

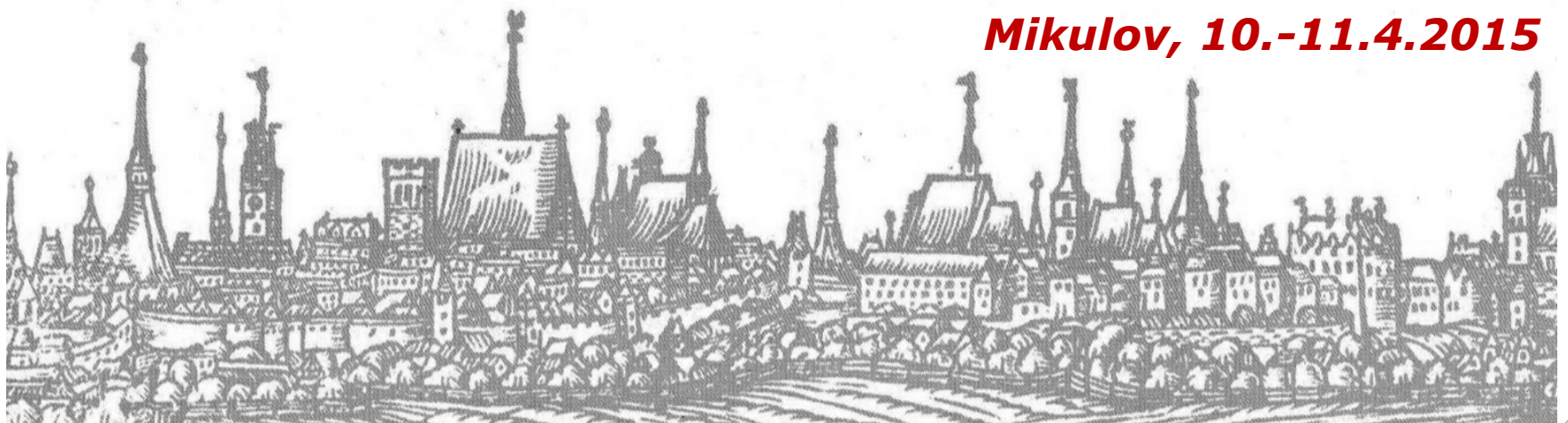
MYELOMOVÁ KOSTNÍ CHOROBA

ÚVOD DO PROBLEMATIKY

V. Ščudla, J. Minařík, T. Pika

III. IK – NRE a HOK LF UP a FN Olomouc

XIII. Workshop MM
Roční setkání CMG
Mikulov, 10.-11.4.2015



MNOHOČETNÝ MYELOM

Klonální, nekontrolovaná proliferace a akumulace neoplasticky transformovaných elementů plazmocelulární linie (CD_{138+}) v KD provázená produkcí Mlg (S/U) a projevy orgánové dysfunkce „CRAB“

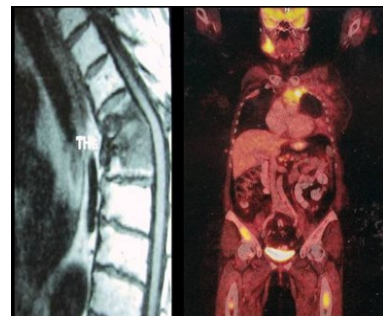
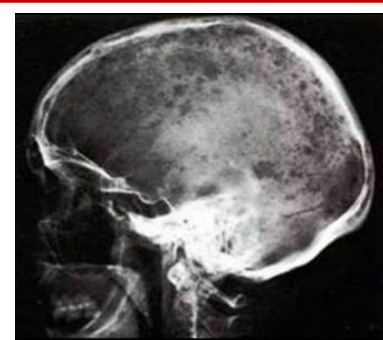
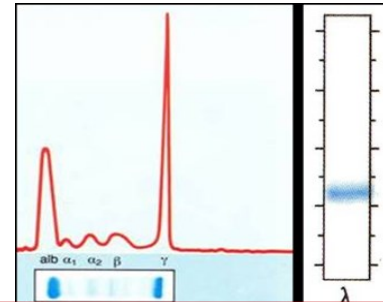
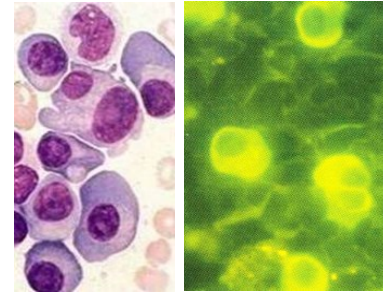
Heterogenita:

- molekulární, biologická a klinická
- více variant dle spec. DNA změn
- spec. genetické podtypy MM → dle fáze klonální evoluce
- „MMM“ - „mnoho“ MM

Výskyt:

- 1-2% všech nádorů, 10% všech hematologických malignit
 - incidence ~ 6 / 100 000 / rok
 - mortalita v Evropě 4,1 / 100 000 / rok
 - ~ 20% všech MG
 - 1-1,5% rok transformace z MGNV

MM - se stal „chronickou“, stále lépe léčitelnou, avšak i v současnosti nevléčitelnou chorobou!



• JISTÁ DIAGNÓZA: SPLNĚNÍ VŠECH 3 KRITÉRIÍ

1. MONOKLONÁLNÍ PLAZMOCYTY KD $\geq 10\%$ / histol. plazmocytom

- *Monoklonalita: MFC > 90% neopl. fenotyp, ev. Imunohistochemie KD (index κ/λ)*

2. S-MIG/U-BJ

3. DYSFUNKCE ≥ 1 orgánu při MM

C

- S-Ca > 2.75 mmol/l

R

- S-kreatinin > 177 $\mu\text{mol/l}$

A

- Hb < 100 g/l, nebo \downarrow o > 20 g/l pod dolní hranicí normy

B

- **Osteolyt. léze nebo OSP s kompr. frakturami**
(*KRS* ev. MR, PET/CT, DEX)

- ❖ *HVS, AL, > 2 rekur.infekce/rok*

- Kritéria S-MM: I-B, II a III-A/B (dle D-S)

- A-MM (St. I-A): viz. kritéria asymptomatický (doutnající/indolentní) MM

MM – NOVÁ („revised“) DIAGNOSTICKÁ IMWG KRITÉRIA MM (IMWG, 2014)

- ☐ **≥ 10% MONOKLONÁLNÍCH PLAZMOCYTŮ v KD** (zejm. trepanobiopsie)
event. PLAZMOCYTOM - histologie (kostní/extramedulární)
- **klonalita** (restrikce κ/λ): MFC (>95% klon. Pb), imuno-histochemie/fluoresc.

+ ≥ 1 z následujících projevů MM:

- **+ ≥ 1 ORGÁNOVÁ DYSFUNKCE** specifická pro Pb-proliferaci:

C

- S-Ca o **≥ 0.25** mmol/l nad horní limit **nebo > 2.75** mmol/l

R

- CrC **< 40** ml/min. nebo **S-kreatinin > 177** μ mol/l

A

- Hb **< 20** g/l < 120/135 g/l nebo **< 100** g/l

B

- **≥ 1 osteolytická léze** (KRS, CT nebo FDG-PET/CT)
- při < 10% Pb nutno > 1 osteolytická léze

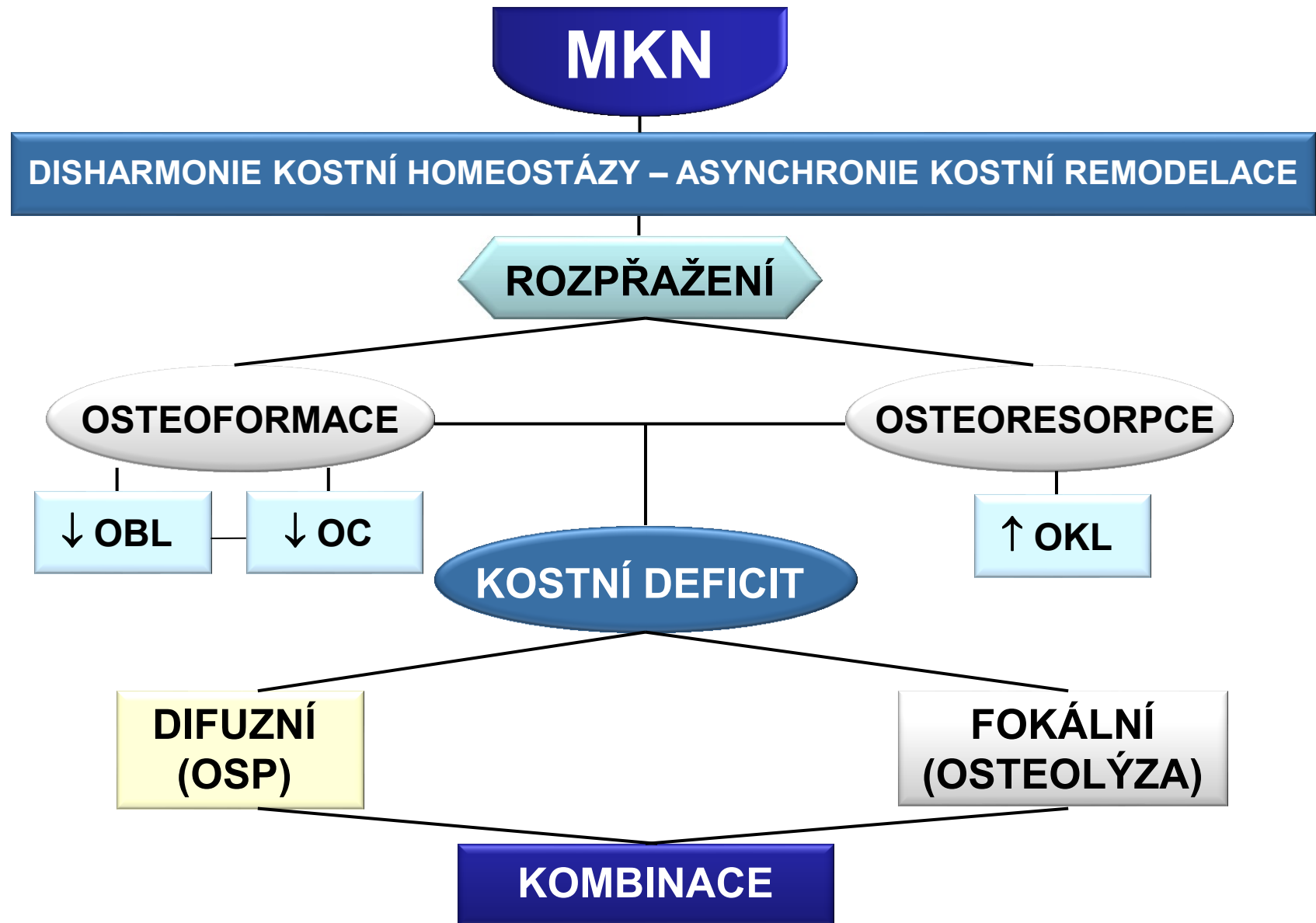
případně

- **+ ≥ 1 BIOMARKER MALIGNITY:**

- **≥ 60%** monoklonálních Pb v KD
- **FLC-r ≥ 100** (*involved/uninvolved FLC*), **dominantní FLC ≥ 100** mg/l
- **> 1 MRI fokální léze (≥ 5 mm)**

❖ *Mlg není ve srovnání s IMWG - 2003 kritériem MM (nahrazen klonalitou Pb)*

MKN – etiopatogeneze



MM – nejvýraznější postižení skeletu u zhoubných chorob

MKN

- disharmonie mezi \uparrow OKL vs. \downarrow OBL zprostředkovaná specifickými cytokiny a chemokiny v mikroprostředí KD
- úzký vztah mezi aktivitou MM-buněk a aktivitou kostních elementů (OKL, OBL, OC) : "circulus vitiosus"

➤ Imbalance klíčových sig. drah

- **RANKL/OPG/RANK** – klíčová osa diferenciaci OKL
- **Wnt sig. dráha**
 - vazba Wnt na *LRP-5/LRP-6 receptor (LD-Lp receptor related protein)* na pre-OBL → diferenciaci v OBL
 - Wnt inhibitory: DKK-1 (vazba na *LRP-5/6* → \uparrow FRP-2 a 3), → sklerostin, activin- A
 - \uparrow exprese FRP3 koreluje s dynamickou osteoresorpcí
- **CCL-3/CCR-1 a CCR-5 sig. dráha** → diferenciaci a aktivaci OKL
- **DcR-3** – diferenciaci OKL

➤ Rozsah osteodestrukce u SMM (dg., progrese/relaps) a OS:

- **Vysoké hodnoty:**
 - RANKL/OPG
 - DKK-1, sklerostin, MIP-1 α , activin-A v mikroprostředí KD a v séru
 - CCL-3

MKN - patogeneze

Trvalá „osteodestrukce“

PROLIFERACE

MY.bb.

Str.bb./mikropr.KD

Str.bb./mikropr.KD

VCAM-1
CD₁₃₈
(přímý kontakt)

CD₁₃₈
VCAM-1
(trvalá interakce)

OKL-AF:

IL-1, IL-6/6R, TNF- α / β
TGF- α / β , M-CSF, HGF
IL-3, IL-7, IL-11, IL-17
onkostatín M, activin A
syndecan-1, VEGF
MMP-2,3,8,9,13, BAFF
MIP-1 α / β , SDF-1 α

Inhibitory OKL:

IL-13, INF- γ
TGF- β
OPG

M.bb./OKL

reverz.smyčka
(„symbiotický“
vztah)

„circulus
viciosus“

↑PI/↓AI

AKTIVITA

MM↔MKN

OBL-IF:

DKK-1, sclerostin, activin A, sFRP-2
→ antagonisté Wnt sig. dráhy
M-CSF, TGF- β , TNF- α , Fas/Fas
ligand, IL-3, IL-7, IL-11:
OBL dysfunkce: ↓ diferenciace a
↑ apoptózy

↑RANKL/OPG↓

↑MIP-1 α / β

↓ OBL

(„funkční exhausce“)

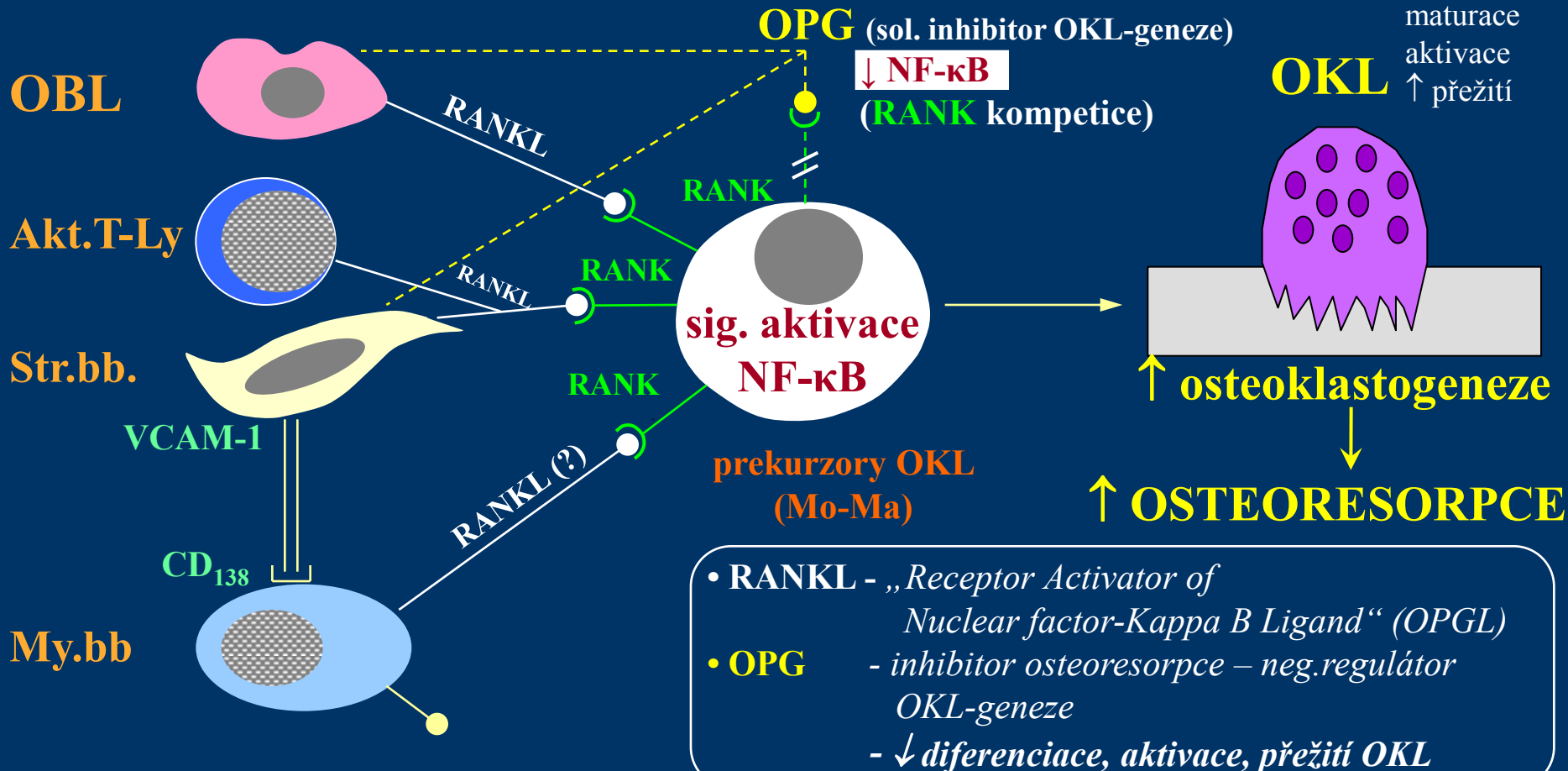
KOST

↑ OKL ↑
↑ OSTEORESORPCE ↑

↓ OBL ↓
↓ OSTEOFORMACE ↓
(↓ reparace osteol. lézí)

MKN – systém RANKL / OPG / RANK

Bb.mikroprostředí KD



Osa RANKL/RANK/OPG:

- **dominantní, efektorový systém regulace OKL-genezy** → korelace s osteolyt. změnami
- **disrupce rovnováhy mezi RANKL a OPG - paradigma OKL-genezy/osteoresorpce u MM**
- **aktivní MM: ↑ RANKL/OPG** → selhání „OPG kontroly“ osteoklastogenezy

MKN – klinické projevy

MKN
~ 80%/Dg

Bolesti axial. skeletu
• snížení mobility
• deformace skeletu
• snížení kvality života

IMWG 2014 – mimo kritéria

DIFUZNÍ OSTEOPORÓZA

- Axiální/apendik. skelet ~ 60%
- OSP bez osteolýzy ~ 20%

POLYOSTOTICKÉ POSTIŽENÍ AXIÁLNÍHO SKELETU

- ≥ 1 léze ~ 80-90%

OSTEOSKLEROTICKÁ

FORMA ~ 1%

PATOL. FRAKTURY

- ~ 30% Dg, ~ 70% v průběhu MM
- Komprese obratlů ~ 50%/míchy ~ 15%
- hyperkyfóza, ↓ výšky těla
- Patol. fraktury HKK, DKK, žeber ~ 30%
- Hyperkalcémie

TERAPIE

- Analgetika
- Bisfosfonáty
- Radioterapie skeletu
- Operace / vertebroplastika
-

KRITÉRIA

DIAGNOSTICKÁ
STÁŽOVACÍ

SWOG, 1975
IMWG, 2003 a 2014

DURIE-SALMON, 1975
D-S PLUS, 2002

- **MKN > 50% pacientů st. III (D-S) má ~ 2 let SRE**
- **I v KR jen vzácné hojení osteolytických lézí (radioterapie, BZB a POM)**
- **„Katastrofální“ klinické a ekonomické důsledky**
- **MKN - hlavní příčina morbidity a mortality MM (mortalita s SRE +20%)**

❑ KONVENČNÍ RADIOGRAFIE SKELETU

- Malá citlivost (~ 65%) a nevhodnost pro hodnocení léčby ⇒ **NOVÉ ZM**
- ❖ **WB-KR** – „LD-radiografie (*Statscan*) – vysoká kvalita, ~ 5 min.

❑ VÝPOČETNÍ TOMOGRAFIE (*spirální CT*)

- **WB-CT** – multidetektorová CT (*MDCT*) s 3D rekonstrukcí

❑ MRI – páteř, pánev

- **WB-MRI** – sekvenční multidetektorová analýza
- **DCE-MRI** („*dynamic contrast-enhanced*“ MRI) a **DWI** („*diffusion-weighted imagin*“)

❑ RADIONUKLIDOVÁ SCINTIGRAFIE

- **⁹⁹Tc-MIBI**
- **18F-FDG PET**

❑ HYBRIDNÍ ZM

- **18F-FDG PET/CT**
- **18F-FDG PET/MR (?)**

❖ **IMWG, 2009:** ZATÍM CHYBÍ KONSENZUÁLNÍ A STANDARDIZOVANÝ PROTOKOL PRO ZOBRAZOVACÍ TECHNIKY U MM

- při diagnóze → v průběhu → progresi MM

□ KOSTNÍ BIOMARKERY

- neinvazivní specifické ukazatele OF a OR
- doplňková informace o aktivitě a dynamice MKN
- není konsenzus: labor. standardizace, kl. interpretace, ne“guidelines“

□ Markery OR (OKL – ICTP, NTX, CTX, TRACP-5b):

- vztak k tíži osteodestrukce, riziku SRE
- monitorace aktivity MKN a efektu terapie BFN (*úprava / á - 3. měs.*)
- progrese/vyhasnutí po anti-MM/antiresorpční léčbě
- vztah ke klin. stádiu, predikce progrese MM
- identifikace „rizikových MM“ (*časná anti MM terapie*) a resistance na BFN
- dif. dg MGUS vs. MM, PF (OS), „anti-RANKL, anti-DKK1 „ terapie

□ Markery OF (OBL- bALP, OC, PICP, PINP):

- praktický přínos stále problematický, inhibice v aktivní fázi MM
- bez vztahu k tíži MKN
- vztah k reparaci fraktur

MKN - markery kostního obratu

Marker	Rozsah MKN	Predikce SRE	Predikce OS	Klinické využití
OSTEORESORPCE				
U-NTX	+++	+++	+++	SMM - při indukční terapii
S-ICTP	+++	++	++	AMM - rozhodnutí antiresorpční terapie (NTX, ICTP, CTX)
S-CTX	++	-	-	SMM - v terapii BFN, rozhodnutí délky a intervalů léčby (NTX, ICTP, CTX)
S-TRACP-5b	+	-	-	
OSTEOFORMACE				
S-bALP	+/-	-	-	SMM - při terapii BZB, anti-DKK-1
S-OC	+/-	-	-	SMM - není perspektivní
S-PINP a S-PICP	-	-	-	
REGULACE OKL/OBL				
S-sRANKL/tRANKL	+/-	-	+/-	SMM - monitorování anti-RANKL
S-OPG	+/-	-	-	
S-DKK-1	+	-	-	anti-DKK-1 terapie

MGUS vs. MM – rozdíl sérových hladin „osteogenních“ působků
(Olomouc 2009, n-268)

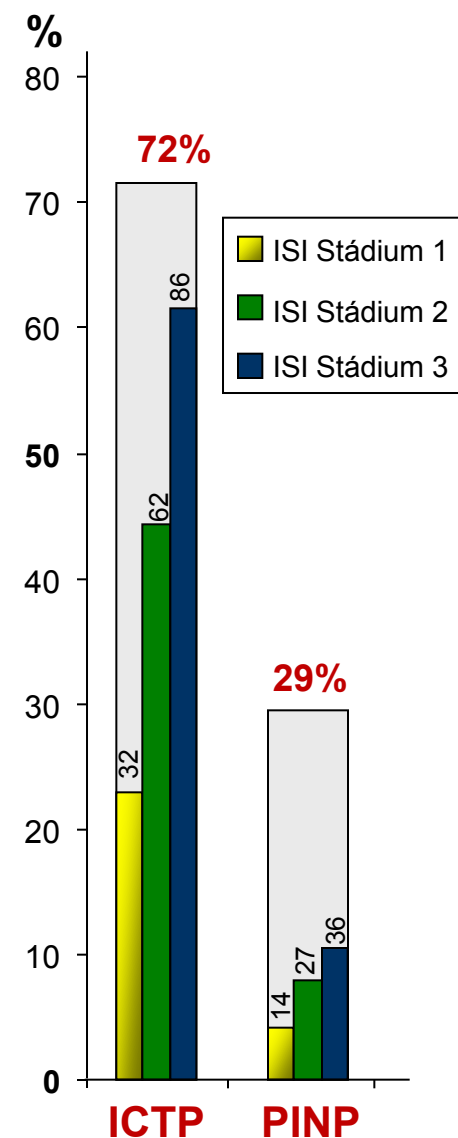
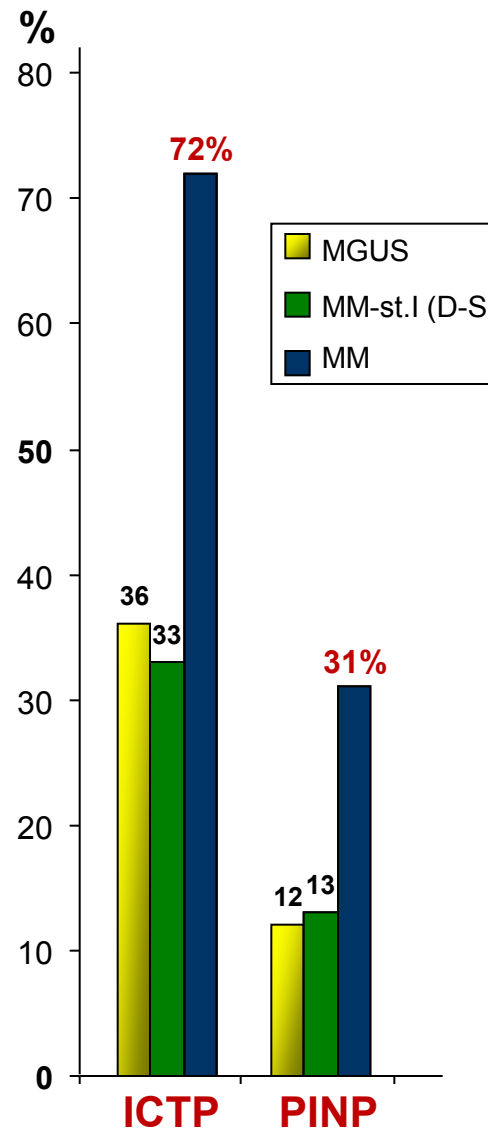
MGUS vs MM – výskyt abnormalních hodnot
(Olomouc 2009, n-268)

MM – výskyt patol. hladin dle stádií nemoci
(Olomouc 2009, n-268)

STATISTICKÝ ROZDÍL

MGUS vs. MM (st.1-3)	
VÝZNAMNÝ	
•	ICTP (p<0,0001)
•	PINP (p=0,001)
•	OPG (p=0,00001)
•	HGF (p<0,00001)

MGUS vs. st.1 (D-S a IPI)	
NEVÝZNAMNÝ	
□	ICTP (NS)
□	PINP (NS)
□	OPG (NS)
□	HGF (NS)



MKN – léčebné možnosti

CÍL LÉČBY: - odstranění bolesti (prodloužení OS → zvýšení nároků na léčbu MKN)
- zábrana nových osteolýz a SRE
- zlepšení celkové kvality života

LÉČBA MKN

NEFARMAKOLOGICKÁ

FARMAKOLOGICKÁ

Radioterapie

Paliat/analget.

- **Ložisková**
 - LD
 - ~30Gy frakc.
 - 1x 8-10Gy
 - fraktury obratlů
 - osteolýzy
 - EMD
 - Komprese míchy
 - Kostní bolesti
- „**Hemibody irr.**“
 - refrakterní MM + general. bolesti
- **Kurativní**
 - SP (K+EMD)

Chirurgická intervence

- fr.dlouhých kostí
- fixace H+E
- dek.laminektomie
- vertebroplastika
- **kyfoplastika**

Režimová opatření

- aerobní aktivita
- mobilita
- analgetika
- dieta
- Ca, Mg

Anti-MM terapie

- Chemo/ imunoterapie
- HDT/ASCT (KR, VGPR)

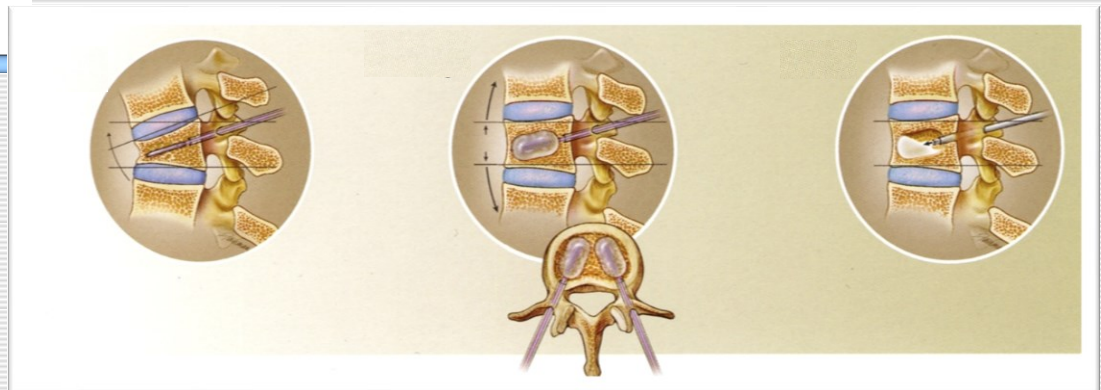
BFN

Nová terapie

- Terčová léčba
- Úprava kostní homeostázy

Radionuklidy

- ¹⁵³Sm/ EDTMP+SCT
- SCT
- BZB



MKN - terapie bisfosfonáty

□ BFN u MM:

- antiresorpční efekt, zlepšení kostní homeostázy
- standardní léčba, antikatabolický efekt, ↓ OKL resorpce

➤ Klinický efekt ZOL, PAM, CLO:

- ↓ projevů MKN (bolestí, osteolýz, SRE)
- ZOL: anti-MM efekt, ↑ OS a kvality života, PAM(?)

➤ Léč. účinek: CLO, PAM, ZOL - „obdobný“ (metaanalýza 4766 pac., Cochrane- 2012)

- účinnější ZOL (PAM?) vs. CLO – RR, SRE, PFS a OS (+ 5.5 m.)
- Ibandronat: neefektivní z hlediska SRE a KB

➤ Výběr BFN:

- RI (CrCl 30-60 ml/min.): redukce ZOL, PAM ~ 30 mg/4-6 hod.
- Nedávat ZOL a PAM: GF < 30 ml/min. :, CLO p.o. < 12 ml/min.
- Hyperkalcémie – ZOL
- CLO: p.o. – senioři (?) (ne- ↑ Ca, SRE, bolesti skeletu)

➤ Dávky BFN:

- ZOL 4 mg/i.v., PAM 90 (30-60)mg/i.v., CLO 1600 mg/d/p.o.

➤ Před léčbou:

- rozsah MKN, komorbidity, RI, Ca, kompl. sanace chrupu

MKN - srovnání různých „guidelines“ pro prevenci a léčbu

	ASCO-Guidelines <i>Kyle RA (2007)</i>	Mayo Clinic Guidelines <i>Lacy MQ (2006)</i>	IMWG <i>Durie BGM (2007)</i>	EMN <i>Terpos E (2011)</i>	IMWG <i>Terpos E (2013)</i>
Indikace léčby BFN	Osteolytické léze (KRS) OP (KRS a/nebo DXA)	Osteolytické léze (KRS) OP a OPS (DXA)	Osteolytické léze (KRS, MR, CT, PET/CT)	Osteolytické léze (KRS) OP a OSP (DXA) Chemoterapie	Vždy MM s nasazením indukční léčby 1.linie – i bez osteolýz při KRS -Vhodnost i u MRI/PET-CT negativitě?
MM Osteolytické léze (KRS)	PAM i.v. nebo p.o. à-1 měs.	PAM i.v. à-1 měs.	PAM i.v. à-1 měs., nebo CLO p.o.	ZOL nebo PAM i.v. CLO p.o.	ZOL nebo PAM i.v. (preference před CLO p.o.)
Osteopenie/OSP (DXA) - T-skore > -1	PAM i.v. nebo p.o. à-1 měs.	PAM i.v. à-1 měs. bez BFN	PAM i.v. à-1 měs., nebo CLO p.o.	ZOL nebo PAM i.v. CLO p.o.	ZOL nebo PAM i.v.
Asymptomat. MM (st. I-A, D-S)		bez BFN (jen klin. studie)	bez BFN		-OSP (DXA) - BFN jako u OSP -High risk (pos.MR) – BFN jako u SMM
Léčebná taktika Trvání léčby BFN Stabilní remise NR/aktivní MM s chemoterapií	BFN i.v. à-1 měs. 2 roky	BFN i.v. à-1 měs. 2 roky BFN přerušit při CR či plateau při aktivitě BFN i.v. à-3 měs.	BFN i.v. à-1 měs., CLO p.o. 2 roky neaktivní MKN CR/VGPR - jen 1 rok BFN při aktivitě MKN a < VGPR	BFN i.v. à-1 měs., CLO p.o. 2 roky přerušení, ev. indiv. pokračovat restartovat léčbu BFN při relapsu	ZOL nebo PAM i.v. á-3-4 týdny - do KR/VGPR 1 -2roky (rozhaha) - PR (aktivita MM)- pokračovat BFN - progrese MM- pokračovat BFN -relaps MM- restartovat BFN
Volba BFN	ZOL, PAM nebo CLO (ne v USA)	První léčba: PAM (ev. ZOL)	PAM nebo CLO při indiv. terapii > 2 roky	ZOL, PAM nebo CLO	ZOL, PAM, ev. CLO Ne Ibadronat: bez vlivu na KB a SRE

□ MGUS

- zvýšené riziko OSP a zlomenin
- **DEXA: OSP → léčba BFN jako u OSP**
(ZOL 4 mg á- měs x 3, Alendronat 70 mg/týden)

□ SOL. PLAZMOCYTOM:

- DEXA bez OSP – neléčit BFN
- OSP – léčba BFN *jako* u OSP

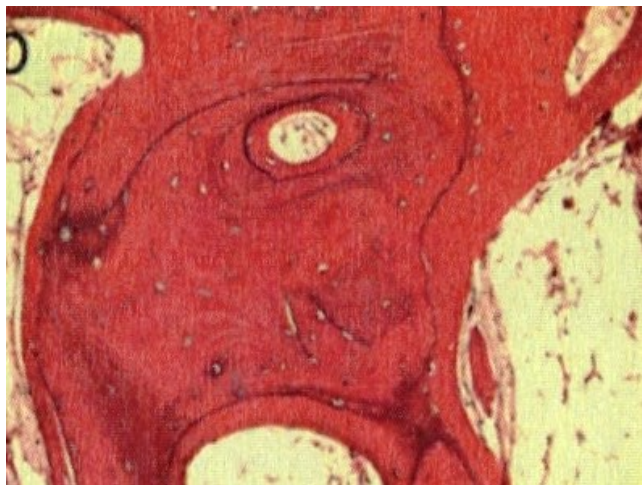
□ DMM („smoldering“/asymptomatický MM):

- „Low –intermediate risk“ + OSP (DEXA): BFN jako u OSP
- „High risk“ (abnorm. MRI): PAM *stejně* jako u SMM
- Terapie PAM: omezení progresse MKN (SRE), ne přechod do SMM

Léčba OSP – komplikace dlouhodobé léčby BFN

Osteonekróza čelisti

- Zubní extrakce, nebo otlak protézou
- Poškození sliznice a kosti
- Infekční biofilm, cytokiny, vysoká hladina volných BFN → ↓remodelace a hojení kostí



Atypické fraktury kosti

- Nadměrné snížení kostní remodelace
- ↑ křehkost, mikrotrhliny, ↓ mechanická odolnost
- ↓ sebeobnova a ↓ reparace mikropoškození



Stp. osteosyntéze pravého femoru pro frakturu (BFN > 5 let)



Atypická fraktura levého femoru (BFN > 5 let)



Atypické fraktury - MM + terapie (Pamidronat > 5 let)

□ DENOSUMAB

- inhibice OR-působků, ↓ osteoresorpce a fraktur, zlepšuje mikroarchitektoniku trabekulární i kortikální kosti
- **anti-RANKL humaniz. MoAb**, napodobuje OPG, (aplikace s.c.)
- **rychlá účinnost (24 hod.)** - obdoba ZOL, i při rezistenci na BFN
- **toxická**: astenie, periferní edém, infekce aj., kratší OS nežli u ZOL?
- Registrace v Evropě?

□ BIOLOGICKÁ TERAPIE MM

- **BZB** (Velcade), Carfilzomib:
 - **přímý „duální“ efekt: antikatabolický (↓ OKL) a anabolický (↑ OBL)**
 - **výsledek anti-MM a přímého účinku na OBL a mikroprostředí KD**
 - **↑ osteoformace: ↑ BMD, ↑ OBL/mm², ↑ bALP, ↑ OC, ↓ DKK₁, ↓ RANKL/OPG**
 - **kostní remineralizace, tvorba nové kosti (17%), vymizení malých osteolýz, sklerot. léze, ↑ BMD (DEXA) u KR/VGPR, ale i u neúplné odezvy do ≤ 1 roku**
 - **BZB + ZOL - ↑ BMD i při terapii Dexametasonem**
 - ❖ **ztráta benefičního efektu BZB na OBL při BZM+Dex+chemoterapie (VMMDT)?**
- **Thalidomid** – **sporný účinek na OF, ↓ CTX a NTX jen u „responderů“ ?**
- **Lenalidomid (Revlimid)** – ↓ přímo OKL, ↓ RANKL/OPG, ↓ MIP-1, ↓ CTX, ↓ OR, ale ↑ aktivinu A po Revlimidu! (málo zkušeností)
- **POMALIDOMID** (Imnovid) – **inhibice OKL**

MKN - perspektivní možnosti léčby

Restaurace kostní homeostázy kombinací antiresorpční a osteoformační terapie novými působky

❑ PERSPEKTIVNÍ „terčová“ terapie novými působky (MoAB a inhibitory) (fáze I)

➤ AKTIVACE OBL (↑osteformace)

- **anti-DKK-1** (BHQ 880)(neutralizační protilátky, imunoterapie)
 - ↓ inhibice diferenciací a aktivity OBL → anabol. efekt, anti-MM a anti-OKL efekt
 - ↑osteformace a zmenšení osteolytických lézí
- **anti-AKTIVIN-A** (ACE-011, Sotatercept)
 - „duální efekt“ - ↑diferenciací OBL a inhibice OKL
 - ↑BMD(↑ bLAP), ↓osteolýz, ↓nádor. Růstu
- **anti – SCLEROSTIN** (MoAb,Romosozumab)

➤ INHIBICE OKL (↓ osteolyt. procesu a útlum My. bb.)

- **inhibitor CCR-1** (CCL3/CCR1 dráhy) (inhibitor MIP-1 α , MLN 3897)
- **anti-BAFF** (B-bb.aktivující faktor) - ↓ osteolyt. lézí
- **inhibitory:** MAPK, p38, HSP90, FRP-2, IL-3, IL-7, PI3K/AKT/mTOR dráhy
- **SFRP-3** – nový terč pro léčbu MKN (?)
- **Inhibitor BTK** (Bruton tyrosin kinázy), tj. Ibrutinib

➤ KOMBINACE PŮSOBKŮ

- BZB + anti-DKK-1, event. + anti-BAFF (?)
- LENALIDOMID + anti-Aktivin-A (?)
- ZOL + anti-aktivin A (?)
- ZOL + anti DKK-1 (?)

MKN - Závěr

- **MKN** – integrální/dominantní součást klinického obrazu MM, dopad na morbiditu a mortalitu
- součást Dg. a Dif. dg. algoritmu a monitorování vývoje MM

➤ Neobyčejný posun v možnostech rozpoznání a terapii MKN:

- vysoce senzitivní celotělové ZM s možností monitorování biologické aktivity MM, *perspektiva WB-PET/MR*
- „osteomarkery“ prozatím doplňkový význam

➤ Exploze poznatků v léčbě MKN:

- u BFN posun k i.v. působkům 3.generace, individuální výběr → ZOL, *event.* PAM a Denosumab
- stále chybějící konsenzus délky antiresorpční léčby a léčby v KR a VGPR
- perspektiva využití inhibitorů klíčových specifických molekul etiopatogenezy MKN

MKN

- Významný pokrok v Dg. a terapii MKN a propojení s biologickou anti-MM terapií
- Individuální/personalizovaný přístup
- Příslib reálné perspektivy dalšího významného zlepšení kvality života a prognózy (OS) MM.



Děkuji za pozornost