

1889

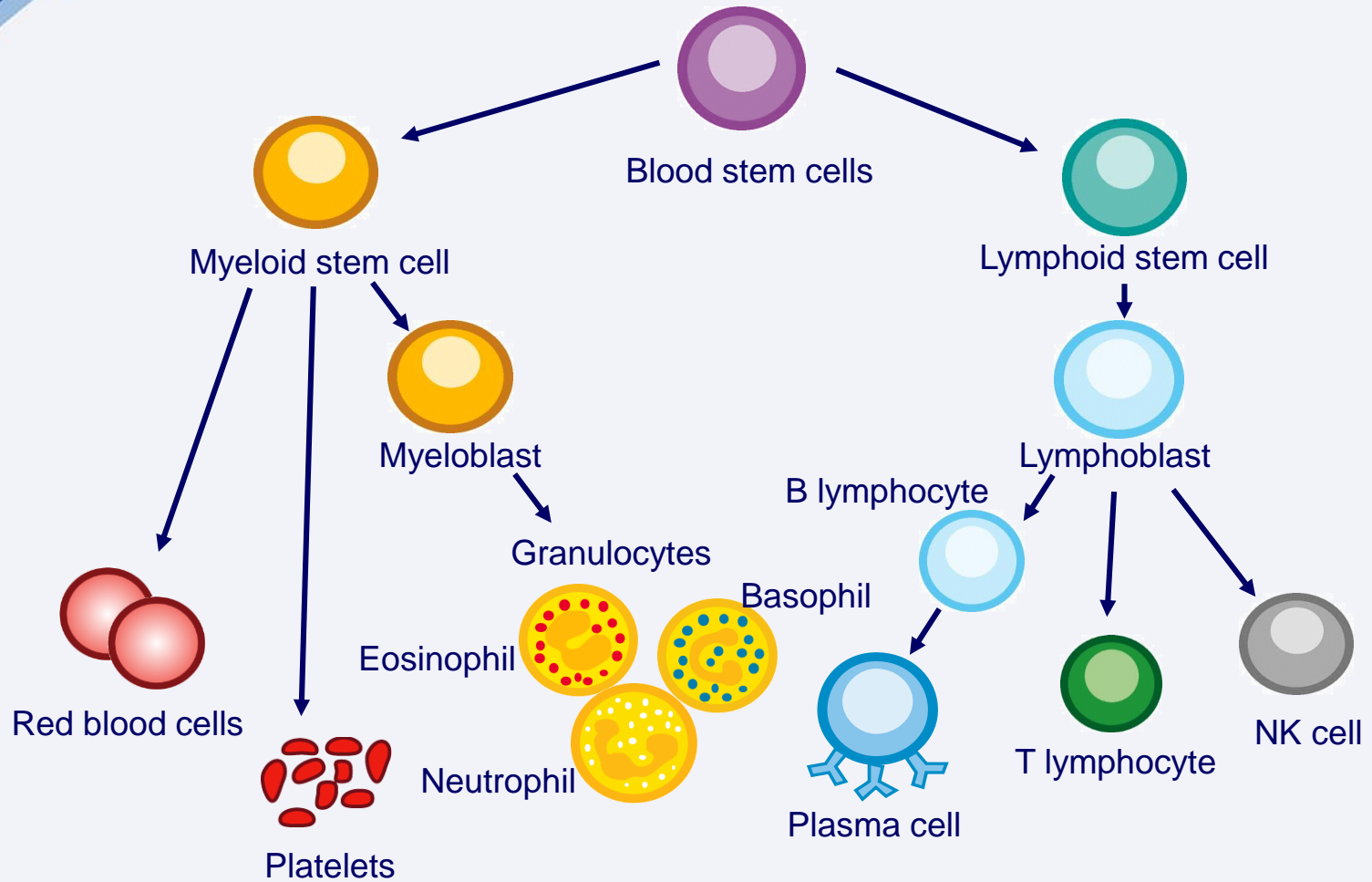
- **Prof. Otto Kahler** (Praha, Vídeň)

Pacient:

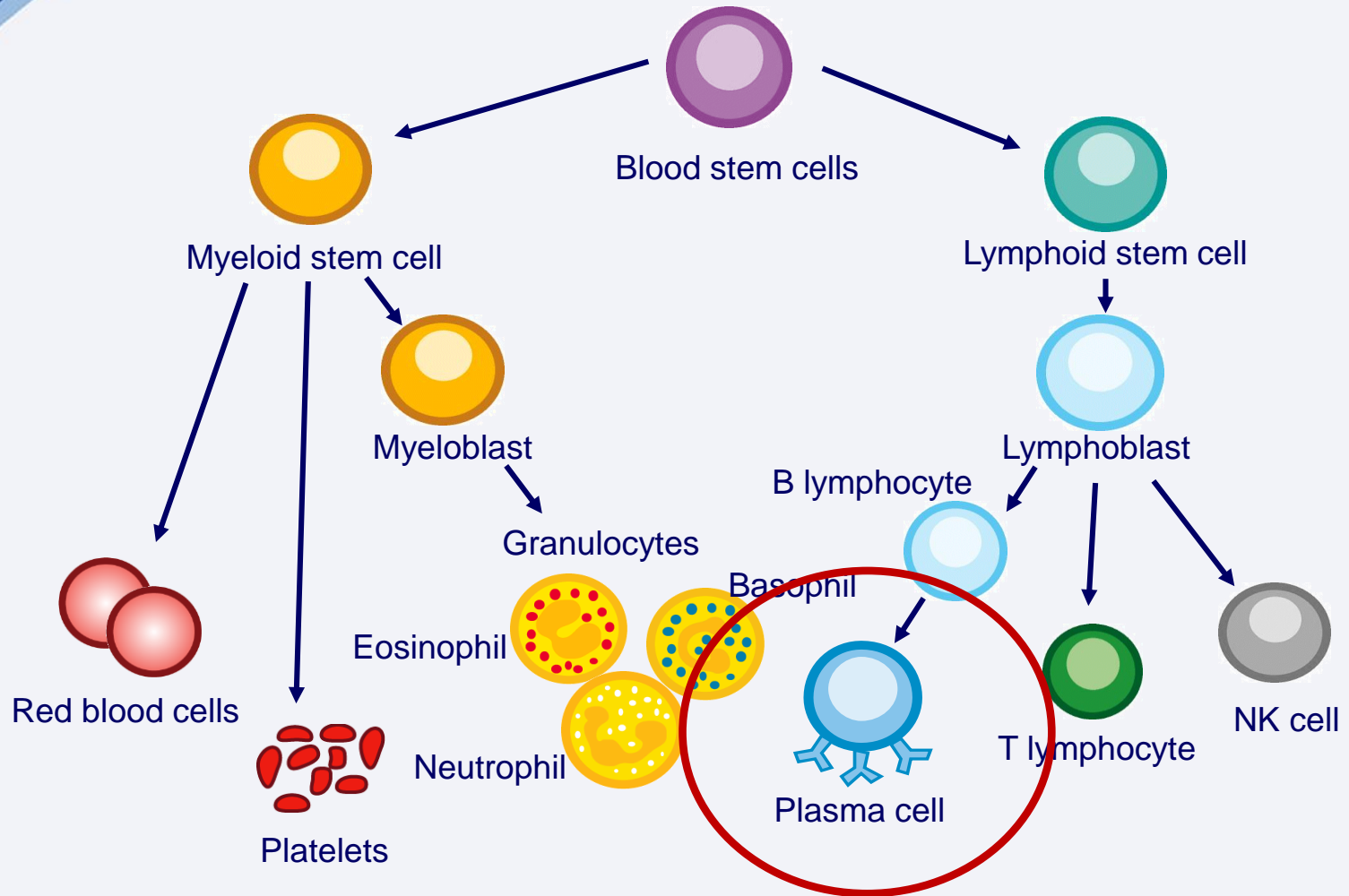
- **Dr. Loose**
- Hyperkyfosa páteře
- Dekubitus mezi sternem a bradou
- Léčba: hydratace, uhličitan sodný
- Pacient žije s chorobou 8 let
- „Kahlerova choroba“



Haemopoiesis



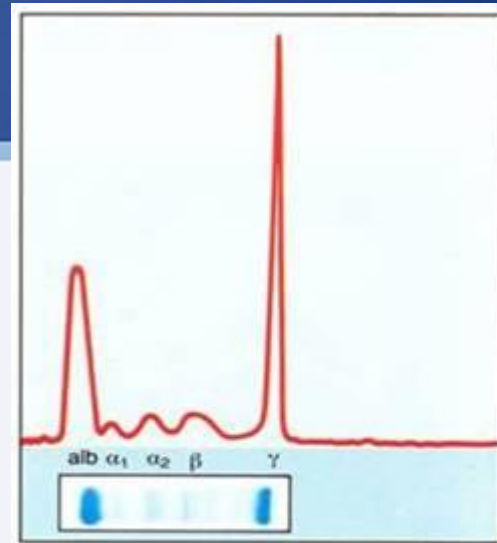
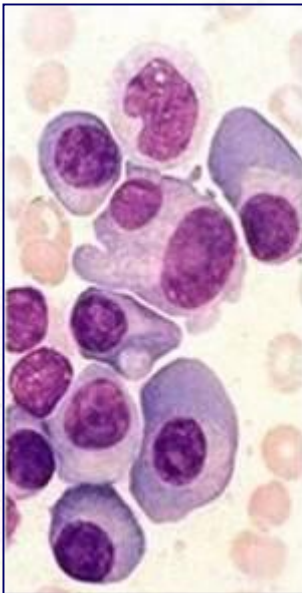
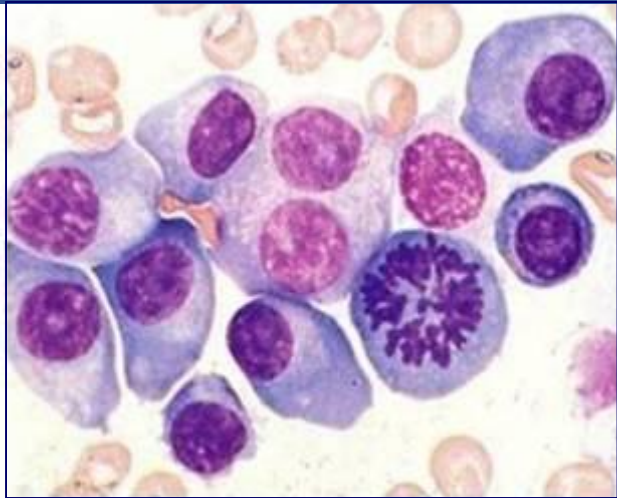
Haemopoiesis



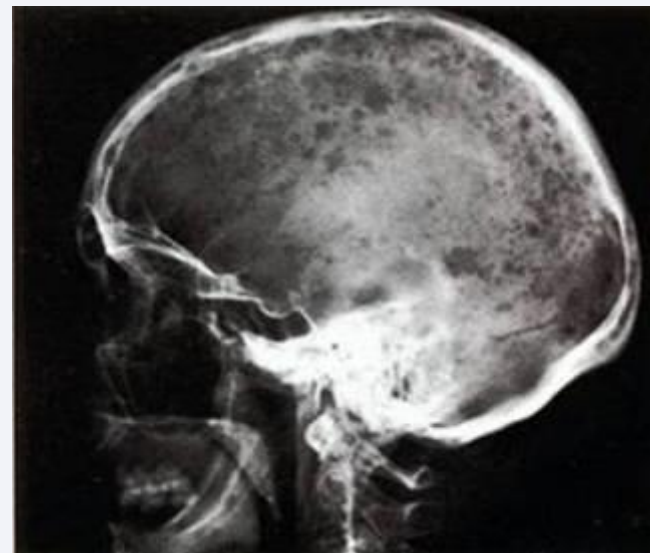
Monoklonální gamapatie (MG - Plasma Cell Disorders)

- Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) – MG nejasného významu
- Mnohočetný myelom
 - Doutnající (smoldering) mnohočetný myelom (SMM)
 - Asymptomatický myelom
 - Mnohočetný myelom symptomatický
 - Solitární plazmocytom
 - Kostní
 - Extramedulární
- Primární amyloidóza (AL)
- Waldenströмова makroglobulinemie

MNOHOČETNÝ MYELOM

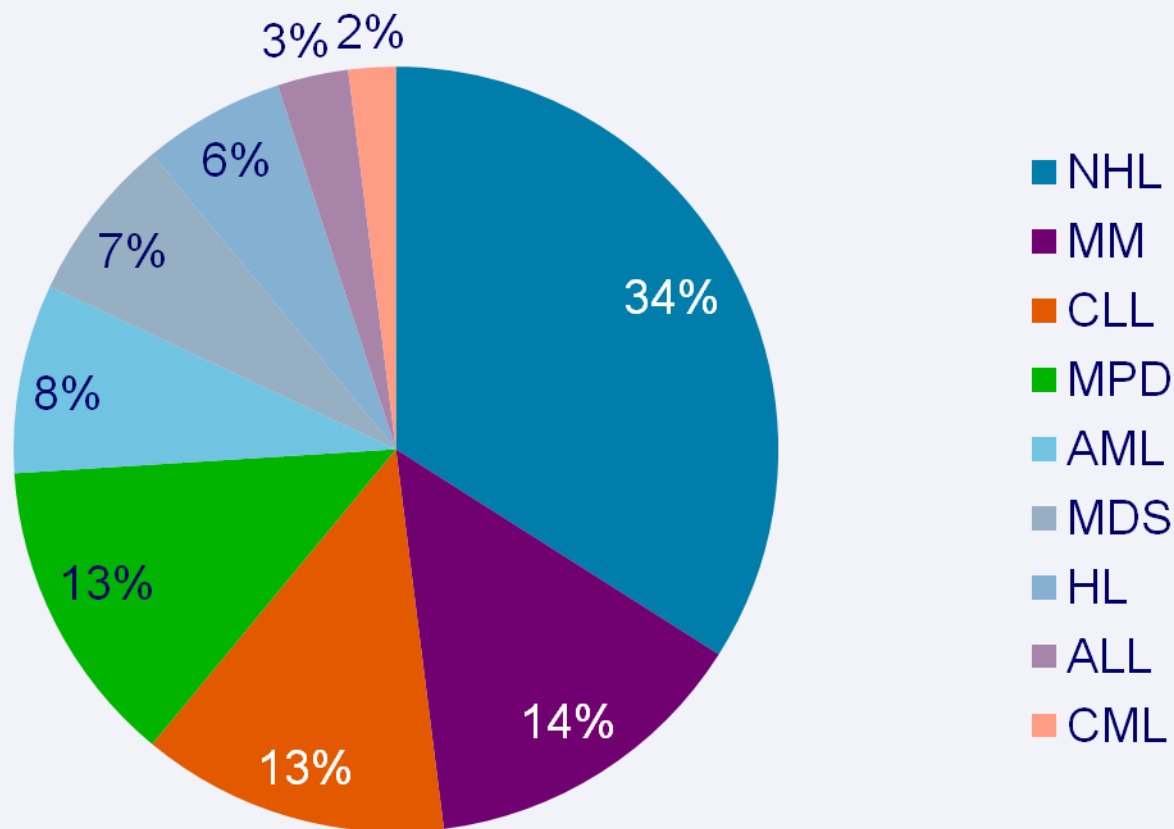


C
R
A
B



MM – klonální, nekontrolovaná proliferace a akumulace neoplasticky transformovaných kl. B-buněčné linie/plazmocytů (CD₁₃₈⁺) provázená produkcí M-proteinu („paraprotein“)

Multiple myeloma is the second most common blood cancer



ALL = acute lymphocytic leukaemia; AML = acute myeloid leukaemia; CLL = chronic lymphocytic leukaemia; CML = chronic myeloid leukaemia; HL = Hodgkin lymphoma; MDS = myelodysplastic syndromes; MPD = myeloproliferative disorders; NHL = non-Hodgkin lymphoma.

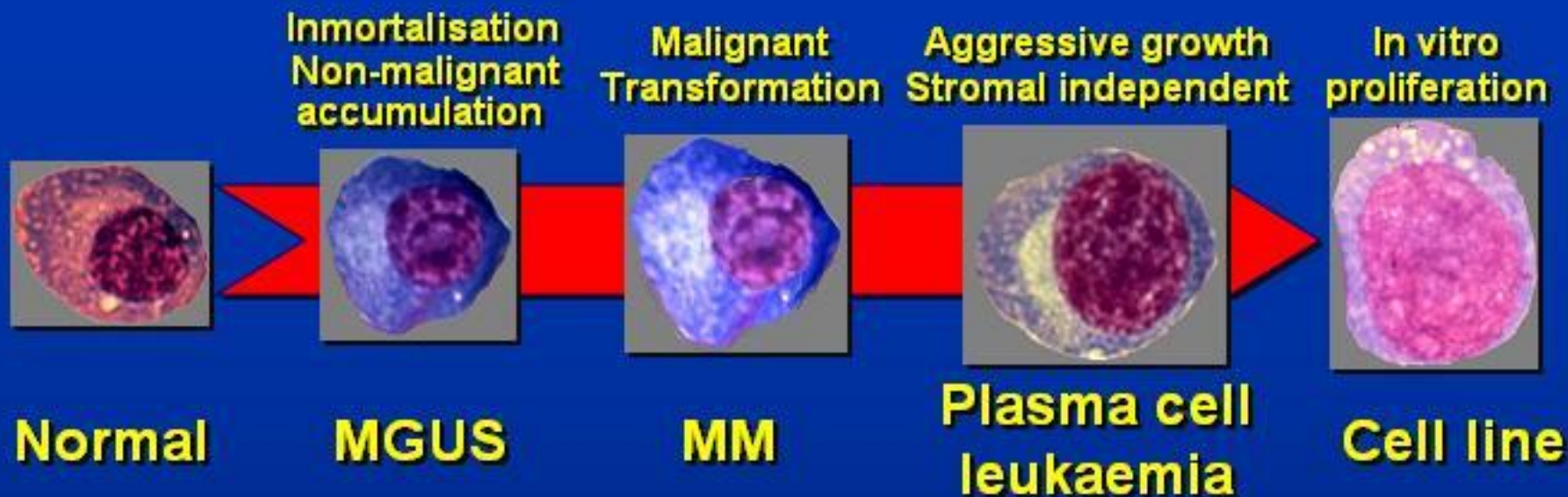
Mnohočetný myelom (MM)

1 % všech malignit, cca 10 % hematologických

- *medián věku 60 - 70 let*
- *muži / ženy = 3 / 2,*
- *průměrné přežití při konvenční léčbě 3-4 roky*
- *průměrné přežití 4-5 let po ASCT*
- *¼ pacientů bez neg. progn. faktorů přežívá 7, resp. 12 let (po ASCT)*
- *tendence k růstu výskytu onemocnění v nižších věkových kategoriích*
- **v ČR 4 - 6 nemocných / 100 000 obyvatel / rok**

MGUS

- *pp IgG < 30 g, IgA < 20g, BJmoč < 1g/24 hod*
- *Nepřítomnost dg. kriterií MM*
- *Nepřítomnost AL, LCDD*



Karyotypic Instability / Rb del./RAS mut.

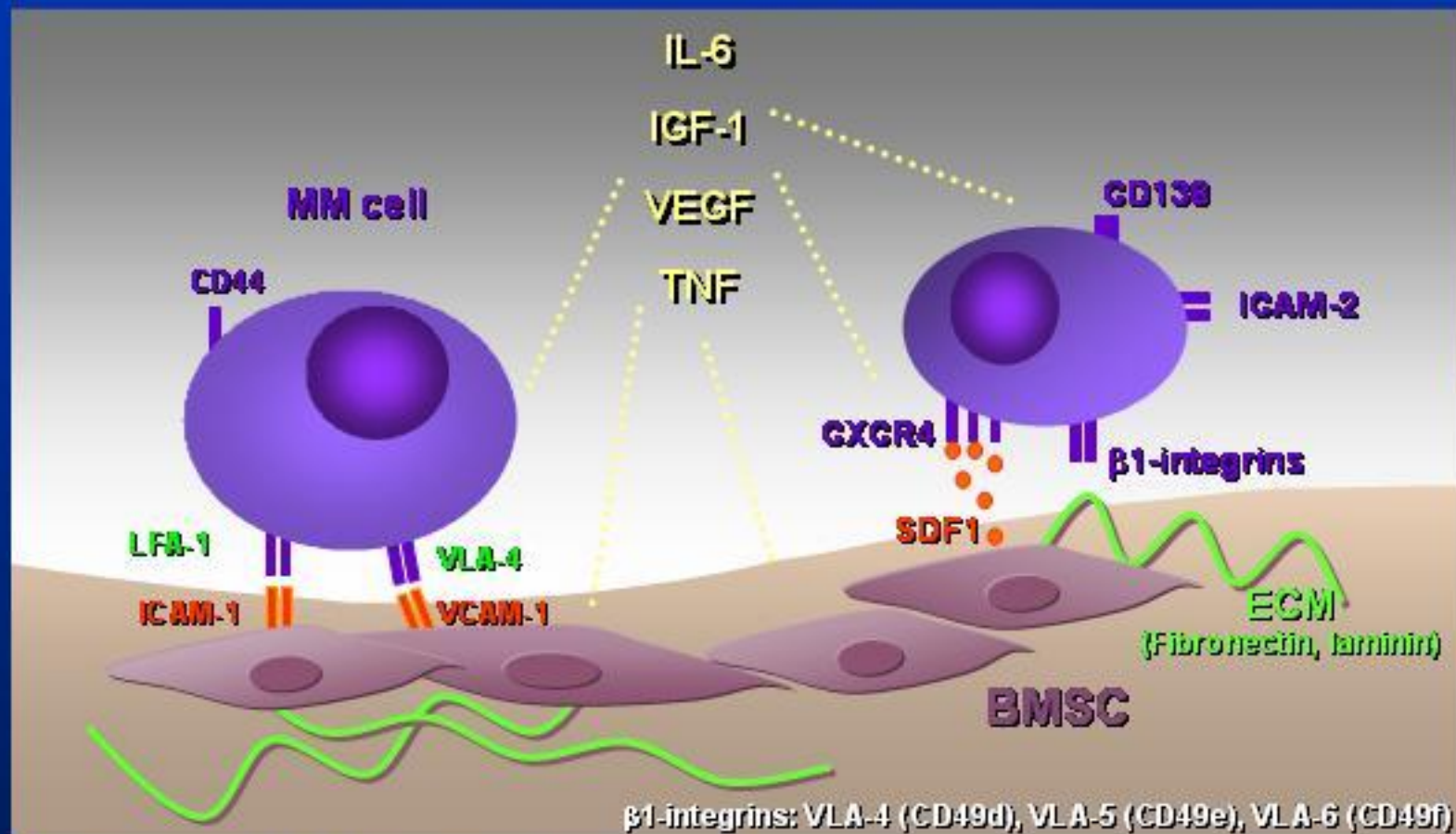
Primary IGH Translocations

Secondary IGH Translocations

$t(11;14)$, $t(4;14)$
 $t(14;16)$, $t(6;14)$

$t(8;14)$, $t(2;8)$
 $t(8;22)$, $t(14;20)$

Host-Tumour Interactions: Direct Contact and Soluble Molecules



Cell adhesion induces drug resistance:

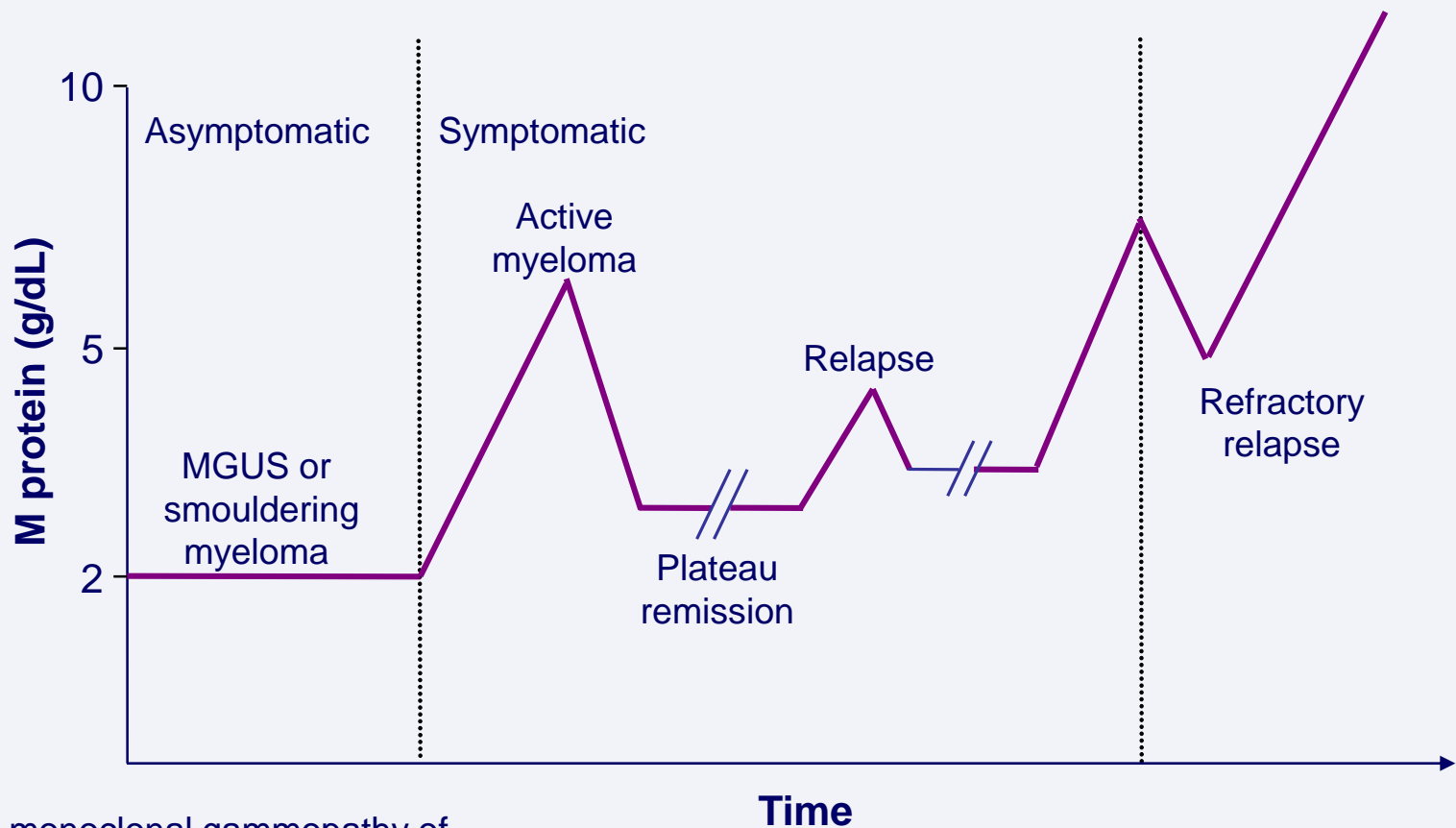
- 1) cell cycle arrest (↑ p27)
- 2) apoptosis inhibition (↑ FLIP-1 –FAS inhibitor-)
- 3) protection from drug-induced DNA damage

PC adhesion to Fn induces overexpression of 53 genes (11 regulated by NFκB)

San Miguel J. *Hematol J.* 2003;4(suppl 3):201-207.

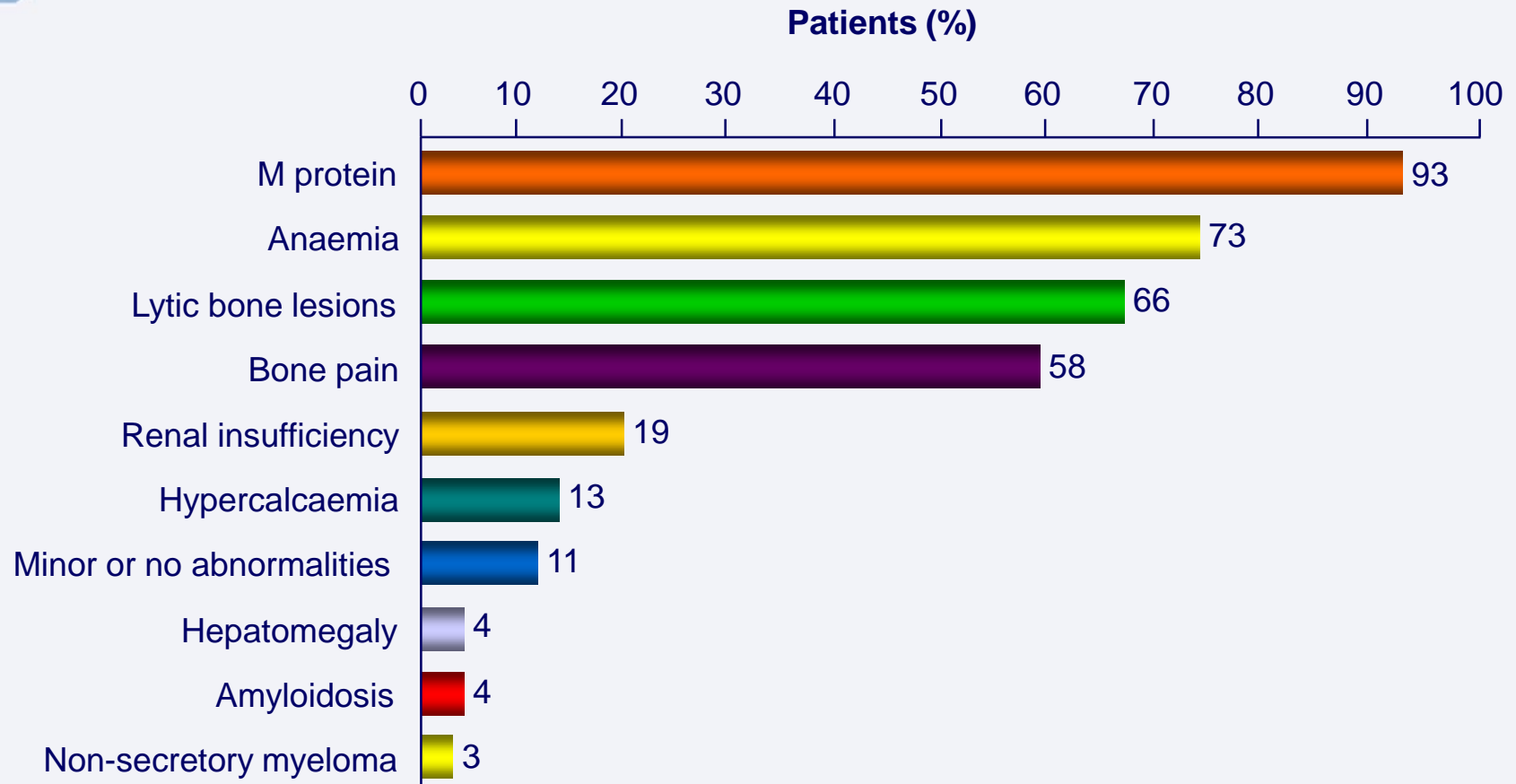
Pattern of disease in multiple myeloma

Model of the disease course in multiple myeloma



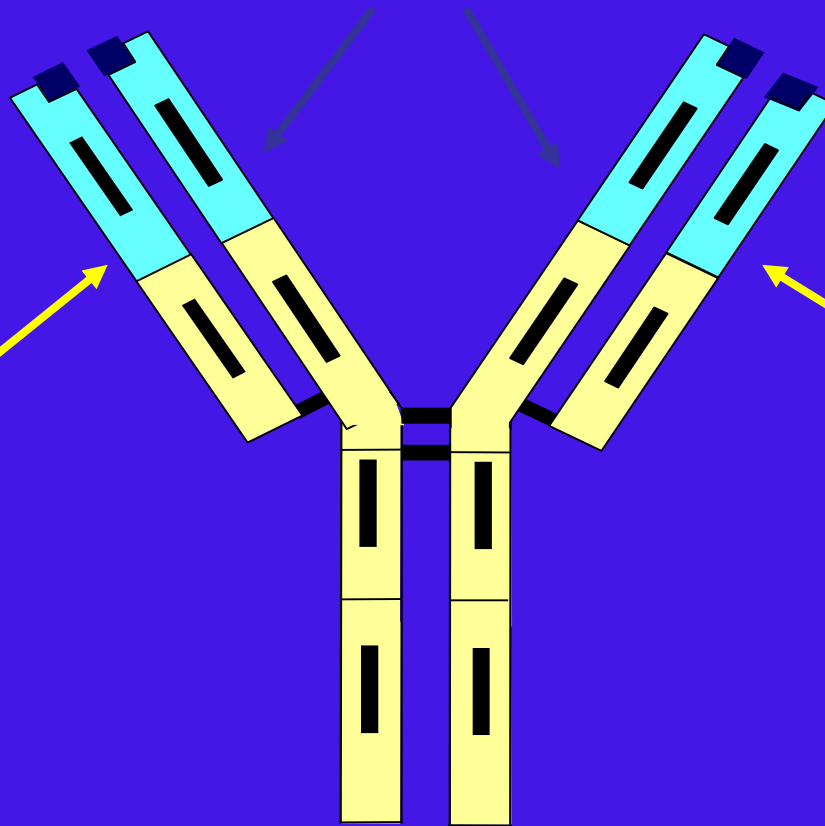
MGUS = monoclonal gammopathy of undetermined significance.

Patients with multiple myeloma have a range of signs and symptoms



Struktura imunoglobulinů

Těžké řetězce ($\gamma, \alpha, \mu, \delta, \epsilon$)



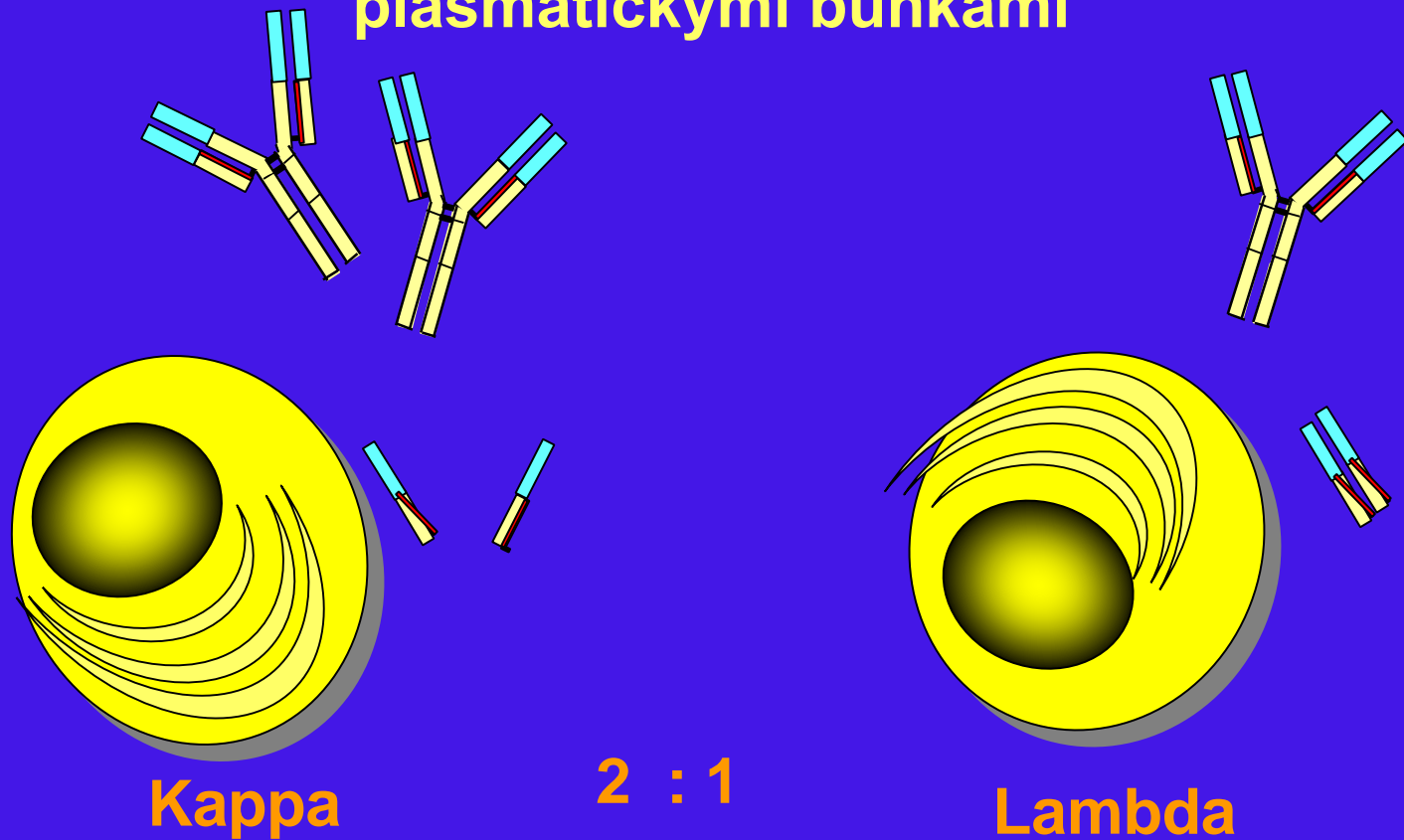
Lehký řetězec

(κ, λ)

Lehký řetězec

(κ, λ)

Imunoglobuliny jsou produkovány plasmatickými buňkami



syntéza lehkých řetězců vůči těžkým řetězcům ve 40%
nadbytku $\approx 0,5\text{g/den}$
Koncentrace imunoglobulinů je úměrná počtu
plasmatických buněk a rychlosti syntézy

Mlg (pp) - stanovení

- EF – senzitivita 0,5-2 g/l. *V beta frakci překrytí transferinem, C3 složkou komplementu. Někdy precipitují difúzně*
- IF séra – senzitivita 100-300 mg/l. *Ne- kvantitativní, chyba při posuzování, časově náročná*
- IF moči – 10 mg/l. *Snížení citlivosti příměsí dalších bílkovin, vč. polyklonálních LC. Chyba sběru*

Stanovení Mlg v praxi - EF

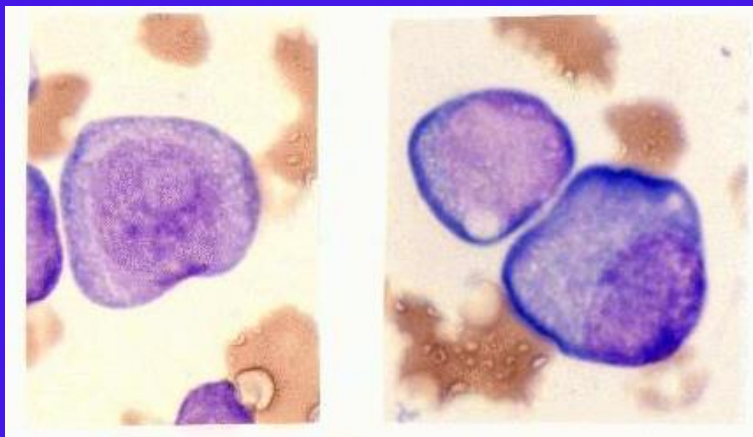
dg., monitorace účinku th., kontrola stavu choroby

- základní laboratorní parametr
- při terapii – po 4 týdnech (resp. při dalších cyklu)
- při „klíčových vizitách“
- v remisi po 1-2 měsících
- pro dg. relapsu základem nadir (průměr 2 nejnižších hodnot)

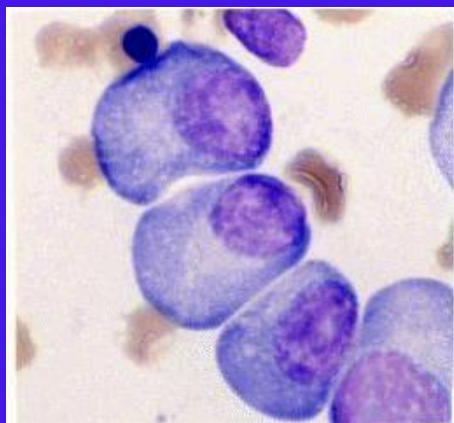
FLC v séru - využití

- Bence-Jonesův (LC) myelom (10-20% MM)
- Nesekreční myelom
- AL amyloidóza
- Rychlejší hodnocení odpovědi ($t_{1/2}$ 2-4 hod, $t_{1/2}$ IgG 21-25 dní). Hodnocení zdvojovacího času (vzestup k/l poměru) – prognostický význam (?)
- Časná diagnostika relapsu
- MGUS?, SMM?

Morfologie MM bb



nezralé myelomové
bb: VLA-5⁻MCP-1⁻



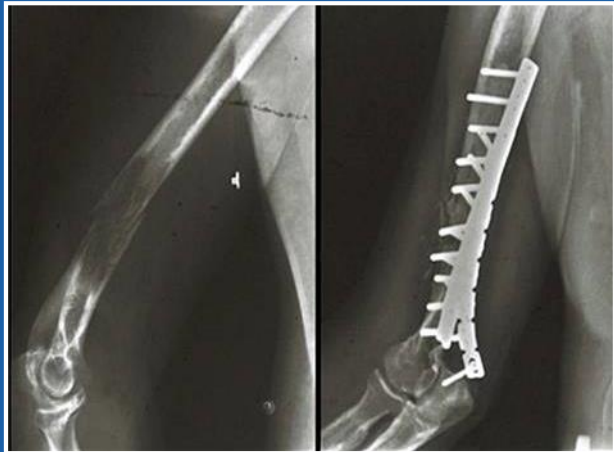
středně zralé myelomové
bb: VLA-5⁺MCP-1⁺



zralé myelomové bb:
VLA-5⁺MCP-1⁺

Metastases to Bone Contribute to Significant Skeletal Morbidity by Causing Skeletal Related Events (SREs)

▪Surgery to bone¹



▪Pathologic fracture²



▪Spinal cord compression³

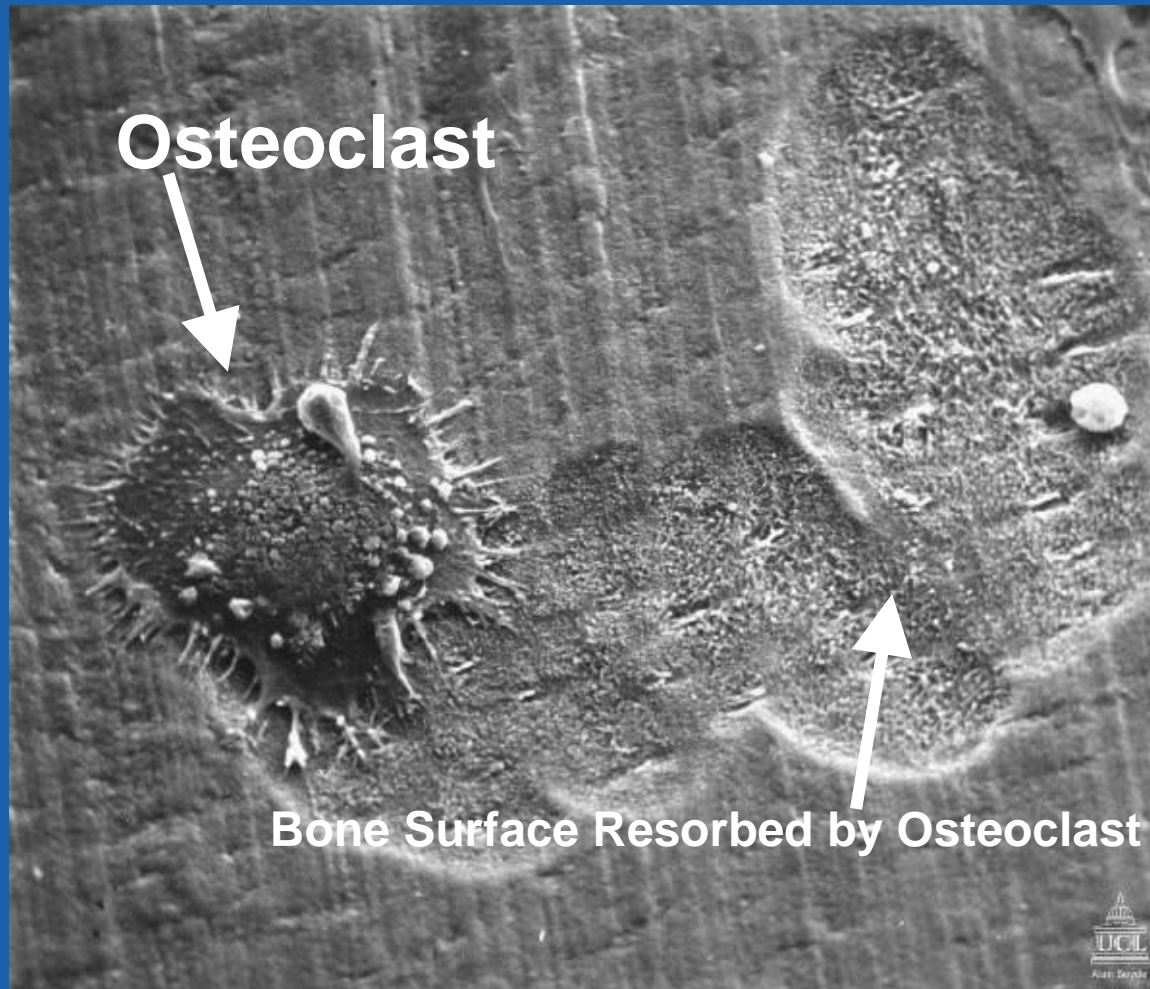


▪Radiotherapy to bone for pain⁴



1. Available at: http://www.hopkins-arthritis.org/rheumrounds/metastatic_bone_disease_rheumrounds2.html. Accessed 8/2007
Provided by John Hopkins Arthritis Center at John Hopkins University
2. Wheelless' Textbook of Orthopaedics. www.wheellessonline.com © 2007 Data Trace Publishing Company. All rights reserved
3. Higdon ML, et al. *Am Fam Physician* 2006;74:1873-80 Permission obtained
4. This image is licensed under the GNU Free Documentation License

Electron Micrograph of Osteoclast-Mediated Bone Resorption



■IRM, détection des métastases osseuses



Bone Metastases Are Often a Mixture of Osteoblastic and Osteoclastic Lesions



Myeloma

Breast

Prostate

The Incidence of Bone Metastases in Cancer

	Incidence of Bone Metastases (%)
Myeloma	95 - 100
Breast	65 - 75
Prostate	65 - 75
Thyroid	60
Bladder	40
Lung	30 - 40
Renal	20 - 25
Melanoma	14 - 45

Kostní postižení u MM

- 2 fáze:
 - A/ zvýšení kostního obratu – snížení kostní hmoty
 - B/ „uncoupling“ – zvýšení osteoklastické aktivity a chybějící či snížení aktivity osteoblastické
- lokální „cytokinová síť“, interakce mezi myelomovými a kostními bb. (stromální bb., T-ly), integriny, metaloproteinázy
- řada OAF
- **RANKL/OPG, MIP-1**
- inhib.OB – DKK1, NCAM

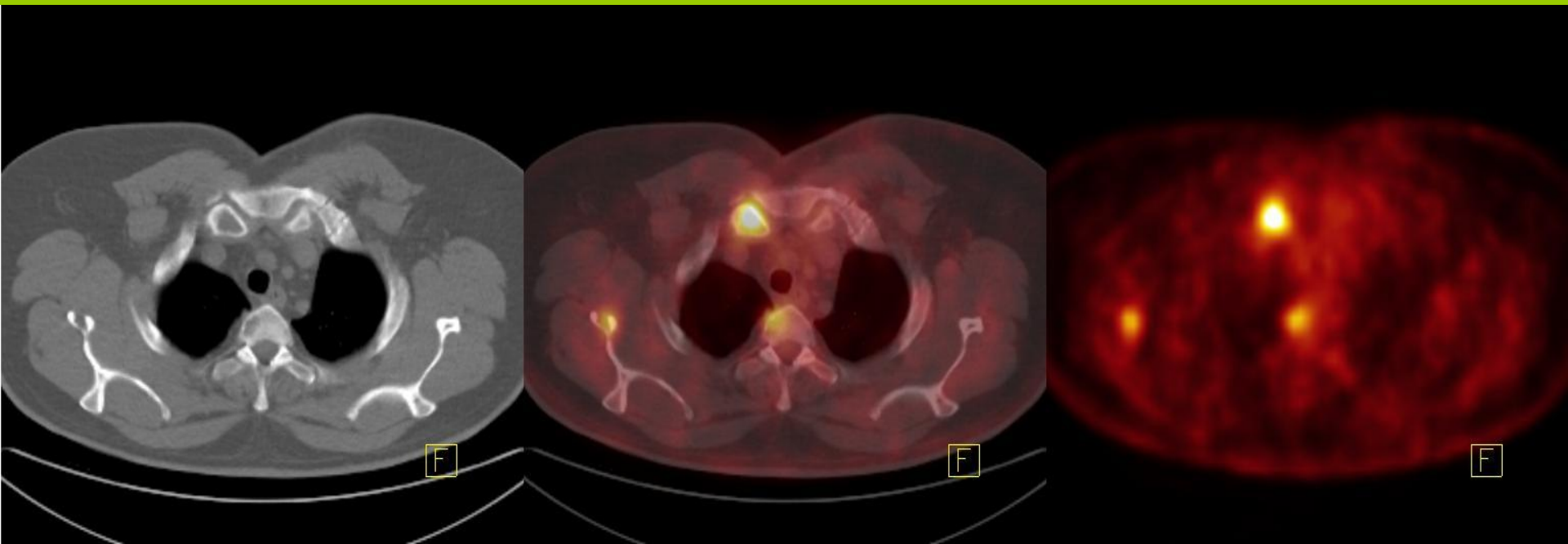
Diagnostika

- zobrazovací metody – RTG, MR, CT, scintigr., PET, Tc-99m-sestaMIBI
 - RTG průkaz – 50% úbytku k.hmoty, až 20% falešně neg. výsledků (zkušenost radiologa !)
 - MR – T 1, T 2 vážené obrazy, STIR („short time inversion recovery“). Fokální a difúzní forma. Prognostický význam.
 - scinti – 30% a více falešně neg. (oj.pozit. Při negativě RTG, CT)
- kostní biopsie (?)
- kostní metabolity

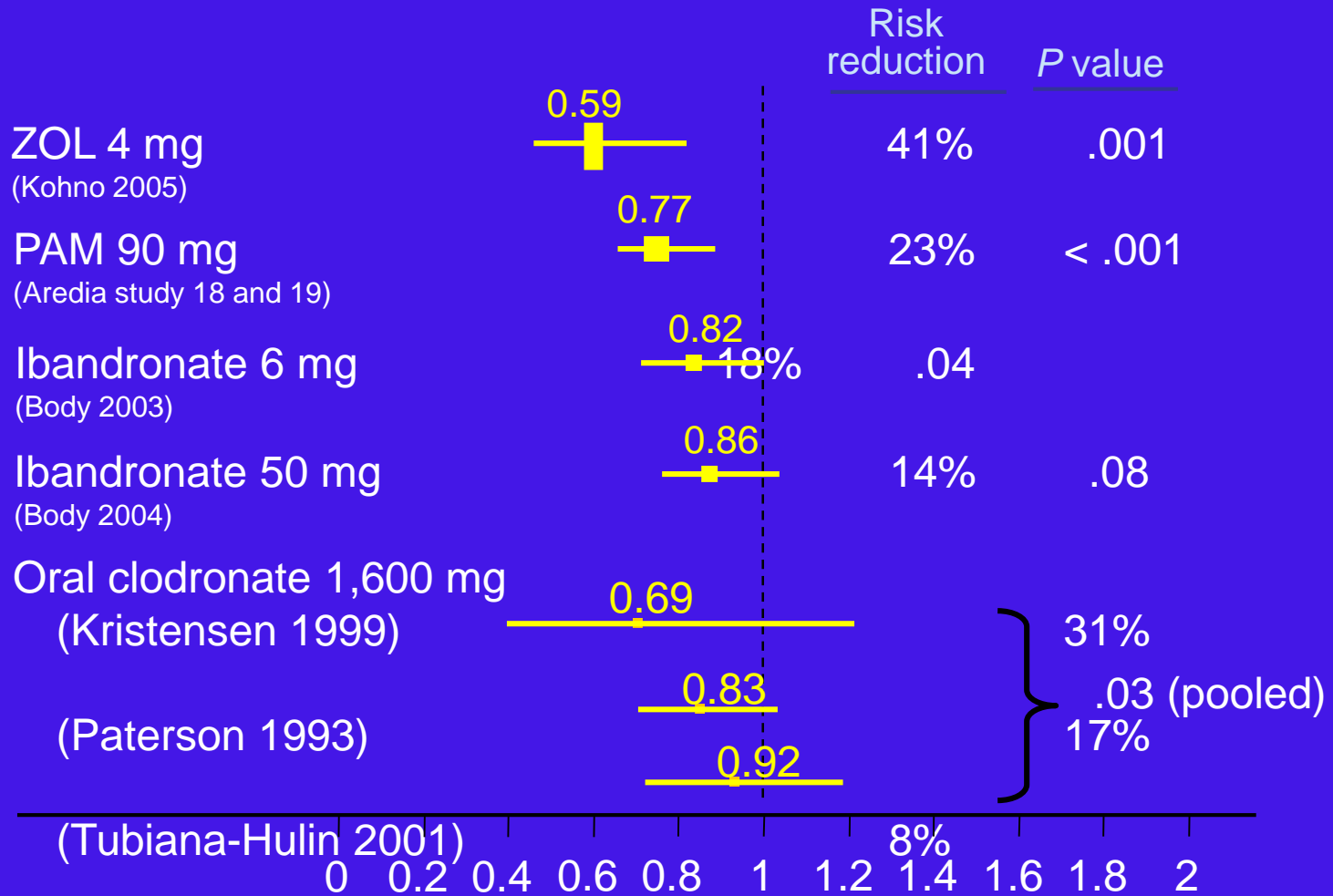
RTG obraz



PET-CT u myelomu



SRE Risk Reduction in BC Results From an Meta-analysis



Otázka 1- klinická manifestace MM

1/ bolesti kostí/páteře, anemický sy, hepatosplenomegalie, renální selhání

0

2/ anemický sy, uzlinový sy, hyperviskosní sy

0

3/ bolesti kostí/páteře, anemický sy, renální selhání, hyperkalcémie

Otázka 2- tři diagnostické kroky MM

1/ IgG (stanovení, detekce), KO, ren.funkce

0

2/ Mlg/pp, kostní dřeň, sono břicha

9

3/ Mlg/pp, kostní dřeň, vyšetření skeletu

Klinická stádia – systém D-S plus (MR,PET)

- **MGUS:** *negativní*
 - **MM IA/SMM/IMM:** *1 ložisko/lehké postižení*
 - **MM IB:** *< 5 ložisek, mírné dif. postižení*
 - **MM II:** *5-20 ložisek, středně těžké dif. p.*
 - **MM III:** *> 20 ložisek, těžké dif. postižení*
-
- **Subklasifikace A/B – kreatinin > 177 umol/l**

ISS (International staging systém) (IPI, MIPI)

- *analýza > 11 tisíc případů ze 17 center*
- *univariální analýza: věk >64 let, kreatinin, Hb, trombocyty, beta-2mg, LD, kalcium, albumin, % plazmatických bb. v KD*
- *cytogenetika, PCLI nezařazeno (dostupné ne ve všech centrech)*

ISS (International staging systém)

I med. 62 měs.	Beta-2 mg < 3,5 mg/L Albumin </= 35 g/L
II med. 44 měs.	ani I, ani III
III med. 29 měs.	Beta-2 mg >/= 5,5 mg/L

MM

NEOBYČEJNÁ HETEROGENITA

Klinický
obraz

Léčebná
odezva
KR-PR-NR

Trvání OR
stabilní -
„plateau“ fáze

Prognóza
nemoci
„EFS-OS“

**ODLIŠNÉ BIOLOGICKÉ VLASTNOSTI NÁDOR.
TKÁNĚ – MIKRO/MAKROPROSTŘEDÍ**

TERAPEUTICKÝ „TERČ“

My.bb.

„Mikroprostředí“ KD

„Interakce“ My.bb vs organismus

Migrace

EC-matrix

OSB/OSK

cytokiny

Imunol.funkce

Proliferace/Apo

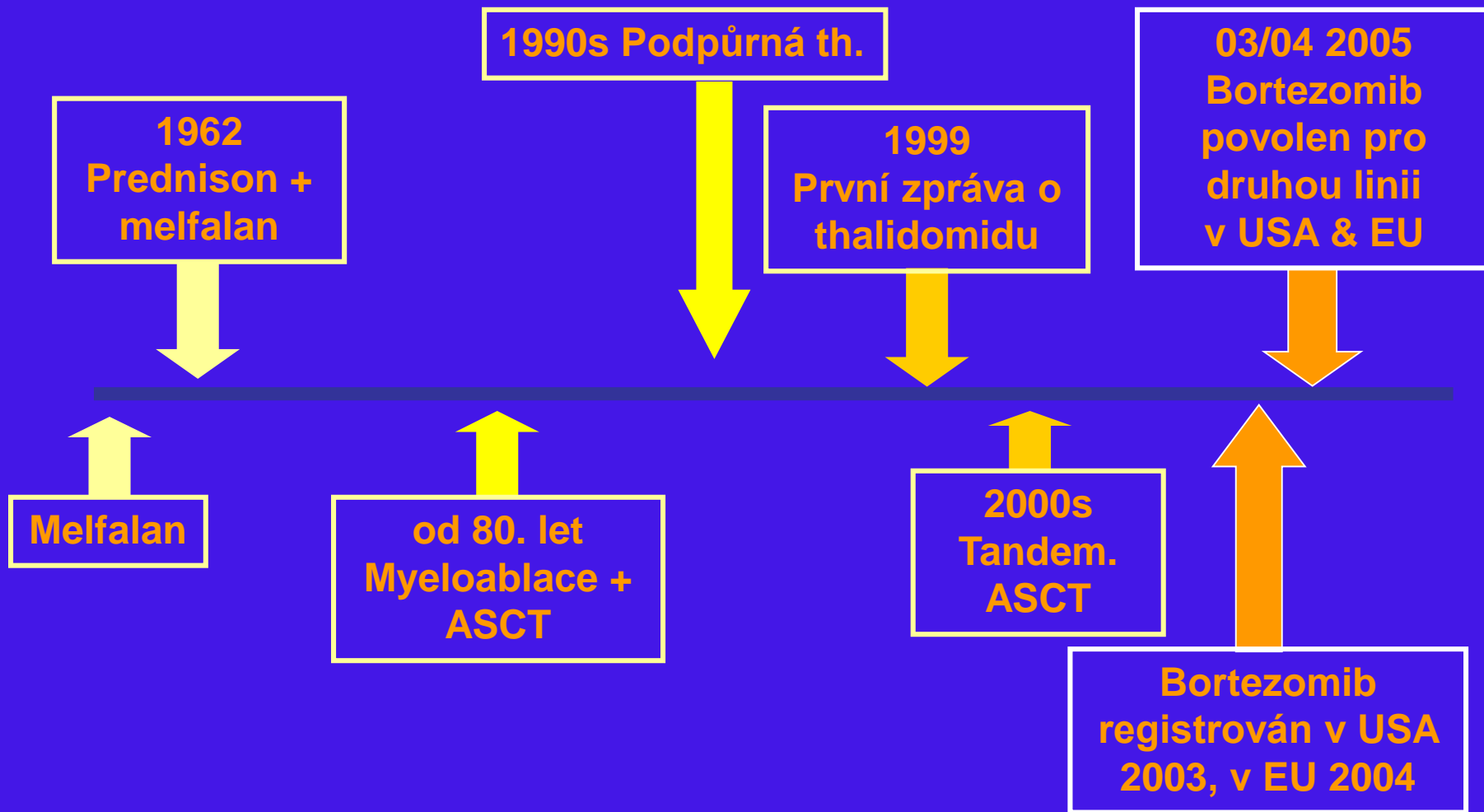
Rezistence

Bb.stromatu

CAM

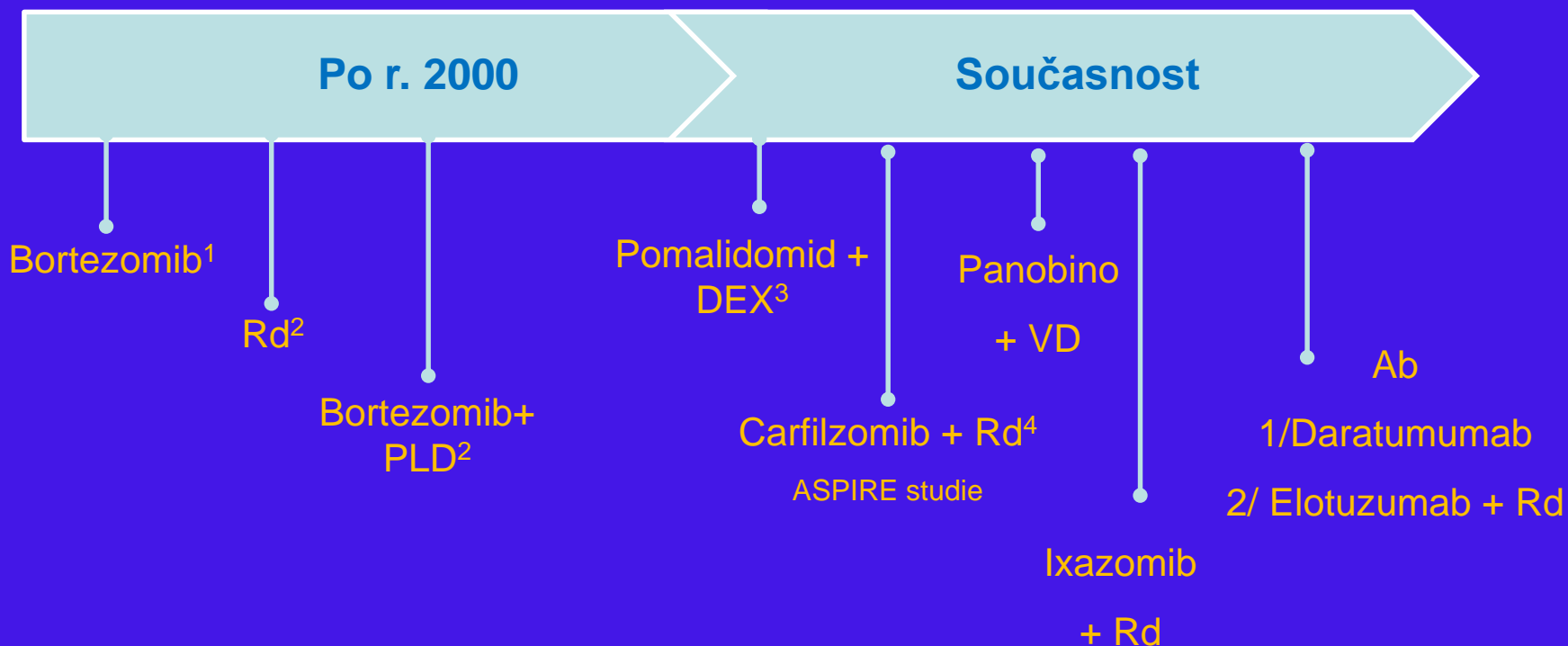
.....

Vývoj léčby MM za 40 let



Historie vs. současnost

Dosavadní léčba pacientů s relabujícím MM



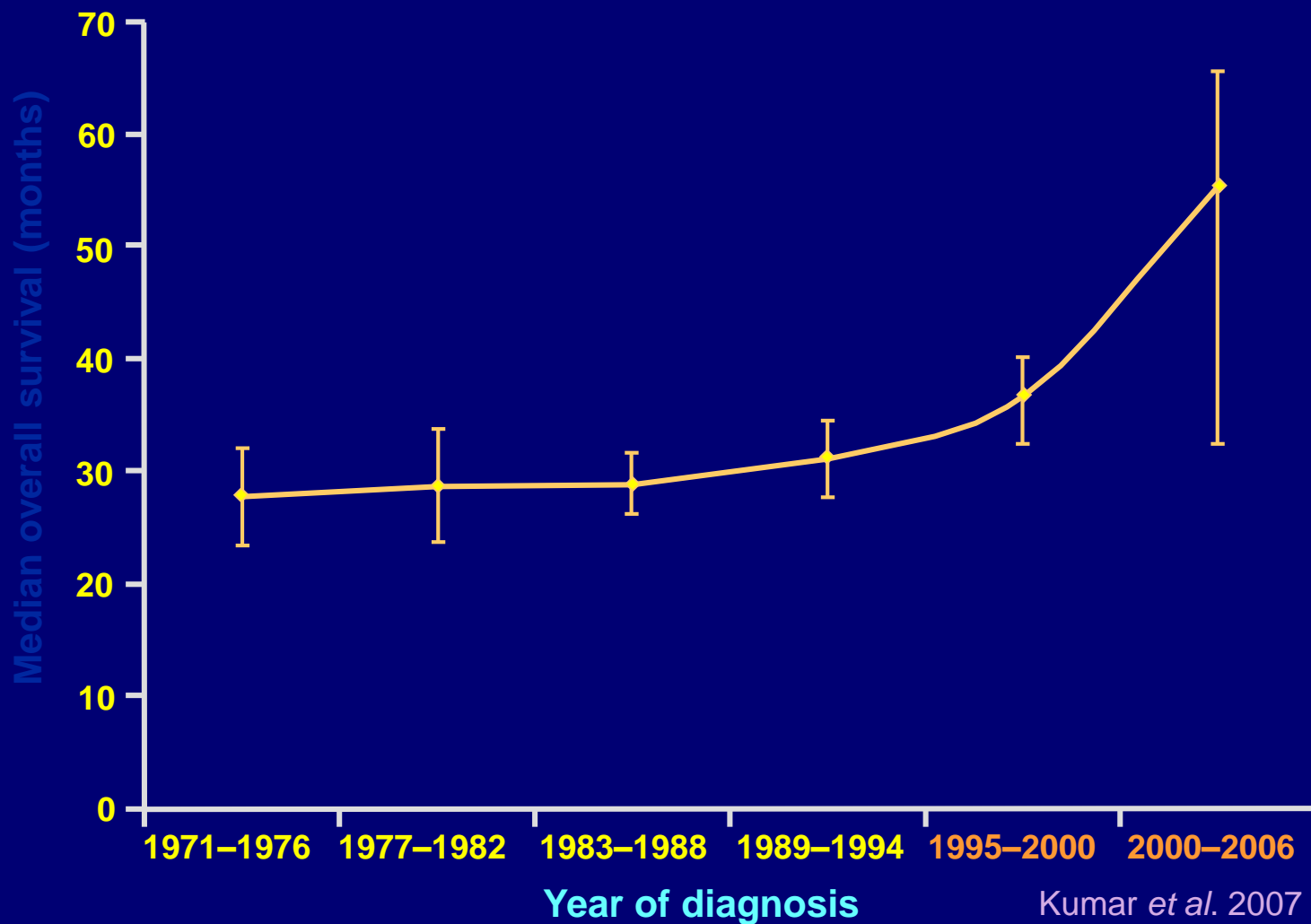
DEX - dexamethason; PLD – pegylovaný liposomální doxorubicin; Rd – lenalidomid, dexamethason;
Daratumuma – anti CD38, Elotuzumab – anti SLAMF7/CS-1
RRMM – relabovaný/refrakterní mnohočetný myelom

Konvenční th. vs. ATKD

ASCT, ve srovnání s konvenční th.

- Signifikantně zvyšuje podíl KR ve 4/5 studiích (s výjimkou S9321, kde je % KR v ramenu s konvenční léčbou neočekávaně vysoký)
- Prodlužuje medián EFS ve 6/6 studií (4 na 12 m) (signifikantní rozdíl ve 4/6)
- Prodlužuje medián OS v 5/6 studií (signifikantní rozdíl v 3/6)

Vliv nových léků na OS u pacientů s nově diagnostikovaným MM (n=2981)



Kumar et al. 2007 (Abstr.3594)

Justum Pretium (Aristoteles)

Realistická cena nového léku:

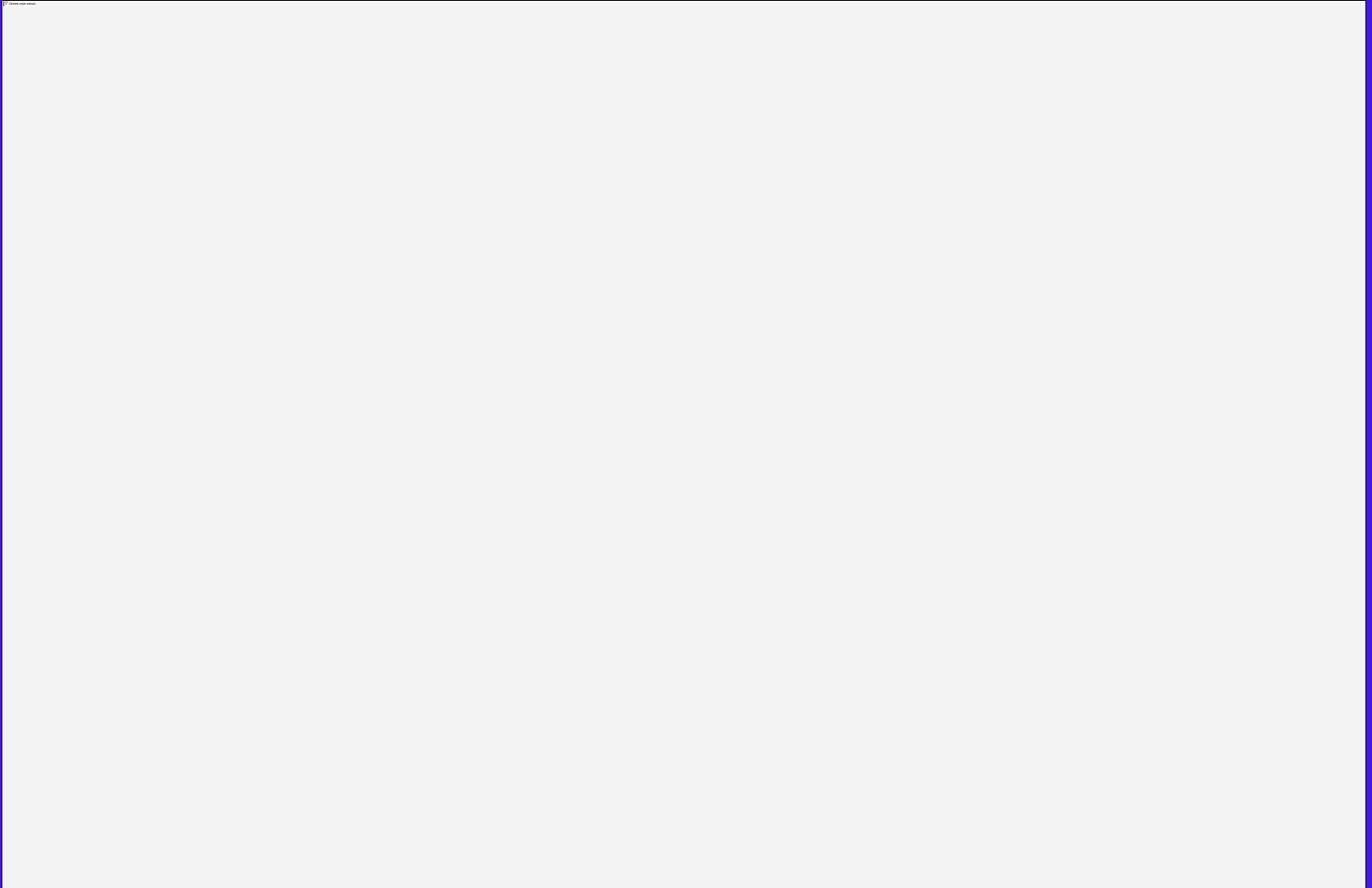
- prodloužení PFS o 6 měsíců nebo 1/3
- prodloužení PFS o 2 měsíce nebo 15%
- mezi

50-60 000 USD/rok
do 30 000 USD/rok
mezi

protokol	Cena v tis. USD/rok
VD	90
VD + Pano	118
Rd	126
VRD	189
C	158
CRD	256
Pom+dex	160

- 300-600 regulačních postupů před zahájením Cancer Therapy Evaluation Program
- CRO „industry“ 20 miliard USD v r.2010
- Cena za pacienta ve studii stoupla z 25 tis.USD v r.2000 na 100 000 v r. 2012

Otázka 3- léčba MM



Vlastnosti amyloidu:

- amorfní, eosinofilní hmota (světelná mikroskopie)
- zelená dvojlomnost v polar. světle po obarvení Kongo červení
- fibrilární struktura (elektronmikroskopicky)
- lineární, nevětvící se vlákna 7,5-10 nm
- uspořádání typu beta-skládaného listu
- nefibrilární složky - AP (amyl.komponenta P)









Patogeneze:

- stále nejasná

1/ zvýšená produkce (AL,AA)

2/ snížená exkrece (dialýza)

3/ primárně patologická struktura
(familiární)

amyloidogenního proteinu

Klasifikace amyloidóz

Amyloidový protein	Prekursor	Systémové (S) nebo lokalizované (L) postižení	Klinická jednotka
AL, AH	Lehké řetězce Ig Těžké řetězce Ig	S, L	Primární, mnohočetný myelom, MGUS, M.Waldenstrom
AA	Sérový amyloid A	S	Sekundární amyloidóza
A beta 2 mg	Beta-2 mikroglobulin	S	Amyloidóza u dialyzovaných pacientů
A beta	Proteinový prekursor A beta (Abeta PP)	L	Alzheimerova choroba
ATTR	Transthyretin	S	Familiární a senilní amyloidóza

Diagnostika:

- biopsie (orgánová, rektální sliznice - 80-90%, podkožní tuk, sliznice žaludku, slinná žláza, gingiva)
- biochemické vyš. ?? (jen pp)
- izotopové vyš. (SAP, aprotinin)

Primární - AL - amyloidóza:

- roční incidence 0.9/100 000
- muži 60-65%
- medián věku 60-70 let
- nosologicky 2 formy
 - a/ AL
 - b/ AL + MM

AL - klinická manifestace:

- slabost, váhový úbytek (> 50% pac.)
- vertigo, parestézie, zhrubění hlasu
- hepatomegalie (cca 25%), splenomegalie, makroglosie, purpura
- org. syndromy

AL - klinická manifestace:

1/ nefrotický sy/ren.insuf.

- u 30-40%
 - před dg. (med.3 měsíce)
 - otoky, anasarka
- cca 1/3 do dialyzačního prog.
(med.přežití 8 měs.)

AL - klinická manifestace:

B/ kardiální postižení

- hlavní prognostický faktor

- 25-50% pac.

- většinou až po dg.

- porucha plnění LK, poruchy rytmu, oběh. selh., embolizace, tamponáda, ischemie, náhlá smrt

- nepříznivé prognostické f.: EF<50%, septum v diastole >15 mm

AL - klinická manifestace:

C/ sy karpálního tunelu

- u cca 20% pac.
- předchází dg. (med.1 rok)

D/ sy periferní neuropatie

- méně než C/
- parestézie, sval.slabost, autonomní dysf.

AL - klinická manifestace:

- hepatomegalie, ALP, vzácně port. hypertenze, ikterus
- GIT: malabsorbce, makroglosie, dysfagie, krvácení
- pohybový aparát
- koagulace (f.X, alfa-2 AP, fragilita cév)

AL - prognóza

- medián - 13-18 měsíců
- 16% pacientů déle než 5 let
- příčina smrti - kardiální, NS, infekce
- prognostické f. - Echo, množství pp v séru a moči, hepatomegalie, váh.úbytek, kreat., beta-2 mg

Délka přežití u AL amyloidózy podle typu orgánového postižení – analýza 474 případů

Klinický syndrom	počet	%	Roky
Městnavé srdeční selhání	80	17	0.3
Ortostatická hypotenze	41	9	1.0
Nefrotický sy	114	24	1.4
Periferní neuropatie	40	8	2.1
Celkem	474		1.1

AL - terapie

- „MM-like“
- „zlatý standard“ - MP (+varianty)
30% RR, medián do odpovědi 1 rok
- VAD, H-Dex - stejný efekt
- ASCT

Otázka 4 – diagnostika AL amyloidózy

1/ je snadná, většinou typický klinický obraz

2/ je nesnadná, většinou až po vyloučení pravděpodobnějších příčin orgánových poruch

3/ je bioptická, nutné je rozlišit AL a AA