

SOUČASNÝ POHLED NA PATOGENEZU A ROZPOZNÁNÍ MYELOMOVÉ KOSTNÍ NEMOCI

V. Ščudla, Z. Adam

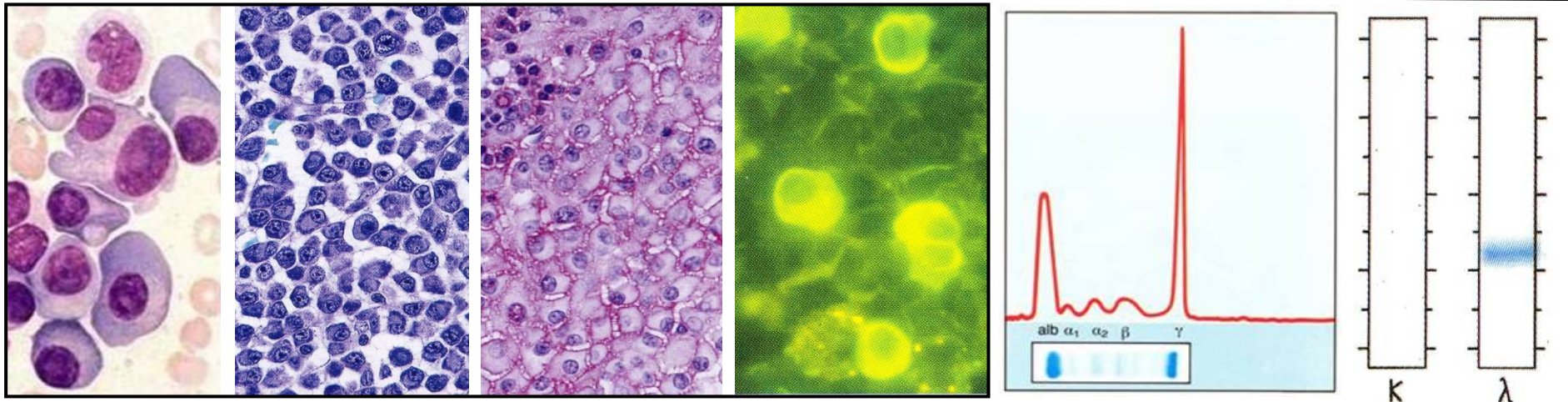
III. interní klinika LF UP a FN Olomouc

II. Interní - hematologická klinika LF MU a FN Brno

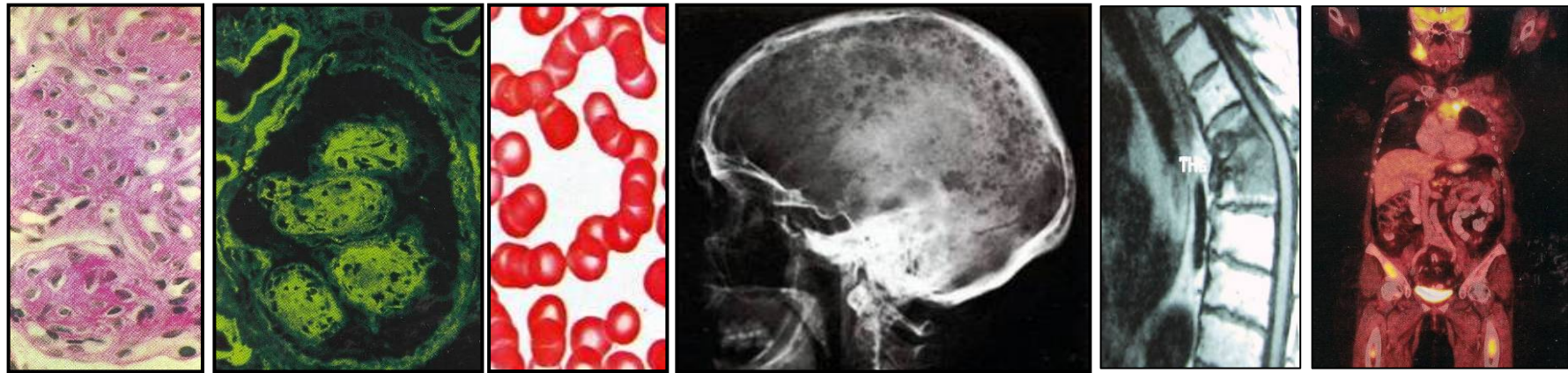
MKN – „bláznivé tango!“



MNOHOČETNÝ MYELOM



**C
R
A
B**



- **MM:** klonální, nekontrolovaná proliferace a akumulace neoplasticky transformovaných elementů B-buněčné linie/plazmocytů (CD_{138}^{+}), provázená produkcí M-proteinu („paraproteinu“) prokazatelného v séru nebo v moči a s projevy orgánové dysfunkce „CRAB“.
- **MM:** plasmocelulární neoplasie s akumulací maligního plasmocelulárního klonu v KD, provázená rozvojem MKN projevující se difúzní osteopenií / OSP, osteolytickými lézemi, patol. frakturami, hyperkalcémií a bolestmi skeletu.



Kostní tkáň – úvodní poznámky

❑ KOST – není nehybná Sfinga

➤ Mistrovské dílo biomechanického inženýrství

- pružnost – trojitá šroubovnice z molekul kolagenu typu-1 „napodobující lano“
- pevnost – inkrustace krystaly hydroxyapatitu vápenatého

➤ Peramentní remodelace – zátěž + humor. působky okolního mikroprostředí

❑ PATOLOGICKÝ STAV

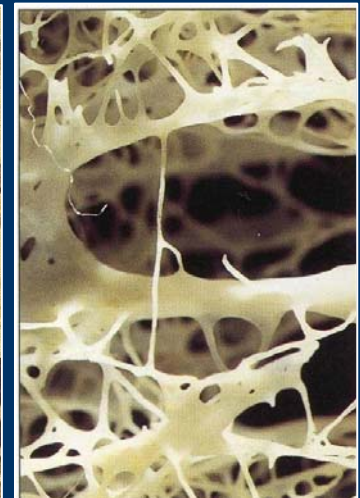
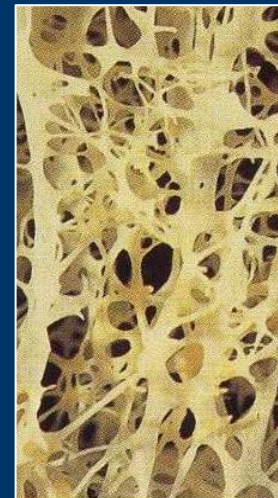
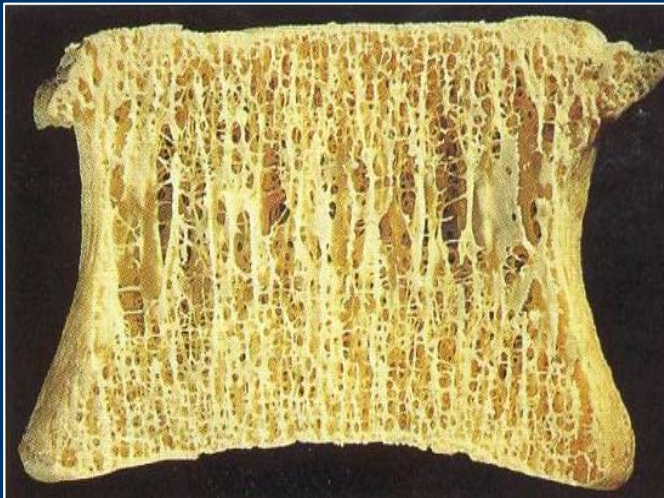
➤ Disharmonie kostní remodelační homeostázy

- změna počtu, aktivity a dynamické souhry OC, OBL a OKL
- narušení buněčné signalizace a souhry „osteogenních působků“

➤ Ztenčení a porucha mikroarchitektoniky kosti

- ↓ biomechanické odolnosti
- ↑ mikrotraumat a vývin patologických zlomenin

➤ Vlivy: *genetické, nutriční, hormonální, chemoterapie, glukokortikoidy, pohybová aktivita BFN*



MG-DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA *(IMWG,2003)*

	MM • 3 kritéria • IB-III A/B	D-MM (I-A) • 3 kritéria • Ne-MM, MGNV, SP	Solit. kostní plazmocytom	MGNV • 3 kritéria • ne – AL
1. Pb KD - plazmocytom/histol.	> 10% ev. pos.	10 – 30 %	< 10 % Plazmocytom (histol.)	< 10 % neg.
2. MIG – S a/nebo U	Pos.	Pos.	Neg. , nebo IgG < 35.0 g/l IgA < 20.0 U-B-J < 1.0 g/den (↓ po aktinoter.)	Pos. IgG < 30.0 g/l IgA < 20.0 U-B-J < 1.0 g/den
3. Dysfunkce orgánu při MM (ROTI)	Pos. (> 1)	Neg. /"mírné" CRAB	Neg.	Neg.
C • S-Ca > 2,8 (mmol/l)	•	Neg.	N	N
R • S-kreatinin > 177 µmol/l	•	Neg.	N	N
A • Hb < 100 g/l	•	Neg.	N	N
B • osteolyt. léze a/nebo OSP s kompr. frakturami	•	Neg.(KR) ev. 1 léze (KR, MR/CT, PET)	1 léze (KR,MR,PET)	Neg. (KR,MR,PET)
• S-albumin • Pokles norm. S-Ig • PC-PI (%) • PROGRESE	N-↓ + ↑-N Posit.	N-↓ ± ↓-N (< 1%) Stabilita→progrese	N - ↓-N Stabilita→progrese?	N ± Nízký Stabilita

MKN

~ 80%/Dg

DIFUZNÍ OSTEOPORÓZA

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

POLYOSTOTICKÉ POSTIŽENÍ AXIÁLNÍHO SKELETU

- ≥ 1 léze ~ 80%

OSTEOSKLEROTICKÁ FORMA ~ 1%

PATOL. FRAKTURY

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

TERAPIE

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

KRITÉRIA

DIAGNOSTICKÁ
STÁŽOVACÍ

SWOG, 1975
IMWG, 2003

DURIE-SALMON, 1975
D-S PLUS, 2002

MKN

DISHARMONIE KOSTNÍ HOMEOSTÁZY – DYSBALANCE KOSTNÍ REMODELACE

ROZPŘAŽENÍ

OSTEOFORMACE

↓ OBL

OSTEORESORPCE

↑ OKL

KOSTNÍ DEFICIT

**DIFUZNÍ
(OSP)**

**FOKÁLNÍ
(OSTEOLÝZA)**

KOMBINACE

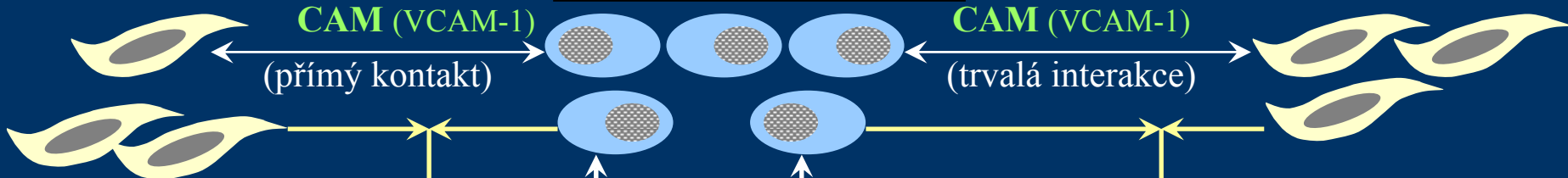
MKN - patogeneze

trvalá „osteodestrukce“

PROLIFERACE
MY.bb.

Str.bb./mikropr.KD

Str.bb./mikropr.KD



„OkAF“:

IL-1, IL-6/6R, TNF- α / β
TGF- α / β , M-CSF, HGF
IL-3, IL-7, IL-11
onkostatín M
syndecan-1, VEGF
MMP-2,3,8,9,13
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“
 \uparrow Pi/ \downarrow AI
AKTIVITA
MM \leftrightarrow MKN

„ObIF“:

DKK-1 a sFRP-2 \rightarrow antagonisté
Wnt sig. dráhy
M-CSF, TGF- β , TNF- α , Fas/Fas
ligand, IL-3, IL-7, IL-11:
OBL dysfunkce: \downarrow diferenciace a
 \uparrow apoptózy

\uparrow RANKL/OPG \downarrow

\uparrow MIP-1 α / β

\downarrow OBL

(„funkční exhausce“)

KOST

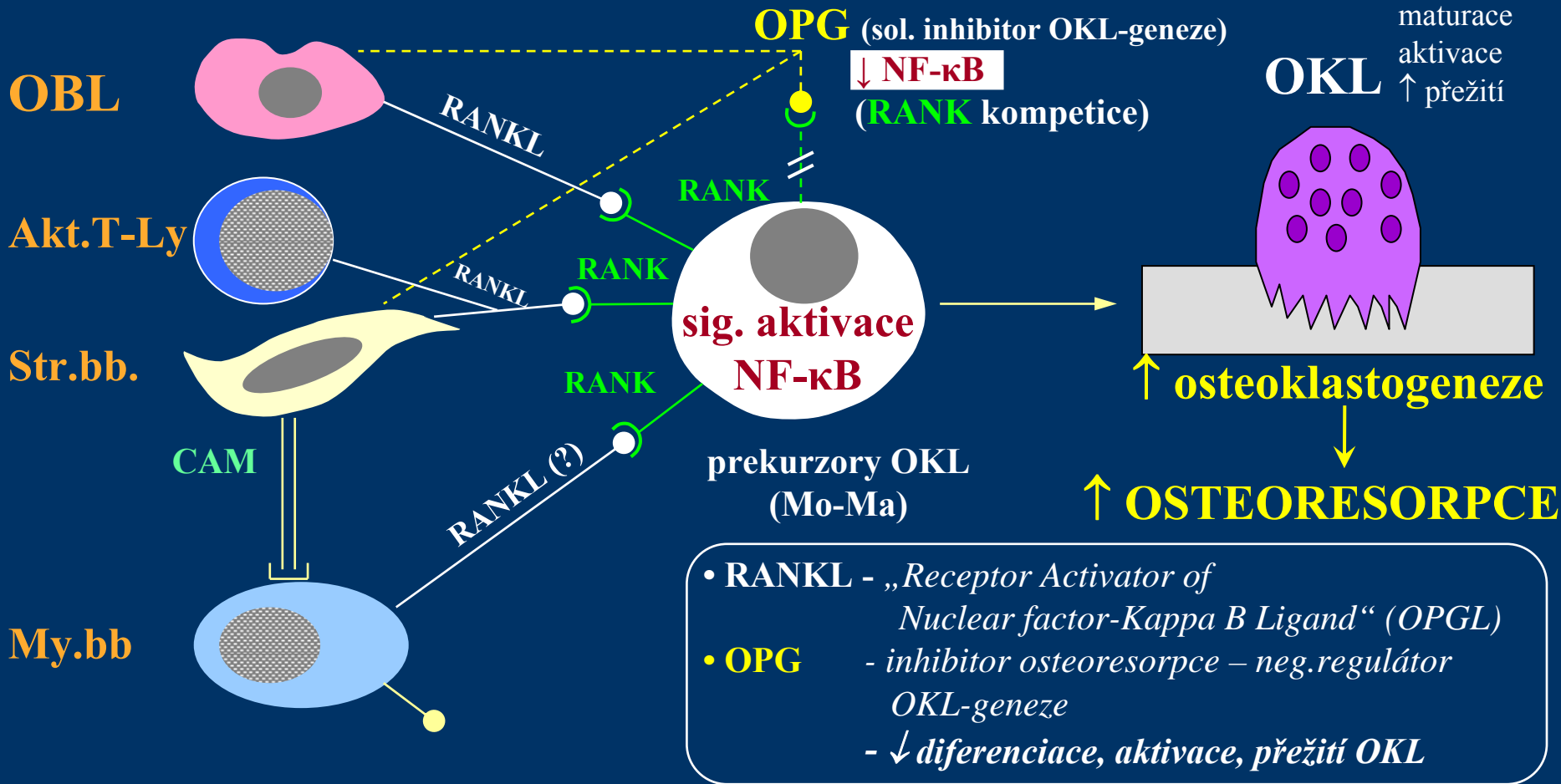
\uparrow OKL \uparrow
 \uparrow OSTEORESORPCE \uparrow

\downarrow OBL \downarrow
 \downarrow OSTEOFORMACE \downarrow
(\downarrow reparace osteol. lézí)

systémová modulace/dysregulace: sexany, PTH, estrogény, thyroxin, vit. D₃, glukokortikoidy, ...

MKN – systém RANKL / RANK / OPG

Bb.mikroprostředí KD



Osa RANKL/RANK/OPG:

- dominantní, finální efektorový systém regulace OKL-genezy → patogeneza rozvoje MKN
- disrupce rovnováhy mezi RANKL a OPG - paradigma OKL-genezy/osteoresorpce u MM
- **aktivní MM: ↑ RANKL/OPG → selhání „OPG kontroly“ osteoklastogenézy**

MGNV vs. MM – srovnání kostního obratu

	MGNV		D-MM (asymptomatický) (st. I D-S)	R-MM (rozvinutý) (st. IB–IIIA/B dle D-S)
	„stabilní-non-evolving“ typ	„evolving“ typ		
OBL/OKL aktivita	N/rovnováha	↑ OBL a ↑ OKL	↑ OBL a ↑ OKL	↓ OBL a ↑-↑↑↑ OKL
MKN	Neg.	Neg.	Neg. ev. 1 osteolytická léze (KR, MRI, FDG-PET/CT)	POS. • osteolyt.léze, fraktury • OSP / osteopenie
DEXA	Neg.	Neg.	Neg. event. pos. (?)	↓ BMD - ↓ T-skore axiál. skeletu (N-↑ skore apendik. skeletu)
MARKERY KOSTNÍHO OBRATU	Norm.	N-lehce ↑	• ↑ sALP, OC, PICP, PINP • ↑ ICTP, C/N-TX, TRAP-5b • ↑ OPG a RANKL	• ↓ OC, PICP, PINP • ↑ ICTP, C/N-TX, TRAP-5b • ↓ OPG, ↑ RANKL/OPG

➤ **MM – systémové zvýšení kostního obratu s lokální supresí OBL a aktivací OKL aktivity** → osteolyt. léze

- „afunkce“ OBL – chybění reparace osteolyt. lézí v oblasti My. infiltrace
- 20% MM bez osteolýzy – persistence aktivity OBL

MKN – korelace RTG/histologických změn v KD

☐ VZTAH K TYPU NÁDOROVÉHO RŮSTU

- **OSP** - intersticiální a kompaktní infiltr.
- difúzní osteoresorpce
- **Osteolytické léze** – lokální/ložisková osteoresorpce
- nodulární infiltráty
- hnízda My. bb. → OKL léze

☐ Doutnající MM

- u 40% pouze vysokoobratová OSP

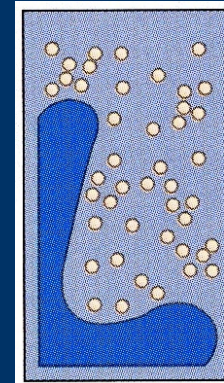
☐ MGNV

- ↑ **OKL** – resorpce: přechod v D-MM
nebo A-MM (kritérium „malignity“)

☐ POEMS sy. - osteomyeloskleróza

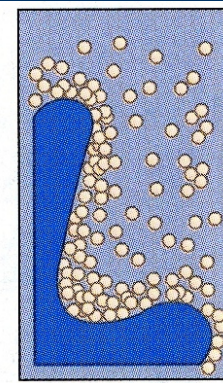
- ↑ aktivace OBL

Výskyt: 58%



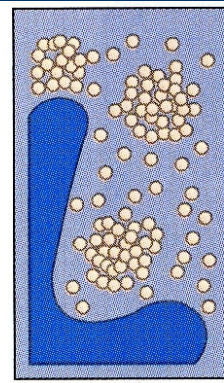
Intersticiální
Osteolýza: (12)

13%



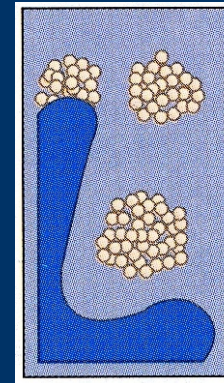
Interstic. plošný
Osteolýza: (22)

9%



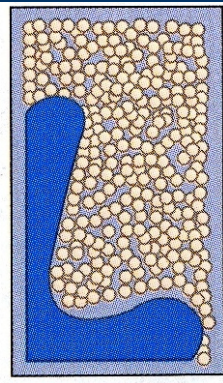
Interstic. nodulární
Osteolýza: (74)

4%



Nodulární
(79)

15%



Kompaktní
(52)

MKN – ZOBRAZOVACÍ TECHNIKY (I)

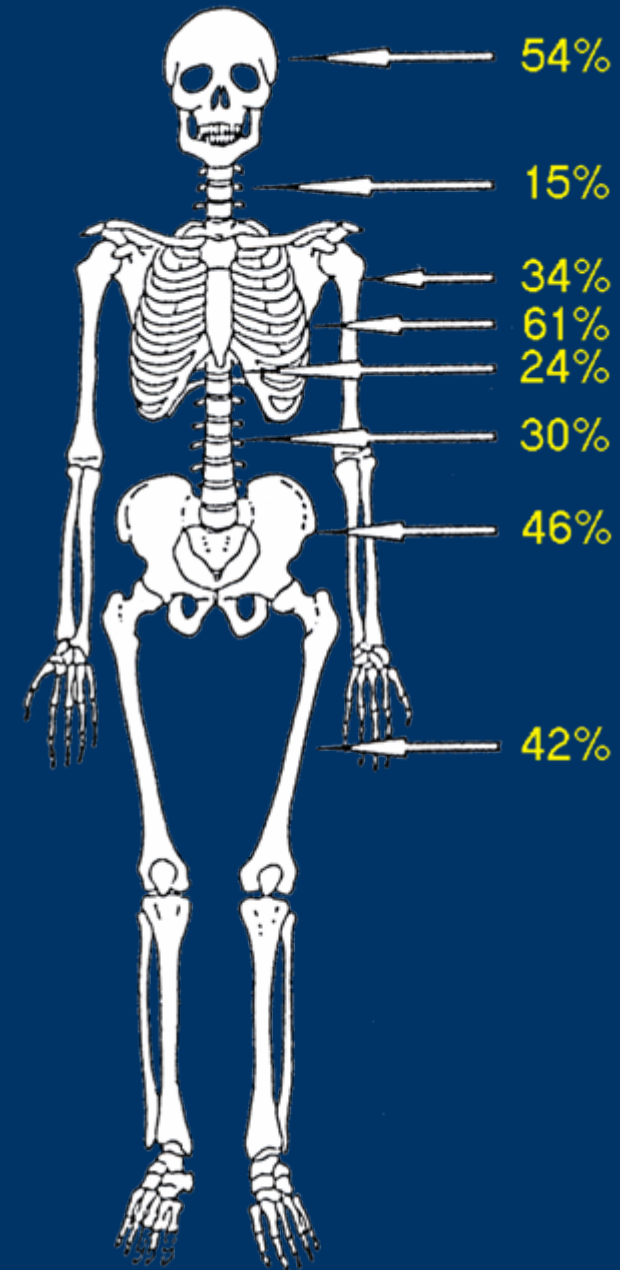
□ KONVENČNÍ RADIOGRAFIE

– stále základní, ale ne již „zlatý standard“ (?)

- počet, rozsah, závažnost a umístění osteolyt. lézí
- SWOG Dg. kritéria, D-S stádia MM
- vyšetření axiálního skeletu a bolestivých oblastí (patol. 80-90%)
- **nízká senzitivita**
(> 30-50% ztráta kost. minerálu)

□ CT (spirální)

- vyš. cílené/lokální, cílená biopsie, vertebroplastika
- destrukt. změny kompakty a EM šíření, omezeně změny v KD
- **multidektorové přístroje – vyš. celého skeletu (WBCT)**



MKN – zobrazovací techniky (II)

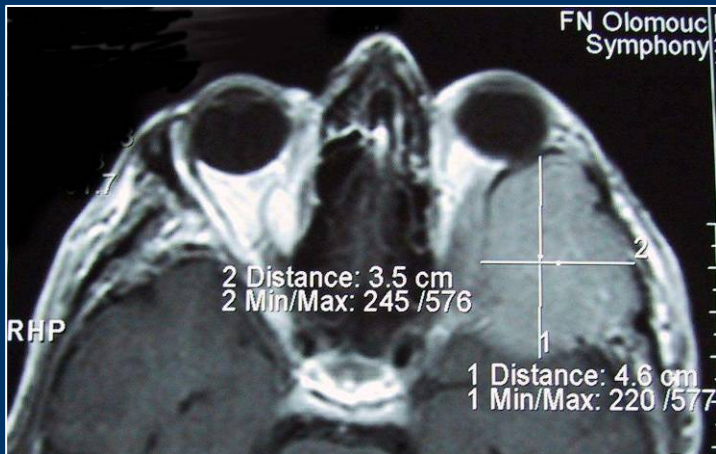
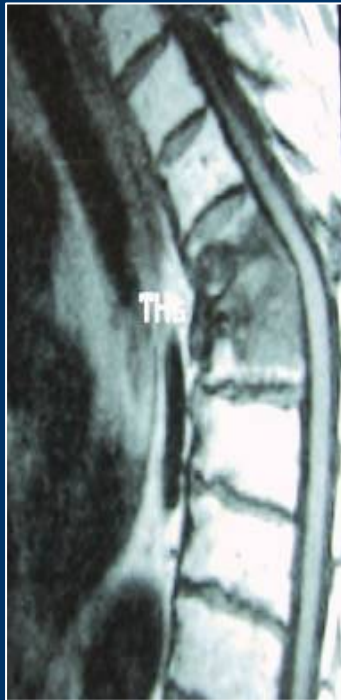
□ **MRI** – rozhodující pro časnou diagnostiku (T1/T2+STIR, event. gadolinium)

- **vysoká citlivost** - kost, KD a přilehlé tkáně (mícha, epid. šíření)
- „**zlatý standard**“ - vyšetření páteře a pánve (!)
- **dif. dg.** - MGNV vs. MM vs. SP
- stádium MM
- **PF** – „fokální“ vs. „difuzní“ obraz, rozsah nádorové masy
- výsledek léčby (?)
- **WB-MRI** – *sekvenční multidetektorová analýza*
 - „**skorovací systém**“ (0-3), 10 oblastí: 0-30 bodů
 - **významně citlivější** v detekci a stanovení rozsahu postižení než KR (+36%)
 - **stále posilující postavení**
- **DCE-MRI** – dynamická „contrast enhanced“ MRI
 - funkční data o mikrocirkulaci v KD (MGNV vs. DMM vs. AMM)

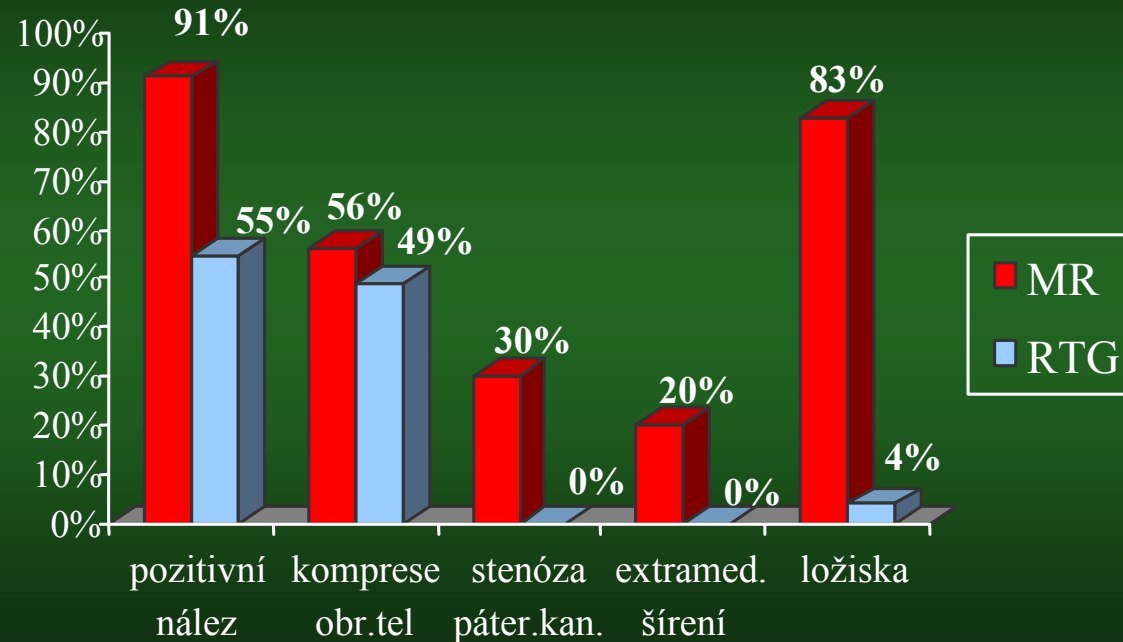
□ **RADIONUKLIDOVÁ SCINTIGRAFIE**

- **^{99m}Tc-MIBI** – celotělová detekce aktivní myelomové tkáně
- Konvenční **^{95m}Tc-scintigrafie skeletu** – omezené indikace!
- **FDG-PET/CT** – hybridní metoda kombinující radionuklidovou scintigrafii a celotělovou CT

MM - MRI vs. RTG – postižení páteře



MR vs. RTG - postižení páteře:



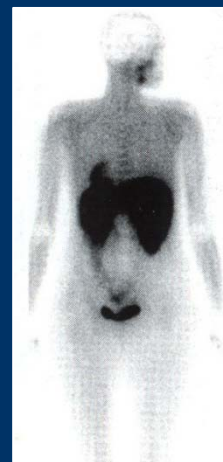
M. Vytrasová, V. Vavrdová et al., 2000

- **WB-MRI** – „skórovací systém“ (0-30)
- **MRI vs. KR** – citlivější (+36%)

MM – ^{99m}Tc – MIBI - SCINTIGRAFIE

^{99m}Tc -MIBI (před léčbou)

(akumulace v mitochondriích viabilních Pb)



před léčbou

po léčbě

Význam:

- **zjištění lokalizace, biol.aktivity a rozsahu lézí**
 - difuzní, fokální a kombin. typ akumulace
 - **záchyt solitárních nebo fokálních lézí >1 cm**
 - stádium MM
 - **dif dg. mezi MM, MGUS a SP**
 - SS skore MM vs MGUS ($p < 0,001$)
 - **sledování aktivity a rozsahu MM po léčbě**
 - KR-PR-NR-relaps
 - **prediktivní význam** – léč. odezva, OS
 - **indikace u RTG negativních bolestivých lézí**
- ☐ **Jednoduchý, pohotový a senzitivní ukazatel rozsahu a biologické aktivity MM v kterékoliv fázi nemoci**

MM-FDG-PET/CT vyšetření

□ FDG-PET/CT

➤ PET

- My.bb. – hypermetabolismus glukózy → ↑ akumulace ^{18}F -FDG
- **funkční změny dříve než anatomické** (CT, MRI), hodnocení aktivity MM

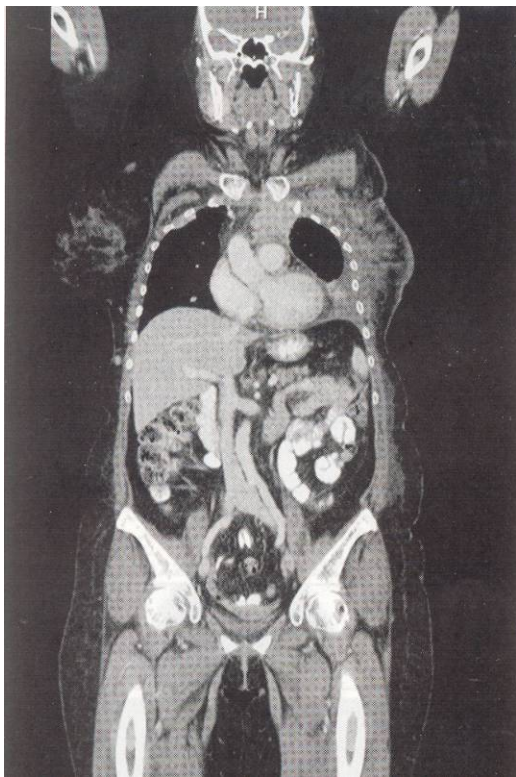
➤ **FDG-PET/CT** – integrace PET a CT – *přesná anatomická lokalizace*

- **časný a citlivý průkaz postižení skeletu difuzního a fokálního typu**
- detekce „okultních lézí“ (≥ 6 mm) a EMD
- **PF** – rozsah - stádium MM (D-S PLUS)
- **PET/CT vs. MRI** – ↑ detekce fokál. lézí apendik. skeletu a EMD (+10 a 26%)
- **monitorování** – léčebného efektu → KR-NR-relaps/progrese
- **diagnóza** – NS/oligosekrečních forem MM
- **detekce** – zánětlivých ložisek a duplicitních tumorů
- **FDG-PET/CT**
 - o ~ 25 - 65% citlivější než KR
 - **MRI** citlivější při infiltr. postižení páteře a pánve (~ 25 - 30%)
 - změna stádia u ~ 30% nemocných

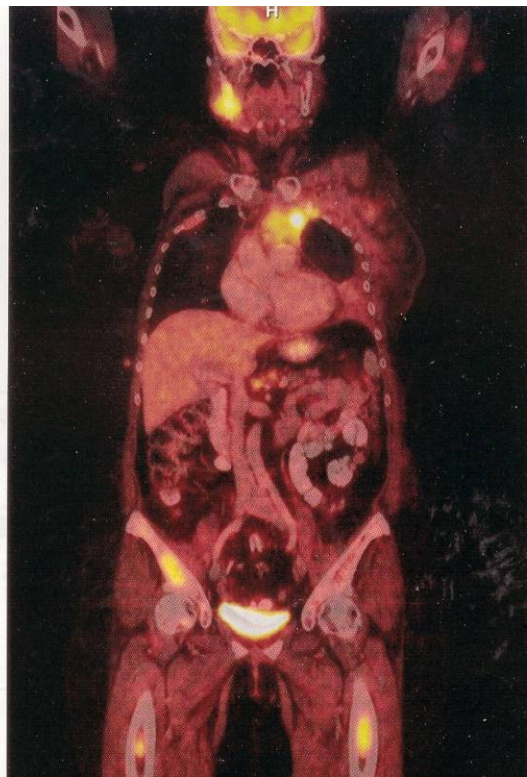
➤ **Ideální celotělové vyšetření u MM**

MM – vyšetření s pomocí 18F-FDG-PET/CT

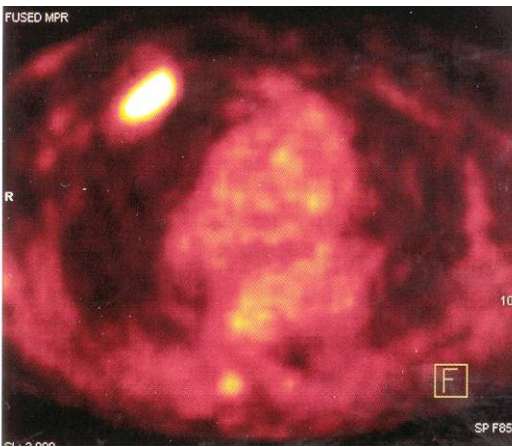
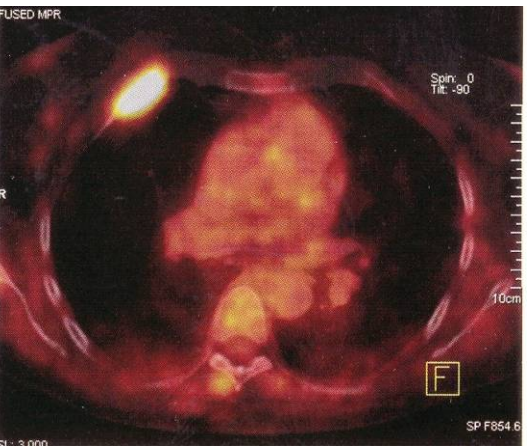
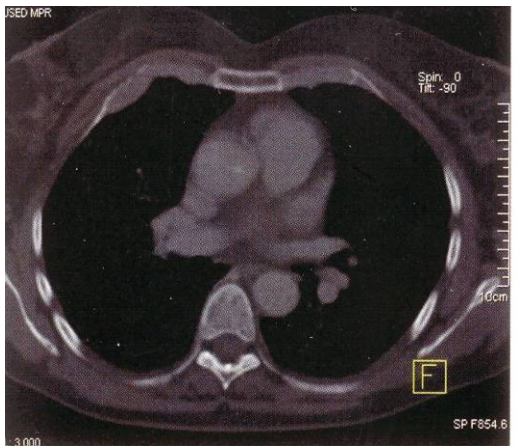
CT – negat.



PET/CT



PET



MM – Anatomický / Funkční stáž. systém Durie-Salmon Plus *(Baur A., 2002)*

Klasifikace

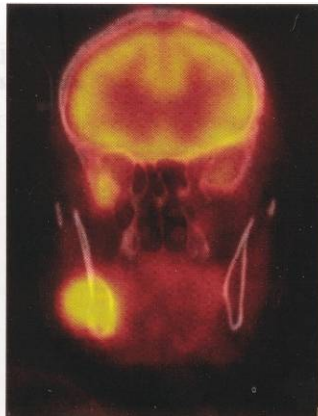
MRI a/nebo FDG PET

□ MGNV	Negativní	
□ MM-st. I-A (doutnající/indolentní)	Ev. 1. léze a/nebo “limitovaný” nález	
□ MM-stádia	<u>Fokální léze</u>	<u>Difuzní proces</u>
• I-B*	< 5	mírný
• II-A/B*	5-20	vyjádřený
• III-A/B*	> 20	těžký/závažný
PLUS	A*	B*
- S-kreatinin (μmol/l)	< 177	≥ 177
- Extramedul. proces	neg.	pos.
- Thr (x 10 ⁹ /l)	> 130	< 130
- LDH	norm.	patol.

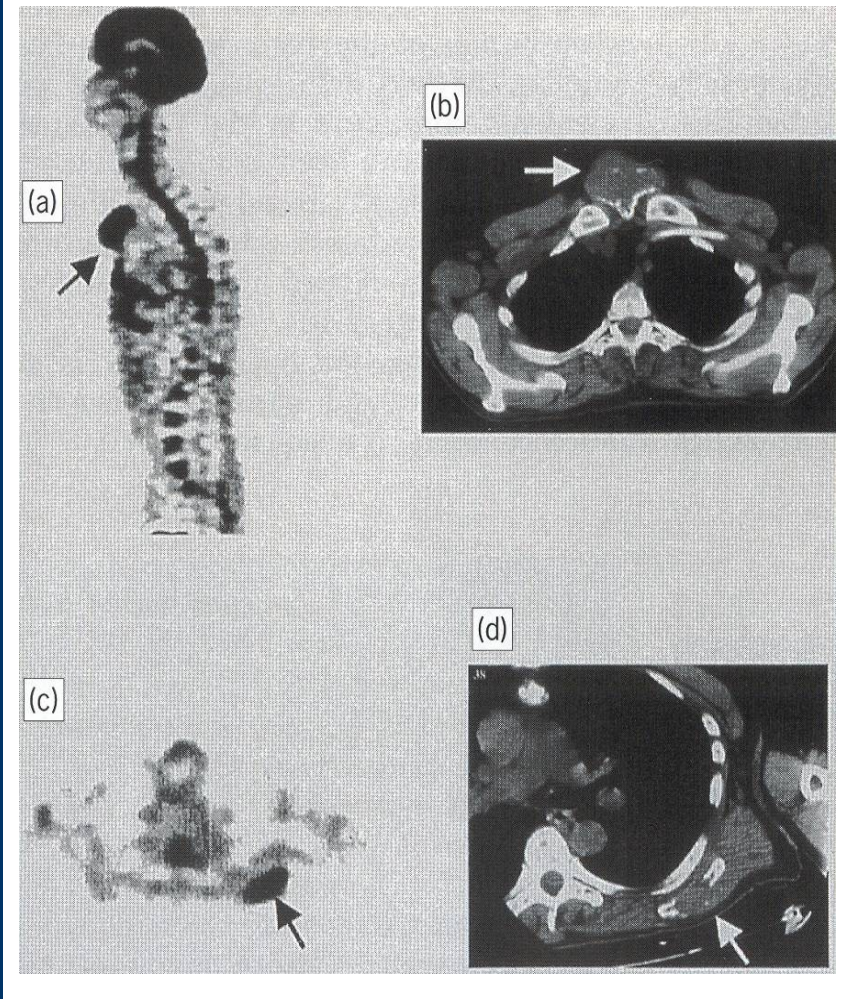
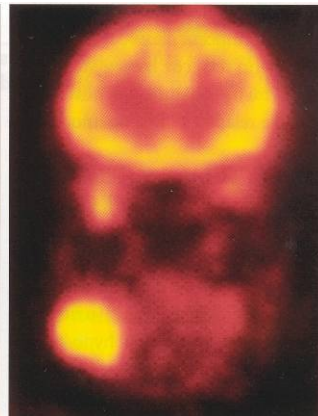
CT



PET/CT



PET



MGNV vs. MM – FDG-PET/CT vs. ^{99m}Tc-MIBI

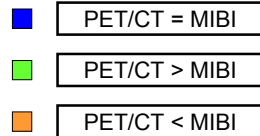
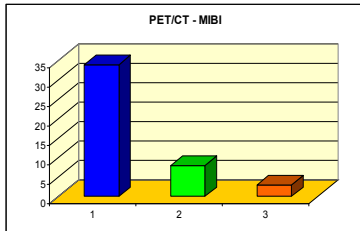
1.

Porovnání FDG-PET/CT s ^{99m}Tc-MIBI scintigrafií

U 45 pacientů bylo provedeno PET/CT i MIBI

Celkově byl PET/CT pozitivní nebo poukázal na větší myelomové postižení než MIBI u 8 pacientů (17,8%)

Celkově byla MIBI pozitivní nebo poukázala na větší myelomové postižení než PET/CT u 3 pacientů (6,6%)

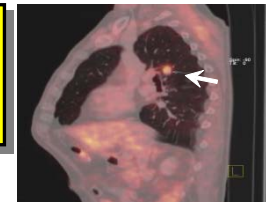


2.

Vedlejší přínos vyšetřování FDG-PET/CT pacientů s monoklonálními gamapatiemi

U 3 pacientů z našeho souboru byly diagnostikovány na FDG-PET/CT nemyelomové léze:

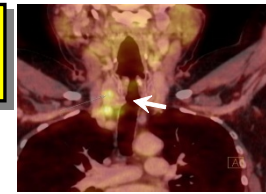
TBC PLIC



KARCINOM PRSU



KARCINOM ŠTÍTNÉ ŽLÁZY



© FN Olomouc

3.

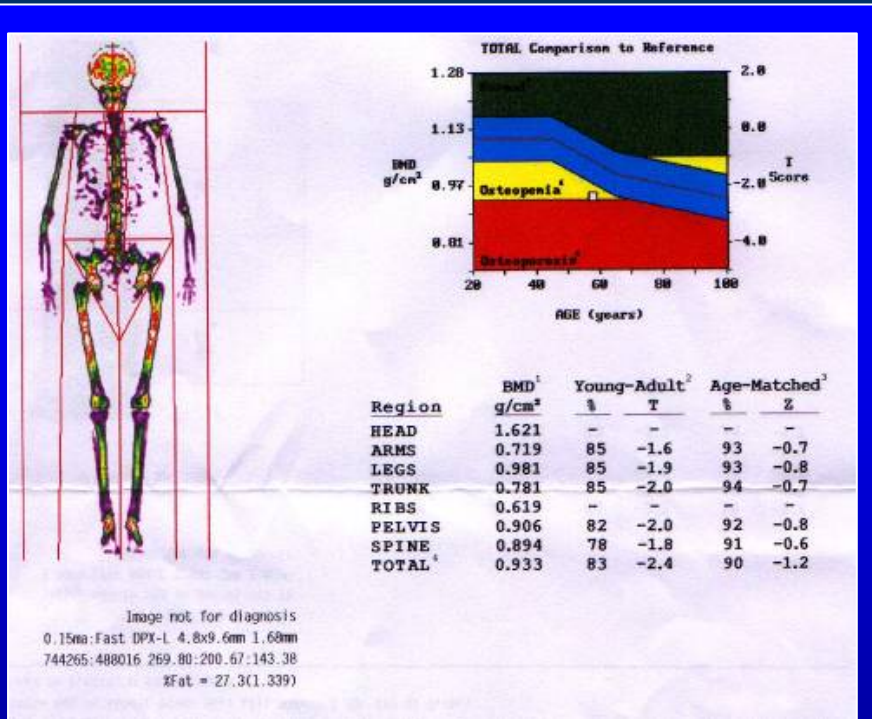
Hodnocení přínosu FDG-PET/CT u MGNV

19 pacientů s MGNV

U 2 pacientů na PET/CT pozitivní nález. (10,5%)

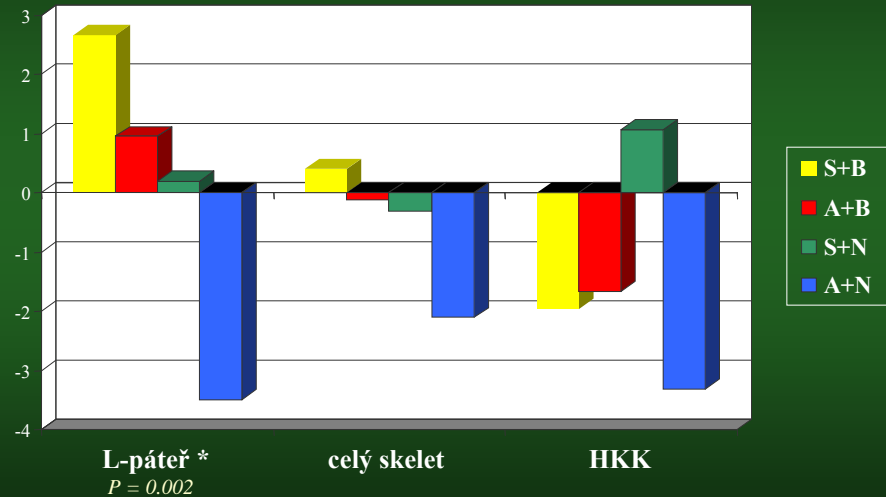


MM – OSTEODENZITOMETRIE (DXA)



Hodnocení: BMD g/cm²
T - skore
Z - skore

MM- změny BMD v závislosti na léčbě (n-66)



M. Vytřasová, V. Ščudla, 2001

□ DEXA

- BMD – OSP / osteopenie
- riziko zlomenin
- vztah ke stádiu MM
- vývoj MKN při chemoterapii a BFN
- obezřetná interpretace

MKN – ukazatelé kostního obratu

❑ OSTEORESORPCE

➤ Standardní

- ICTP, CTX a NTX
- DPD a PYR

➤ Perspektivní

- TRAP-5b, BSP (kostní sialoprotein)
- RANKL, DKK-1, FRP-2, osteopontin, IL-3, IL-7, MIP-1 α/β , MTP-9

❑ OSTEOFORMACE

➤ Standardní

- bALP, OC, PINP, PICP

➤ Perspektivní

- OPG (?)

❑ TESTY NÁSTAVBOVÉ

➤ RANKL / OPG

➤ Hammersmith Prognostic Index

- RANKL / OPG+B₂M+CRP skóre

❑ MONITOROVÁNÍ LÉČEBNÉ ODEZVY

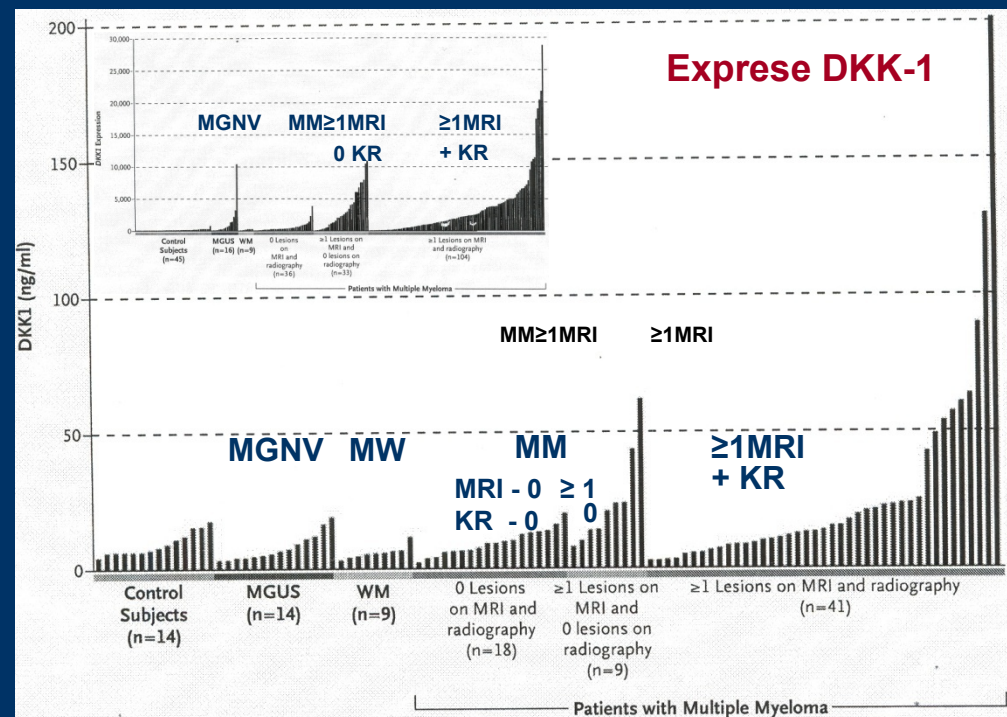
➤ Bortezomib, ASCT

- ↑ bALP, OC, BMP po > 9 měs.
- ↓ DKK-1, RANKL/OPG, NTX, TRACP-5b již po > 3 měs.

❑ PF

- ICTP, NTX, RANKL/OPG
- vztah k aktivitě a stádiu MM

MG - VZTAH HLADIN DKK1 V PLAZMĚ KD A OSTEOLYT.LÉZÍ



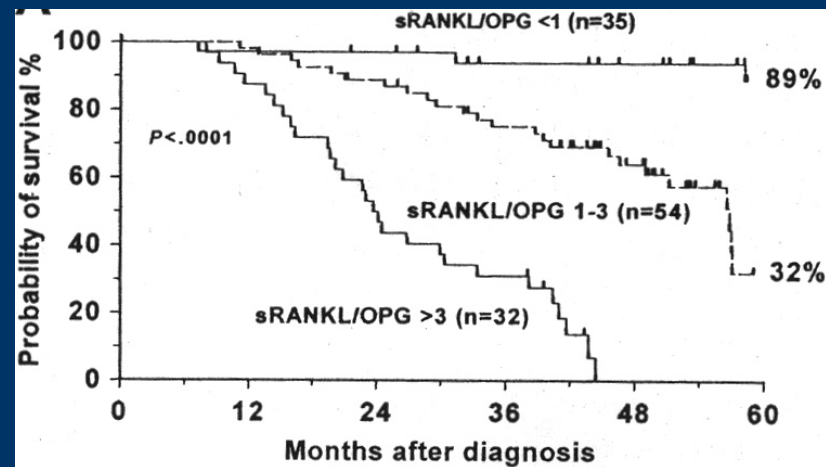
MKN – „Hammersmith Prognostic index“ (E.Terpos, 2003)

Skóre (body)	RANKL / OPG	β 2-M (mg/l)	CRP (mg/l)
1	< 1	≤ 3	-
2	1-3	-	≤ 10
3	-	> 3	> 10
4	> 3	-	-

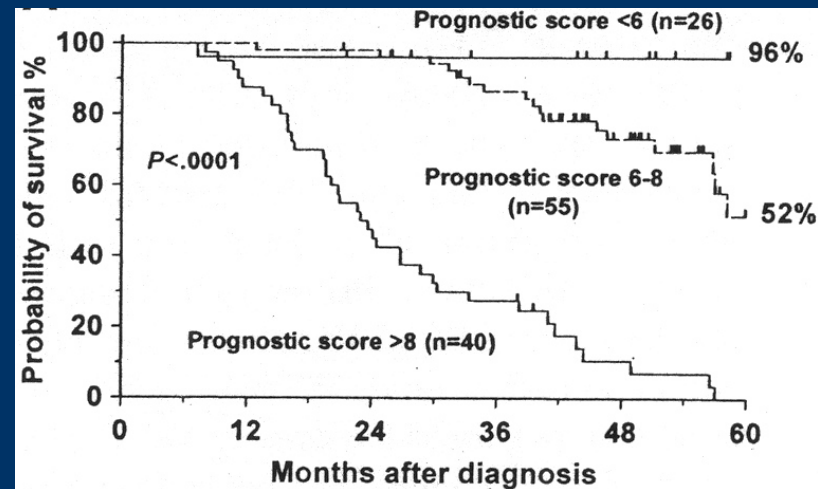
STRATIFIKACE	Sumární skóre	5-leté „OS“ (měsíce)
LOW-RISK	< 6	96 %
INTERMEDIATE RISK	6 – 8	52 %
HIGH RISK	> 8	0 %

Sumární skóre 4 – 10 bodů

RANKL / OPG



Hammersmith PI



MM – MOLEKULÁRNĚ-BIOLOGICKÁ KLASIFIKACE ZALOŽENÁ NA HODNOCENÍ PRIMÁRNÍ IgH TRANSLOKACI A EXPRESI CYKLINU D₁-D₃

(Bergsagel P.L., 2005)

TŘÍDA	t (IgH)	Exprese cyklinu D	MRI pozitivita (%) (>1 léze)	DKK-1>1000 MRI		Výskyt (%)	OS 80 měs. (HD-Th+ASCT)
				pos.	neg.		
TC₁	t (6;14) (p21;q32)	D3	100 %	66	0	3 %	100 %
	t (11;14) (q13;q32)	D1	94 %			16 %	94 %
TC₂	Neg. 11q13 hyperdiploidie	D1	86 %	81	13	37 %	86 %
TC₃	Neg Neg (ev. jiné translokace)	Neg	2 %	45	11	2 %	49 %
		D2 (ev D1,D3)	67 %			17 %	
TC₄	t(4;14) (p16;q32) Geny: FGFR3/MMSET	D2	57 %	50	17	15 %	23 %
TC₅	t(14;16) (q32;q23)	D2	55 %	17	0	5 %	↓ OS
	Gen: c-maf t(14;20) (q32;q11)	D2	-			2 %	↓ OS

☐ **Molekul. podtypy MM:** fundamentálně odlišný Klinický obraz, MRI, MKN, PC-PI, OS

- odlišná / specifická léčba („molekulárně zaměřené“ působky)

- **TC1-TC2: bisfosfonáty profylakticky**

MKN – disharmonie vzájemné interakce „partnerských/párových“ parametrů

OSTEODESTRUKCE

• OSTEORESORPCE

- OSP / -lýza
- OKL – geneze, ↑proliferace)

- RANKL
- My. bb. (↑ aktivita)

- OkAF
(IL-3, IL-7, IL-11,
DKK-1, TNF- α/β)

- Markery osteoformace

□ KORTIKOIDY

❖ PAMIDRONÁT

• OSTEOFORMACE

- Osteoskleróza
- OBL (funkční exhausce – ↑ apoptóza)

- OPG
- ↑ OKL a ↓ OBL
- ObIF (IL-3, IL-7, IL-11, DKK-1, TNF- α/β)

- Markery osteoresorpce

□ ↑ apoptóza My.bb, OKL, OBL, OC

- steroidní OSP
- ↓ apoptózy OKL po BFN ⇒ rozvoj MKN
- ❖ ↑ apoptóza OKL ↓ OBL a OC
- ↑ apoptóza My.bb.

Dle aktivity
MM ↔ MKN

„**circulus viciosus**“

MKN – srovnání různých léčebných „guidelines“

KLINICKÁ SITUACE	Mayo Clinic Guidelines (M.Q.Lacy,2006)	ASCO Guidelines (J.R.Berenson,2002)	IMWG Guidelines (B.G.M.Durie2007)
<input type="checkbox"/> MM • OSTEOLYT.LÉZE (KR)	• i.v.BFN à-1 měs (pamidronat)	• pamidronat <i>nebo</i> zoledronat i.v. à-1 měs.	• i.v. BFN ^{KR} ^{MRI} - clodronat ^{PET-CT}
• OSTEOPENIE/OSP (DEXA) - T-skore > 1	• i.v. BFN à-1 měs. • bez BFN	• pamidronat <i>nebo</i> zoledronat i.v. à-1 měs.	• i.v. BFN ^{DEXA} [♀] - clodronat ^{KS} ^{NTX}
• D-MM/asympt.forma (D-S st. I-A)	• bez BFN (jen klin.studie)	• bez BFN	• bez BFN
<input type="checkbox"/> LÉČEBNÁ TAKTIKA • Trvání léčby BFN • stabilní remise • NR/akt.MM s chemoter. • Volba BFN	• i.v. BFN à-1 měs. • 2roky • BFN přerušit! i.v.BFN à-3 měs. • první léčba pamidronat (nediskutován clodronat)	• i.v. BFN à-1 měs. • délka dle ind.sit. (PS) standardní režim zoledronat nebo pamidronat (nedoporučen clodronat)	• 2 roky - ↓aktivity MKN • KR/VGPR-1rok • stand.režim ind. BFN při aktivitě •pamidronat nebo clodronat při terapii > 2 roky
• Stomatol. vyšetření • Stomat. dispenzarizace	• před nasazením BFN • invazivní sanace chrupu • dispenzarizace – à-1 rok	• ↑ ústní hygiena • před stomatochirurgickým zákrokem ≥1 měsíc bez BFN • nasazení BFN po zhojení	

• Léčba BFN by neměla být ukončena, pokud dochází ke „kostním příhodám“ nebo pokud dojde k progresi MKN.

(R.E.Coleman,2001)

MKN – ZÁVĚR

□ MKN

- **Integrální, dominantní součást klinického obrazu**
 - **Dg. a dif. dg. algoritmu a monitorování vývoje MM**
- **Významný přínos moderních zobrazovacích metod**
 - ❖ **optimálně: KR-rtg lebky, MRI páteře a pánve a celotělová FDG-PET/CT (skelet, KD, EMD) nebo WB-MRI**
 - **markery „osteofornace“ a „osteoresorpce“**
 - **použití BFN – výběr preparátu a délka léčby?**
- **Exploze poznatků → východisko perspektivní „terčové terapie“**
 - **inhibitory: osy RANK/RANKL (RANK-Fc), MoAb-anti RANK, -MIP-1 α , -DKK-1, -FRP-2, -IL-3, -IL-7, -NF-KB**
 - **rekomb. OPG (AMGN-0007)**

⇒ **potlačení rozvoje MKN, event. i aktivity/progrese MM (?)**
⇒ **zlepšení kvality života a OS!**



Děkuji za pozornost