

Patofyziologie hematopoetického systému I

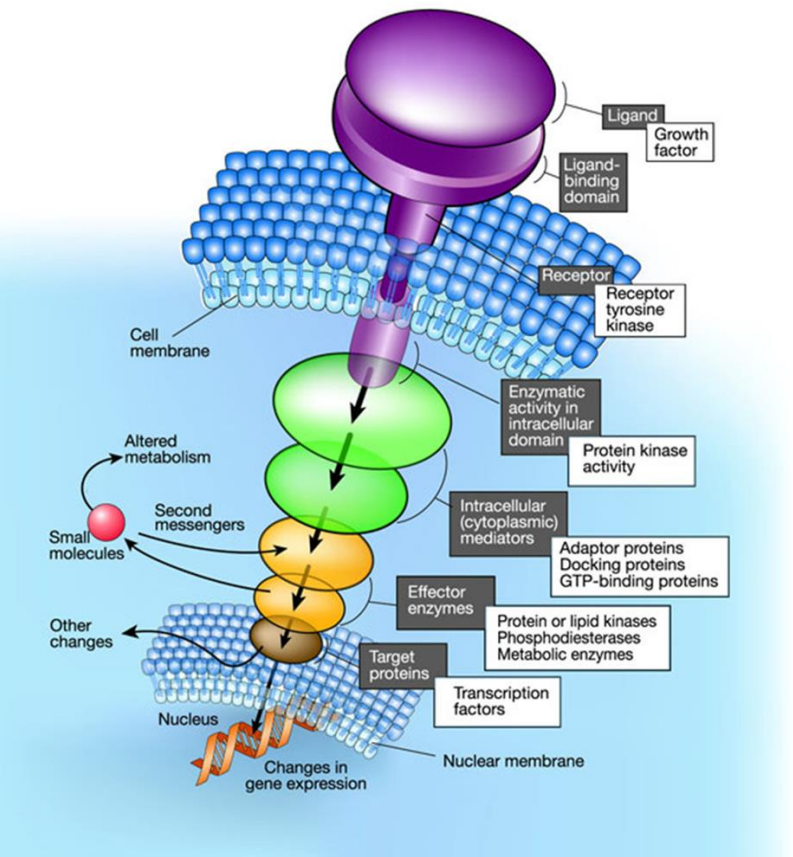
hematologické malignity

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

Targeted therapy (cílená terapie)

- Léčba, která cílí na specifické změny v nádorových buňkách (přežití, růst...)
- Musíme znát specifické změny v nádorových buňkách
- Trastuzumab – targetuje HER2 pozitivní nádory prsu

Signální dráha



Konec doby 1 nemoc = 1 léčba

- Doba precizní a translační medicíny
- Precizní medicína
 - Bere v úvahu genetiku, prostředí i lifestyle pacienta
 - Pacienti se stejnou diagnózou reagují vs nereagují na léčbu...proč?
- Translační medicína – bench to bedside
- Genetické dispozice ovlivňují průběh téměř všech nemocí
- Mohou existovat rozdílné molekulární podtypy v rámci jedné diagnózy
 - 5 podtypů nádorů prsu

Agnostický přístup k léčbě

- Léčba podle mutace, ne podle nádoru
- Mutace *BRAFV600E* – melanom, nemalobuněčný nádor plic, kolorektální nádor a některé leukemie
- Nový tyrosin kinasový inhibitor vemurafenib targetuje *BRAFV600E*
- The *BRAFV600E* – onkogenní „driver“ mutace, asociovaná s agresivním fenotypem, kratší přežití než wt BRAF nádory
- FDA schválila léčbu i u jiných nádorů

I. Hallmarks of cancer

Hallmarks of cancer

The screenshot shows a web browser window displaying a PubMed article. The article title is "The hallmarks of cancer" by Hanahan D, Weinberg RA. The citation count "39 308 citací" is overlaid in large red text. The browser's address bar shows the URL www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647931. The page includes a search bar, a "Send to" menu, and a list of similar articles.

Avast SafeZone | Přihlášení | The hallmarks of cancer. - x +
www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647931
Chcete-li mít vaše záložky stále po ruce, přidejte je na tuto lištu

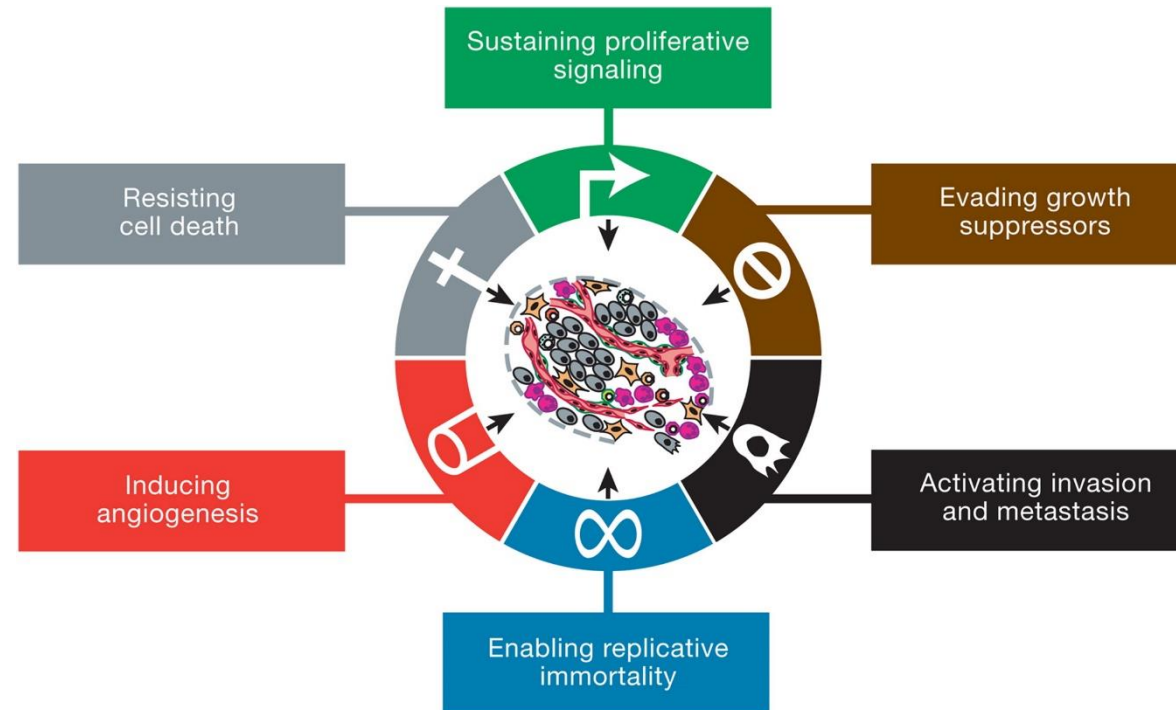
NCBI Resources How To Sign in to NCBI
PubMed US National Library of Medicine National Institutes of Health
Format: Abstract
Cell. 2000 Jan 7;100(1):57-70.
The hallmarks of cancer.
Hanahan D¹, Weinberg RA.
Author information
1 Department of Biochemistry, Hormone Research Institute, University of California at San Francisco, 94143, USA.
PMID: 10647931
[Indexed for MEDLINE] Free full text
39 308 citací
Publication types, MeSH terms
LinkOut - more resources

Send to
Full text links
Cell Press OPEN ACCESS
Save items
Add to Favorites
Similar articles
Cancer research. Obstacle for promising cancer therapy. [Science. 2002]
Is oncogene addiction angiogenesis-dependent? [Cold Spring Harb Symp Quant Bi...]
Angiogenesis. Successful growth of tumours. [Nature. 1989]
Review [Apoptosis or programmed cell death]. [Ann Pathol. 1995]
Review [Studies of growth, differentiation and neoplastic transformati [Postepy Biochem. 1988]
See reviews...
See all...

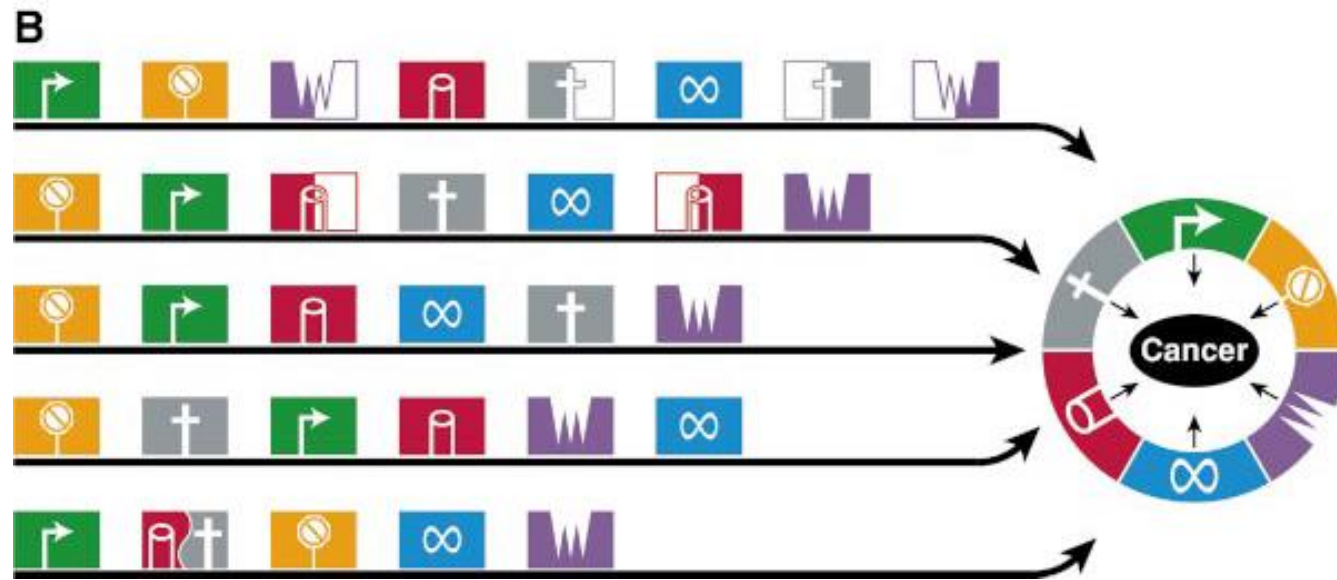




Hallmarks of cancer









Kancerogeneze je individuální



Individuální je pořadí, počet zásahů a konkrétní geny

Šest získaných vlastností nádorů







získaná schopnost

-  Soběstačnost v produkci růstových signálů
-  Necitlivost k signálům zastavujícím buněčný cyklus
-  Poškození apoptózy
-  Neomezený replikační potenciál
-  Posílení angiogeneze
-  Tvorba metastáz

Mikroprostředí nádoru

Šest získaných vlastností nádorů

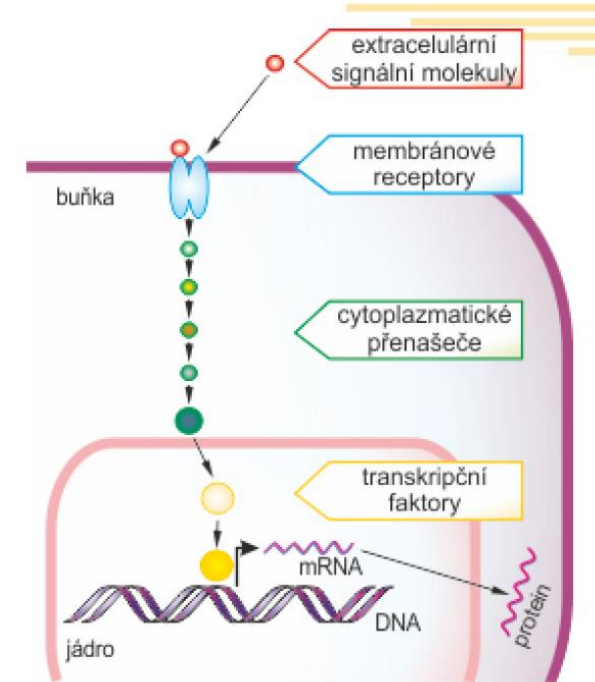
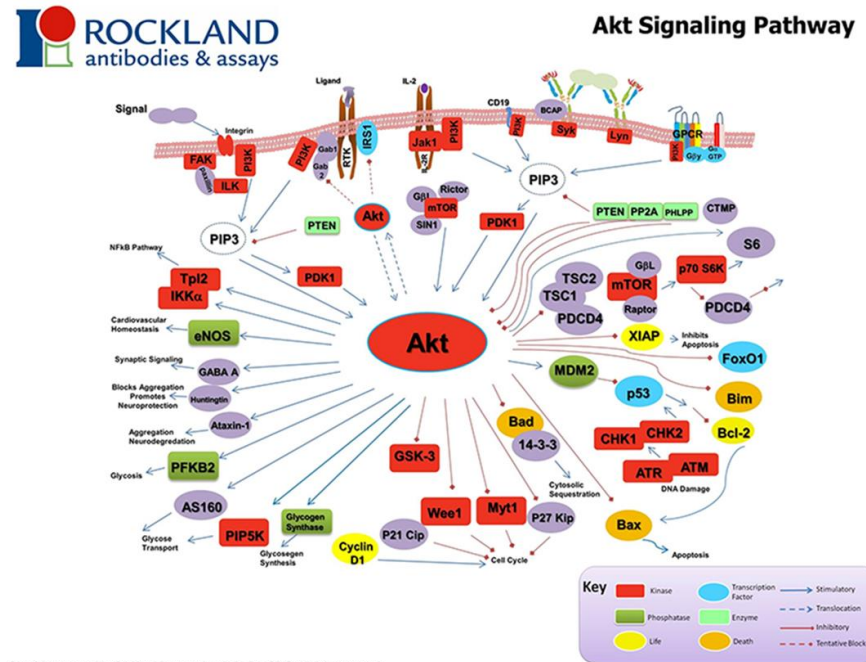
získaná schopnost

-  **Soběstačnost v produkci růstových signálů**
-  Necitlivost k signálům zastavujícím buněčný cyklus
-  Poškození apoptózy
-  Neomezený replikační potenciál
-  Posílení angiogeneze
-  Tvorba metastáz

Mikroprostředí nádoru

Soběstačnost v produkci růstových signálů

- Normální buňky závislé na růstových signálech – homeostáza









Soběstačnost v produkci růstových signálů

- Nádorové buňky – dysregulace kritických drah pro přežití buněk
- Nádorové buňky – soběstačnost vede k
 - Nekontrolovatelné proliferaci
 - Invazivitě
 - Resistenci k signálům smrti
 - Angiogeneze
 - Metastáze
 - Resistance k apoptóze



Šest získaných vlastností nádorů

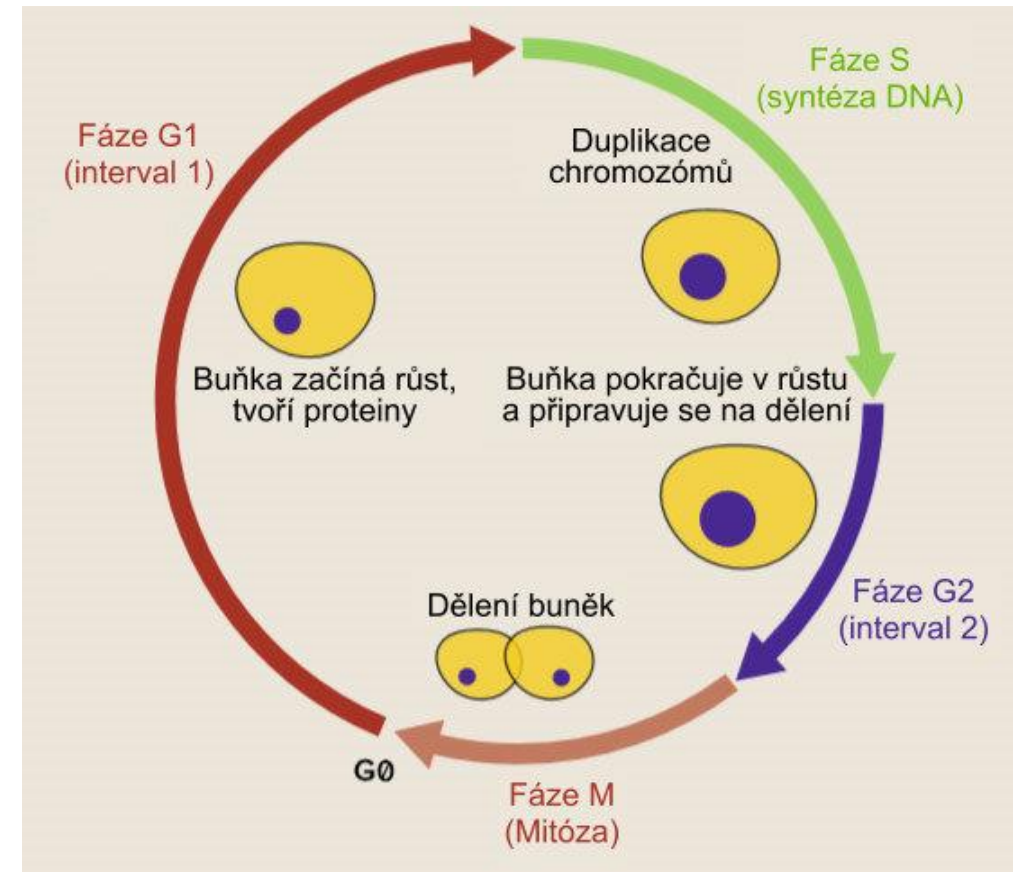
získaná schopnost

-  Soběstačnost v produkci růstových signálů
-  **Necitlivost k signálům zastavujícím buněčný cyklus**
-  Poškození apoptózy
-  Neomezený replikační potenciál
-  Posílení angiogeneze
-  Tvorba metastáz

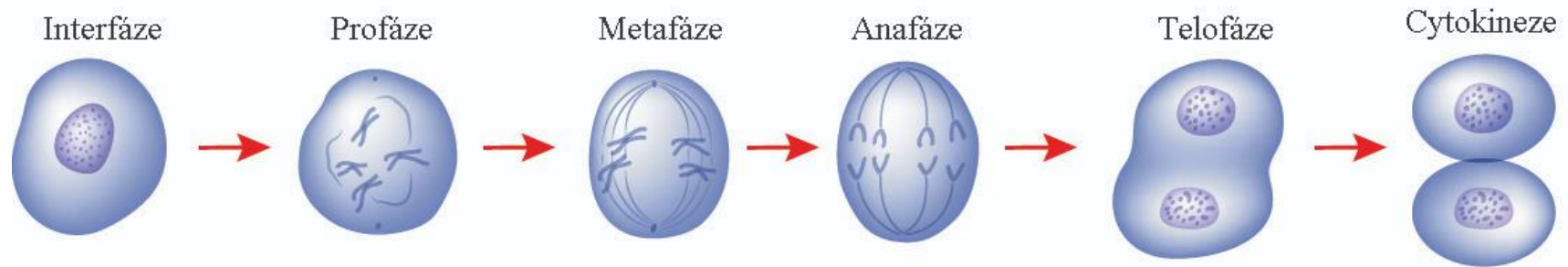
Mikroprostředí nádoru

Buněčný cyklus

- Základní předpoklad pro růst a rozmnožování
 - vznik nových buněk dělením buněk výchozích
- Výsledek: 2 dceřiné buňky z 1 výchozí
- Od mitozy k mitoze
- Nejdříve rozdělení jádra, pak buňka
 - **G1 fáze** buňka je malá a mladá, vytváří se organely
 - **S fáze** syntéza DNA, replikace DNA na dvojnásobek
 - **G2 fáze** vývoj cytoskeletu, proteinů atd
 - **M fáze** mitóza, z mateřské buňky vzniknou dvě buňky



Mitoza









Nádor jako nemoc buněčného cyklu?

- Ztráta regulace buněčného cyklu je kritická součást buněčné transformace
- Ztráta regulace buněčného cyklu není jedinou součástí kancerogeneze
- Sama o sobě není plně transformující



Šest získaných vlastností nádorů

získaná schopnost

-  Soběstačnost v produkci růstových signálů
-  Necitlivost k signálům zastavujícím buněčný cyklus
-  **Poškození apoptózy**
-  Neomezený replikační potenciál
-  Posílení angiogeneze
-  Tvorba metastáz

Mikroprostředí nádoru

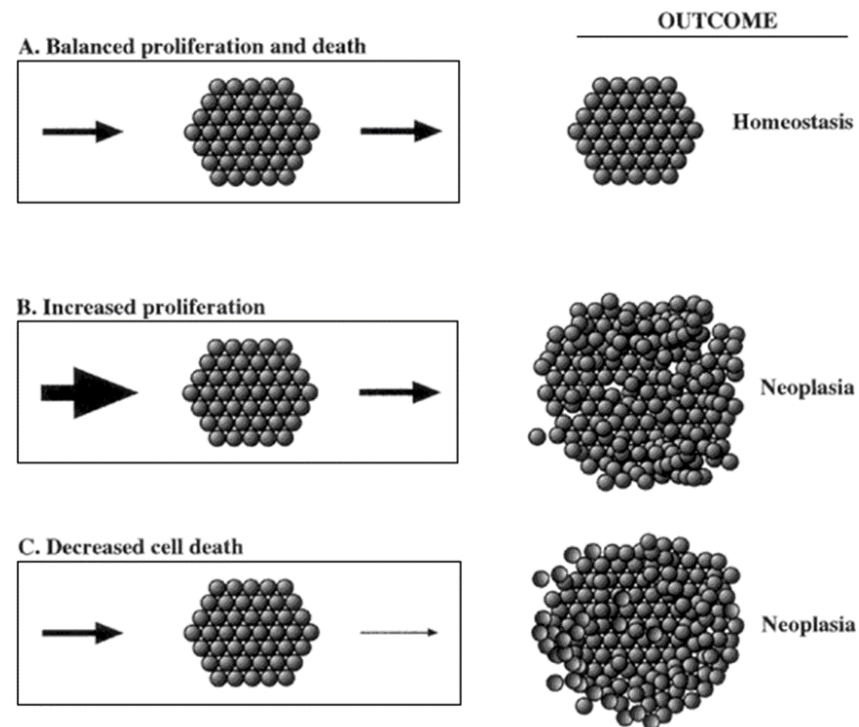
Apoptóza

- Programovaná buněčná smrt
- Buňky žijí po omezenou dobu – pak apoptóza
- Nádorové buňky jsou resistantní k proapoptotickým signálům









Poškození apoptózy

- Rychlost růstu tkání - rychlost buněčného dělení a rychlostí buněčné smrti
- Při homeostáze jsou oba procesy v rovnováze
- U nádoru je rovnováha mezi buněčným dělením a buněčnou smrtí porušena



Šest získaných vlastností nádorů

získaná schopnost

-  Soběstačnost v produkci růstových signálů
-  Necitlivost k signálům zastavujícím buněčný cyklus
-  Poškození apoptózy
-  **Neomezený replikační potenciál**
-  Posílení angiogeneze
-  Tvorba metastáz

Mikroprostředí nádoru







Replikační potenciál

- Savčí buňky mají replikační potenciál 60-70 dělení (Hayflickův limit)
- Pak přejdou do stádia senescence – změni morfologii, metabolicky aktivní, nedělí se
- 10^{-7} – nesmrtelná buňka
- Většina nádorových buněk – nesmrtelných – neomezený replikační potenciál



Šest získaných vlastností nádorů

získaná schopnost

-  Soběstačnost v produkci růstových signálů
-  Necitlivost k signálům zastavujícím buněčný cyklus
-  Poškození apoptózy
-  Neomezený replikační potenciál
-  **Posílení angiogeneze**
-  Tvorba metastáz

Mikroprostředí nádoru

Angiogeneze

- Růst krevních vlásečnic ze stávající vaskulatury
- nádor – populace rychle a nekontrolovatelně rostoucích buněk
- Nádory nemohou růst více než 1-2 mm³ několik milionů buněk (nedostatek živin a kyslíku)
- Bez angiogeneze roste nádor pomalu a lineárně, pak exponenciálně



Posílení angiogeneze

- Růst vaskulární sítě je klíčový pro tvorbu metastáz a pro zásobení nádoru živinami a kyslíkem
- Nerovnoměrná vaskulatura a proudění krve, nadměrná proliferace i apoptóza buněk
- Různé buňky mikroprostředí nádoru









Nádorová vaskulatura je abnormální

- Nádorová vaskulatura je vysoce neorganizovaná
- Tok krve je chaotický v různých částech systému
- Proto vznikají v nádoru místa s hypoxií a nadměrnou kyselostí
- může ovlivňovat efekt terapie
- vytváří se prostor pro selekci a klonální expanzi buněk



Šest získaných vlastností nádorů

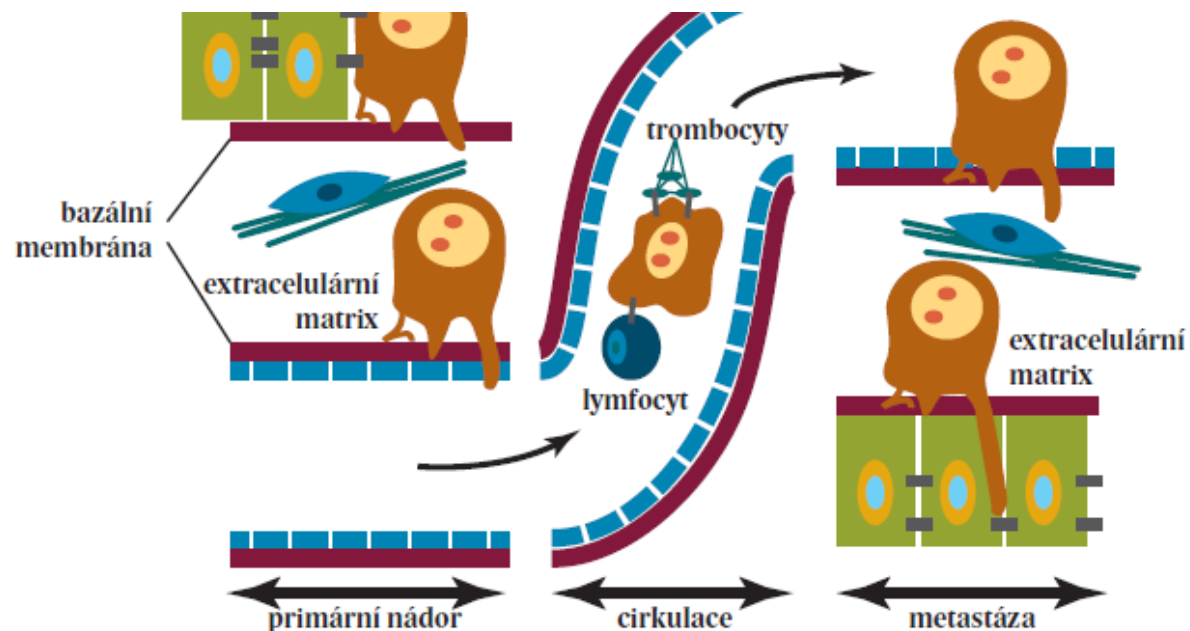
získaná schopnost

-  Soběstačnost v produkci růstových signálů
-  Necitlivost k signálům zastavujícím buněčný cyklus
-  Poškození apoptózy
-  Neomezený replikační potenciál
-  Posílení angiogeneze
-  **Tvorba metastáz**

Mikroprostředí nádoru

Tvorba metastáz

- Nádorové buňky se dostávají do okolních tkání
- Při metastázování migrují nádorové buňky z primárního nádorového ložiska do nového vzdáleného místa a zakládají sekundární nádory



Metastázy - nejčastější příčina smrti

- Nejzhorbnějším jevem při nádorech
- Příčina asi 90 % úmrtí pacientů s nádory
- Méně časté - bezprostřední působení primárního nádoru:
 - poloha nádoru narušuje životní funkci - např. nádory mozku
 - leukémie, lymfomy



Špatné zprávy o metastázách

- Více než 70 % pacientů s invazivním nádorem má metastázy v době diagnózy
- Získání invazivního charakteru je časná událost během progresu nádoru
- Milióny nádorových buněk se denně dostávají do krevního řečiště
- Angiogeneze je obecným znakem kancerogeneze, je časnou událostí a umožňuje tvorbu metastáz

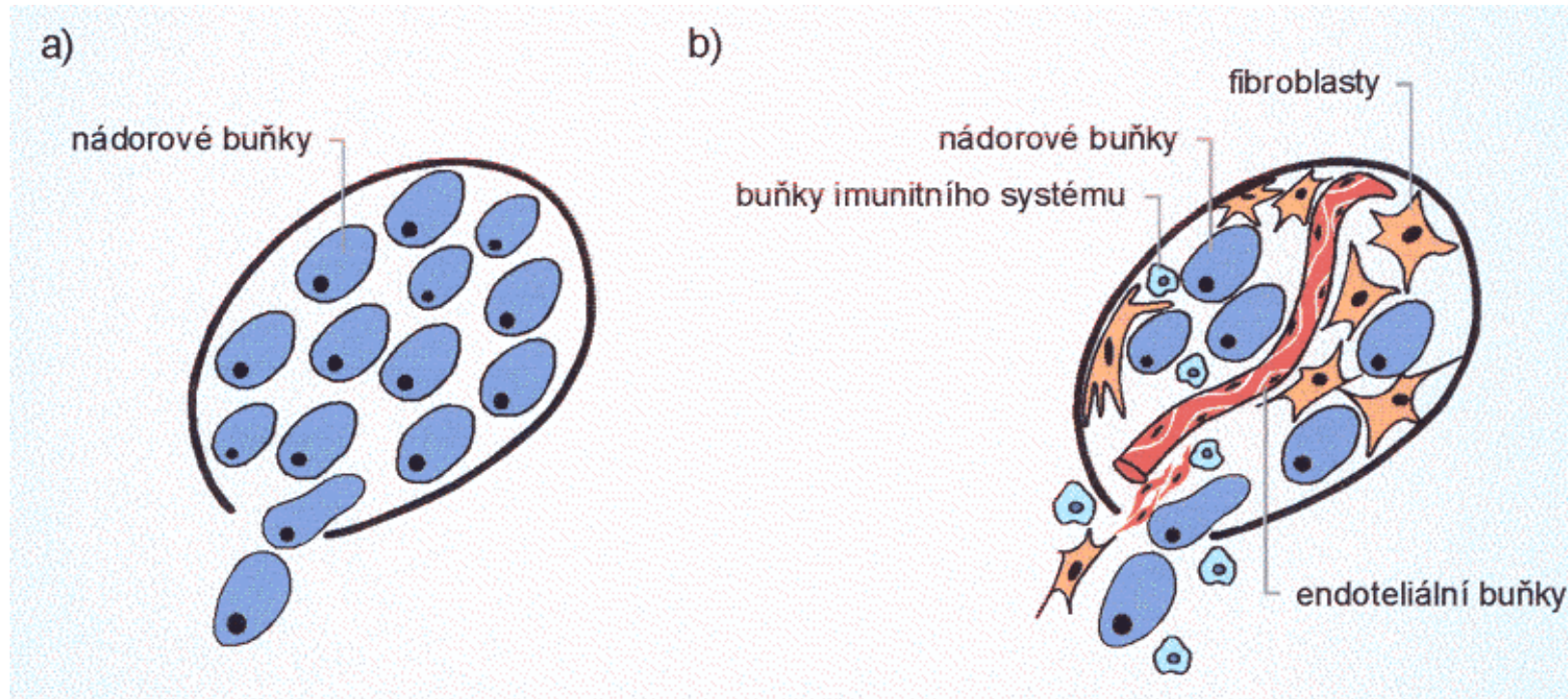


Dobré zprávy o metastázách

- málo efektivní: méně než 0.01 % cirkulujících nádorových buněk (cTC) založí metastázu
- cTC zachytitelné dříve než zjevná metastáza
- chirurgické odstranění, radioterapie, chemoterapie, imunoterapie nebo kombinace

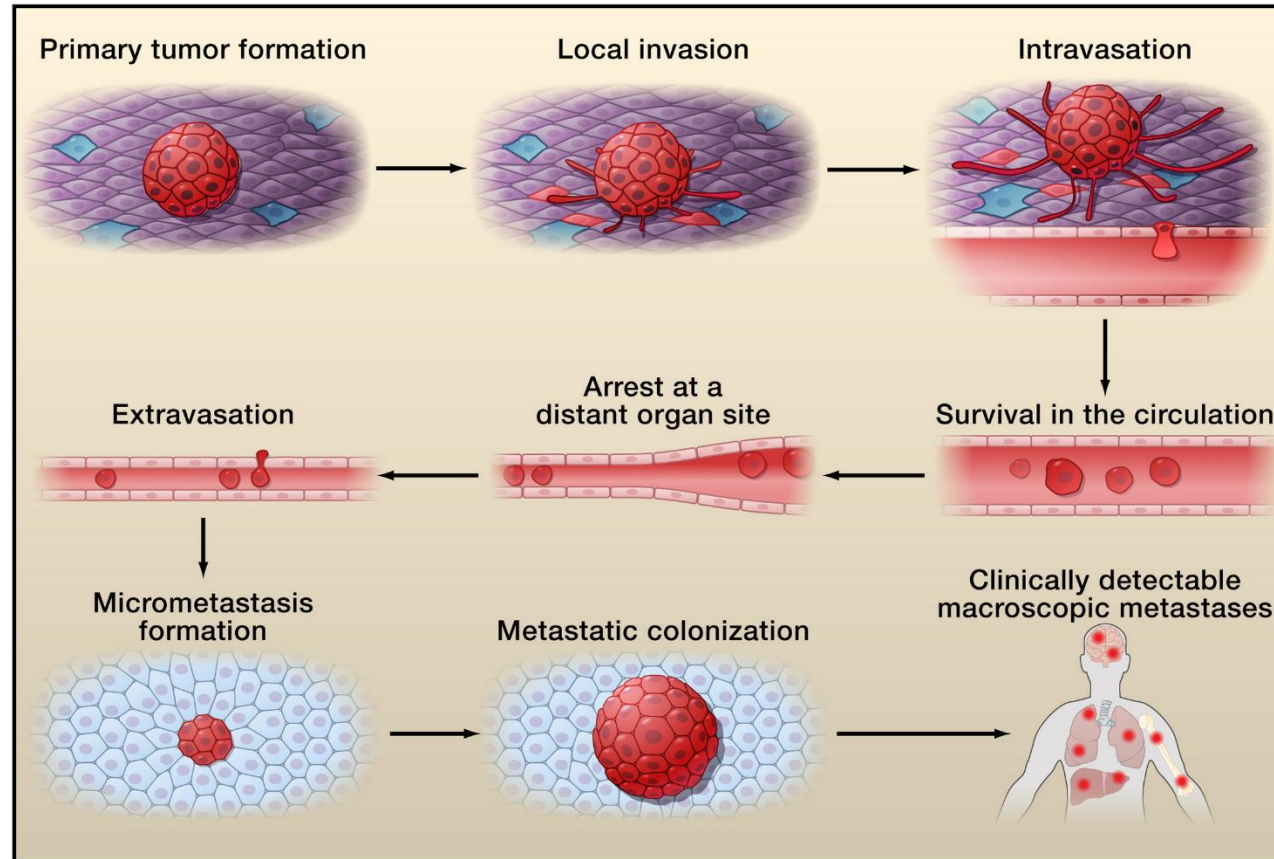


Nádor je komplexní tkáň

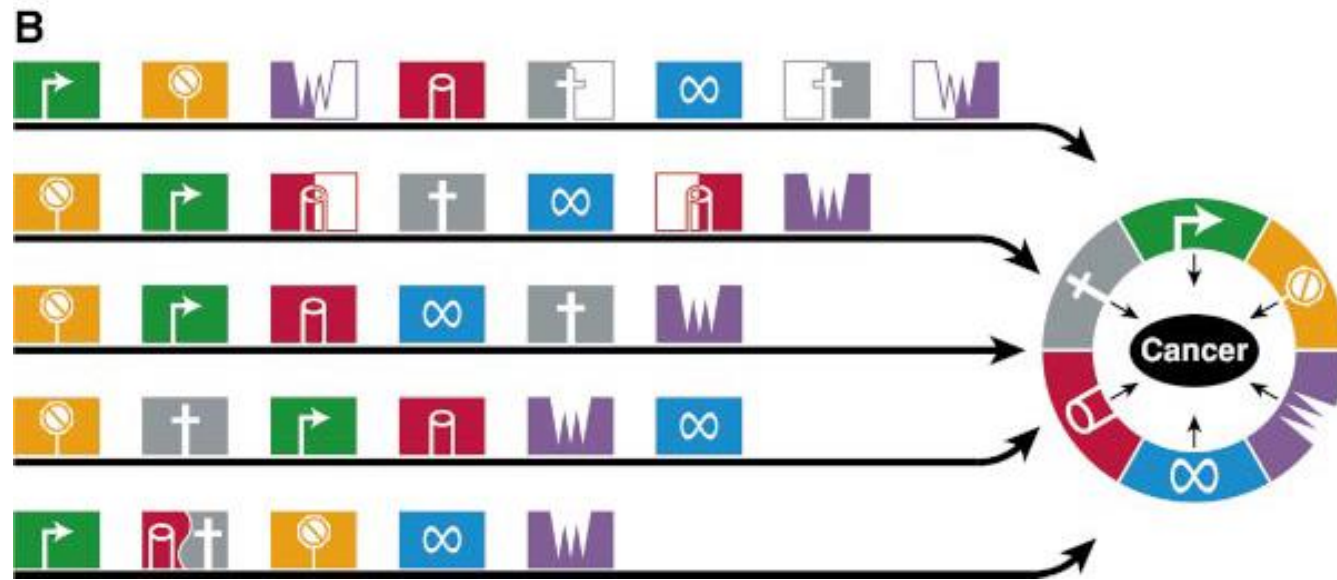


V nádorové tkáni se vyskytují nejenom transformované nádorové buňky (a), ale také normální „nepozměněné“ buňky, které „spolupracují“ při vývoji nádoru (b).

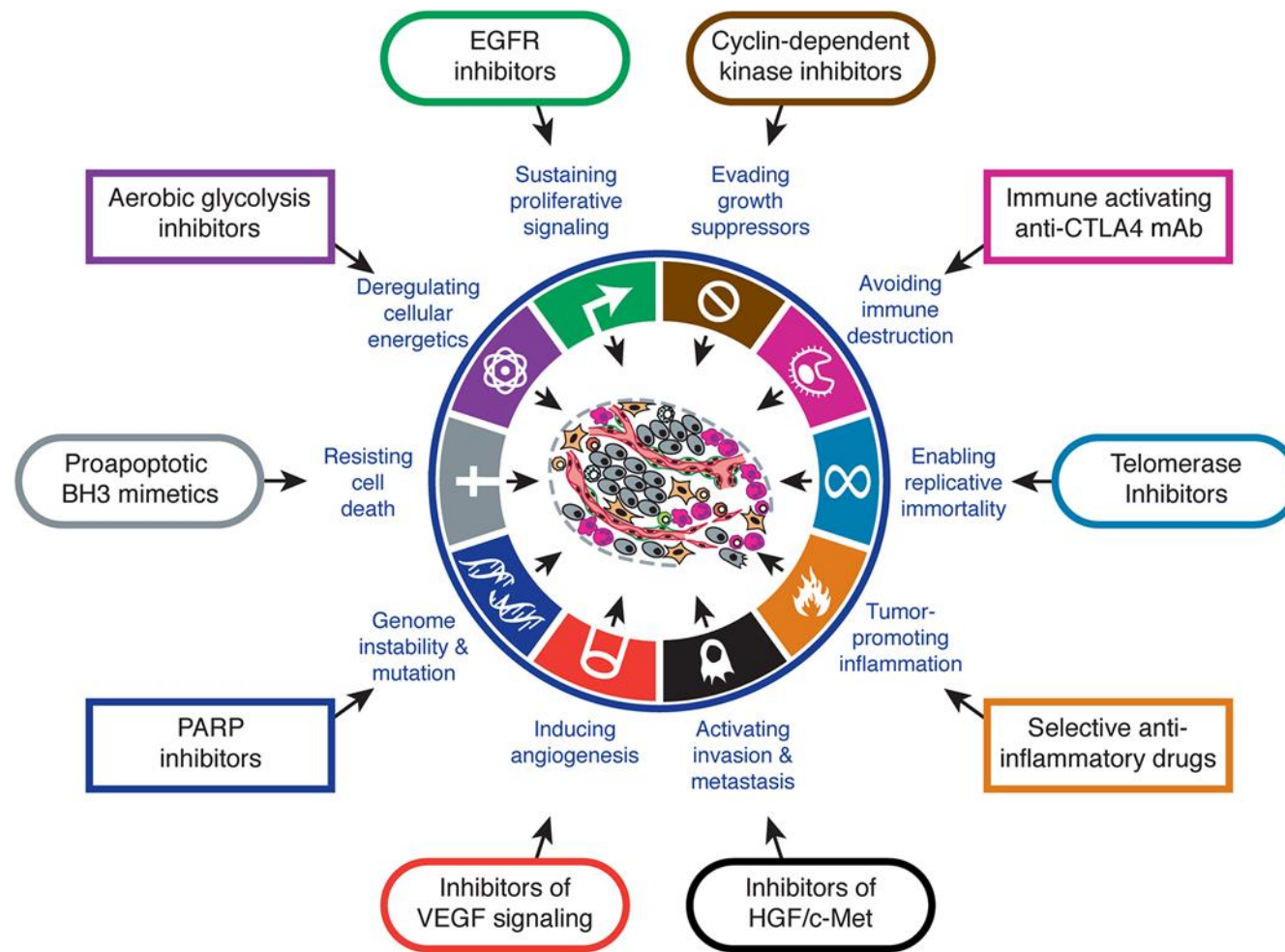
Vývoj nádoru



Kancerogeneze je individuální



Individuální je pořadí a počet zásahů a konkrétní geny



II. Hematoonkologická onemocnění

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.

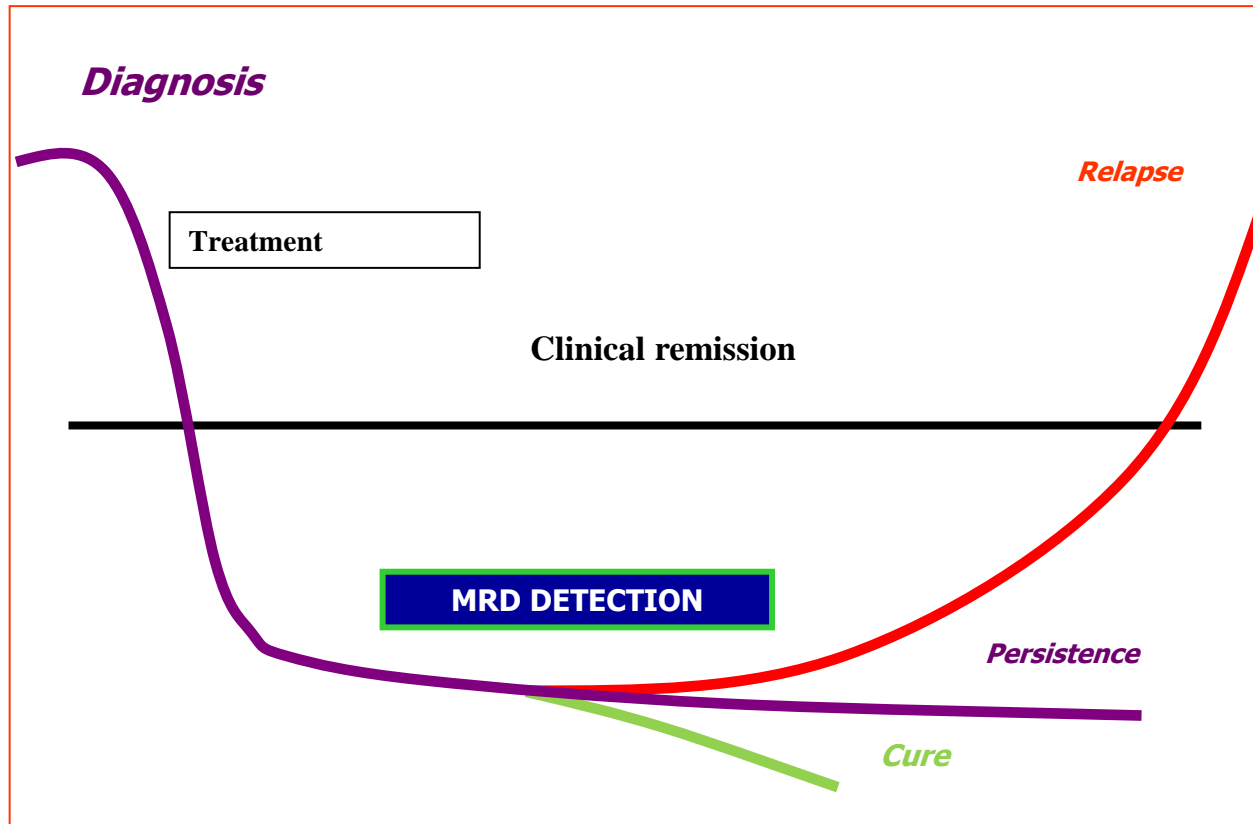
Minimální residuální choroba - MRD

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

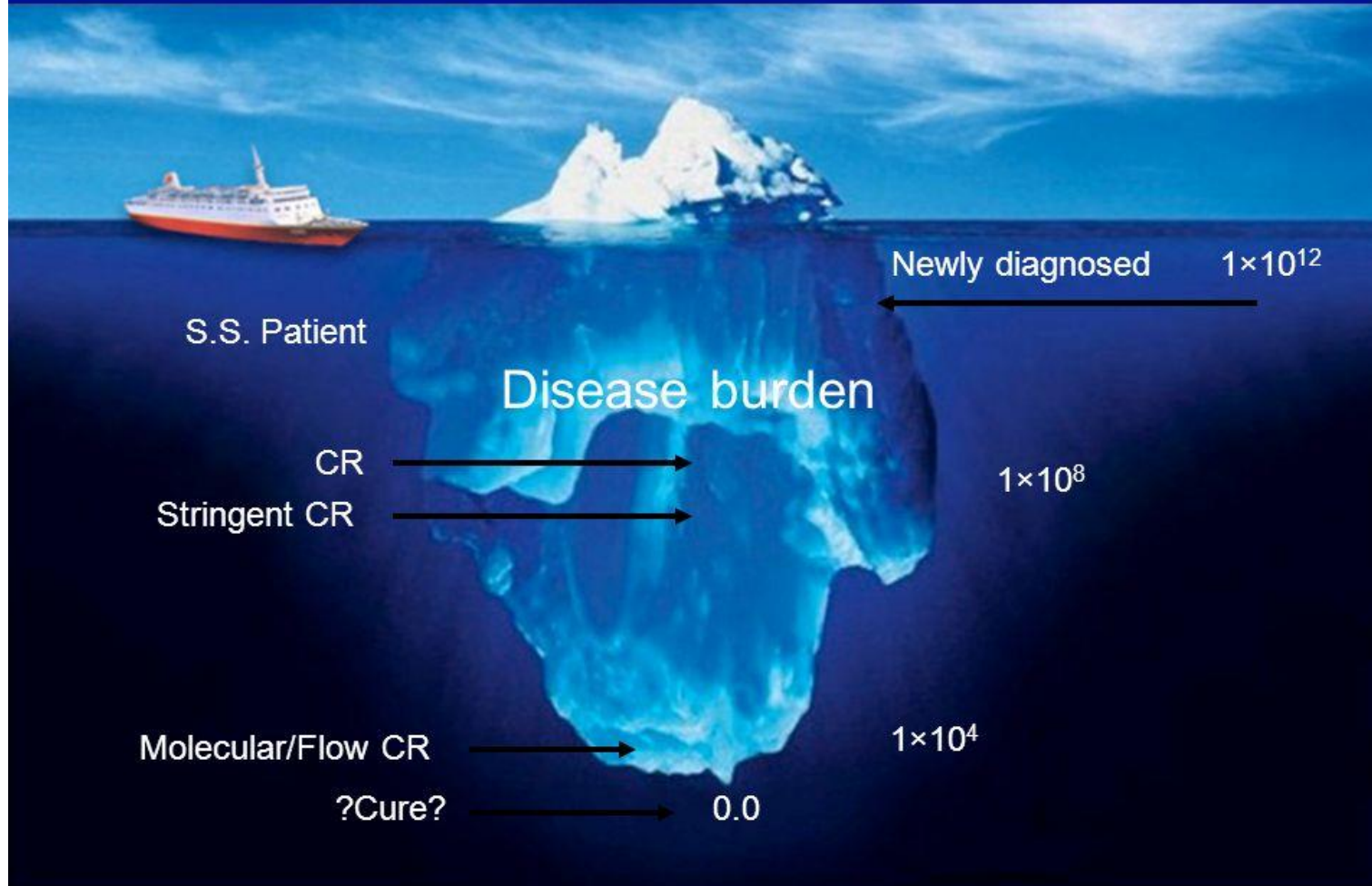
- MRD negativita – spojená s lepším OS

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

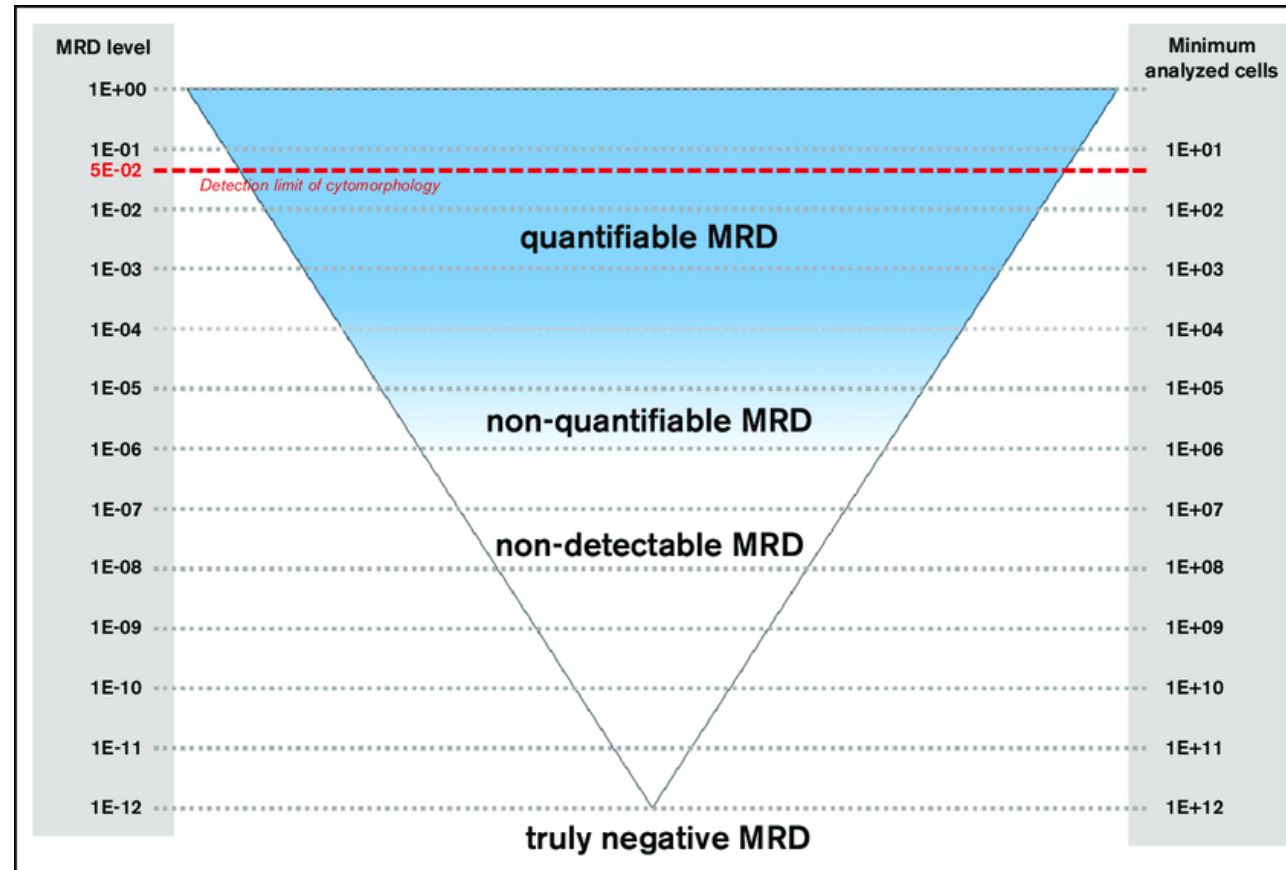
MRD



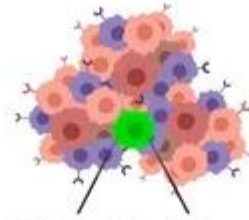
Getting to Minimal Residual Disease (MRD)



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)

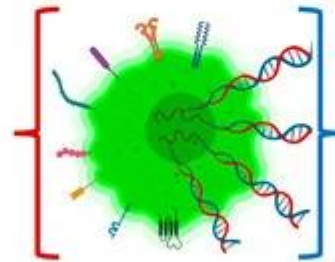
*Immunophenotypic analysis
to detect abnormal expression
of specific antigens*

- 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*

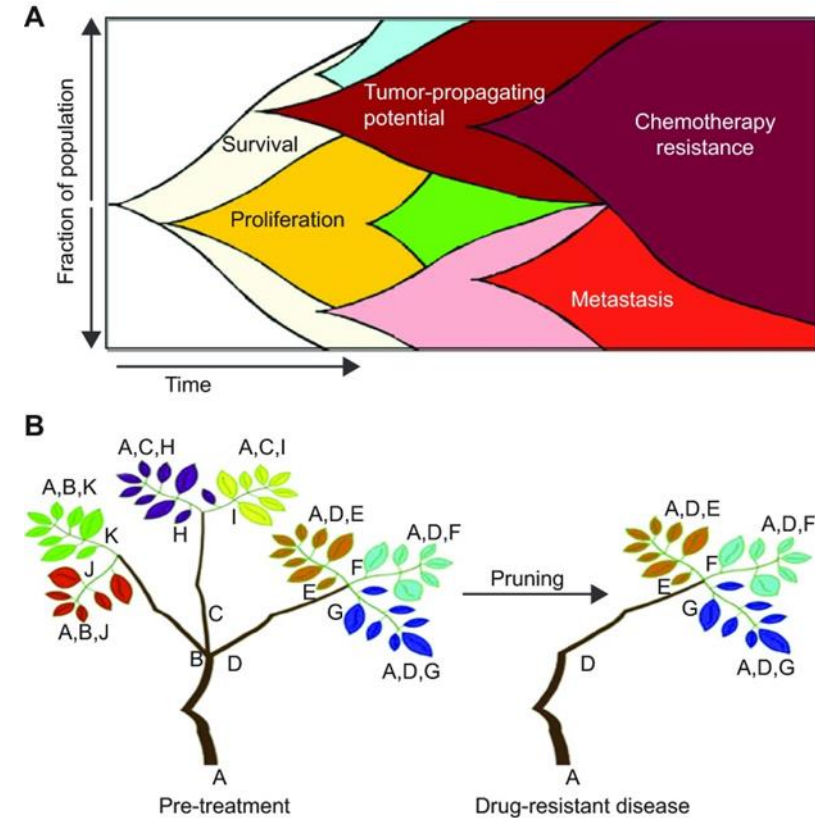
- sensitivity $10^{-3} - 10^{-6}$
- applicability >90%



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

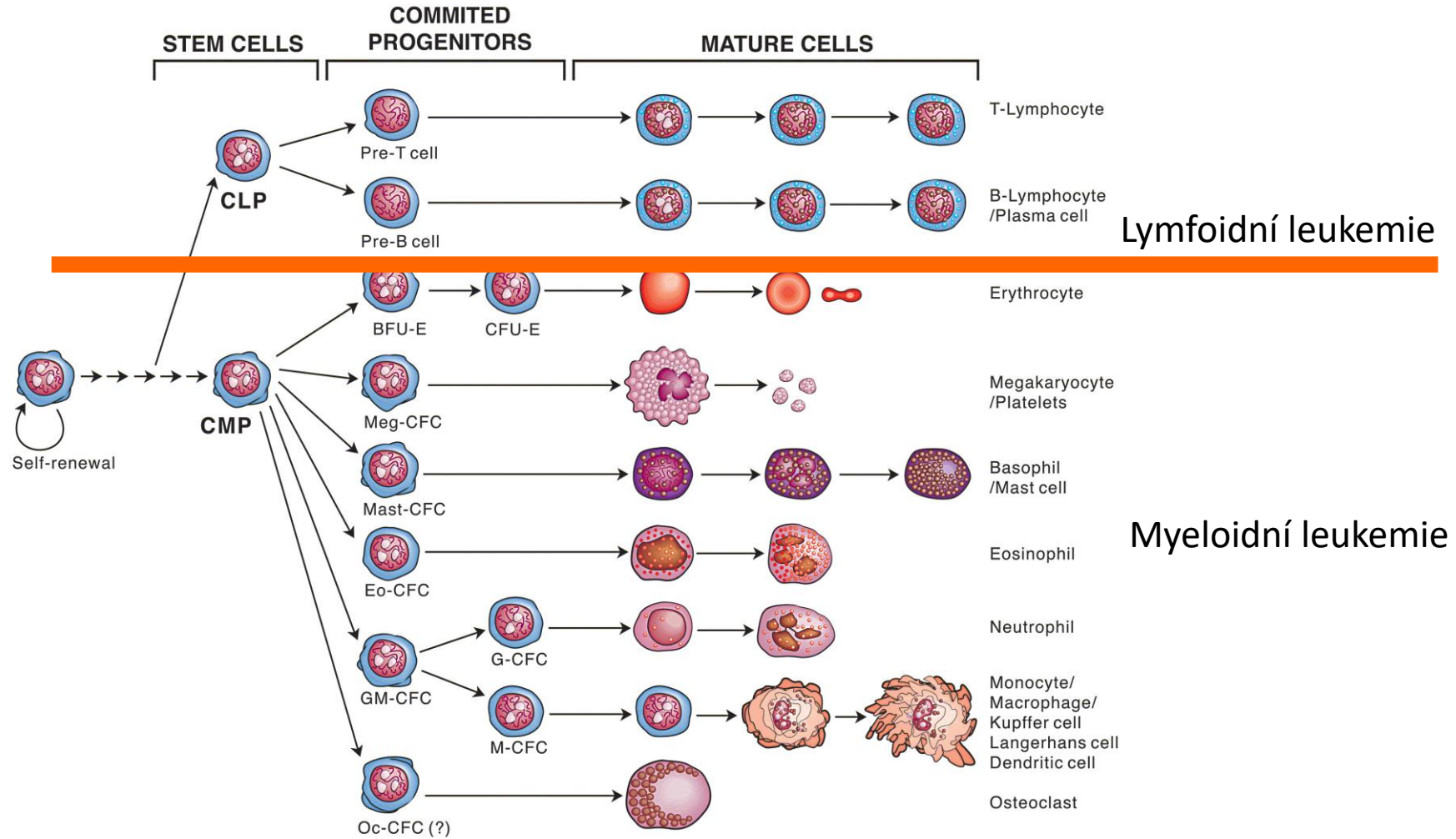
ALL –
častější u dětí

AML –
častější u
starších lidí

CLL – nejčastější
leukemie
dospělého věku

CML – postihuje
především
dospělé

Hematopoéza



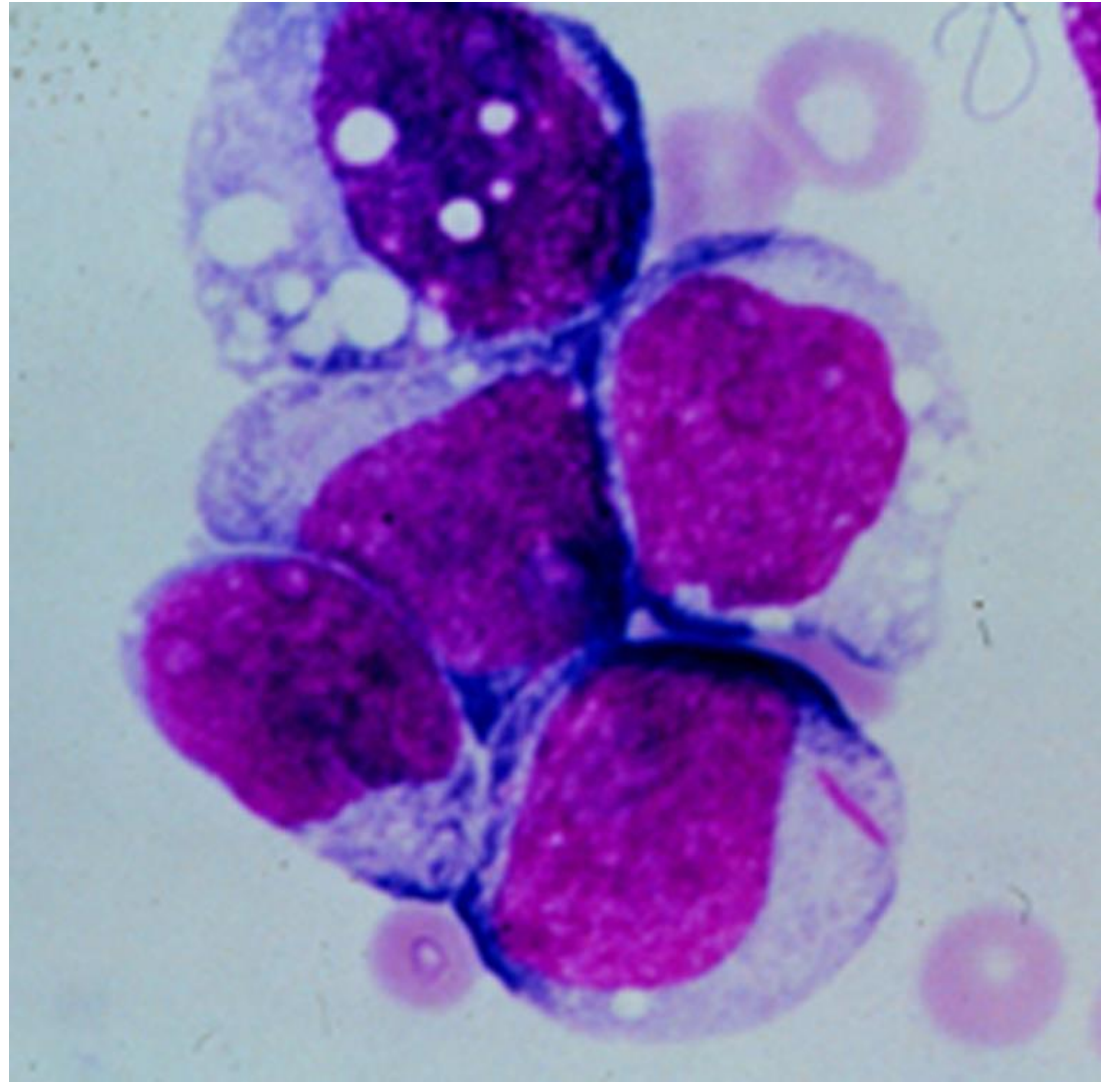
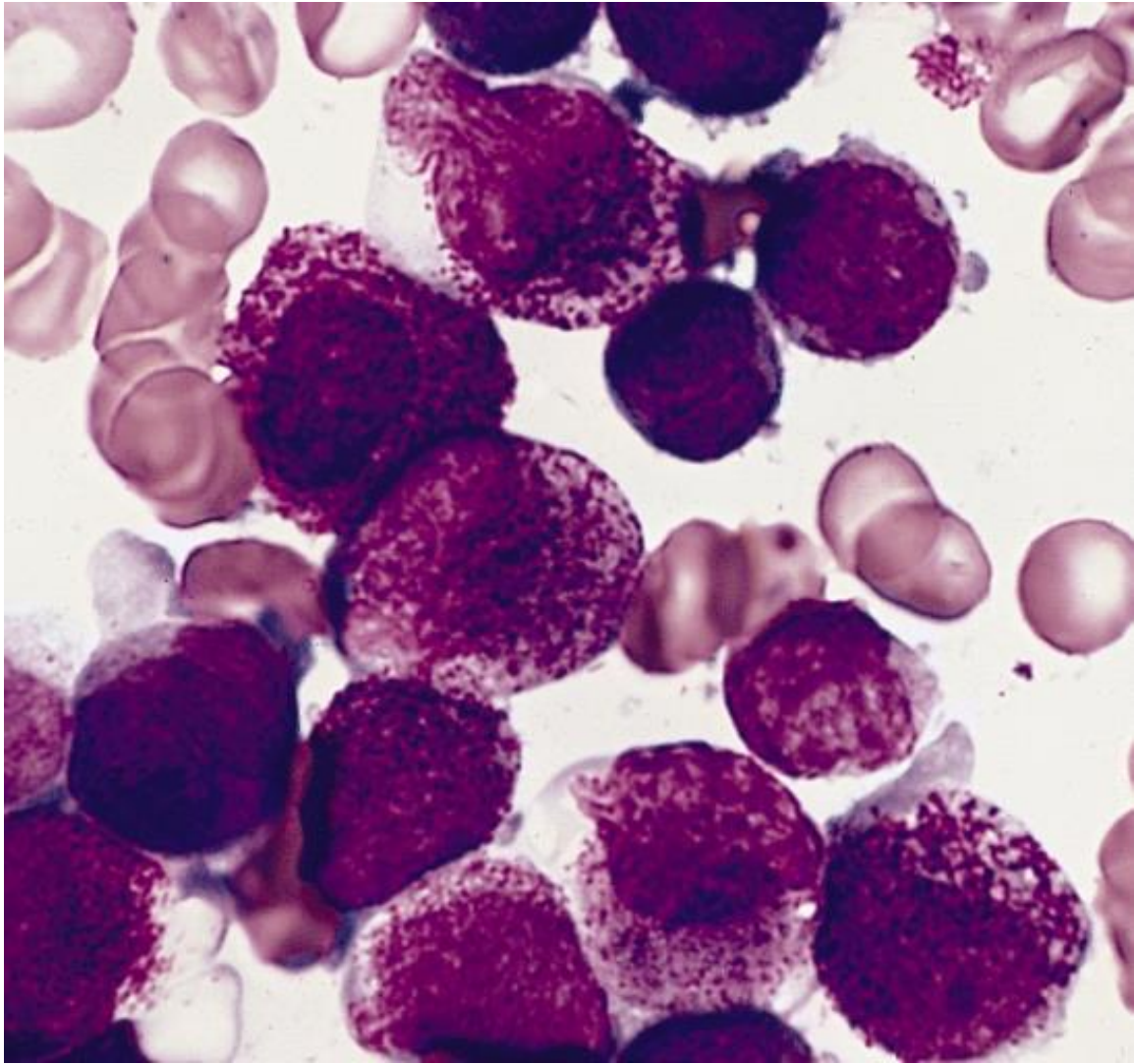
Rizikové faktory pro rozvoj leukémií

- 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

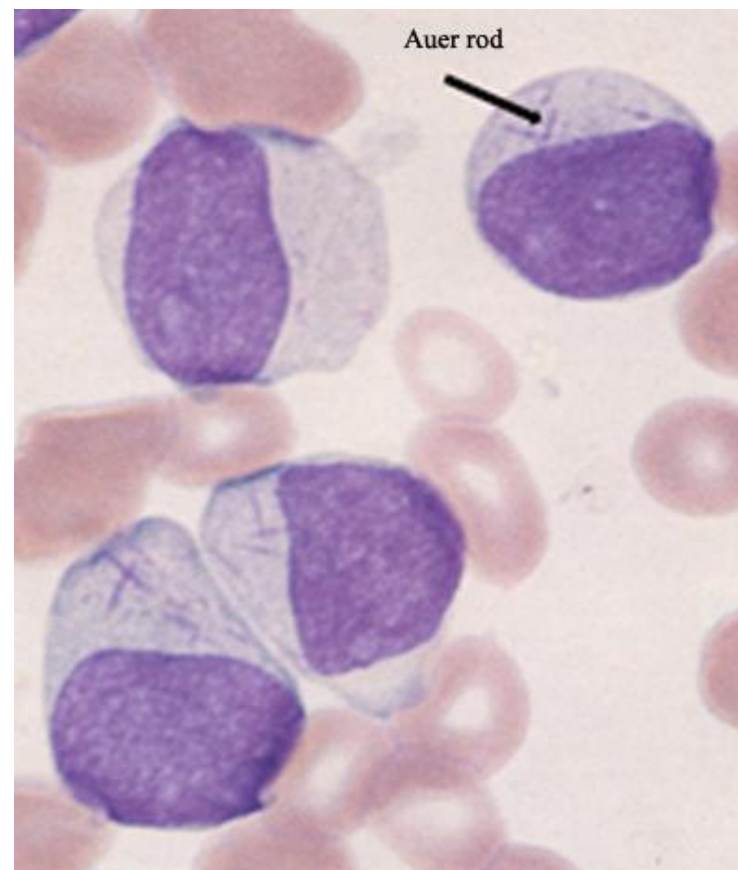
Akutní myeloidní leukemie AML

- 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
- 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

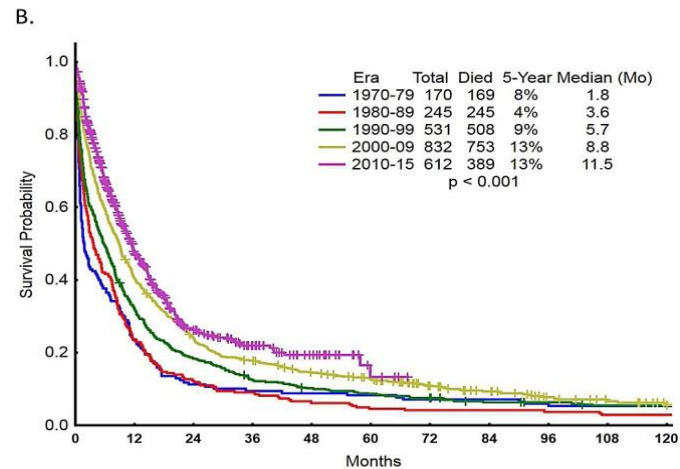
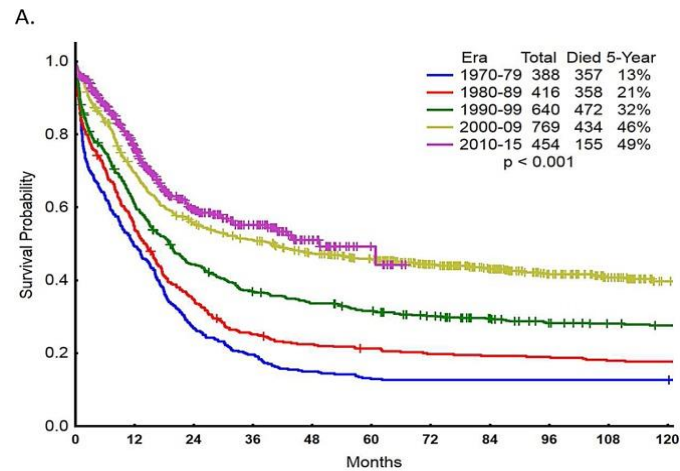
Mature B-cell neoplasms
Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma
Monoclonal B-cell lymphocytosis*
B-cell prolymphocytic leukemia
Splenic marginal zone lymphoma
Hairy cell leukemia
<i>Splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable</i>
<i>Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma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

Přežití mladých a starších AML pacientů

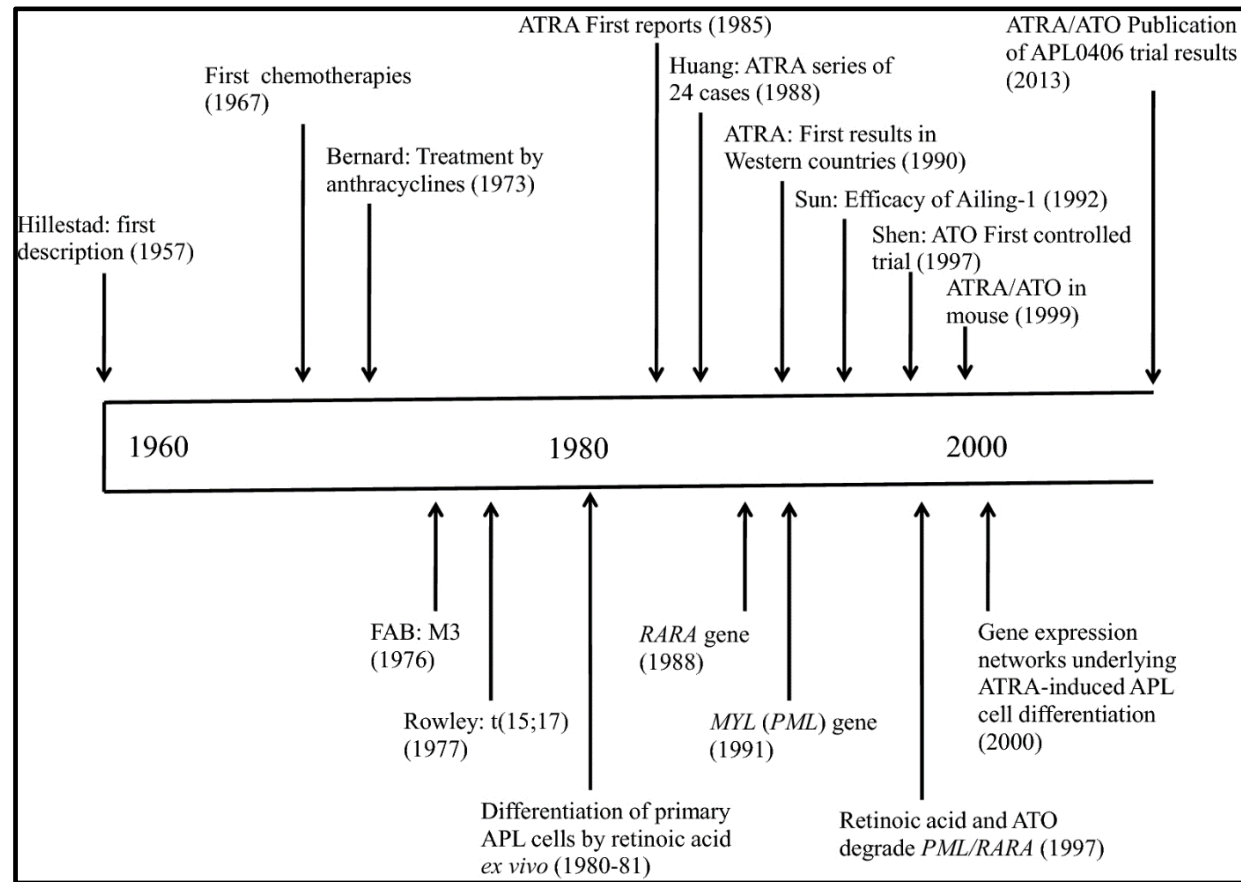


- Horní graf ukazuje přežití mladých (<60 let) pacientů s AML od roku 1970
- Dolní graf přežití starších pacientů s AML od roku 1970
- Kantarjian et al 2015 - MD Anderson

Akutní promyelocytární leukémie APL

nejmalignější lidská leukémie

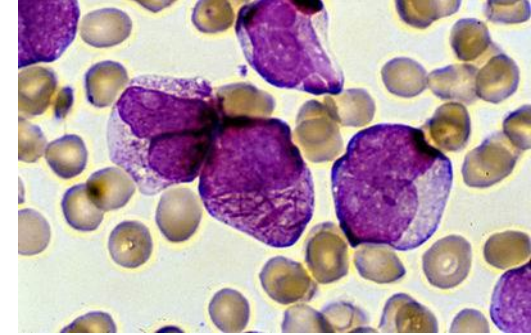
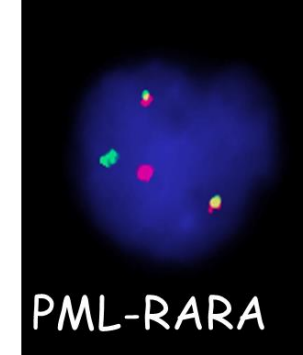
APL - léčba



APL

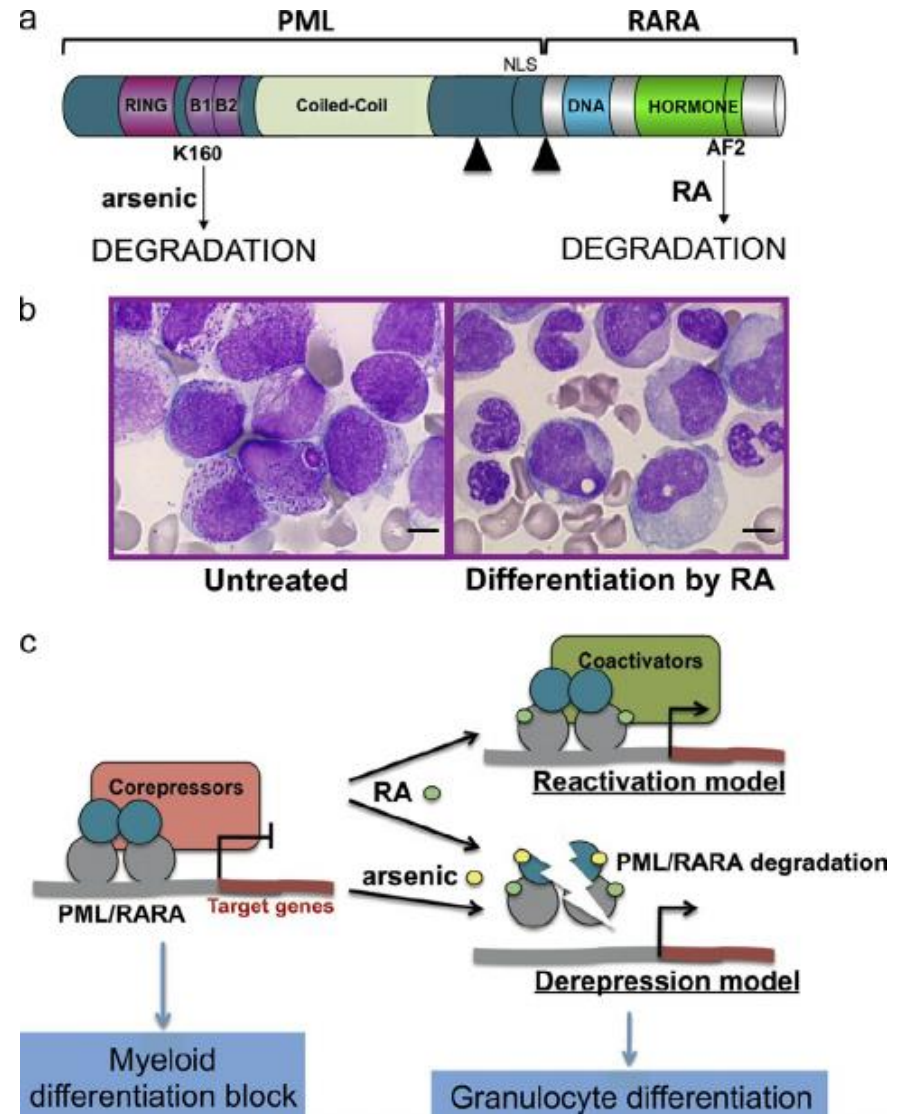
- Akumulace promyelocytů (vývoj stadium granulocytů)
- M3 klasifikace podle FAB
- Nutná urychlená léčba
- Pro diagnózu nutná detekce t(15;17) PML-RAR α
- Medián při diagnóze je 40 roků, riziko je stejné pro celý život

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

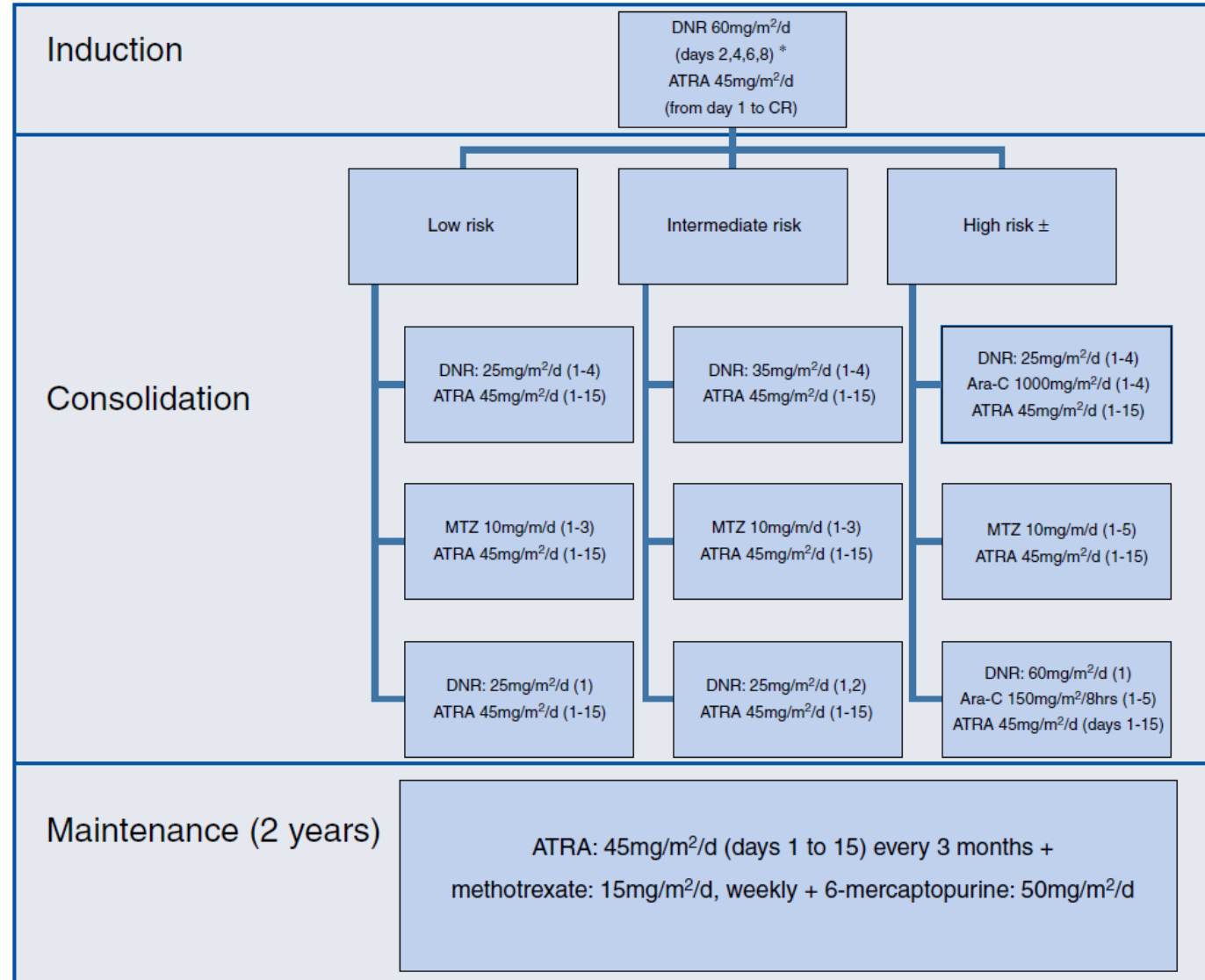


Molekulární podstata APL

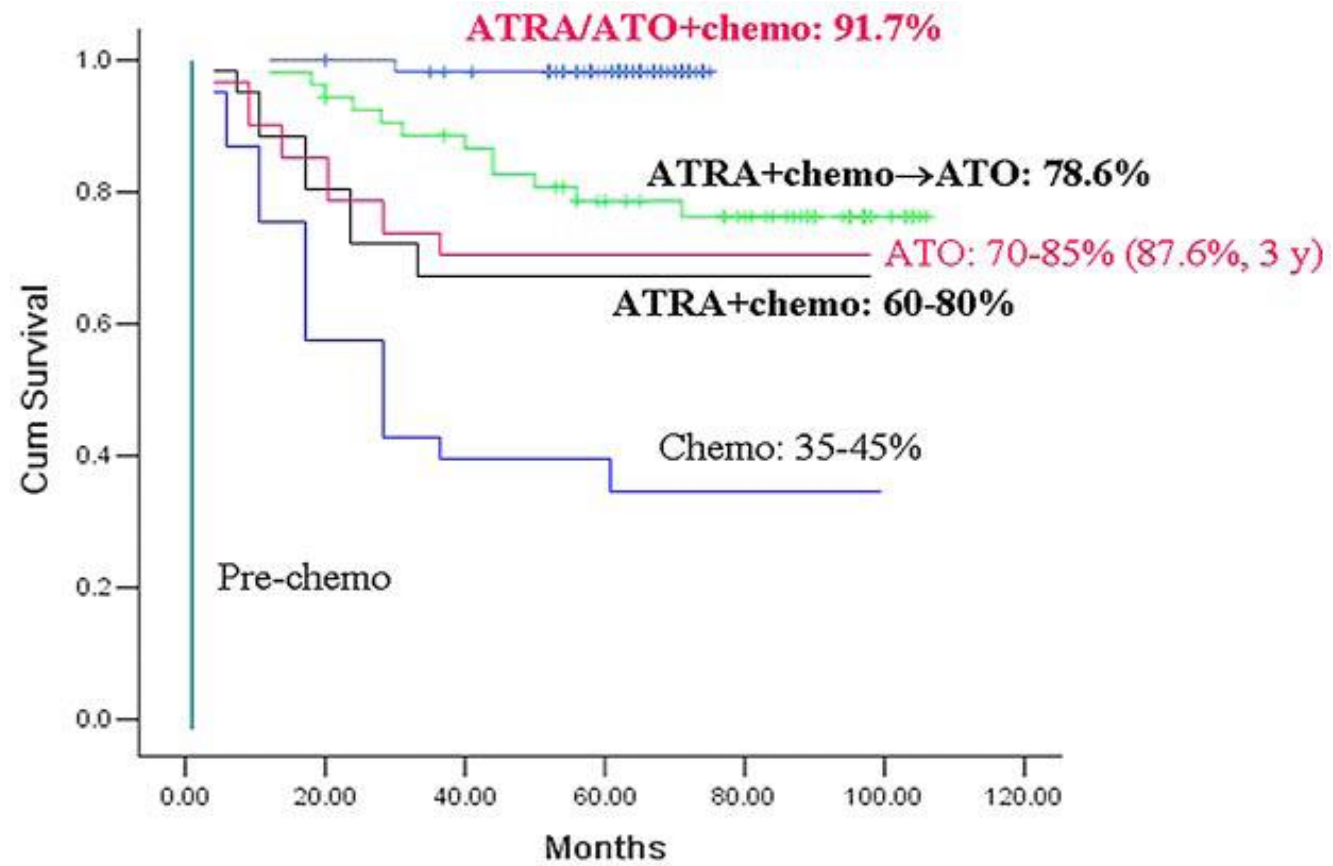
- RAR α – receptor pro all-trans kyselinu retinovou
- PML – gen promyelocytární leukemie
- Translokace t(15;17) – reciproká translokace



APL léčba



APL přežití



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

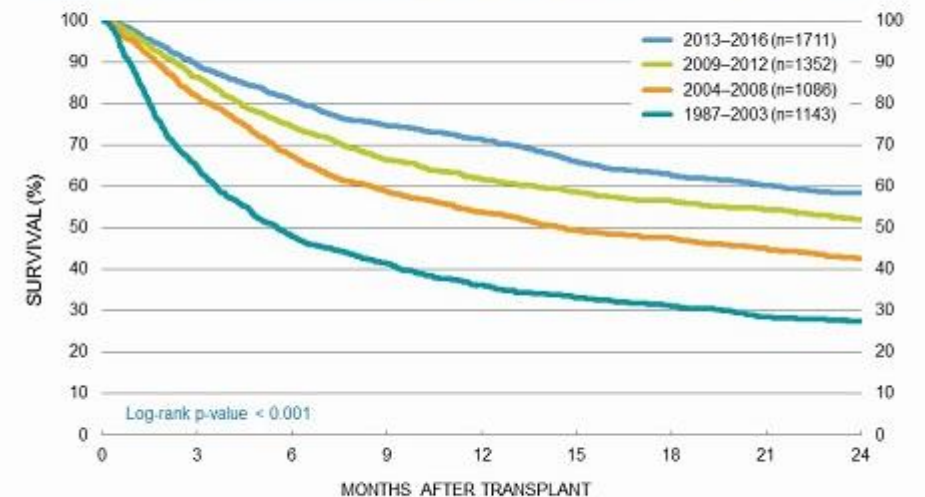
- Významná korelace s Downovým syndromem, Fanconiho anemií, Bloomovým syndromem, Ataxia Telangiectasia and Nijmegen breakdown syndrome
- Ionizující radiace, pesticidy, kouření
- Viry - Epstein-Barr a HIV
- Ale u zdravých velice často *de novo*
- Chromozomové aberace t(12;21), t(1;19), t(9;22) a aberace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

Léčba ALL

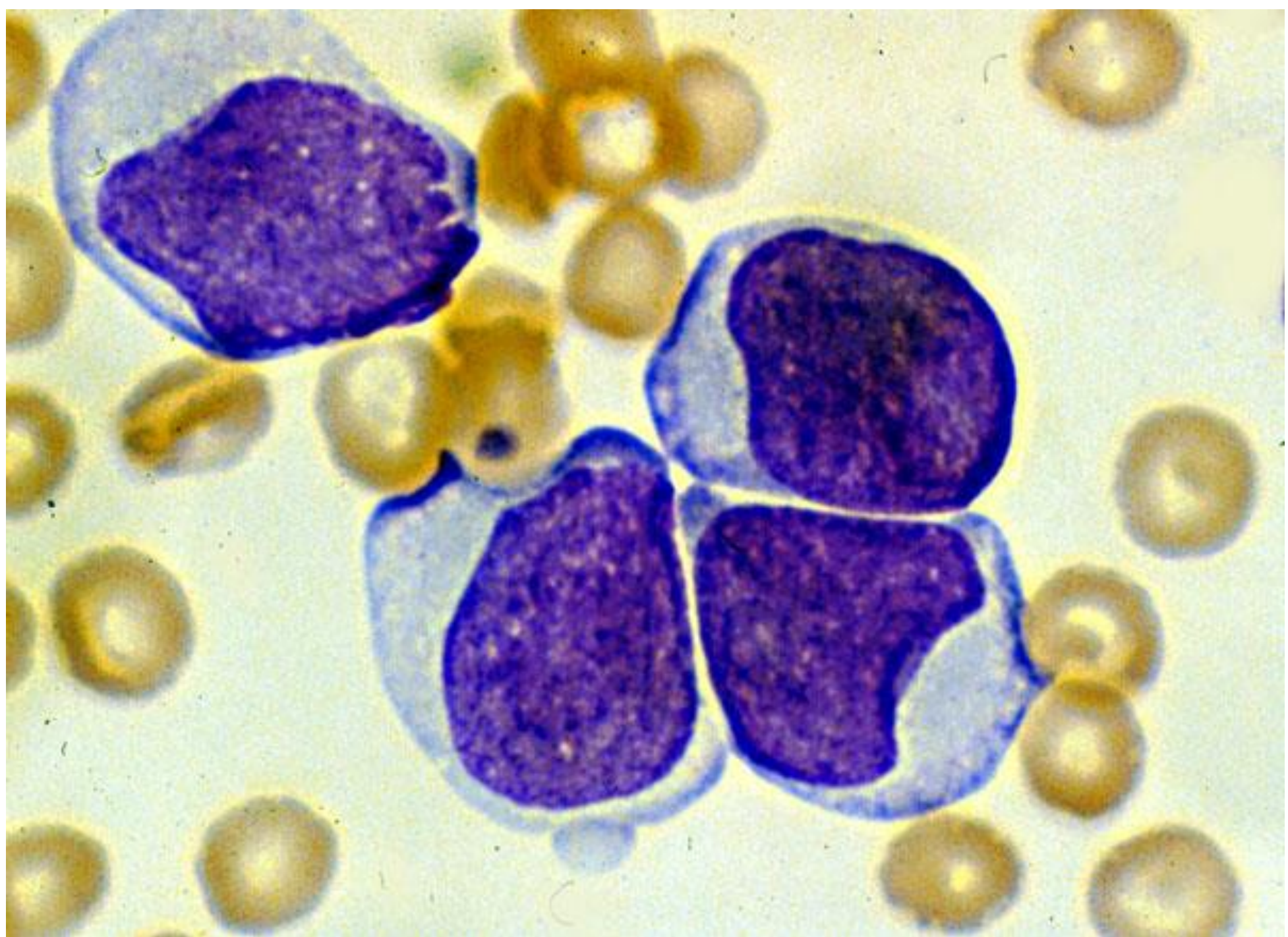
- Indukce (vinkristin, kortikosteroidy, antracyklin)
- Transplantace kostní dřeně
- Nebo

- Konsolidace
- Udržovací léčba – 2-3 roky

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

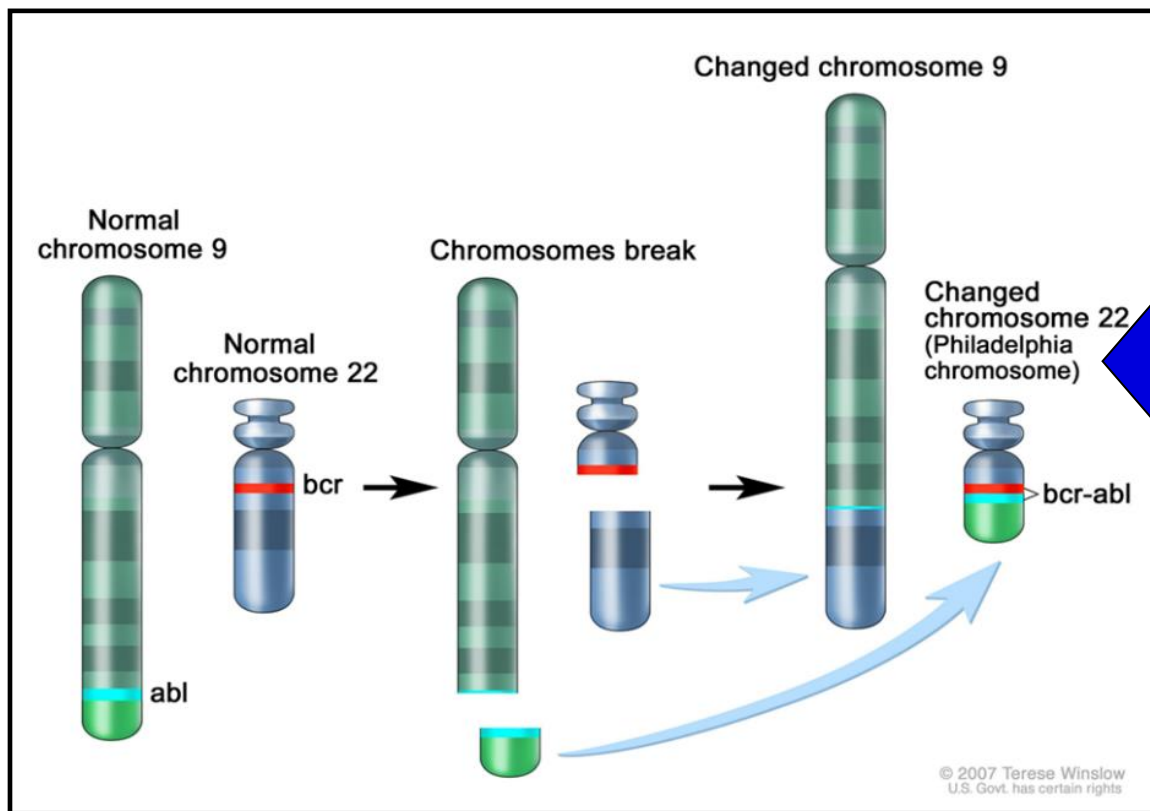


SOURCE: CIBMTR®, the research program of NMDP/Be The Match



Chronická myeloidní leukemie CML

Chronická myeloidní leukemie CML



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

Filadelfský chromozom

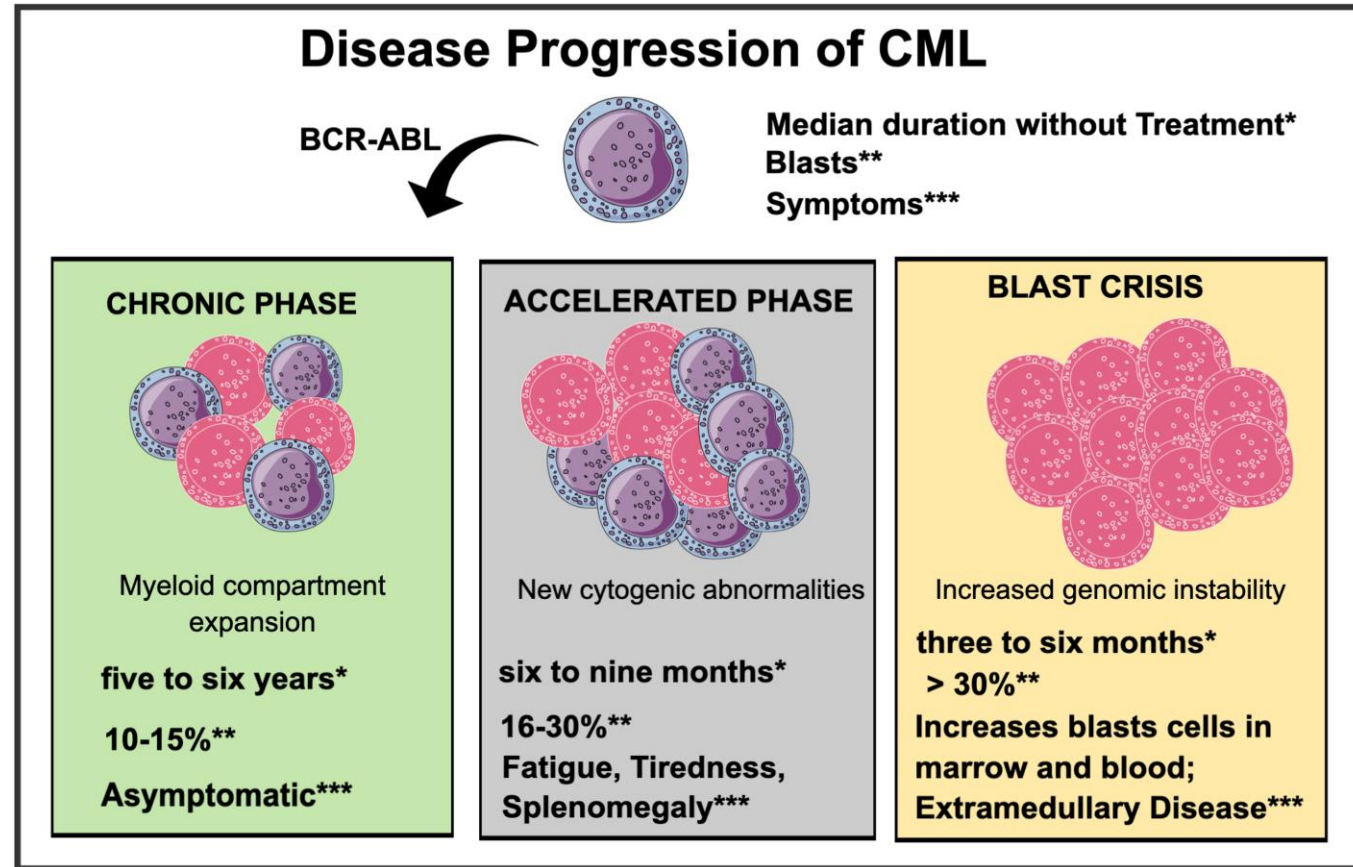


- 1960 – Peter Nowell a David Hungerford popsali abnormální chromozom u CML
- První genetická podstata nádorů
- 1972 - Příčina nebo konsekvence? Janet Rowley – t(9,22)

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

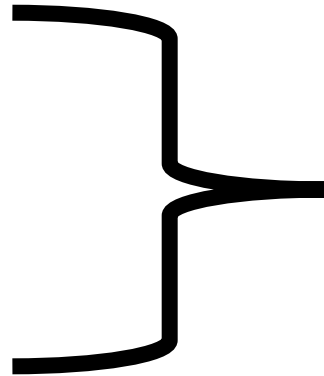
- Do 2000 – hydroxyurea, IFNa
- Transplantace kostní dřeně kurativní, ale velká mortalita

Gleevec (1993) Novartis

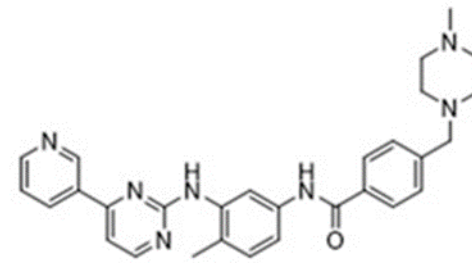
- Imatinib mesylate
- Aktivní proti koloniím CML (Druker 1996)
- O 2 roky později klinická studie, 31 pacientů, 98 % odpověď na léčbu
- Studie fáze III – 16 zemí, 177 center, 1100 pacientů- všichni pacienti na Gleevec
- Přežití 95 %, přežití 65 % v blastické krizi (8 let)
- Molekulární pozitivita bcr-abl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

Současná léčba CML

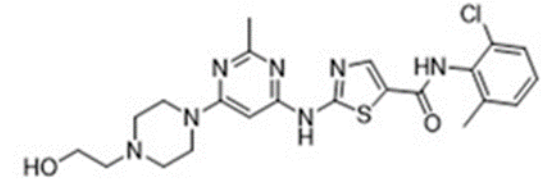
- Imatinib (Gleevec)
- Dasatinib (Sprycel)
- Nilotinib (Tasigna)
- Bosutinib (Bosulif)
- Ponatinib (Iclusig)
- Asciminib (Scemblix)



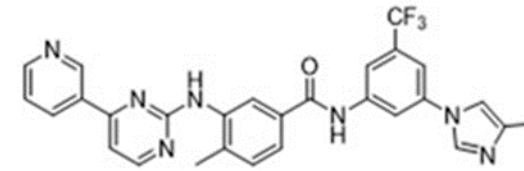
Schváleny FDA



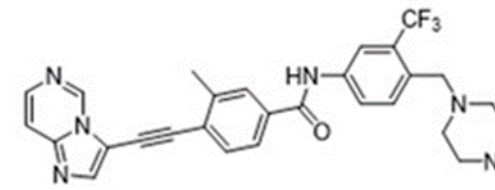
A, Imatinib



B, Dasatinib



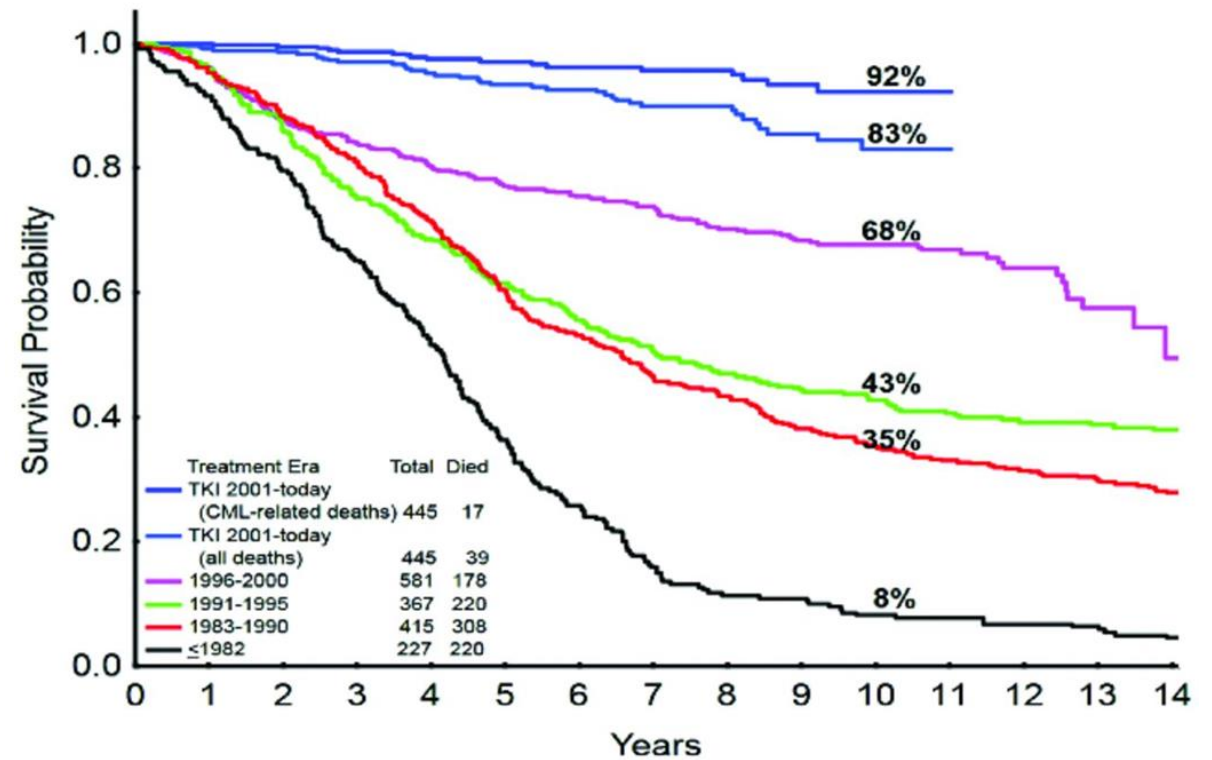
C, Nilotinib

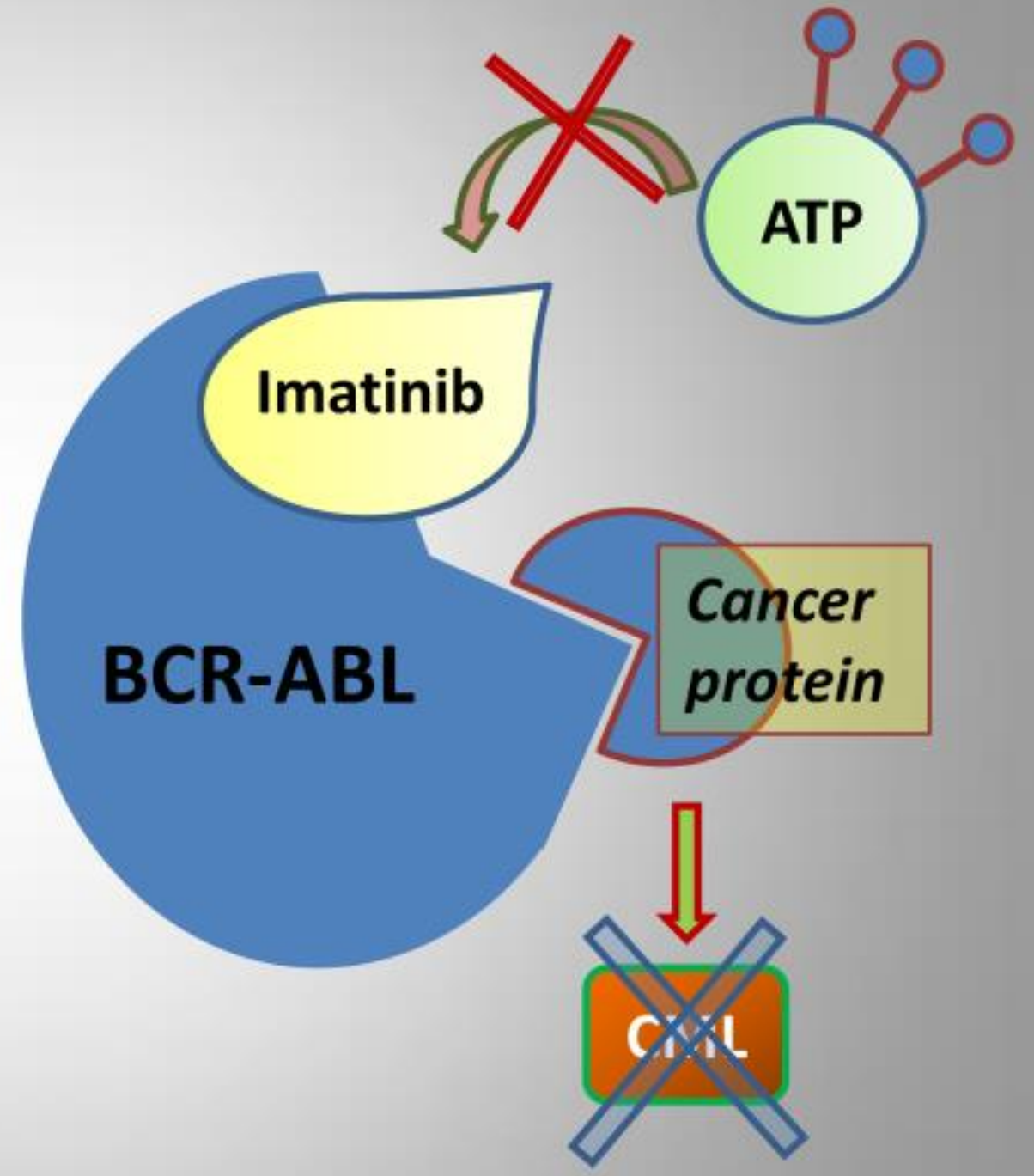
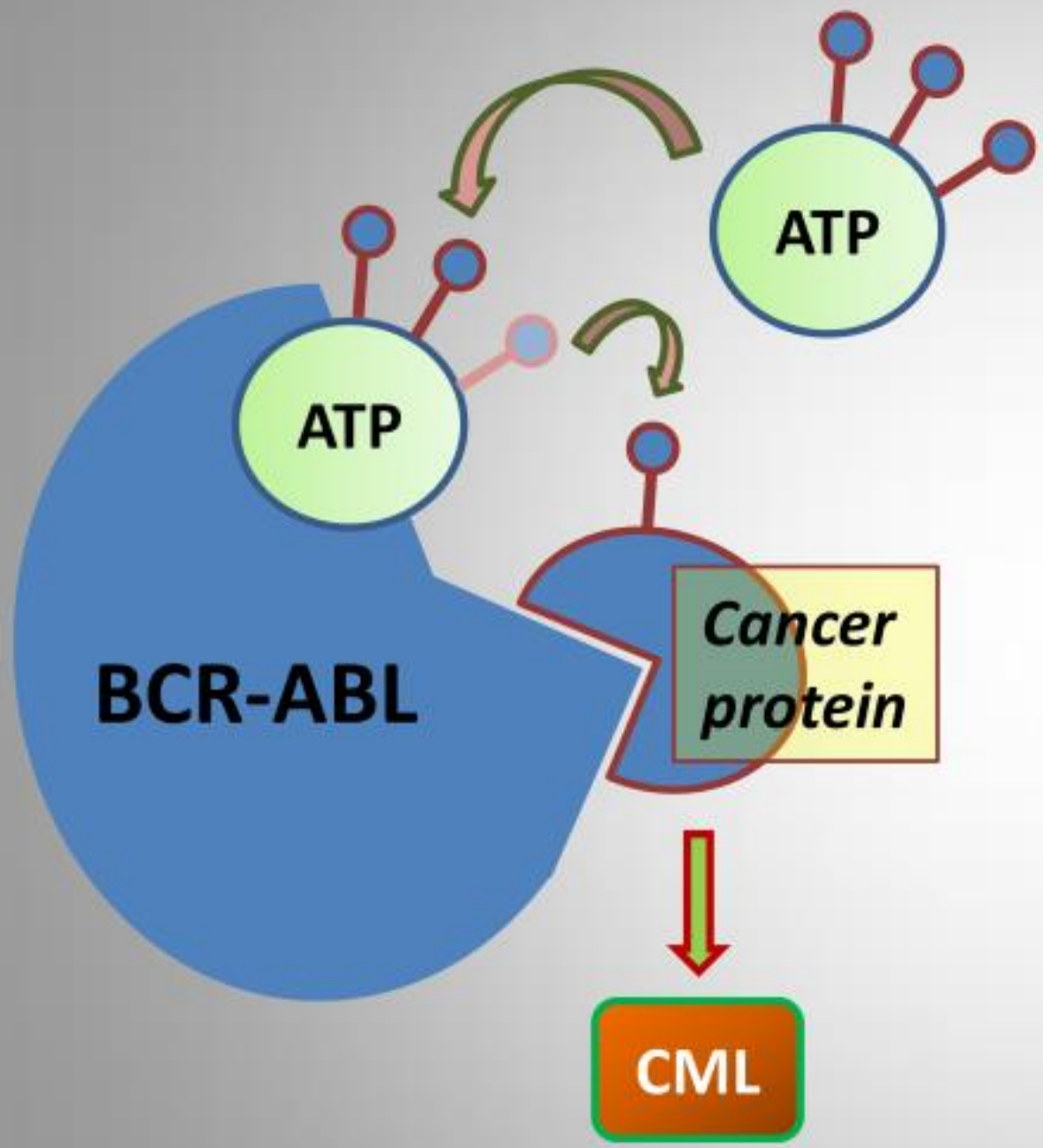


D, Ponatinib

Současná léčba CML

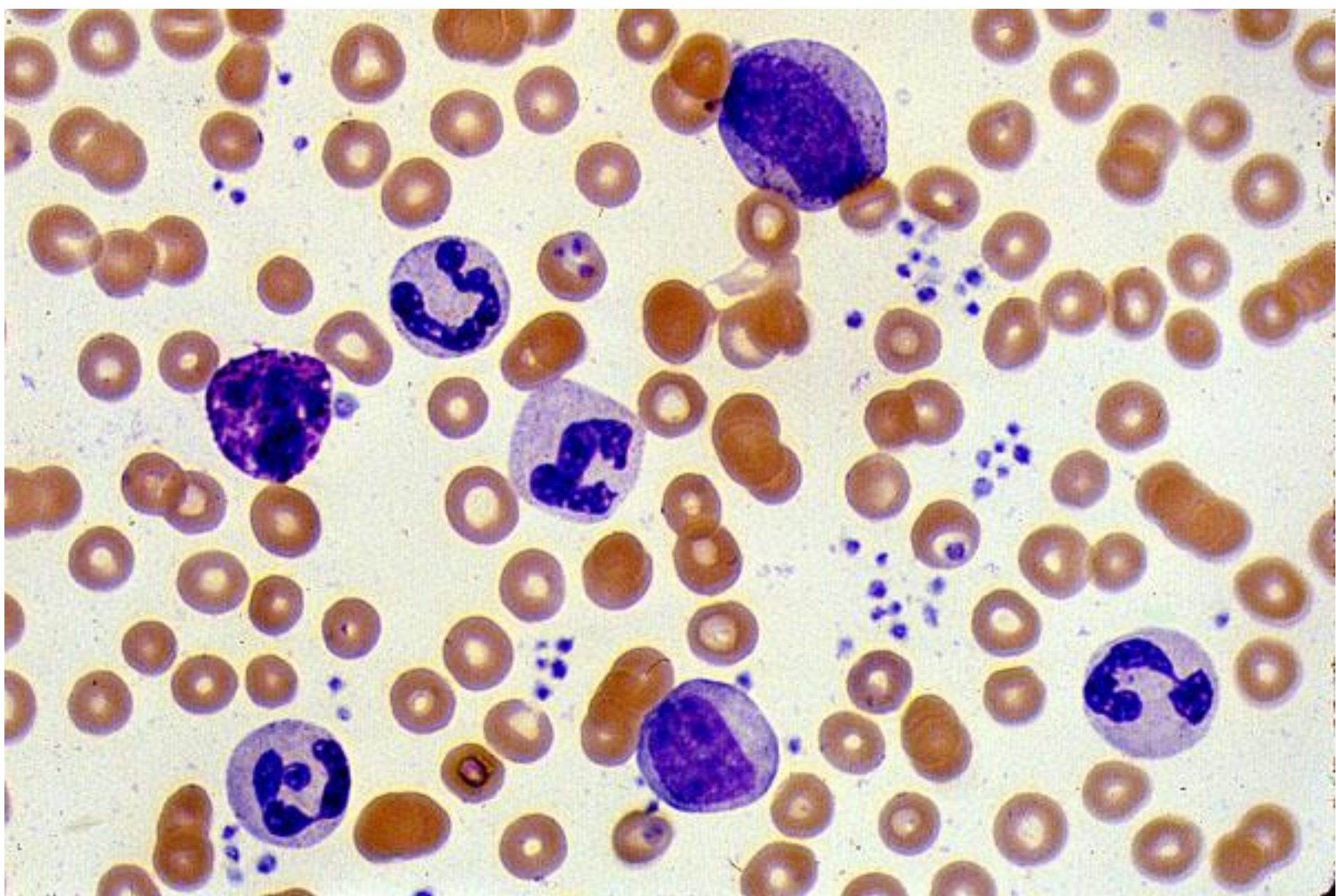
- Imatinib – poslední dobou i generika
- Dasatinib
 - 350 krát účinnější než imatinib
 - Inhibice i Src dráhy
 - 5-leté přežití podobné jako imatinib
- Nilotinib
 - Strukturní analog imatinibu, ale lépe se váže
 - 5-letý přežití lepší než imatinib
- Bosutinib - Src/Abl inhibitor
 - Pro resistantní pacienty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

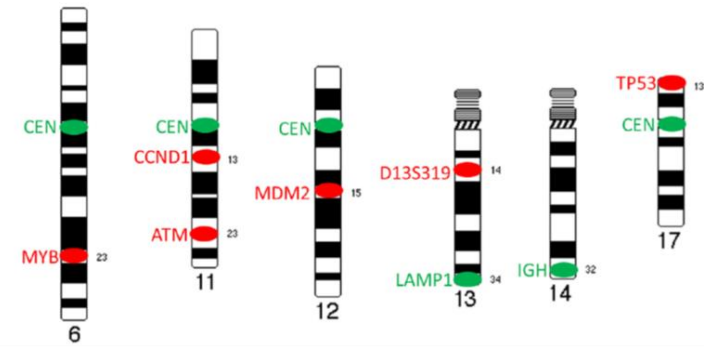
Chronická lymfocytární leukemie - CLL

- 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

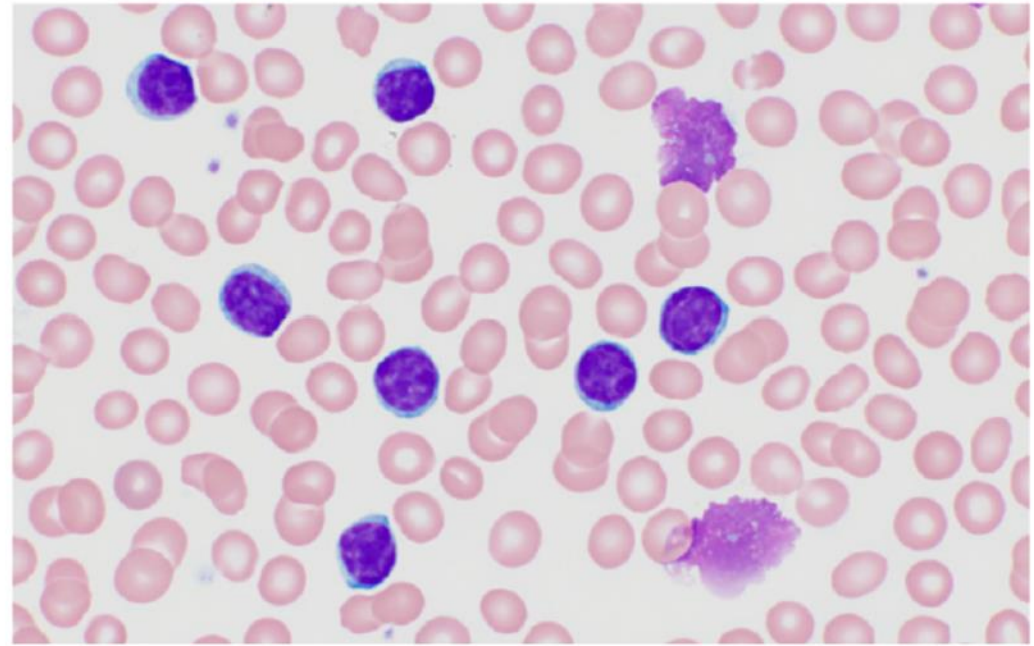
CLL genetické změny



- 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/ μl v periferní krvi
- Klonalita pomocí flowcytometrie



Rizikové faktory CLL

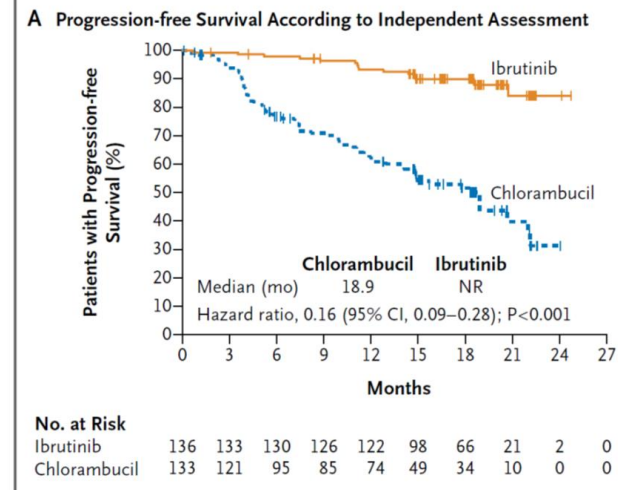
- Delece a nebo mutace *TP53*
- *IGHV* mutace
- Sérový B2 mikroglobulin
- Vysoký věk (>65 let)

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

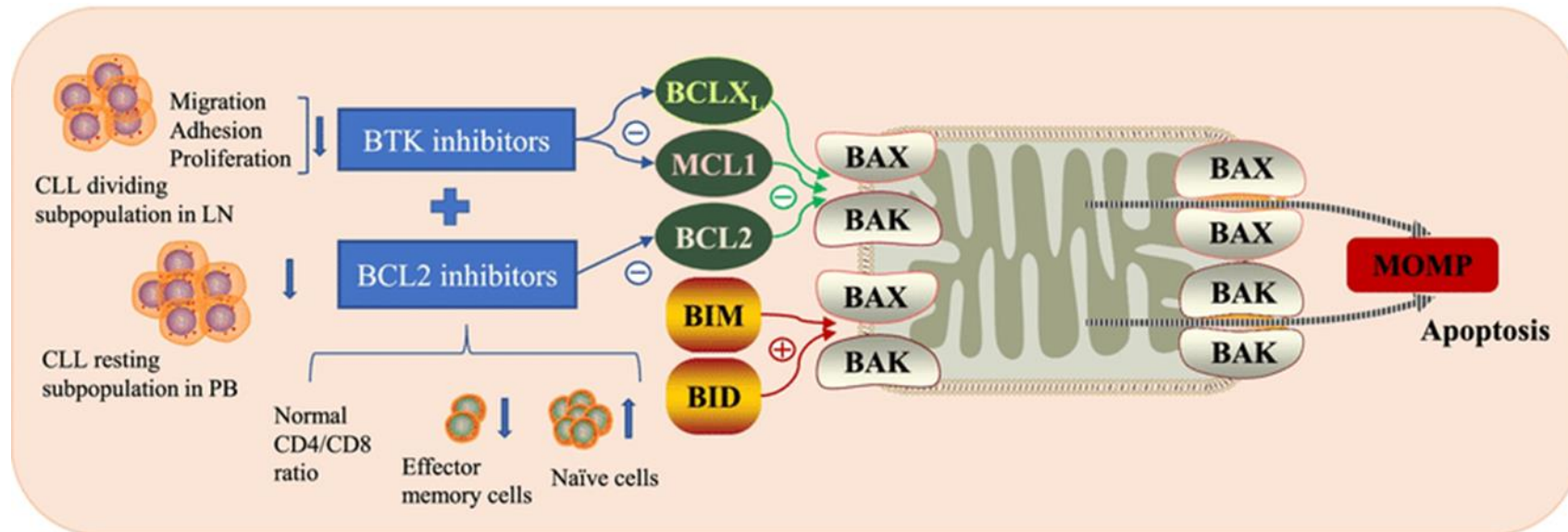
Characteristic	Points
Age > 65 years	1
Rai Stage I-IV	1
Unmutated <i>IGHV</i> genes	2
Serum β 2 microglobulin >3.5 g/dL	2
Del17p13 by FISH or <i>TP53</i> mutation	4
Total score	0–10
Total Score	CLL-IPI Risk Group
0–1	Low
2–3	Intermediate
4–6	High
7–10	Very high

Léčba CLL

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



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 %)

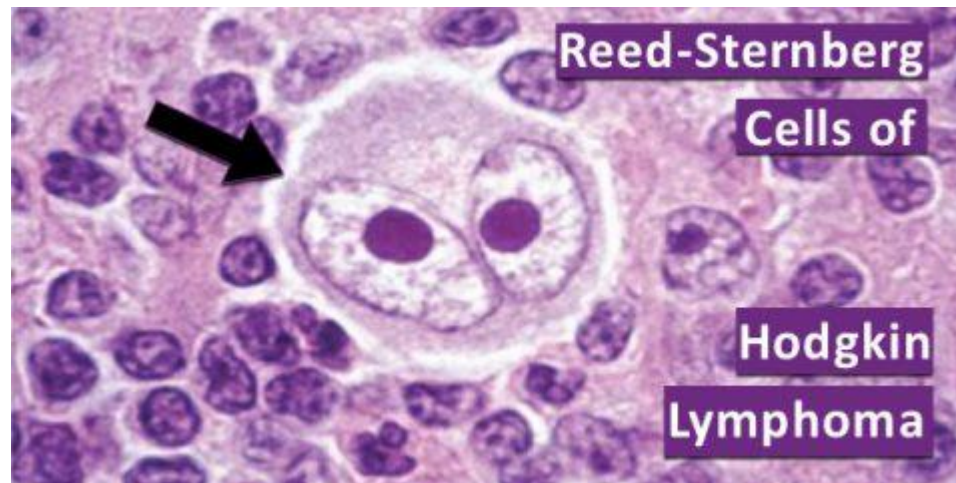


Reed-Sternberg buňky – abnormálně velké lymfocyty, charakteristické pro lymfomy, mnohojaderné

Hodgkinův lymfom



Hodgkinův lymfom



Non-hodgkinovy lymfomy

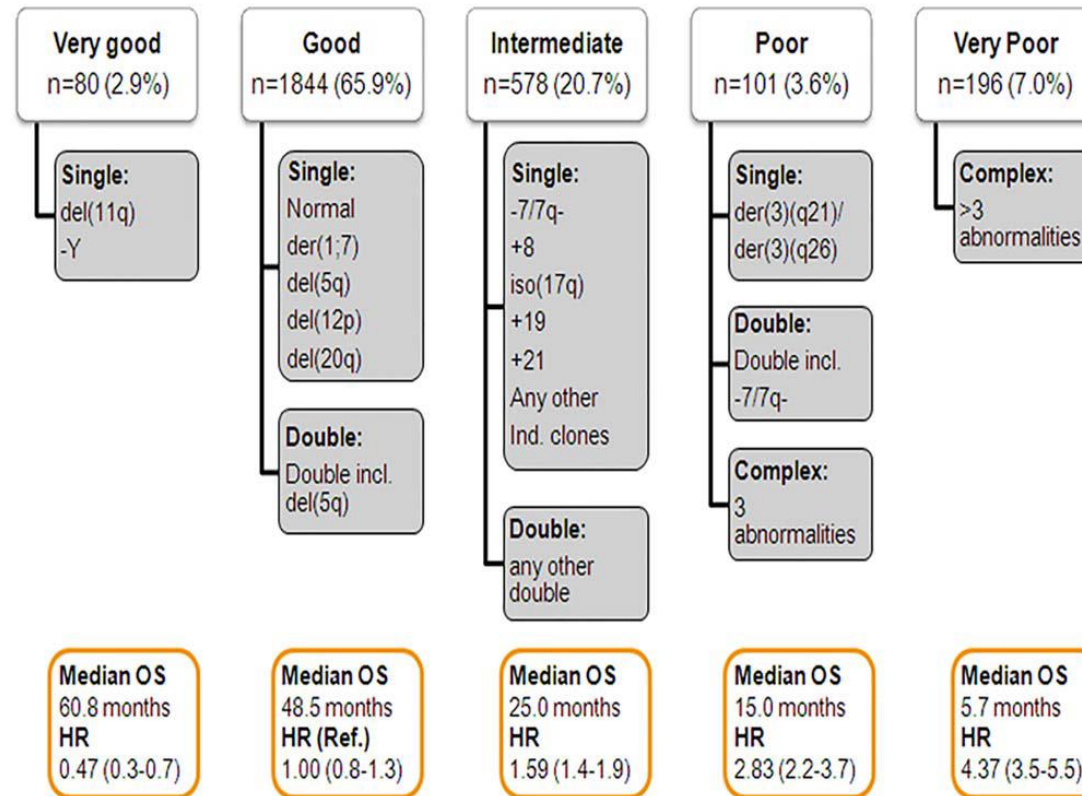
- Heterogenní skupina nádorů (cca 40 typů)
- Vycházejí většinou z mízních uzlin, které se v dětském věku rychle lokálně šíří a metastázuji.
- Při diagnóze mají dvě třetiny nemocných pokročilá stadia nemoci.
- U dětí vysoce maligní nádory – velmi intenzivní chemo – léčba úspěšná v cca 80 % případů
- U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

Myelodysplastické syndromy MDS

Myelodysplastické syndromy MDS

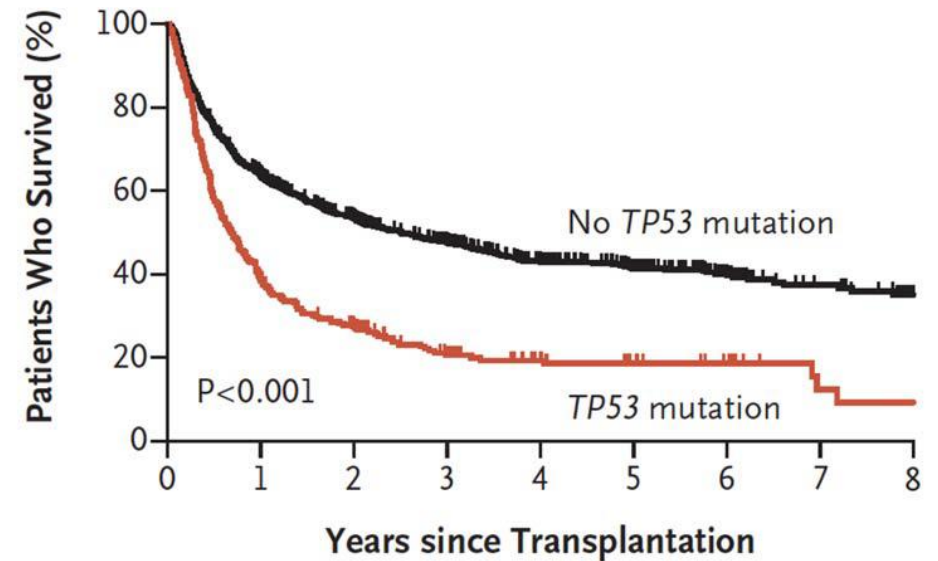
- Heterogenní skupina myeloidních onemocnění charakterizovaná cytopenií v periferní krvi a zvýšeným rizikem transformace do sekundární AML
- Incidence 3-4/100 000 (USA)
- Prevalence roste s věkem
- Diagnóza: aspirát kostní dřeně nebo biopsie
- Stratifikace: analýza periferní cytopenie, procento blastů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



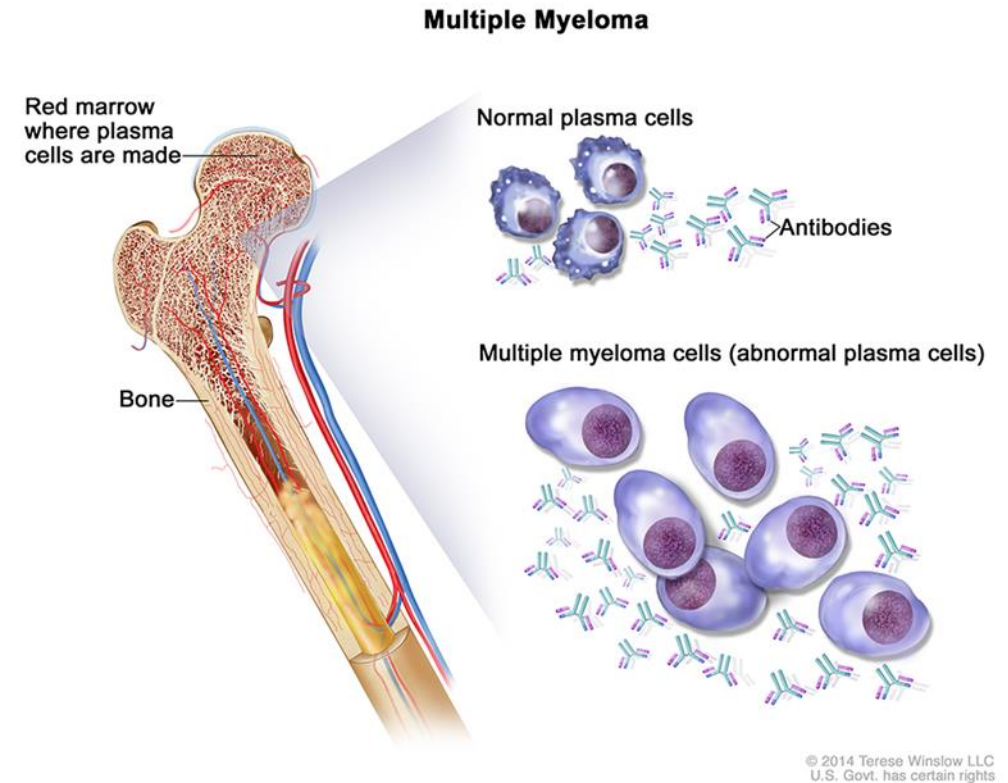
Lymfomy



Mnohočetný myelom

Mnohočetný myelom MM

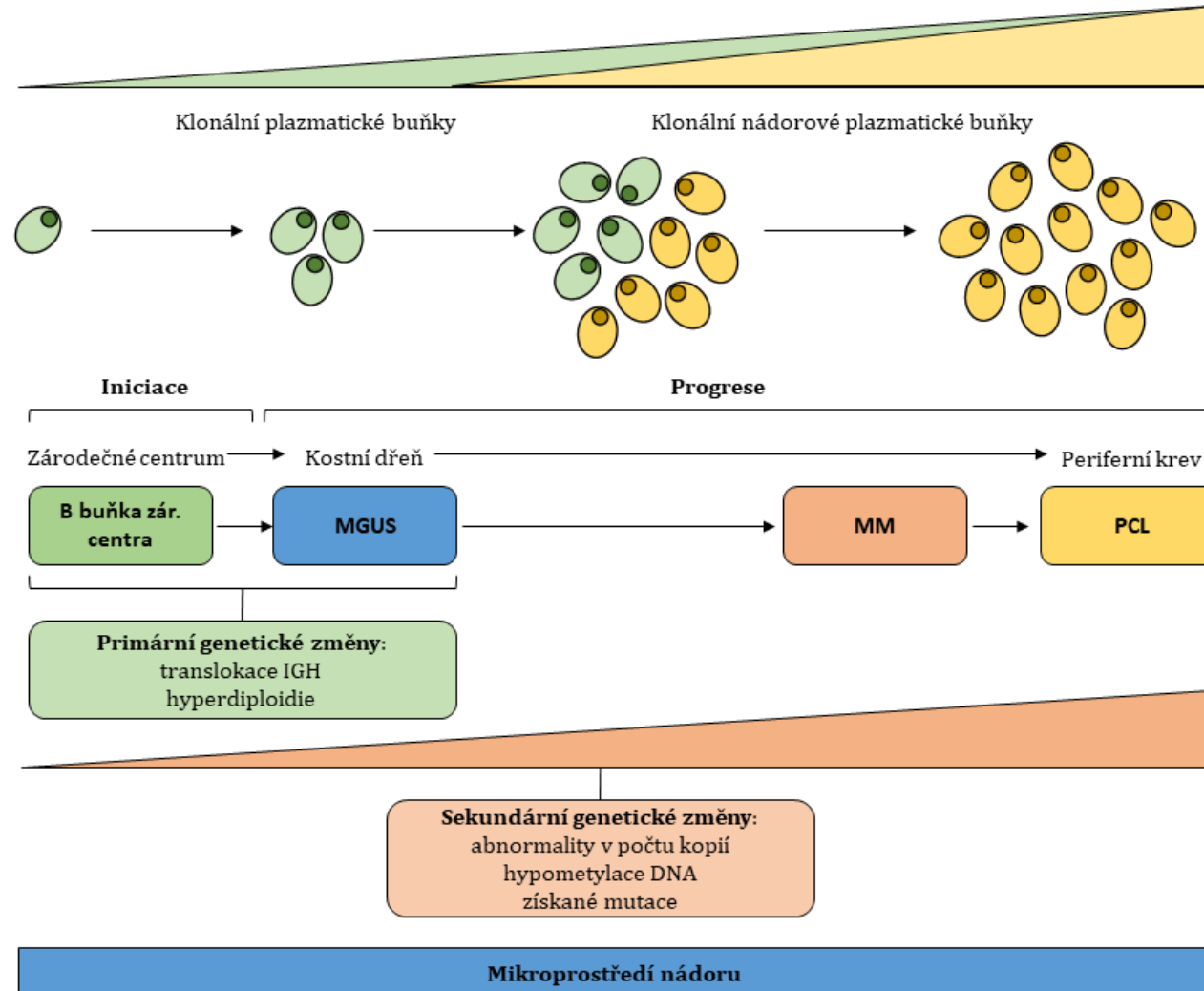
- Druhé nejčastější krevní nádorové onemocnění
- 10 % hematologických malignit
- Věk při diagnóze 65 let
- Incidence 4/100 000
- Častější u mužů
- Patogeneze několikastupňová



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)

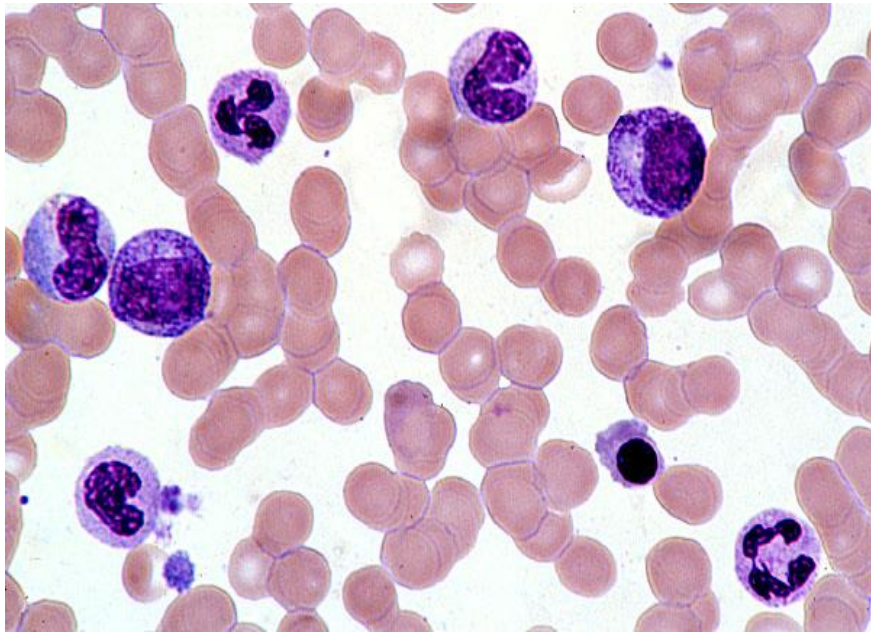
MM

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

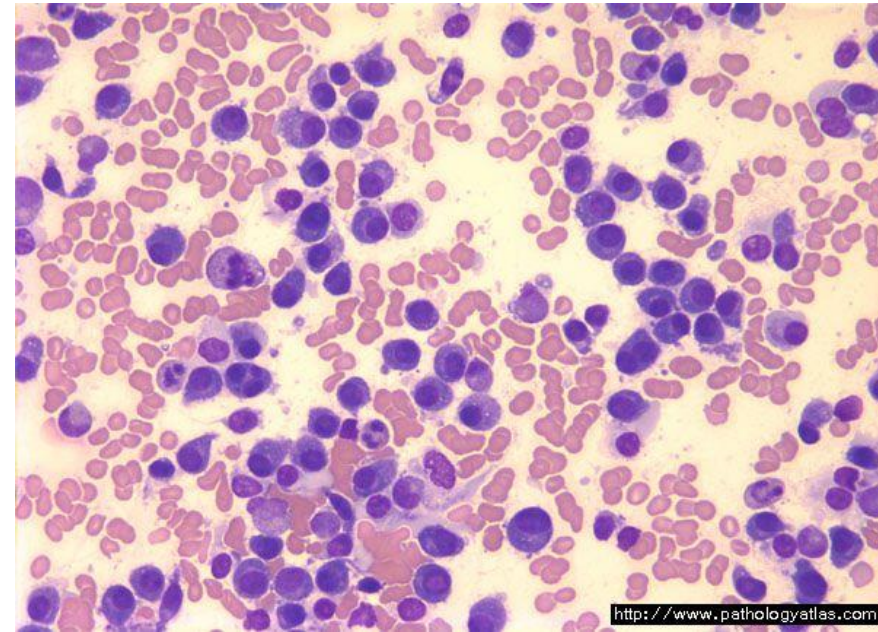
Plazmocelulární leukémie PCL

- 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

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

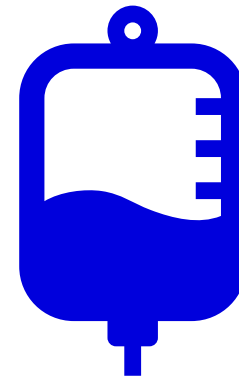
- Neléčení pacienti přežívají 14 měsíců
- Standardní terapie 3-4 roky
- Transplantace 6-7 let
- Nové léky 5-leté přežití pro cca 80 % pacientů

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 dětidnes



Thalidomid – pokračování....

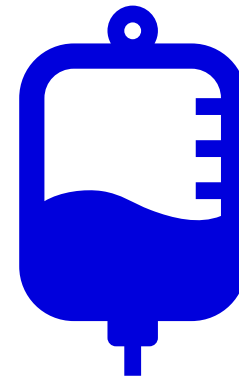
- 1964 – Jason Sheskin – pacient s leprou a těžkými komplikacemi
- 1993- Judah Folkman – angiogeneze, solidní nádory ale i hematologické
- 1994 – refrakterní MM pacient – thalidomid – klinická studie 1/3 pacientů odpověď
- 2006 – FDA – léčba MM
- Nepříjemné vedlejší účinky - neuropatie

Sedlaříková, 2012

Možnosti léčby MM



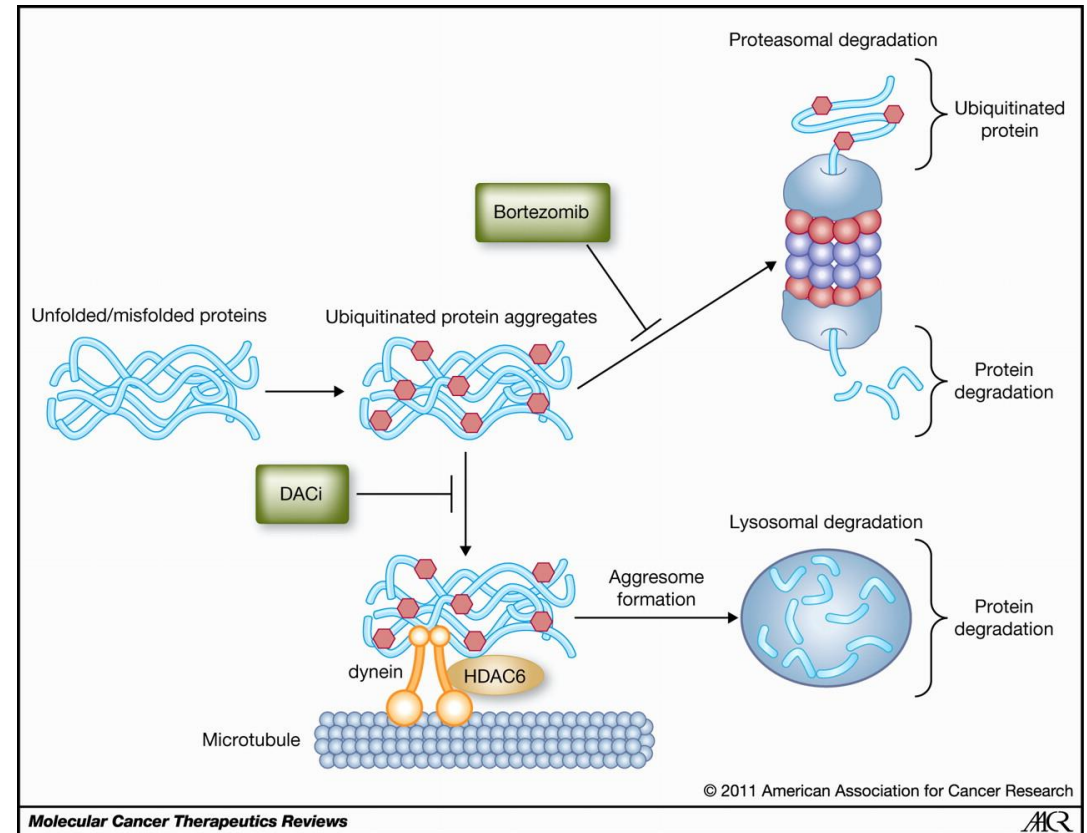
IMiDs (imunomodulační léky)



Proteasomové inhibitory

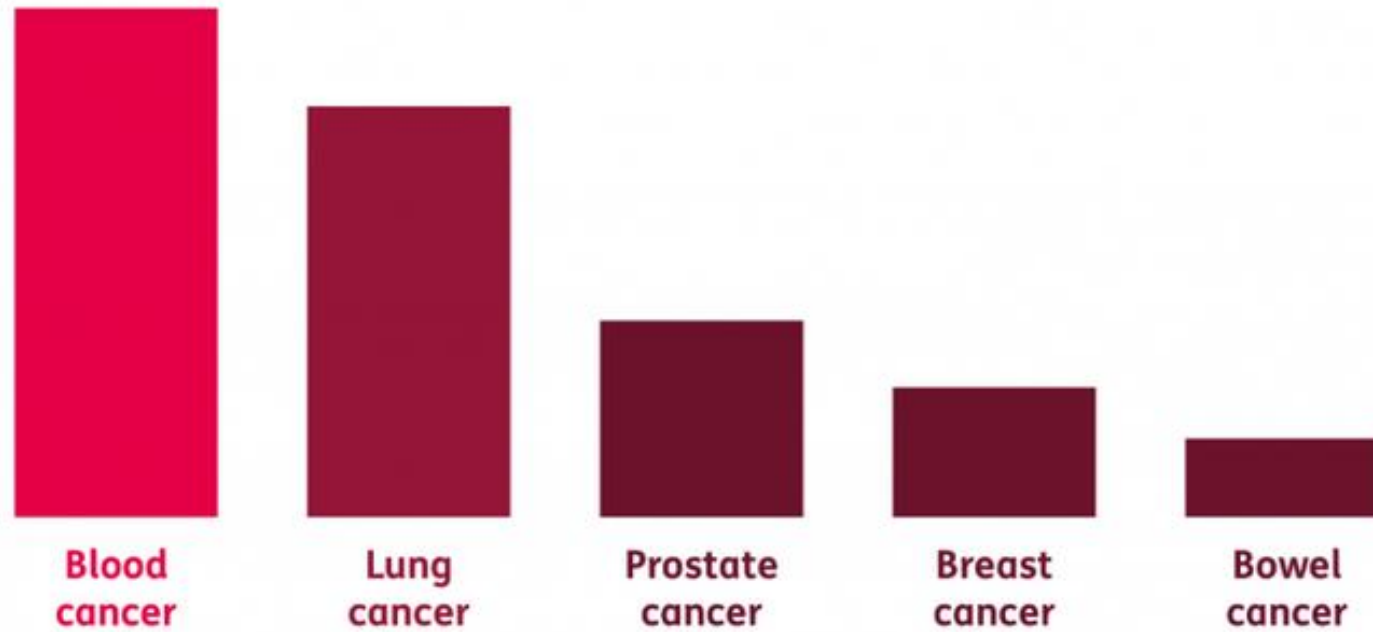
Proteazomové inhibitory

- 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



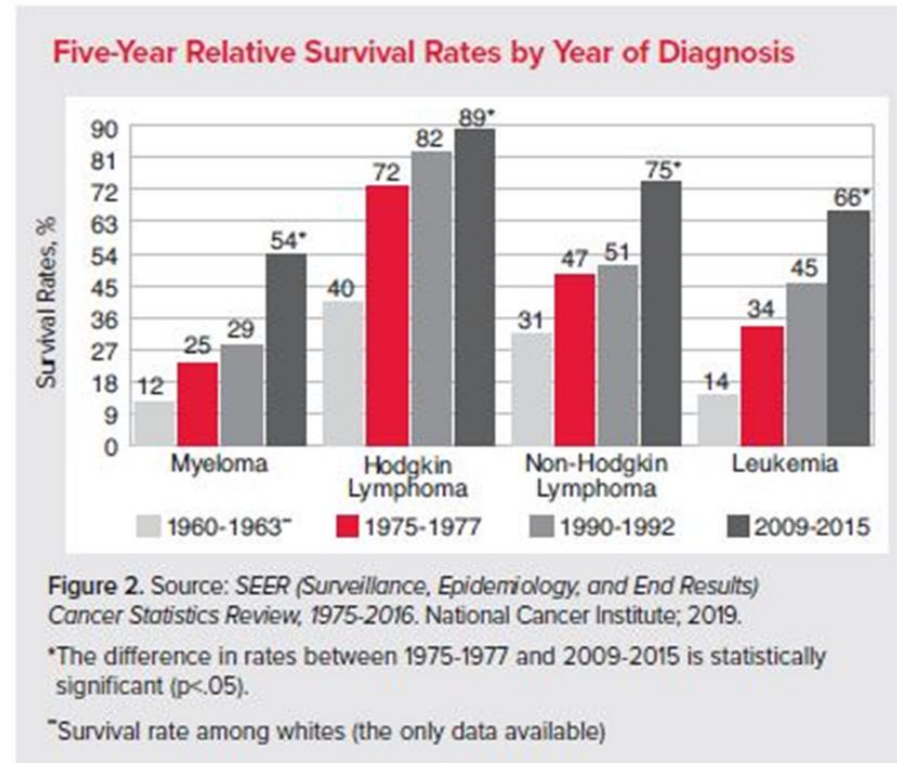
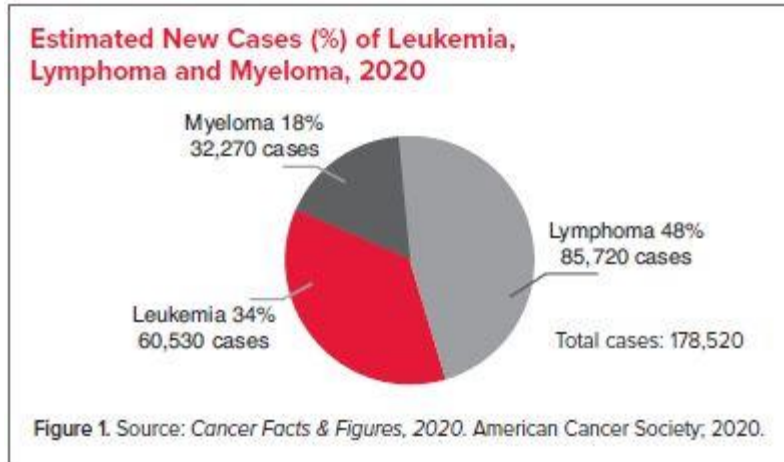
M U N I
M E D

III. Přežívání pacientů s hematoonkologickými onemocněními



Increase in blood cancer survival rates

Incidence a přežití



Celková zátěž novotvary mízní a křvetvorné tkáně v České republice

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

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

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

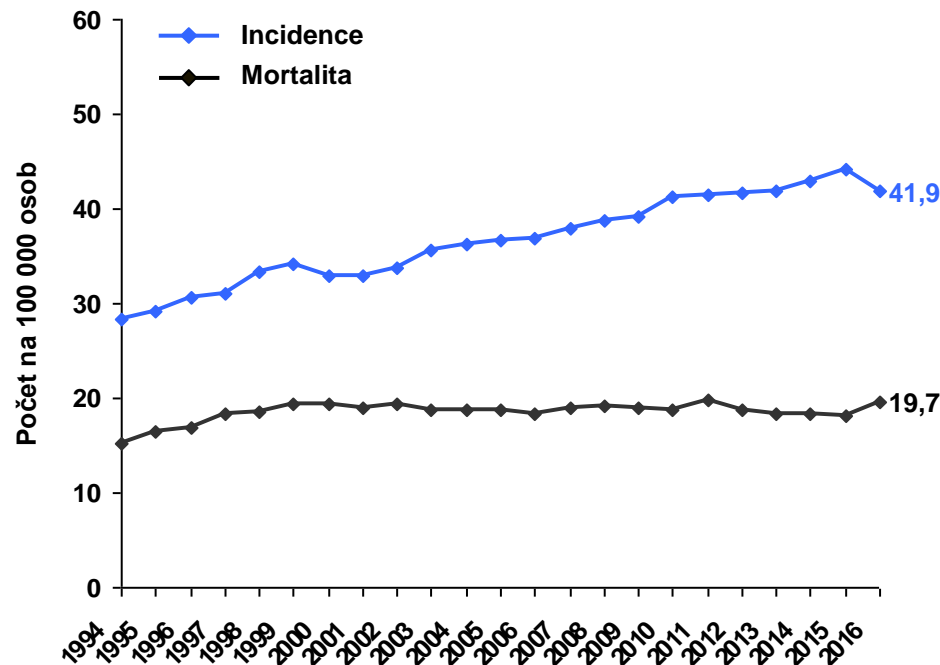
Novotvary mízní nebo křvetvorné tkáně v ČR

	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 %

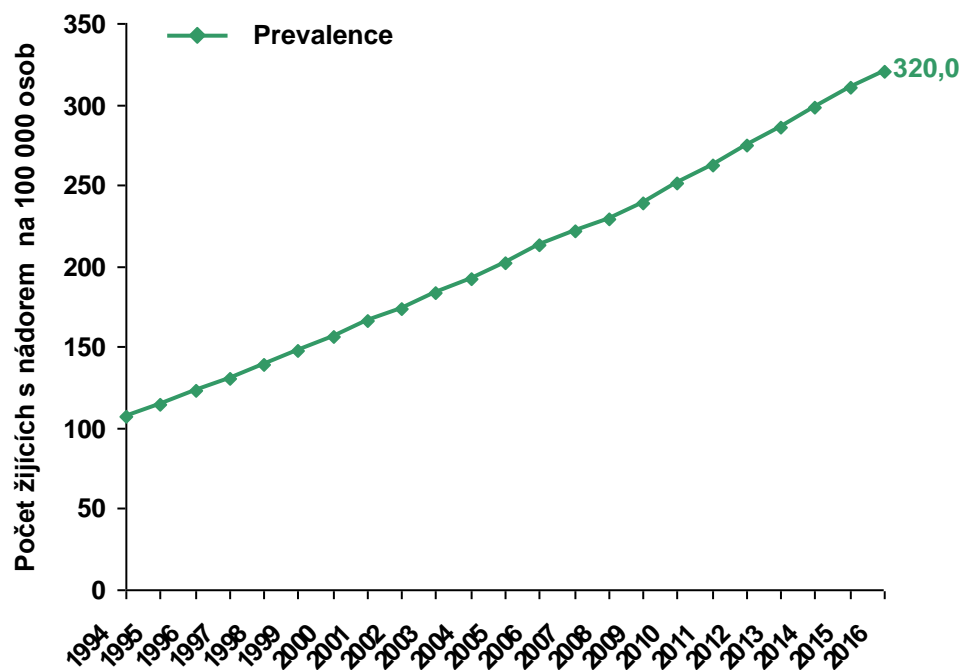
Trendy incidence, mortality a prevalence novotvarů mízní a

krvetvorné tkáně

Hrubá incidence a mortalita
– počet na 100 000 osob

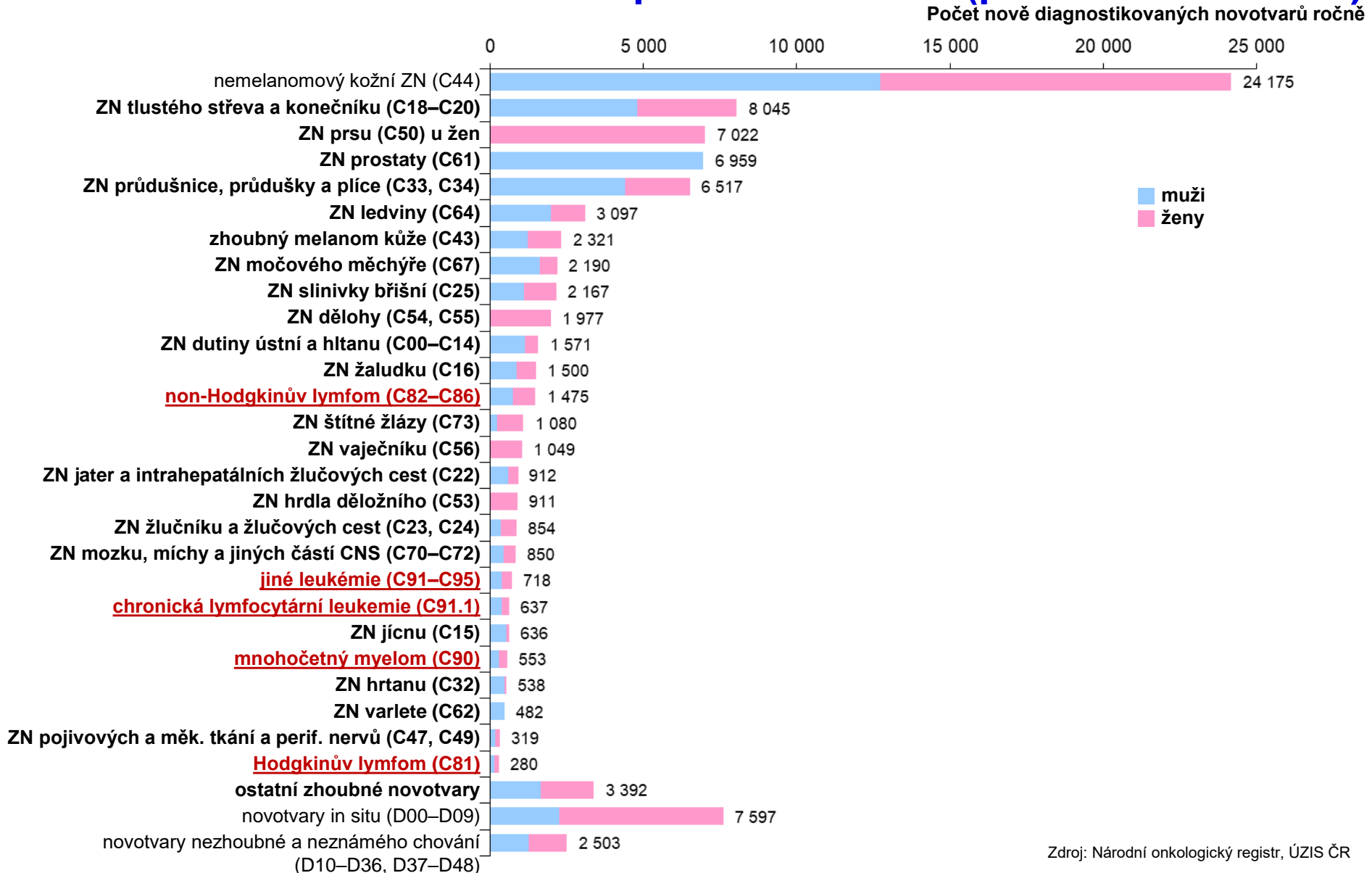


Vývoj prevalence
– počet žijících pacientů s nádorem nebo jeho anamnézou na 100 000 osob



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

MUNI
MED

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