

Změna typu paraproteinu po transplantační léčbě mnohočetného myelomu

*Maisnar V., Tichý M., Smolej L.,
Kmoníček M., Žák P., Jebavý L.,
Palička V. a Malý J.*

**II. interní klinika – OKH a ÚKIA,
FN a LF UK Hradec Králové**

**MIKULÁŠSKÝ SEMINÁŘ IHOK,
Brno 6. 12. 2005**

Mnohočetný myelom (MM)

⇒ **hlavní představitel skupiny maligních MG**

- 1 % všech malignit, 10 % (2.) hematologických
- v ČR 4 - 6 nemocných/100 000 obyvatel/rok

MG - základní dg. charakteristikou je přítomnost monoklonálního imunoglobulinu (tzv. paraproteinu) v séru nemocných

⇒ **PP = zatím nejvhodnější marker aktivity**

⇒ dosud nevléčitelné heterogenní onemocnění s individuálními rozdíly z hlediska klinických projevů, léčebné odezvy a tedy i prognózy
(konvenční léčba = 5 % nemocných žije >10 let)

Srovnání výsledků konvenční a „high-dose“ chemoterapie MM

	Standardní CHT	“high-dose” CHT
Léčebná odpověď	30 - 60 %	60 - 85 %
CR	< 10 %	20 - 40 %
Medián přežití	30 - 36 měsíců	40 - 62+ měsíců
Léčebná mortalita	< 5 %	< 5 %

Vysokodávková CHT s autologní transplantací PKB

cíl: maximální redukce nádorové masy (CR nebo VGPR)

= dnes celosvětově nejčastěji používaná léčebná strategie u nemocných s MM do 65 (-75) let

⇒ vede k prodloužení života (x trvalé vyléčení)

Změna PP po „high-dose“ léčbě hematologických malignit

- imunofixací prokážeme buď přímo změnu isotypu PP nebo jen přechodný výskyt oligoklonality v séru nemocných

⇒ výskyt jak po alo-, tak autotransplantacích (nejč. u MM), ale i u leukémií v souvislosti s intenzivními režimy CHT

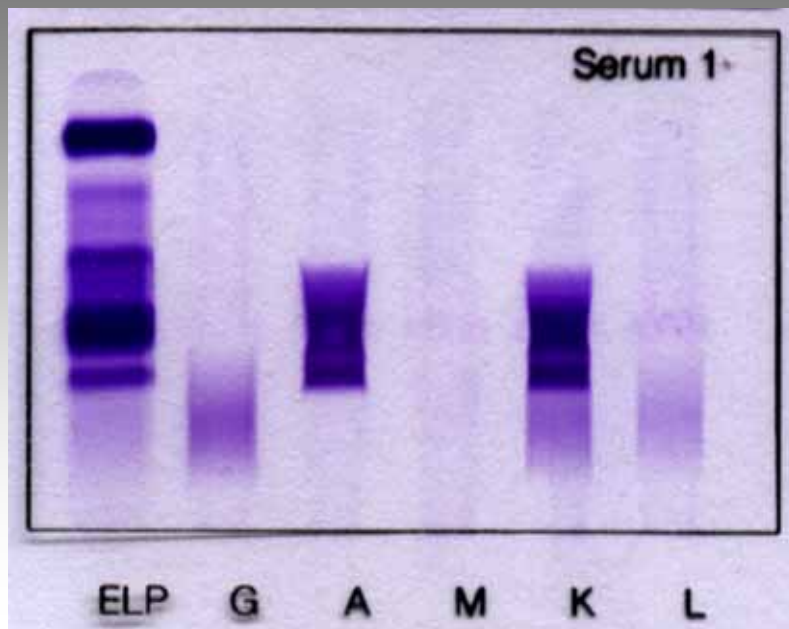
Výchozí práce:

1. *Mitus AJ et al., Blood 1989.*
2. *Zent CS et al., Blood 1998.*

Hodnocený soubor nemocných

- **retrospektivní analýza nálezů u 72 nemocných s MM transplantovaných v letech 1996 – 2002**
= celkem 138 transplantací
 - **123 autologních (71x 1., 43x 2., 9x 3.)**
 - **16 alogenních (1x klasická, 15x mini-)**
- **hodnocení imunofixačních nálezů:**
 - 1/ bez změny PP po transplantaci (APB-)**
 - 2/ se změnou PP po transplantaci (APB+)**
 - **změna charakteru PP, oligoklonalita nebo přítomnost obou těchto nálezů**

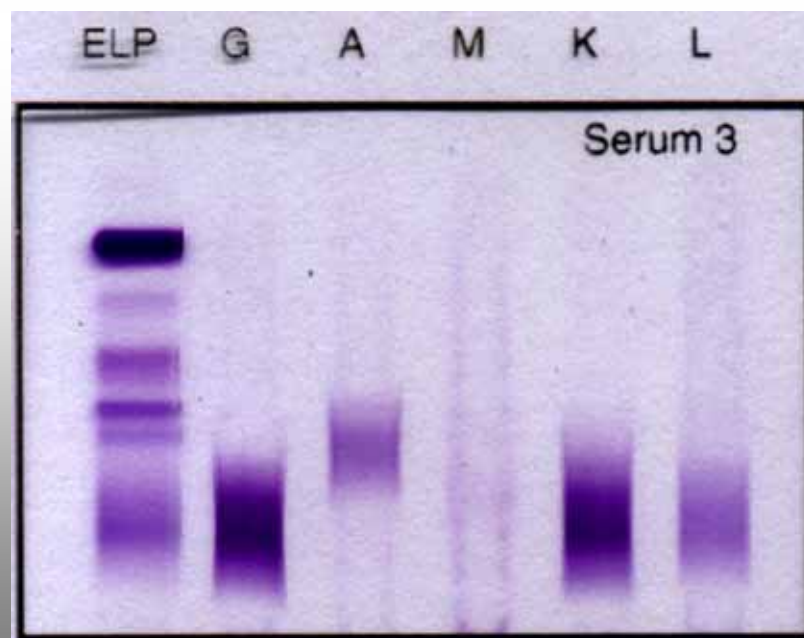
Pacient	Pohlaví	Doba výskytu APB	Charakteristika změny PP	Maximum APB [g/l]	Výskyt APB [měsíce]
1	M	post-Tx-1, Tx-2, Tx-3 (auto)	IgA-K na IgG-K, na IgG-K + oligo	3.25	3 6
2	Ž	post-Tx-1 + Tx-2 (auto)	IgA-K na IgG-K+IgM-L	2.14 + 1.72	24
3	Ž	post-Tx-3 (alo)	IgG-K na IgM-L + oligo	< 1.0	3
4	M	post-Tx-3 (auto)	IgG-K na IgG-K + IgM-L + oligo	3.16	2
5	Ž	post-Tx-1 + Tx-2 (auto) (alo)	IgG-K na IgG-K + oligo	1.52	11
6	M	post-Tx-1 + Tx-2 (auto)	IgG-K na IgG-K + IgG-L + oligo na IgG-L	1.4 2.3	10 15
7	Ž	post-Tx-1 + Tx-2 + Tx-3 (auto)	IgG-L na IgG-K + oligo	2.09	5
8	Ž	post-Tx-3 (auto)	IgG-L na IgG-L + IgG-K	< 1.0	3
9	M	post-Tx-1 + Tx-2 (auto)	free-L na IgG-K + IgG-L	0.84 + 0.95	29
10	Ž	post-Tx-2 (auto)	IgA-K na IgG-K	1.28	5
11	M	post-Tx-3 (auto)	IgG-L na IgG-L + IgG-K + IgA-K	1.22 < 1.0	2
12	Ž	post-Tx-2 (auto)	IgG-L na IgG-L + IgG-K + oligo na IgG-L + IgM-K	0.72 1.1	3
13	M	post-Tx-2 (alo)	IgG-K na IgG-K + IgG-L + oligo na IgG-K + IgM-L + oligo	< 1.0 < 1.0	4 2
14	M	post-Tx-1 + Tx-2 (auto)	free-K na IgG-K + IgM-K + oligo	1.9 + < 1.0	1
15	Ž	post-Tx-1 + Tx-2 (auto) (alo)	free-L na IgG-K + IgM + oligo	2.44 + < 1.0	9
16	M	post-Tx-1 + Tx-2 (auto) (alo)	IgG-L na IgG-L + IgG-K + oligo	6.53	2
17	M	post-Tx-1 (auto)	IgA-K na IgA-K + IgG-K	1.67	10
18	Ž	post-Tx-3 (alo)	IgG-L na IgG-L + IgG-K + oligo	1.68	1
19	Ž	post-Tx-1 + Tx-2 (auto)	IgG-L na IgG-L + IgG-K + oligo	1.05	7

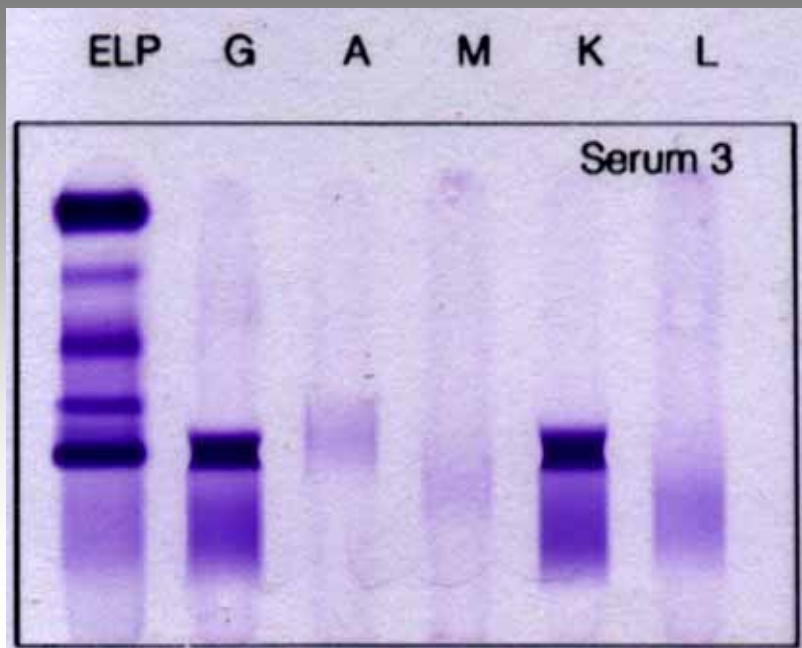


před auto-Tx
IgA-kappa

Pacient č. 1

po auto-Tx
IgG-kappa + oligo



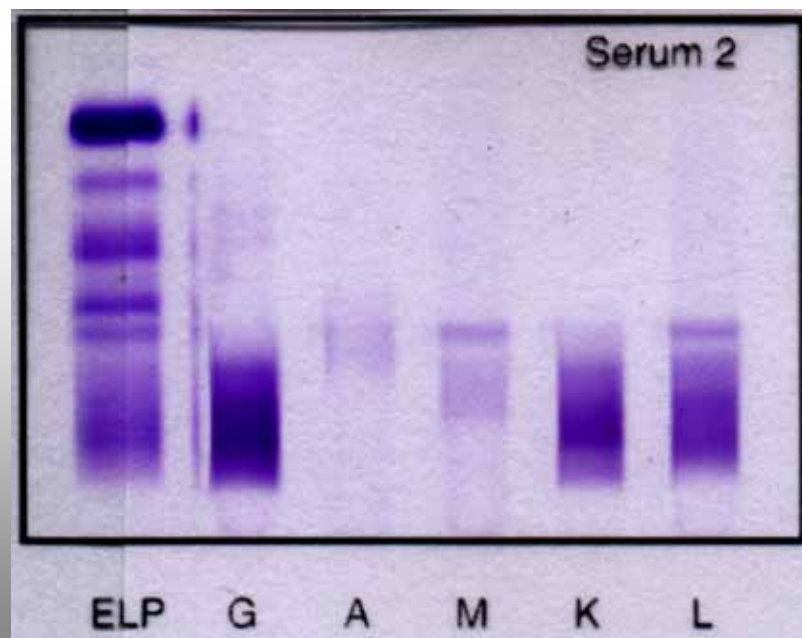


před auto-Tx
IgG-kappa

Pacient č. 4

po auto-Tx

IgG-kappa + IgM-lambda + oligo



Výsledky retrospektivní analýzy

= celkem se změna PP po transplantaci (APB+) vyskytla u 31 (43 %) nemocných

1/ u 25 nemocných v odstupu 1 - 6 měsíců po autologní transplantaci (17x po 1., 5x po 2. a 3x po 3. auto-Tx)

2/ u 6 (38 %) nemocných v odstupu 3-36 měsíců po alogenní transplantaci

⇒ 5x změna isotypu PP, 12x oligoklonalita a u 14 nemocných přítomnost obou nálezů

⇒ v případě relapsu vždy PP stejného isotypu

Výsledky vzájemného srovnání

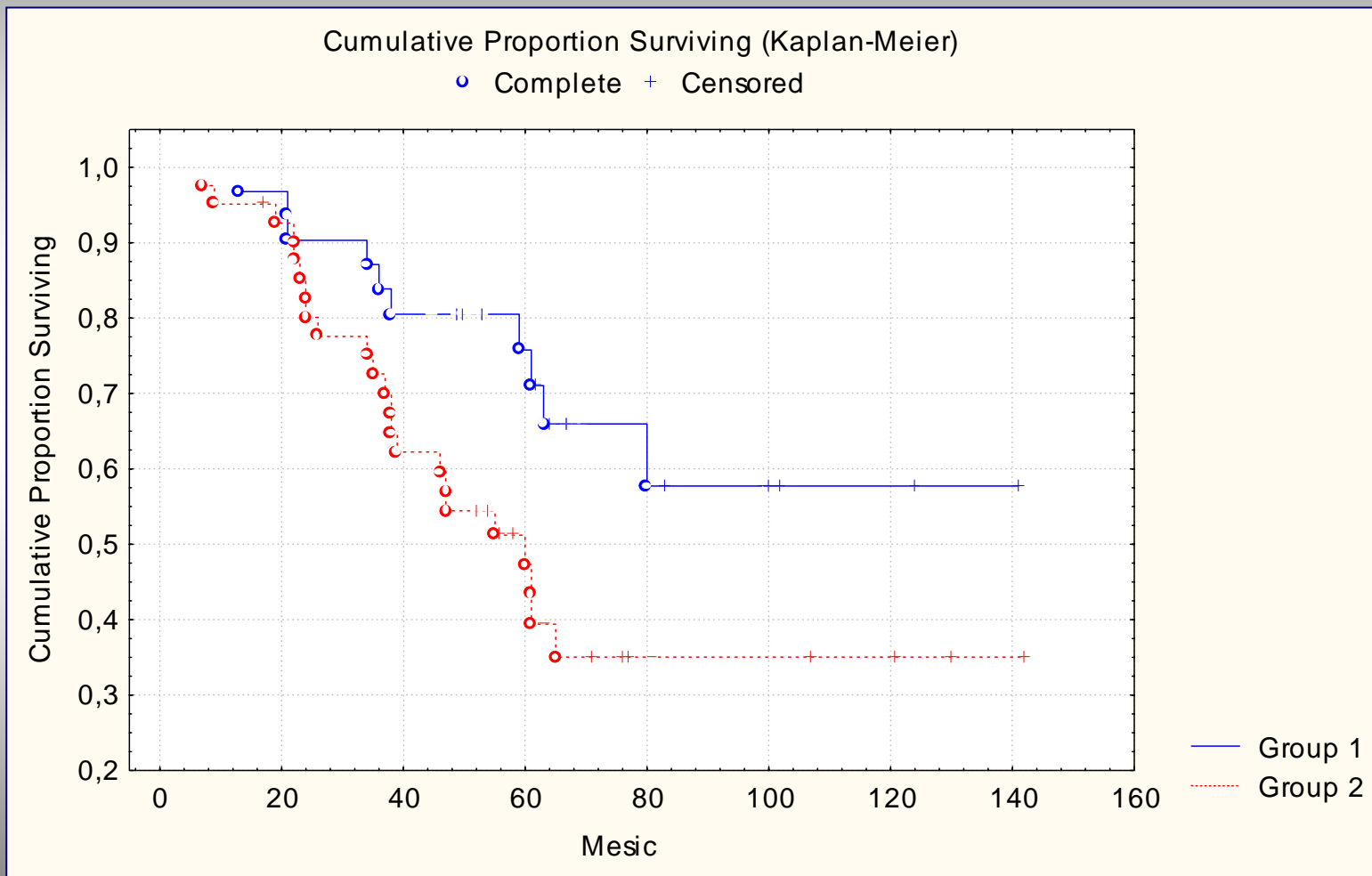
	Počet nemocných	CR	Žije 3/2005	OS 3/2005
Skupina APB+	31	10 (32%)	21 (64.5%)	62.5 M
Skupina APB-	41	7 (17%)	18 (43.9%)	51.1 M

Vyhodnocení statistické významnosti

- 1. Gehan's Wilcoxon test: $p = 0,031$**
- 2. Cox-Mantel test: $p = 0,028$**
- 3. Log-Rank test: $p = 0,026$**

Srovnání křivek přežití

(Group 1 = APB+, Group 2 = APB-)



Závěry:

- **ověřili jsme pozitivní prognostickou výpovědní hodnotu nálezu změny PP po transplantaci**
- **pravděpodobně projev transplantací narušených funkcí imunitního systému**
 - **rekonstituce tvorby Ig může trvat i déle než 5 let**
 - **důsledek poškození zejména T-buněčných regulací**
- **jen vzácně známka sekundární lymfoproliferace nebo opravdový „clonal isotype switching“**



Děkuji za pozornost !