

Vývoj léčby pacientů s mnohočetným myelomem a se vzácnými nemocemi na IHOK od roku 1990 do současnosti



Zdeněk Adam,
Interní hematologická a onkologická klinika
LF MU a FN Brno



Neuvěřitelně rychlá akcelerace vývoje

1889	<p>První popis ve střední Evropě</p> <p><i>Otto Kahler: Zur Symptomatologie des multiplen Myeloms. Prager Medicinische Wochenschrift 1889, 14, 45-48.</i></p>
1947	<p>První medikamentózní léčba (urethan)</p> <p><i>Alval, Urethane and Stilbamidine in multiple myeloma, Lancer 1947; 2: 388-389.</i></p>
1962	<p>První použití melfalanu</p> <p><i>Bergsagel Evaluation of new chemotherapeutic agents s in the treatment of multiple myeloma L-phenylalaninemustard. Cancer Chemotherapy report. 1962; 21:87-99</i></p>

Neuvěřitelně rychlá akcelerace vývoje

1972	Bersagelova publikace o nezkřížené rezistenci nastartovala nadšenou tvorbu nohalékových kombinací s alkylačními cytostatiky <i>Can. Med. Ass. J 1972; 851-855.</i>
1983	Salmon (<i>J.Clin Oncol 1983;1: 453-461</i>) začal používat jako první atracyklin – Adriamycin Vložení antracyklinů do kombinací zlepšil přežití, popisovali následně i další autoři
1984	Barlogie navázal na <i>in vitro</i> práce, prokazující, že delší expozice je účinnější a vznikl první VAD se 4denní kontinuální infuzí. <i>Barlogie, Alexanian et al. Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agent. N Engl J Med 1984; 310; 1353-1356</i>

Neuvěřitelně rychlá akcelerace vývoje



1990 Nadšení pro interferon, v Italské randomizované studii **prodloužil remisi ze 14 na 26 měsíců.**

Mandeli, N. Engl J Med. 1990; 322; 1430-1434.

kdo by tedy nedával interferon?

1992 Jak se vyznat v záplavě publikací popisujících různé kombinace, variace a permutace mnoha lékových cytostatických koktejlů + interferon alfa? Dát to na papír! A tak vznikla kniha

1993

Adam a kol. Terapie mnohočetného myelomu, LF MU 1993, 254 s

Vedlejší produkt této publikace- shrnutí neuvěřitelné pestrosti patologických projevů monoklonálních gamapatií, které je obtížné správně rozpoznat a diagnostikovat

Naše historické práce z minulého století

Pod vlivem doby vznikla práce popisující, že aplikace 4 léků má lepší výsledky než aplikace 3 léků a stejné téma je aktuální i po 20 letech

Adam, Z., et al. Behandlung des therapierefrakträren multiplen Myeloms mit Vincristin, Adriamycin, Dexamethason und wiederholten Gaben von Cyclophosphamid (C-VAD). Acta Med. Austriaca, vol. 21, 1994, č. 4, s. 111 - 115.

Adam, Z. a kol. Nižší kardiotoxicita adriamycinu při kontinuálním podání u nemocných s refrakterním mnohočetným myelomem léčených cyklofosfamidem, vincristinem, adriamycinem a dexamethazonem (C-VAD). Vnitř. Lék., roč. 40, 1994, č. 8, s. 506 - 512.

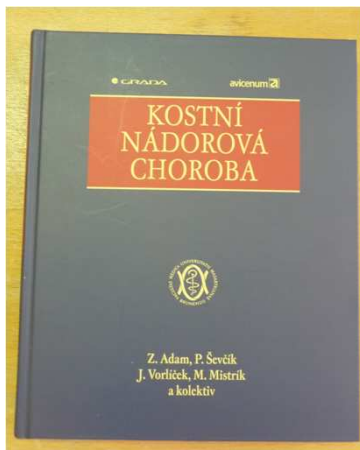
Nadšení plynoucí z prvních sdělení o interferonu vedlo k testování interferonu u různých chorob, ne všechny úspěchy popsané v literatuře však byly opakovatelné

Adam, Z. a kol. Effektlose Therapie der primären Amyloidose mit Interferon alpha. Acta Med. Austriaca, vol. 21, 1995, č. 5, s. 137 - 139.

Bisfosfonáty jsou páteří podpůrné léčby, teprve později se ukázalo, že zvýšení kostní hustoty nemusí znamenat vždy zvýšení pevnosti, ale znamená i zvýšení křehkosti

Adam, Z. a kol. Increasing bone density in myeloma patients after the administration of clodronate. Acta Med. Austriaca, vol. 22, 1995, č 1-2, s. 9 - 12

Tomáška, M., Adam, Z. a kol.: Bone mineral density in multiple myeloma patients after intravenous clodronate therapy. Acta Medica Austriaca, 28, 2001, s. 38 - 43.



Choroby způsobené monoklonálním imunoglobulinem: kryoglobulinémie



Adam, Z.: Poškození organismu monoklonálními imunoglobuliny a možnosti léčby. Část první. Vnitř. Lék., roč. 39, 1993, č.8, s. 817 - 827.

Adam, Z.: Poškození organismu monoklonálními imunoglobuliny a možnosti léčby. Část druhá. Vnitř. Lék., roč. 39, 1993, č.10, s. 1013 – 1021.

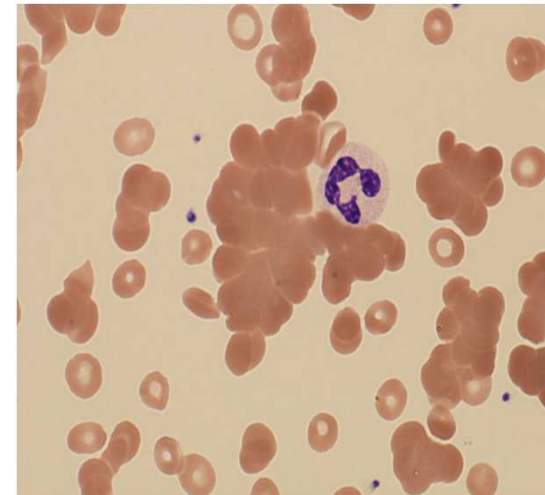
Adam, Z., Králová, E.: Kryoglobulinémie - první příznak mnohočetného myelomu. Klin. Onkol., roč. 5, 1992, č. 5, s. 147 - 148.

Choroby způsobené monoklonálním imunoglobulinem: nemoc chladových aglutininů

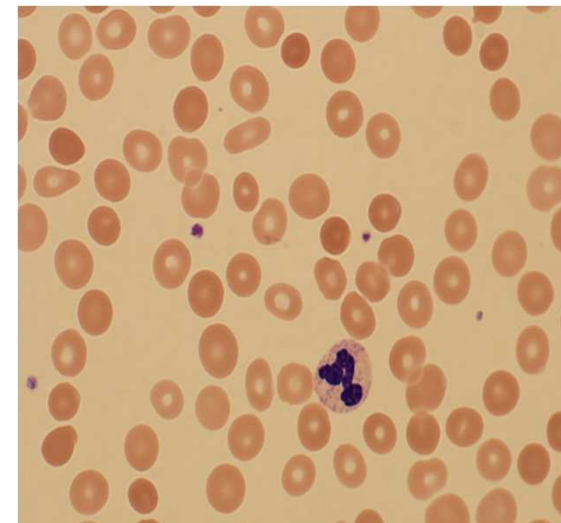
*Adam a kol. Nemoc chladových aglutininů nereagující
na léčbu glukokortikoidy a na léčbu rituximabem. Jaký
postup zvolit pro třetí linii léčby? Popis případu a
přehled literatury Vnitřní Léč 2013 v tisku*



Laboratorní teplota



Vodní lázeň 37 st C



Choroby způsobené monoklonálním imunoglobulinem:

Proč má tento pán makroglosii?

Moje první setkání s AL-amyloidózou



Adam, Z., a kol. Obtížná léčba primární amyloidózy. Vnitř. Lék., roč.40, 1994, č. 9, s. 595 - 560.



Adam Z, a kol. Léčba AL-amyloidózy - výsledky jednoho pracoviště a přehled publikovaných zkušeností s novými léky u AL-amyloidózy Vnitřní Lékařství 2010; 56 (3): 190-210.



AL-amyloidóza má častější, ale i vzácnější formy, které překvapí

Adam, Z., Ščudla, V.: *Klinické projevy a diagnostika AL-amyloidózy a některých dalších typů amyloidóz. Vnitřní Lék., 47, 2001, č. 1, s.36 – 45.*

Adam, Z., Ščudla, V., Tomáška, M.: *Léčba AL-amyloidózy a některých dalších typů amyloidóz. Vnitřní Lék., 47, 2001, č. 1, s. 46 – 52.*

1) Amyloidóza s deficitem faktoru X a krvácivým stavem

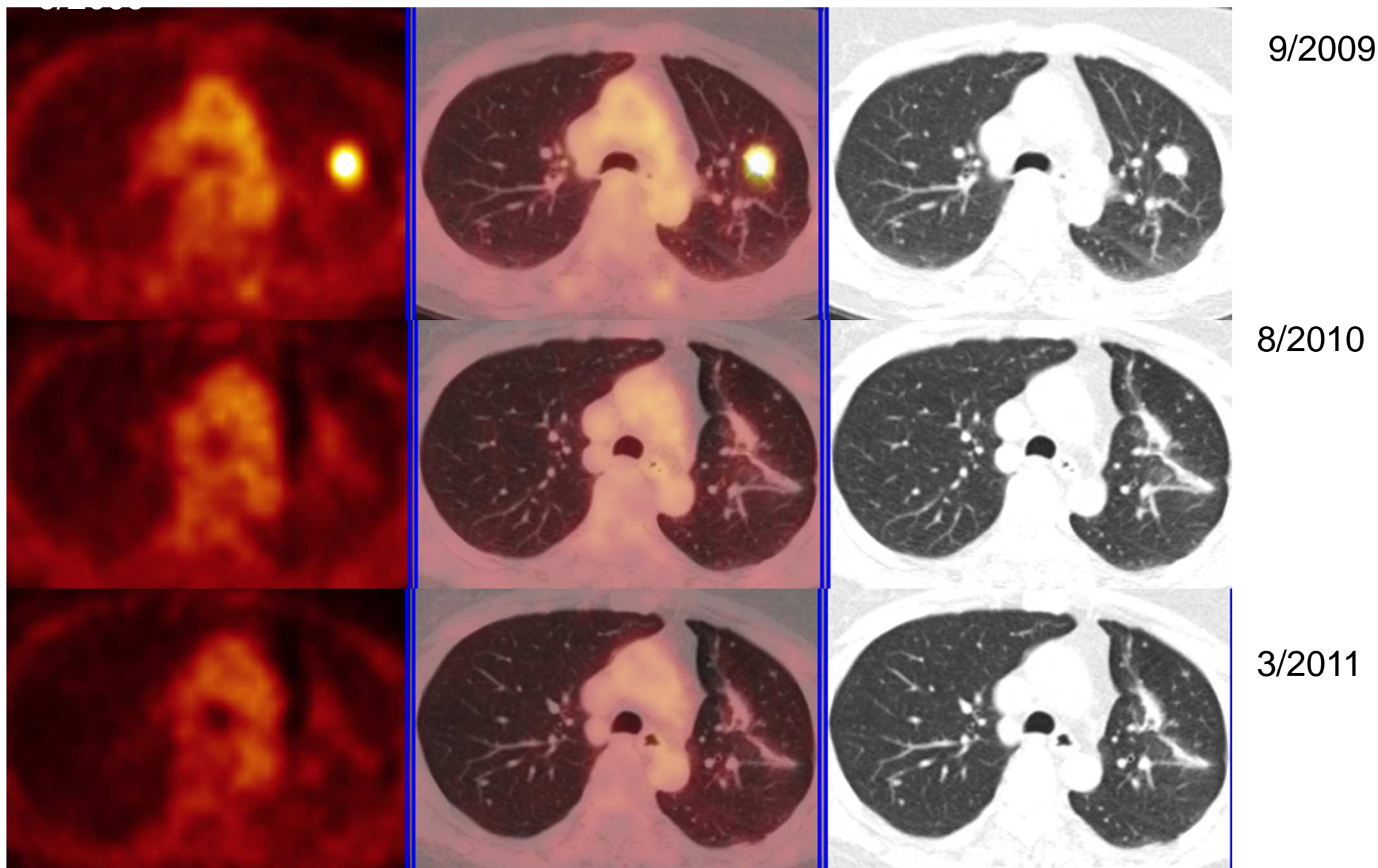
Adam Z. a kol. *Pacientka s AL-amyloidózou a závažným deficitem faktoru X je po vysokodávkované chemoterapii již 7 let v kompletní hematologické remisi s normální aktivitou faktoru X. Popis případu a přehled literatury, Vnitřní Lékařství 2010; 56 (1): 67-79*

2) Lokalizované formy amyloidózy

Adam Z a kol. *Přínos PET-CT vyšetření pro rozhodování o léčbě lokalizované nodulární formy plicní AL-amyloidózy. Vnitřní lék 2012; 58 (3): 241-252.*

..

Další popsané případy – fatální konec AL-amyloidóza postihující dominantně játra – obrovská hepatomegalie s rupturou jaterního parenchymu



PET-CT – zobrazení plicních ložisek v čase (9/09, 8/10, 3/11), axiální řezy, ve sloupcích zleva PET, PET/CT a CT. PET obraz je v barevné škále „Hot Body“, řazeno odshora. Metabolicky aktivní ložisko (SUVmax 8,03 velikosti 20x16mm) v S1/2 v levém plicním křídle bylo patrné pouze na vyš. v 9/09, toto ložisko bylo operativně odstraněno, a proto dále pozorujeme jen jizevnaté změny, bez vývoje.

Depozita lehkých řetězců ve formě neamyloidových amorfních hmot jsou vzácnější, mohou provázet myelom tak i MGUS, ale vždy jsou důvodem k léčbě

Myelom s *light chain deposition disease* a poškození ledvin

Adam Z. kol Vymizení nefrotického syndromu a zlepšení funkce ledvin u nemocné s light chain deposition disease po vysokodávkované chemoterapii s autologní transplantací kmenových krvetvorných buněk. Vnitřní Léč 2009; 55 (11) 1089-1097,

MGUS s *light chain deposition disease* a poškození ledvin vyžadují stejnou intenzivní léčbu

*Adam Z a kol. Více než 10 let trvající kompletní remise **monoklonální gamapatie nejistého významu** a vymizení nefrotického syndromu vzniklého na podkladě light chain deposition disease po léčbě vinkristinem, adriamycinem a vysokými dávkami dexametazonu (VAD). Vnitřní Lékařství 2010, 56 (3): 240-247.*

AL-amyloidóza zůstává stále v centru zájmu IHOK

- Adam Z, Ščudla V, a kol. Léčba AL-amyloidózy v roce 2012, přínos nových léků (bortezomibu, thalidomidu a lenalidomidu). Přehled publikovaných klinických studií. *Vnitřní lék* 2013; 59 (1) 37-58.

Ze souboru 10 pacientů léčených režimem obsahujícím velcade na IHOK dva pacienti zemřeli v prvním měsíci léčby. U 6 z 8 pacientů došlo k vymizení monoklonálního imunoglobulinu s negativní imunofixací v moči a v séru a k normalizaci hodnot volných lehkých řetězců imunoglobulinů (CR). Celkem 5 (83%) ze 6 hodnocených pacientů splnilo kritérium orgánové léčebné odpovědi

- Adam Z, Štork, M, a kol. Výsledky léčby AL-amyloidózy režimy obsahujícími bortezomib, dexametazon a dále cyklofosfamid anebo doxorubicin. *Vnitřní Léč* 2012; 58 (12) 896-904.

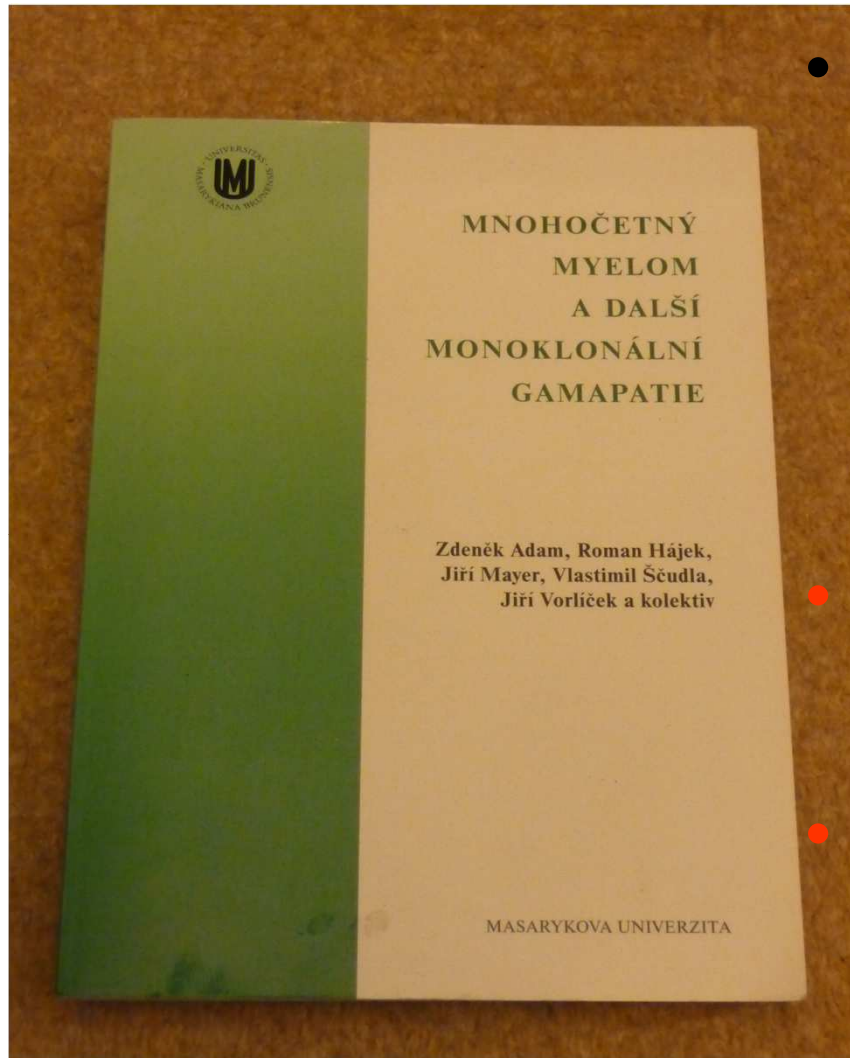
U 3 pacientů s těžkou formou AL-amyloidózy bylo přínosné provedení transplantace srdce a pak po 3-6 měsících od transplantace srdce zahájení léčby AL-amyloidózy.

- Adam Z, a kol. Transplantace srdce a následná léčba AL-amyloidózy. *Vnitřní lék* 2013; 59 (1) 136-147.

Neuvěřitelná akcelerace vývoje

1992	<p>První studená sprcha- metaanalýza všech mnohalékových režimů</p> <p><i>Gregory: Combination therapy versus melphalane and prednisone in the treatment of multiple myeloma. An overview of published trials. J Clin Oncol 1992; 82: 334-342</i></p>
	<p>Léčebný účinek nitrožilně aplikované chemoterapie nastupuje rychleji než účinek perorální léčby, nevede však ke statisticky významnému přežití.</p>
	<p>Ze zamračené oblohy však vždy jednou vysvitne slunce naděje.</p> <p>A nadějí byla vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací, které se začala rozvíjet od konce osmdesátých let minulého století.</p>

Neuvěřitelná akcelerace vývoje



- Devadesátá léta ve znamení rozvoje a řešení otázek spojených s vysokodávkovanou chemoterapií – a toto mimo jiné shrneme v knize: *Adam a kol. Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie. LF MU, 1999 370 s*
- Start první multicentrické studie CMG - 4W dne 4. 4. 1995
- Start druhé multicentrické studie CMG 2002 dne 12.6.2002

Neuvěřitelná akcelerace vývoje

Transplantační léčba

- zvýšila počet léčebných odpovědí
- prodloužila přežití
- je dodnes základním kamenem léčby mnohočetného myelomu u vhodných pacientů

Adam, Z., Krejčí, M a kol. ., Léčba mnohočetného myelomu vysokodávkovanou chemoterapií s transplantací autologních kmenových hemopoetických buněk a následující udržovací léčbou interferonem alfa-2b nebo interferonem alfa-2b a dexamethazonem. Vnitř. Lék., roč. 44, 1998, č. 6, s. 400 – 408

Krejčí M, Autologní transplantace u 495 pacientů s mnohočetným myelomem – analýza dat z Národního registru transplantací křetvorných buněk ČR. Transfúze Hematologie dnes, 2007. 13 (2) s. 56-62.

Myelom a jemu podobné nemoci



Do ambulance přišel pacient s rtg obrazem osteolytických změn typických pro myelom a nebyl to myelom.

Histologie prokázala eozinofilní kostní granulom, patřící do skupiny histiocytóz, histiocytóza z Langerhansových buněk

Co s tím? Jak to mám léčit?
S touto otázkou jsem se obrátil na medline. A postupně přicházeli další pacienti

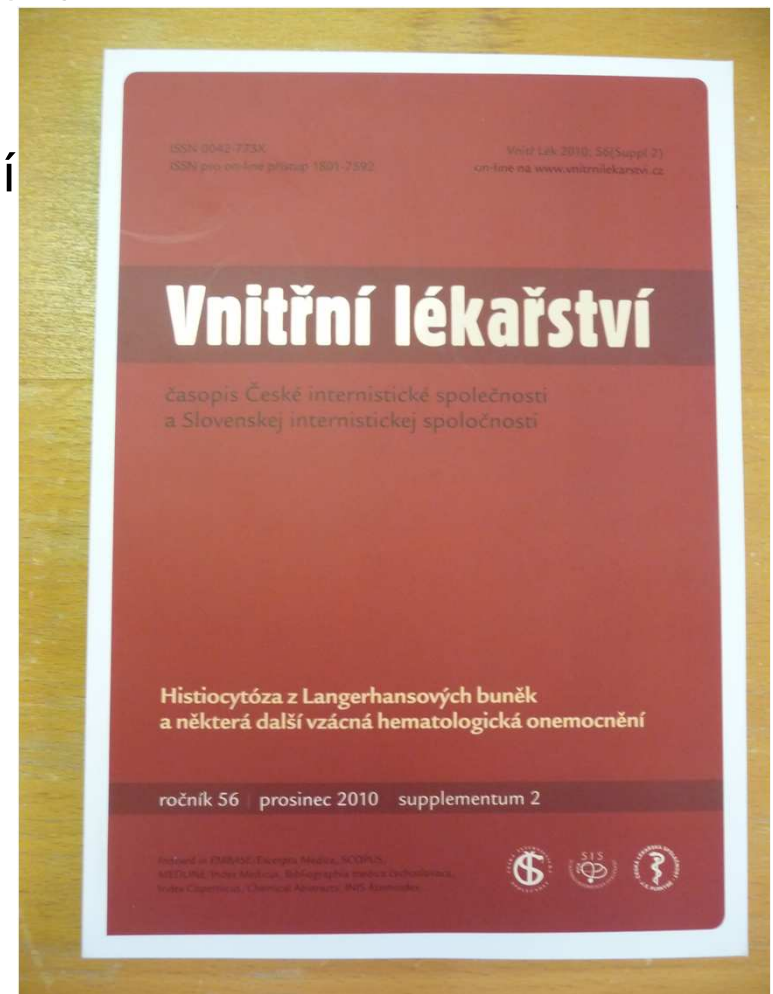
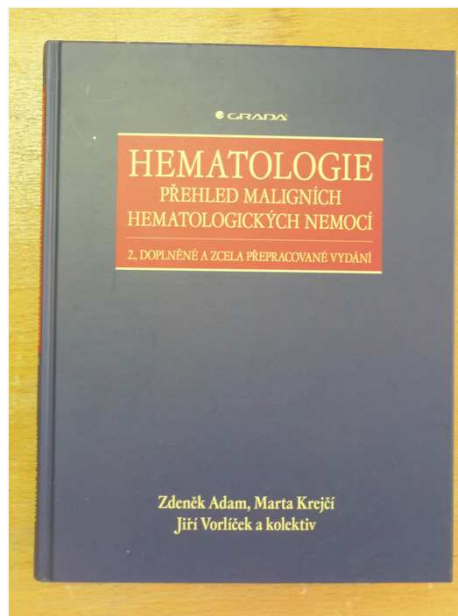
Histiocytóza z Langerhansových buněk

Formy:

- 1) Jednosystémové unifokální, nebo multifokální
- 2) Vícesystémové
- 3) Izolované plicní formy

Průběh velmi divergentní, většinou indolentní
výjimečně velmi agresivní

Vnitřní lékařství, 2010; 56, suppl 2, 194 stran

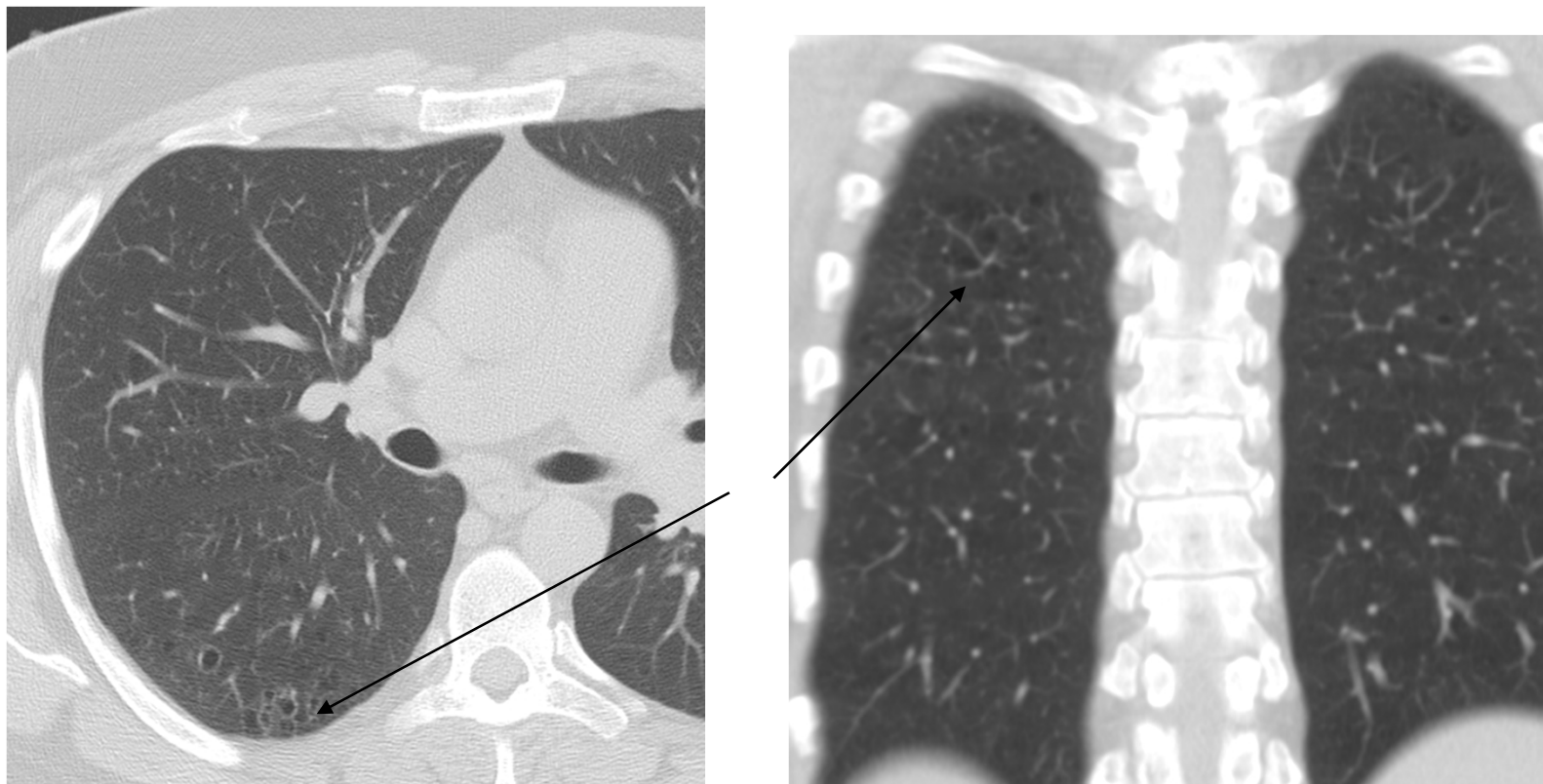


Jak se může histiocytóza z Langerhansových buněk projevit?

- **Hlava** – poškození stopky hypofýzy,
 - zánět zevního zvukovodu a
 - destrukce vnitřního ucha,
 - proces podobný parodontóze
- **Plicní forma:** noduly, kavitované noduly, buly a spontánní pneumothorax
- **Kosti:** osteolytické destrukce
- **Poškození vnitřních orgánů a kůže, lymfadenopatie**

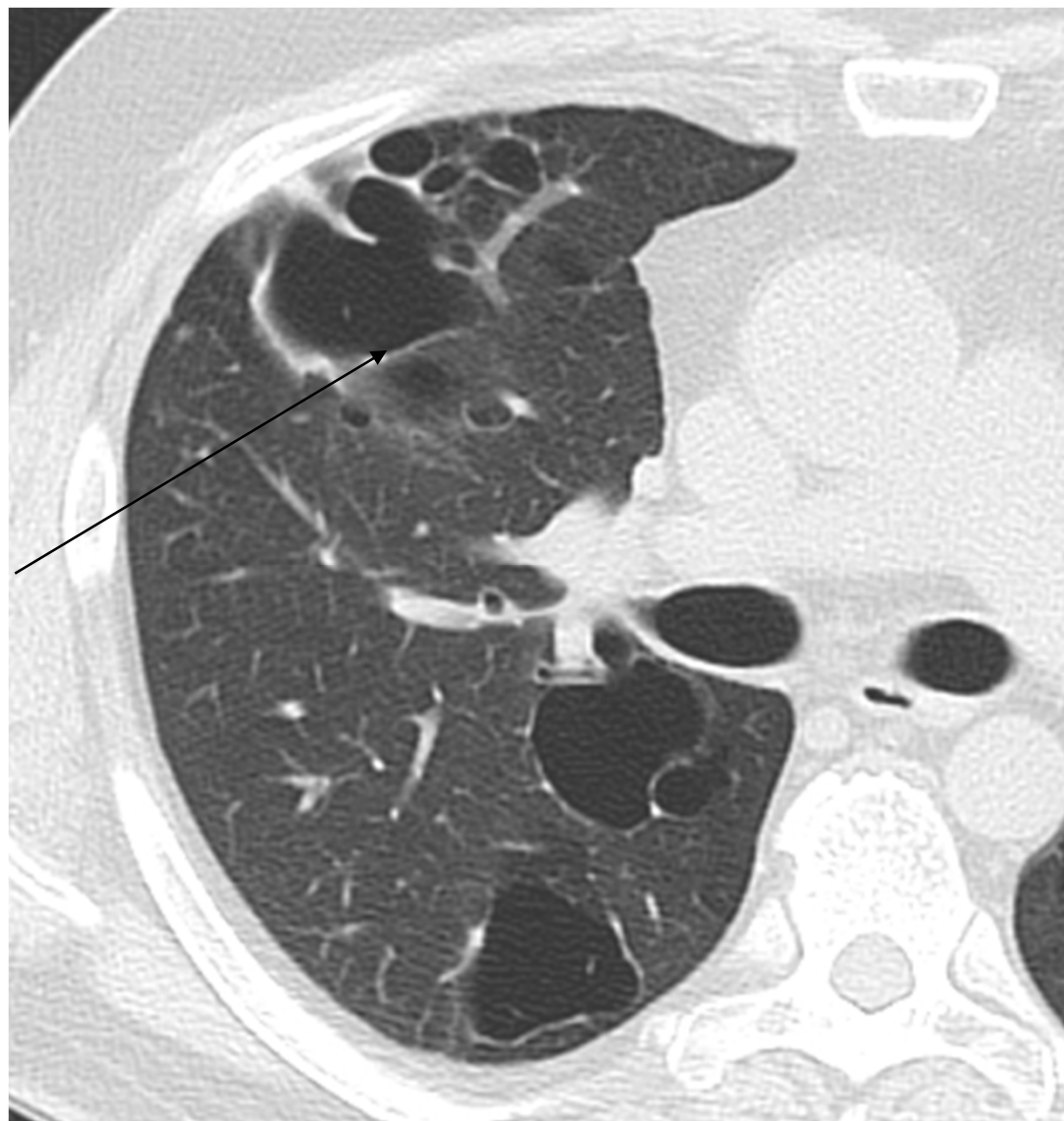
Klasický rentgenový snímek pacientky s histiocytózou z Langerhansových buněk neznázornil nic patologického, zatímco HRCT-vyšetření plic a 3D rekonstrukce HRCT plic u této ženy prokázalo těžké postižení plicního parenchymu s mnohočetnými cystami. Jednalo se o pokročilou formu plicní formy histiocytózy z Langerhansových buněk.





Pacient narozený 1974, HRCT dne 29.10.2010

Shluk cyst s definovatelnou stěnou v horním laloku plicním,
nodularity nepřítomny



Pacient narozený 1969. HRCT dne 7.12.2009. Splývající silnostěnné cysty v konglomeráty a byly zřejmě důvodem opakovaných pneumothoraxů

U některých pacientů postihuje **histiocytóza z Langerhansových buněk** lymfatické uzliny.

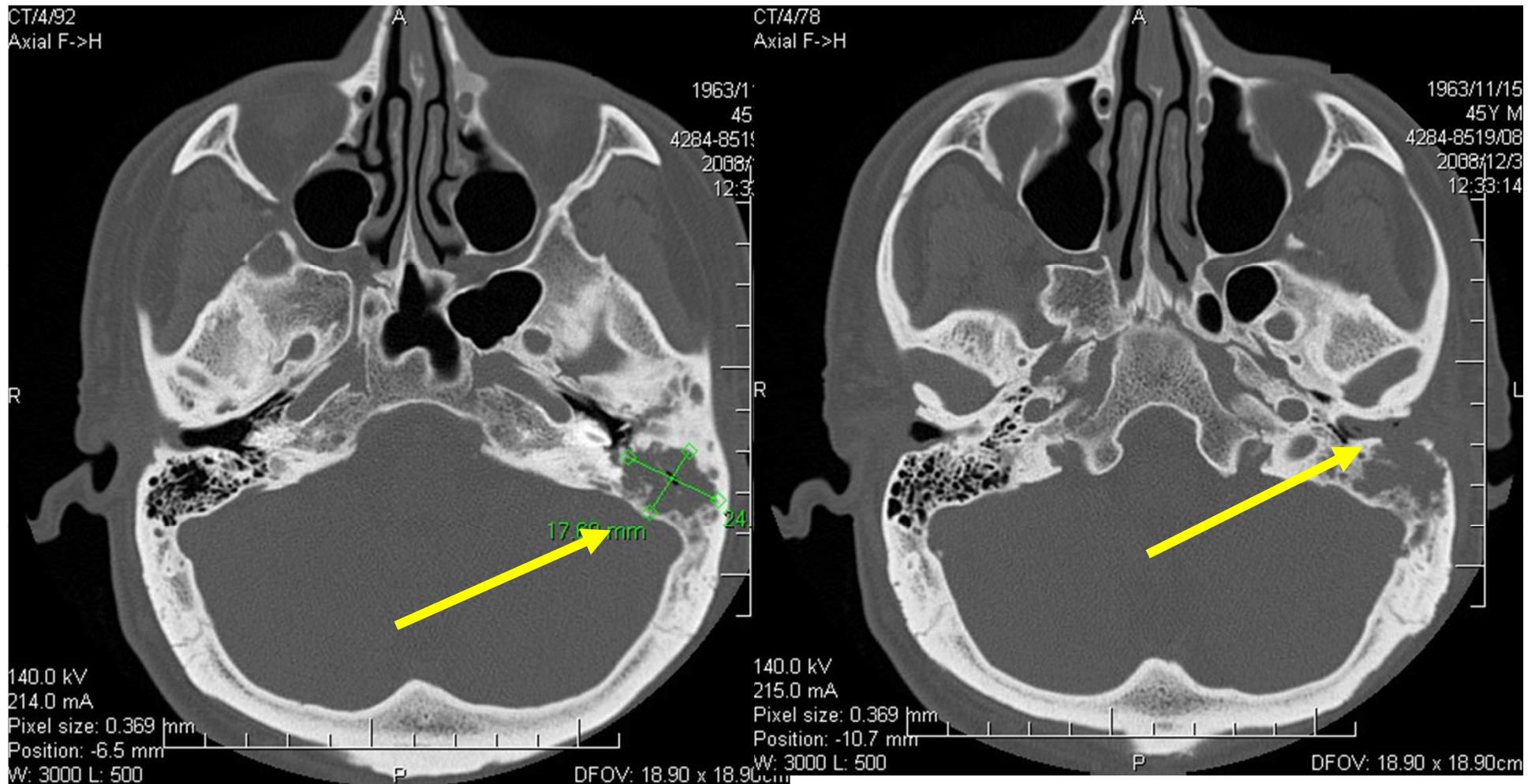
Na tomto PET CT obraze je znázorněno generalizované postižení lymfatických uzlin.

Tento pacient měl dále velké svědění v oblasti perianální. Makroskopicky nebylo na kůži nic zjevně patologického, jenom mírné zarudnutí jako u podrážděné (ekzematizované) kůže. Histologie kůže prokázala masivní infiltraci Langerhansovými histiocyty.



Histiocytóza z Langerhansových buněk (LCH) někdy postihuje zevní zvukovod. Způsobí zánět makroskopicky neodlišitelný od klasického zánětu zevního zvukovodu. Pouze histologie postižení kůže by mohla prokázat, že se jedná o LCH.

Později infiltrace přestoupí na spánkovou kost a vytvoří v ní osteolytická ložiska. Ta se pak obvykle přihlásí narušením sluchu či přímo hluchotou. Proto by bylo vhodné u dlouhodobých nehojících se zánětů zevního zvukovodu provést histologické vyšetření.

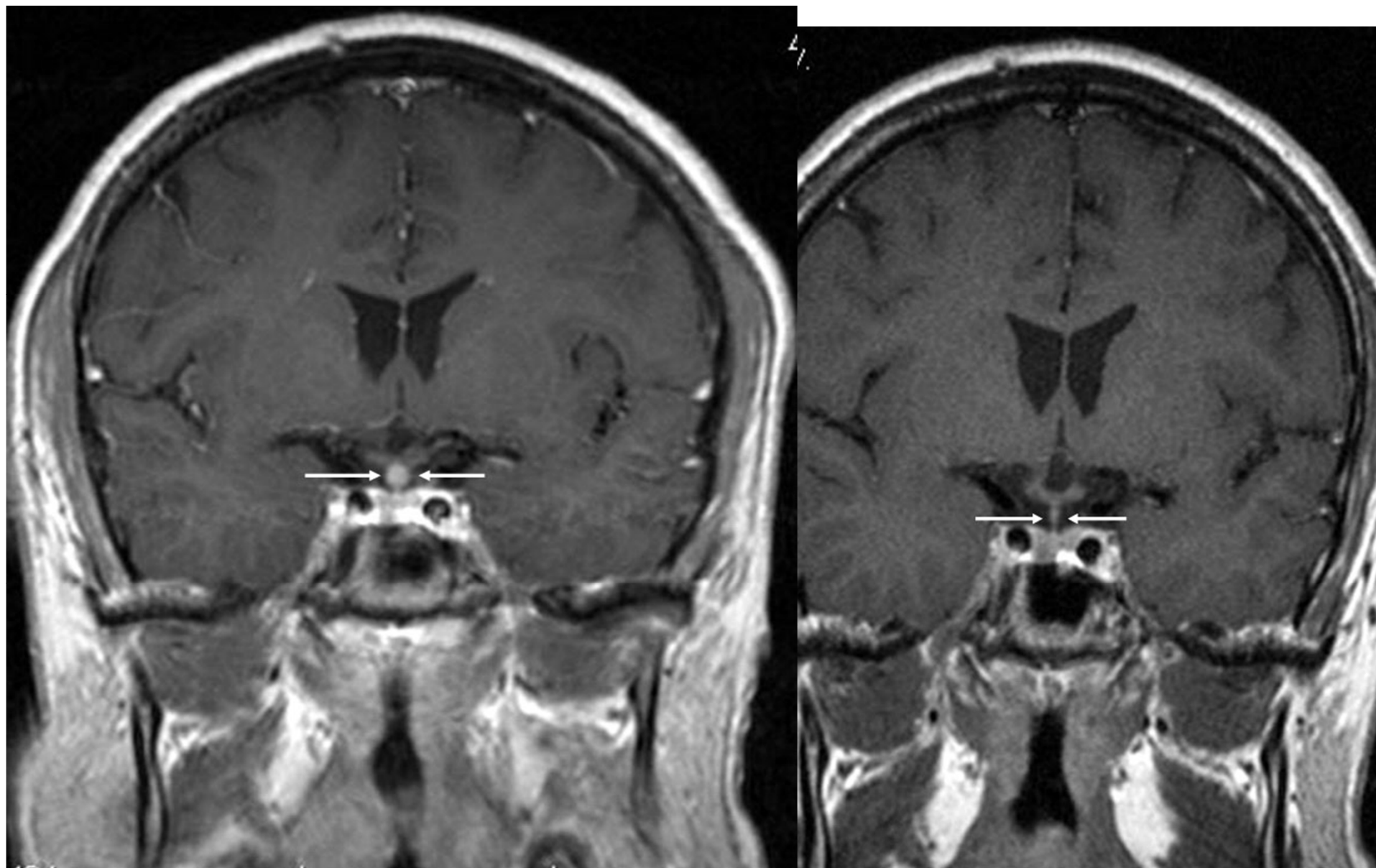


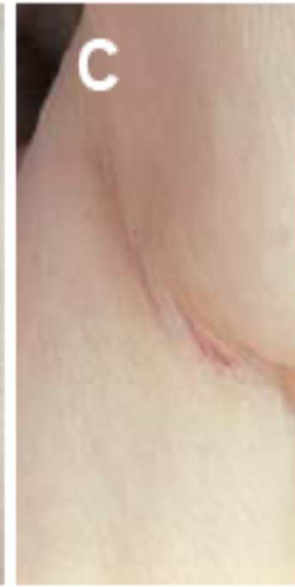
Postižení dásní **histiocytózou z Langerhansových buněk** může způsobit proces podobný parodontóze a vést k uvolňování zubů. V některých případech však postihuje i kost a vede k destrukci čelisti.

Tyto snímky zapůjčil prof. Fassmann.



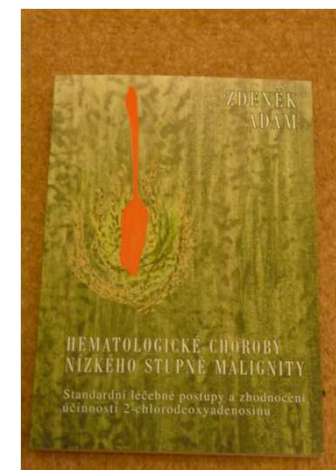
Infiltrace infundibula hypofýzy před a po léčbě 2-CDA



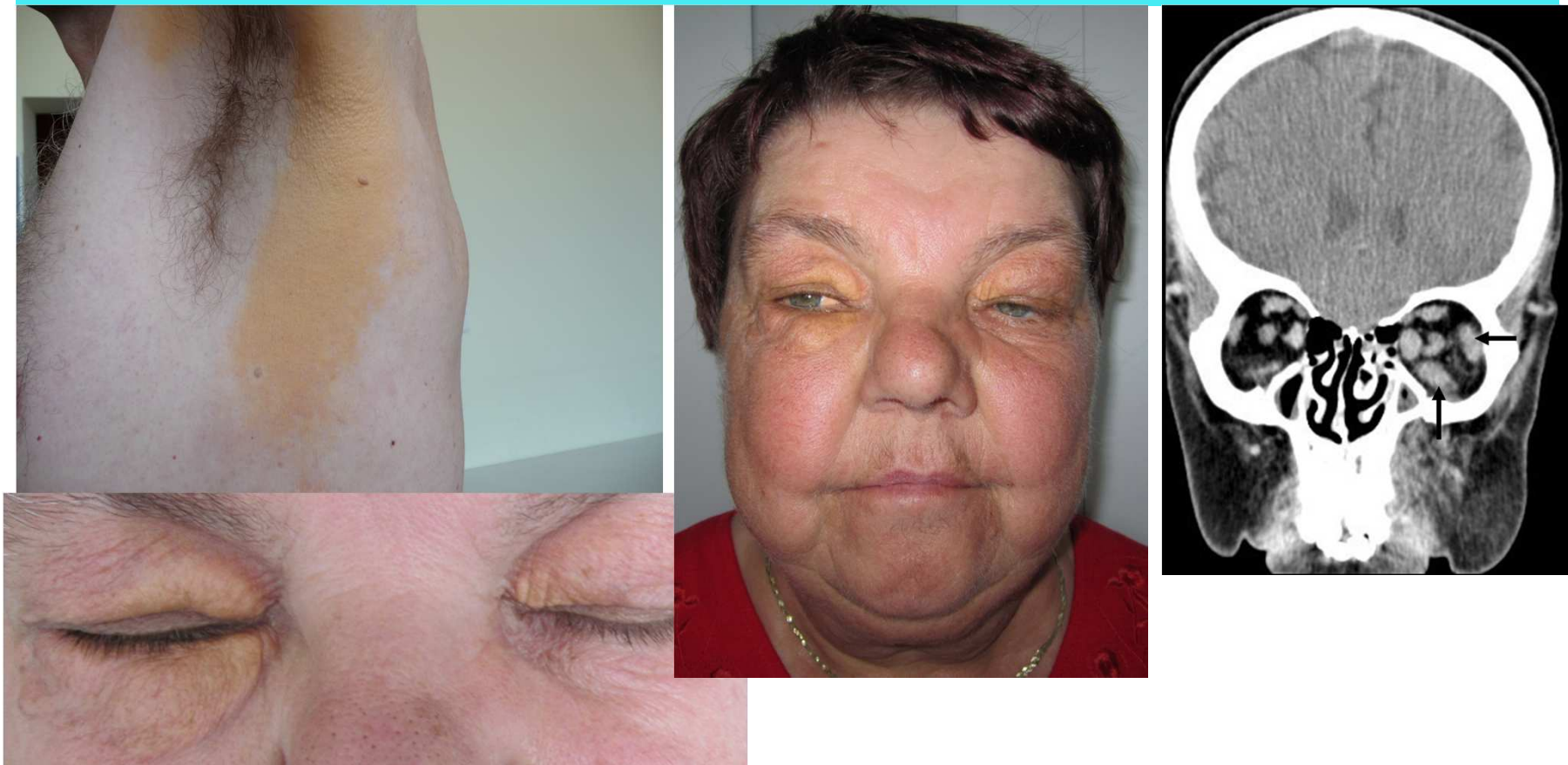


Histiocytární choroby se staly dalším předmětem zájmu a publikací

- Adam Z. a kol. Histiocytóza z Langerhansových buněk u osob dospělého věku nemoc s mnoha tvářemi. Zkušenosti jednoho pracoviště a přehled projevů nemoci Vnitřní Lékařství, 54; 2008, 11., s.
- Adam Z, a kol. Odlišné průběhy recidivující anebo multisystémové formy histiocytózy z Langerhansových buněk. Popis 22 případů z jednoho pracoviště. Vnitřní Lékařství, 2010; 56 (6): 542-557.
- **Adam Z, a kol Plicní forma histiocytózy z Langerhansových buněk - hodnocení aktivity nemoci a léčebné odpovědi pomocí PET-CT, (indexu SUV max Pulmo / SUV max Hepar). Popis vlastních zkušeností a přehled literatury Vnitřní Lékařství, 2010; 56**
- **Adam, Z. Léčba histiocytózy z Langerhansových buněk buněk kladribinem dosáhla u 9 z 10 dospělých pacientů dlouhodobé kompletní remise. Klin Onkologie 2012; 25 (4): 255-261.**
- **Adam a kol. Lenalidomid indukoval léčebnou odpověď u pacienta s agresivní multisystémovou formou histiocytózy z Langerhansových buněk (LCH), resistantní ke 2-chlorodeoxyadenosinu a časně relabující po vysokodávkované chemoterapii BEAM s autologní transplantací kmenových hemopoetických buněk. Vnitřní lék 2012; 58 (1):62-71.1) 136-144**

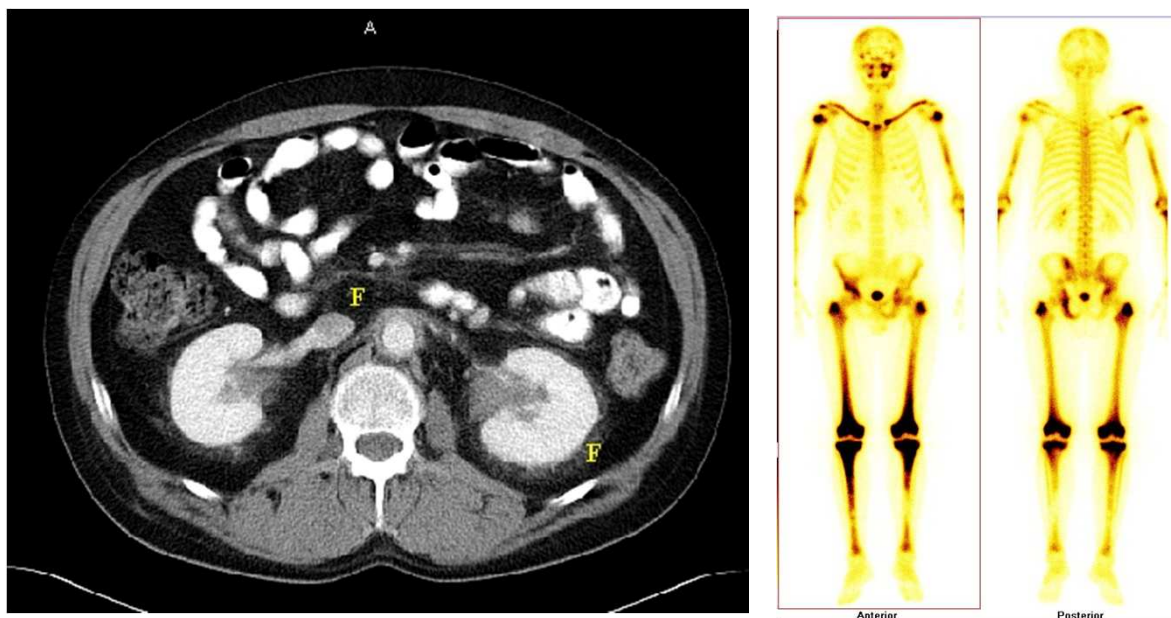


Histiocytární nemoci ze skupiny juvenilního xantogranulomu, xantoma planum a xantogranuloma – nejasná asociace s monoklonálním imunoglobulinem



Adam Z, a kol.,. Difúzní plošná normolipemická xantomatóza a nekrobiotický xantogranulom, asociované s monoklonální gamapatií – přínos PET-CT pro stanovení rozsahu nemoci a zkušenosti s léčbou. Popis dvou případů a přehled literatury Vnitřní lékařství 2010; 56 11. s. 1159-1168.

Erdheimova Chesterova choroba ze skupiny juvenilního xantogranulomu



1. Adam Z, a kol. Úspěšná léčba Erdheimovy Chesterovy nemoci chemoterapií obsahující 2-chlorodeoxyadenosine. Popis dvou případů a přehled literatury. Vnitřní Lékařství 2011; 57 (6) 576-589.
2. Adam Z a kol. Blokáda receptoru pro interleukin-1 preparátem anakinra vedla u pacienta s Erdheimovou-Chesterovou nemocí k vymizení patologické únavy, k poklesu markerů zánětu a ústupu fibrózy v retroperitoneu. Vnitřní lék 2012; 58 (4): 313-318.

Ale vraťme se k monoklonálním gamapatiím s kožními projevy



Urtika, bolesti kloubů, subfebrilie + monoklonální imunoglobulin = MGUS ale i nemoc ze skupiny autoinflamatorních chorob

Adam Z. a kol. Schnitzlerův syndrom – popis čtrnáctiletého průběhu nemoci a přehled informací o této nemoci. Vnitř Lék 2008; 54 (12): 1140-1153.

Adam Z a kol. Zhodnocení dvouleté léčby Schnitzlerova syndromu preparátem anakinra. Vnitřní Lékařství 2009; 55 (12): s 1196-1197.



IgA pemphigus provázející MGUS či MM je třeba léčit s cílem dosáhnout vymizení M-IgA, který je příčinou kožních projevů

Adam Z a kol. IgA pemphigus associated with monoclonal gammopathy completely resolved after achievement of complete remission of multiple myeloma with bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone regiment. Wiener klin. Wochenschrift 2010; 122: 311 - 314.

Skleredém

léčba režimem s bortezumibem



před léčbou

2 měsíce po léčbě

Szturz P, Adam Z, Vašků V, Feit J, Krejčí M, Pour L, Hájek R, Mayer J. Complete remission of multiple myeloma associated scleroderma after bortezomib-based treatment. *Leuk Lymphoma*. 2012 Nov 15. [Epub ahead of print]

Waldenströmova makroglobulinémie

2003-2008 bylo na IHOK léčeno 18 nemocných s Waldenströmovou makroglobulinémií, 6 žen a 12 mužů. Po aplikaci léčby první linie bylo 13 osob bez známek relapsu při mediánu sledování 31 měsíců, dva nemocní zemřeli po 20 a 21 měsících od zahájení léčby na akutní leukemii a kolorektální karcinom. Další tři, u nichž nemoc po první linii léčby relabovala, dostali další léčbu (1 až 4 léčebné linie) a byli v remisi nemoci.

- *Adam Z. a kol Léčba Waldenströmovy makroglobulinémie. Zkušenosti jednoho pracoviště. Vnitřní Lék, 2009; 55 (1) 9 – 18.*
- *Adam Z, Šmardová J, Ščudla, V: Waldenströmova makroglobulinémie – klinické projevy, diferenciální diagnostika a prognóza nemoci. Vnitřní Lék. 2007; 53 (12) 1325-1337.*
- *Adam Z, Ščudla V, Krejčí M, Kořístek, Z: Léčba Waldenströmovy makroglobulinémie a léčba nemocí způsobených monoklonálním gamaglobulinem. Vnitřní Lék, 2008, 54 (1):68-83.*

Od roku 2000 je léčba myelomu ve znamení nových léků

Lékaři léčící myelom postupně dostali do rukou tři nové léky, **nepřinesou průlom v léčbě i pro jiné diagnózy?**

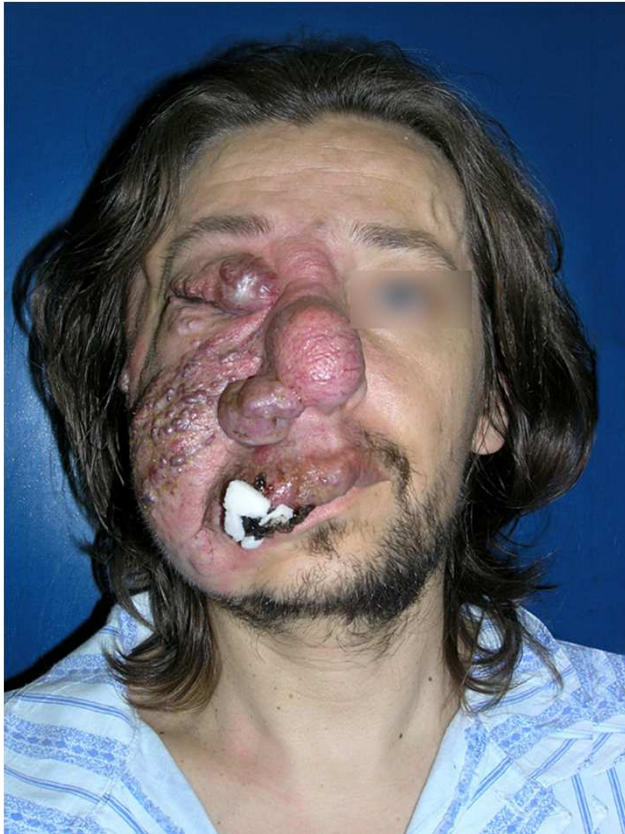
Castlemanova choroba multicentrický typ (častá plazmocelulární varianta) vyžaduje intenzivní léčbu, ale čím?

Thalidomidem či lenalidomidem, ale i dalšími léky.

Adam Z, a kol. Účinnost lenalidomidu u vzácných krevních chorob: u histiocytózy z Langerhansových buněk, multicentrické Castlemanovy choroby, POEMS syndromu, Erdheimovy Chesterovy choroby a angiomatózy. Popis případů a přehled literatury. Vnitřní Léč 2012; 58 (11): 856-866.

Adam a kol. PET-CT dokumentovaný rychlý nástup léčebné odpovědi cyklofosfamidu, thalidomidu a dexametazonu u multicentrické formy Castlemanovy nemoci, v tisku.

Použití léku s antiangiogenním působením –
thalidomidu (interferonu alfa) u chorob se
zvýšenou novotvorbou cév



Adam Z a kol. Úspěšná léčba angiomatózy thalidomidem a interferonem alfa. Popis pěti případů a přehled léčby angiomatózy a proliferujících hemangiomů. Vnitřní lék 2010; 56 (8): 810-824

Použití léku s antiangiogenním působením – thalidomidu (interferonu alfa) u chorob se zvýšenou novotvorbou cév



Adam Z a kol. Teleangiectasia hereditaria haemorrhagica, Osler-Weber-Rendu syndrome. Popis případu a zkušenosti léčbou. Vnitřní lék 2012; 58; (6) 477-489.

Závěr 1.

Při srovnání počátku a současnosti mé lékařské praxe vidím akceleraci vývoje poznání.

Je příjemné vidět, jak se rychle zlepšuje léčba mnohočetného myelomu a jak se zlepšuje léčba pacientů s velmi vzácnými chorobami.

Kvantum změn za současný rok se rovná kvantu změn za 5 i více let na počátku mé lékařské dráhy.

Člověk je tvor nadmíru oportunní, přizpůsobil se tropům i Sibiři a stojí nyní před problémem, jak se přizpůsobit exponenciálnímu nárůstu poznání i také rychlosti změn světa kolem nás.

Závěr 2.

Stejně jako za doby Kahlera, neznáme a nerozumíme v medicíně všemu. Je třeba dobře vnímat to, s čím pacienti přichází a pokud je to něco neobvyklého, co neznáme z učebnice, tak to zkusit vyhledat v medline.

A také neváhat, popsat a zveřejnit. Zvláště, pokud to v medline nenajdeme.

Můžete popsat novou, dříve neznámou komplikaci léčby či zcela novou nemoc a pomoci nemocnému.

A další plány?

I nadále se budu rád starat o pacienty s mnohočetným myelomem, ale také o pacienty se vzácnými chorobami.

A o dovolené Vám třeba budu upravovat lyžařské svahy

Děkuji za pozornost

