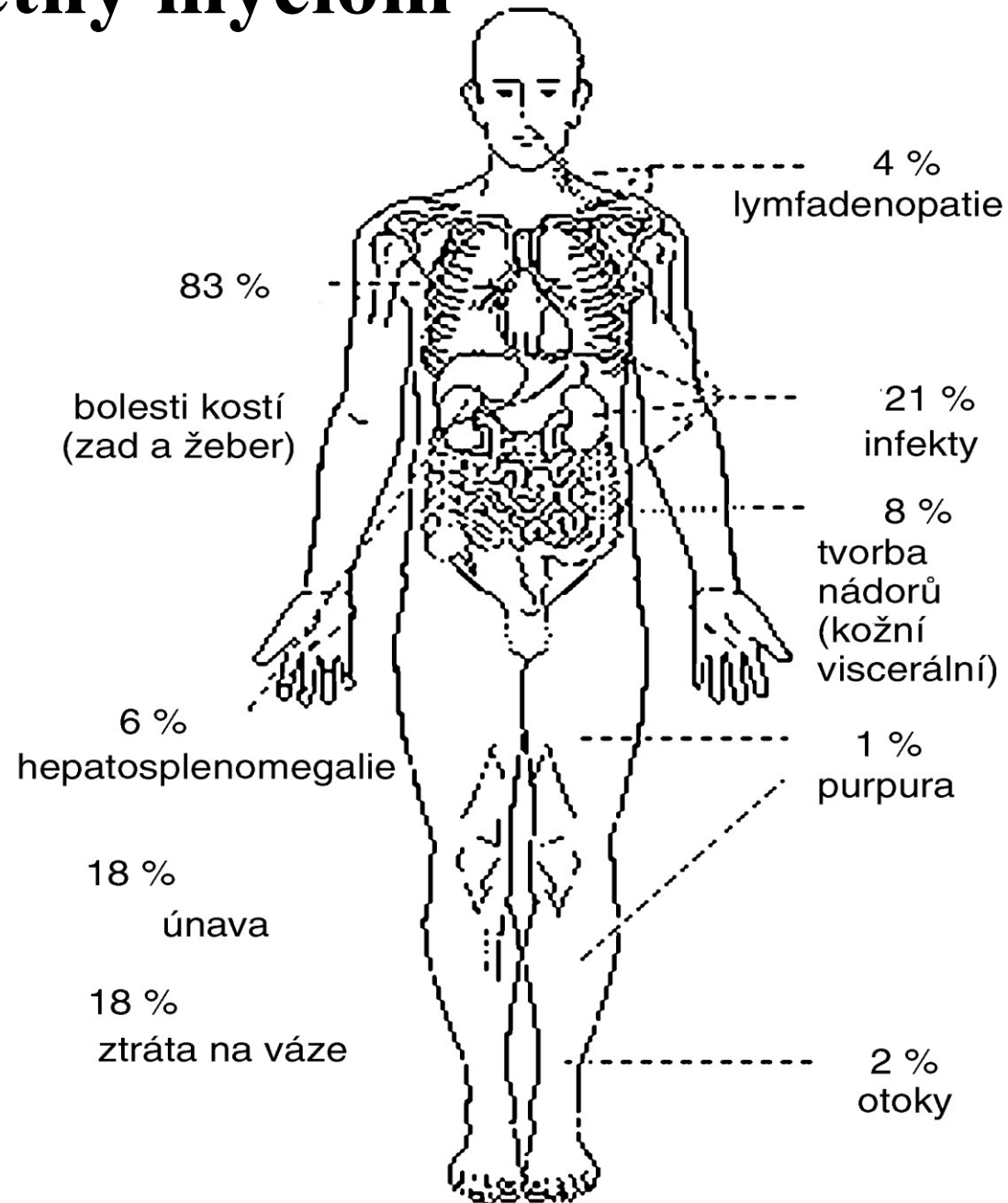
- 1. M-IgG v séru < 35 g/l, M-IgA < 20 g/l,
exkrece lehkých řetězců < 1 g/24 h**
- 2. Počet plazmocytů v myelogramu < 10 %**
- 3. Normální koncentrace Ca, hemoglobinu a
kreatininu**
- 4. Nejsou lytická ložiska na rtg snímcích
skeletu, případně na MR zobrazení**
- 5. Nejsou známky amyloidózy nebo *light chain
deposition disease***

Pro stanovení dg musí být splněna všechna kritéria

Mnohočetný myelom

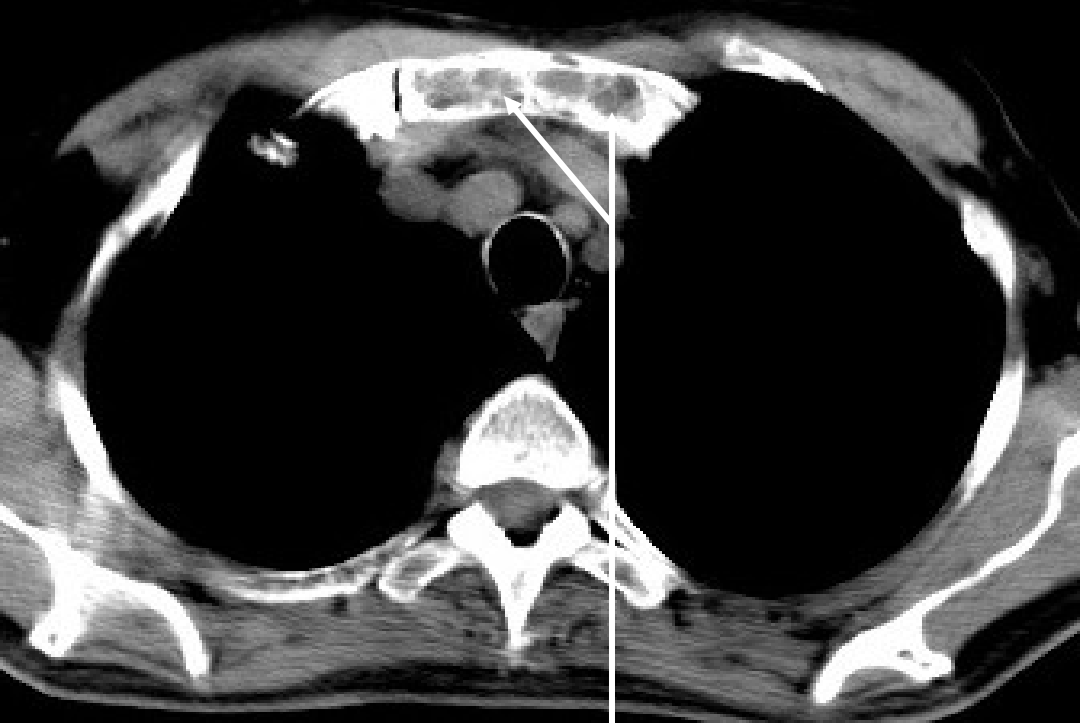
Příznaky a klinický obraz:

1. **Kostní:** bolesti kostí
2. **Nefropatie** proteinurie, nefrotický syndrom, renální insuficience)
3. **Neuropatie**
4. **Časté infekce**
5. **Cytopenie**
6. **Další méně časté projevy**



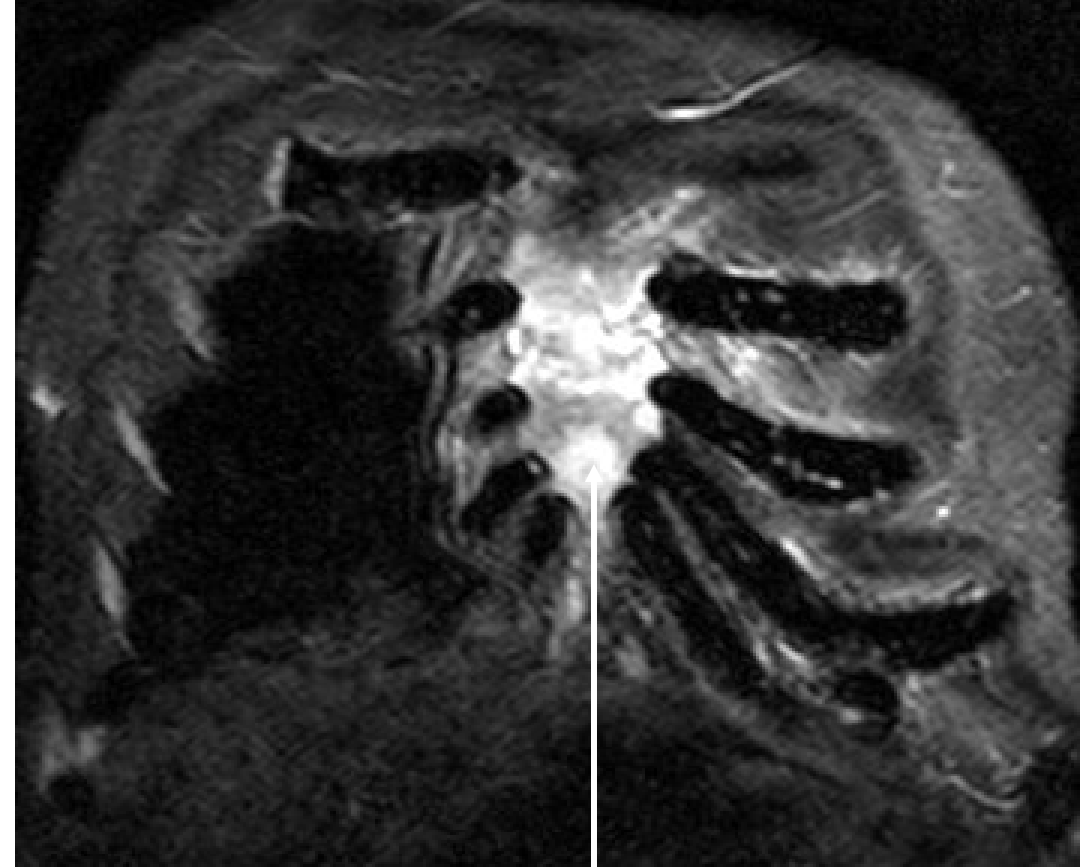
Kostní změny při myelomu





obr.3

CT vyšetření: osteolytická ložiska sterna s okrajovou usurací kortikalis



obr.4

MR vyšetření: patrna nádorová aktivita a infiltrace celého sterna

Waldenströmova makroglobulinemie

- Morfologie – lymfoplazmocytoidní lymfom dle WHO klasifikace
- Přítomnost monoklonálního imunoglobulinu typu Ig-M
- Klinické projevy nemoci: anémie a dále důsledky hyperviskozity – epistaxe, retinopatie, únavnost, neurologické příznaky, cefalea, závratě, nystagmus, ataxie, kvalitativní až kvantitativní porucha vědomí, srdeční selhávání

AL-amyloidóza

Amyloid- light chain amyloidosis

Ukládání lehkých řetězců ve formě amyloidů

- Generalizovaně - difúzní AL-amyloidóza
- Omezeně na jedno ložisko – lokalizovaná AL-amyloidóza
- Primární AL-amyloidóza
- Sekundární AL-amyloidóza

Klinické projevy AL-amyloidózy

- *Velmi, ale opravdu velmi variabilní*
- Depozita amyloidu poškozují tkáně a orgány
- Typické jsou periorbitální hematomy, makroglosie, indurace, krvácivé projevy, infiltrace srdce, jater, ledvin atd. Není orgán, který by nemohl být postižen
- **Příklad vzácné komplikace:** vychytávání faktoru X amyloidem a z toho plynoucí krvácení, izolované infiltrace střeva