

Extramedulární relaps – projekt porovnání plasmocytů z ložiska a kostní dřeně

Luděk Pour

Mikulášský seminář CMG 26. 11. 2010

Úvod - Extramedulární ložisko

Nález plasmocytárního tumoru mimo skelet

- **Mimokostní propagace myelomových hmot souvisejích s kostí**
- **Měkkotkáňové ložisko bez souvislosti se skeletem**
- **Difuzní infiltrace plasmocyty**

Solitární extramedulární plasmocytom

Jako součást obrazu mnohočetného myelomu

Úvod - prognoza

Solitární extramedulární plasmocytom

- radioterapie kurativní, dlouhodobé přežití

Mnohočetný myelom primárně extramedulární

- 16% případů*

- Konvenční léčba – horší prognosa

- Použití autoPBSCT – stejné výsledky

- 4% případů**

- OS výrazně zkráceno, 60% pacientů umírá do 1 roku od dg

Úvod - prognoza

Extramedulární relaps - progrese

- 10% po autoPBSCT, medián přežití 10 měsíců*
- 15% po PBSCT, není rozdíl v prognose**
- 14% po autoPBSCT, medián přežití 12 měsíců***

Častější po thalidomidu****

Thalidomid není příliš účinný*****

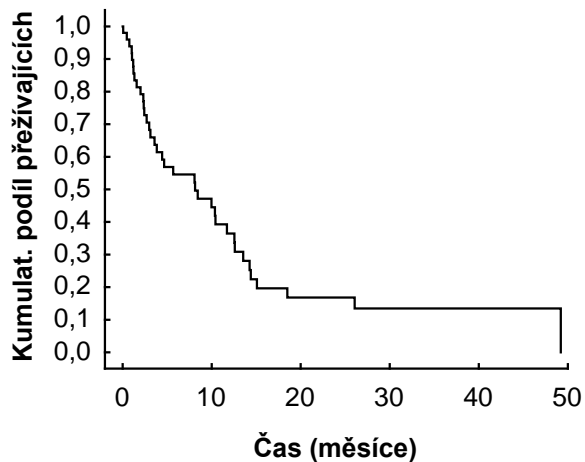


Úvod

- EM progrese – 24% našich pacientů
- **Medián celkového přežití s EM relapsem je o 2/3 kratší než u ostatních pacientů!!**
- Extramedulární progrese-relaps se překvapivě objevuje již časně v průběhu choroby

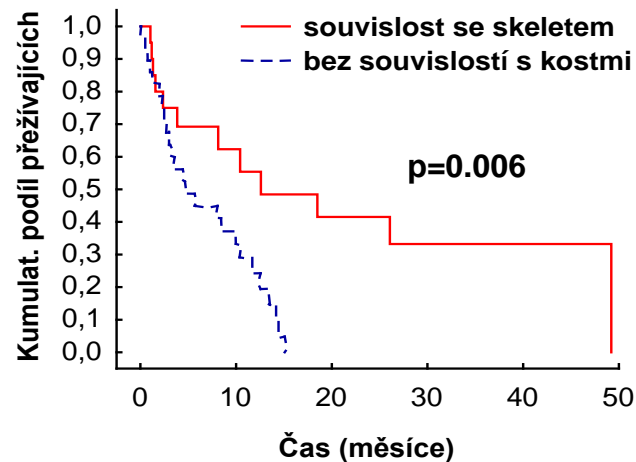
Analýza přežití u pacientů s extramedulárním relapsem

OS (od EM relapsu)



N	55
medián přežití	8.1 měsíce

OS (od EM relapsu)



	Souvislost s kostmi	Bez souvislostí s kostmi
N	23	32
medián přežití	12.1 měsíce	4.6 měsíce

Cíle

**Porovnání plasmocytů získaných z kostní dřeně
a z extramedulárního ložiska**

1) Histologie

2) Flowcytometrie

3) FISH

4) Expresní profil rizikových genů

5) DNA čipy

Metodika – Flowcytometrie

Hodnocení kostní dřeně a plasmocytů z ložiska

CD 138+CD38+ - stanovení plasmocytů

**CD 27 – paměťové bb, schopny produkce
imunoglobulinů**

CD 28- kostimulační molekula, horší prognosa

CD 54 - adhezivní molekula

CD 117 – faktor kmenových buněk

CD 56 – adhezivní molekula

Metodika – FISH

Hodnocení abnormalit z plasmocytů kostní dřeně a plasmocytů z ložiska

del RB1 genu –spíše negativní prognosa

del p53 – negativní prognosa

Disrupce IgH, t(4,14) t(14,16) – negativní

Gain 1q21 – negativní

Hyperplodie/Nonhyperplodie

Metodika expresní profil rizikových genů

- panel 17 genů, které mají u skupiny vysokorizikových pacientů změněnou expresi

Affymetrix probe set	Gene symbol	Chromosome location	MSDA score	70-gene quartile
206364_at	<i>KIF14</i>	1q32.1	0.38	Q4
211576_s_at	<i>SLC19A1</i>	21q22.3	0.32	Q4
201897_s_at	<i>CKS1B</i>	1q21.2	0.31	Q4
200638_s_at	<i>YWHAZ</i>	8q23.1	0.28	Q4
205235_s_at	<i>MPHOSPH1</i>	10q23.31	0.27	Q4
203432_at	<i>TMPO</i>	12q22	0.25	Q4
213607_x_at	<i>NADK</i>	1p36.21	0.23	Q4
204016_at	<i>LARS2</i>	3p21.3	0.19	Q4
220789_s_at	<i>TBRG4</i>	7p14-p13	0.19	Q4
206513_at	<i>AIM2</i>	1q22	0.16	Q4
242488_at	NA	1q43	0.15	Q4
219918_s_at	<i>ASPM</i>	1q31	-0.40	Q4
200850_s_at	<i>AHCYL1</i>	1p13.2	-0.21	Q1
218924_s_at	<i>CTBS</i>	1p22	-0.23	Q1
213628_at	<i>MCLC</i>	1p13.3	-0.25	Q1
202729_s_at	<i>LTBP1</i>	2p22-p21	-0.29	Q1
1557277_a_at	NA	6p21	-0.30	Q1

Shaughnessy, J. D. Jr. et al 2007

Soubor pacientů

Celkem 7 pacientů s relabovaným MM

3 ženy, 4 muži

Medián věku 61,7 let

3 pacienti - 1. relaps

1 pacient -2. relaps

3 pacienti -3. a další relaps

Všichni pacienti předlečení Velcade.

Výsledky

Chirurgický odběr ložiska- celkem 12 pacientů

Potvrzena infiltrace plasmocyty – 7 pacientů

1 pacient – pleomorfní maligní histiocytom

4 pacienti – tuková tkáň

Výsledky – Flowcytometrie

CD138+CD38+ KD	0,0	3,4
CD138+CD45- KD	0,0	1,8
CD27+PC KD	86,6	42,7
CD28+PC KD	5,5	0,4
CD54+PC KD	89,5	13,5
CD117+PC KD	0,0	4,7
CD56+PC KD	7,7	67,4
CD138+CD38+ TU	85,9	56
CD138+CD45- TU	0	0
CD27+PC TU	0,1	0,4
CD28+PC TU	0,7	0
CD54+PC TU	17,0	6,2
CD117+PC TU	0,1	0,4
CD56+PC TU	97,6	75,3

Výsledky- flowcytometrie

Snížená exprese CD27 v plasmocytech z ložisek oproti kostní dřeni

Zvýšená exprese CD28 v plasmocytech z ložisek oproti kostní dřeni

Zvýšená exprese CD 56 plasmocytů z ložisek oproti dřeni

Nízká infiltrace dřene

Výsledky- FISH

Porovnáno - pouze 4 pacienti

Hodnoceny následující aberace- del RB1 genu ,del p53

Disrupce IgH, t(4,14), t(14,16),Gain 1q21,

Hyperdiploidie/Nonhyperdplodie

Aberace které se vyskytovaly v plasmocytech dřeně byly zastoupeny i na plasmocytech z ložiska a naopak

Výsledky- Expresní profil rizikových genů

	AIM2	AMCYL1	ASPM	CCND2	CCNA2	CLGC1	CKS1B	CCND1	CCNB1	CTBS	CCND3	KIF14	NADK	LTBP1	TBRG4	TMPO	SLC19A1			YWHAZ
genes																		18	19	
EM 3	5,04	6,25	3,17	2,26	4,13	7,20	6,22	24,2	3,99	6,17	6,28	6,16	8,09	6,32	5,30	5,20	4,11	5,30	8,33	5,18
EM 6	5,79	2,95	3,07	1,76	9,92	12,7	-1,84	3,46	1,44	3,65	5,53	2,78	6,06	4,02	4,22	2,06	8,05	2,97	8,24	4,03
BM 6	11,37	6,31	6,27	3,03	5,16	5,34	-3,71	9,03	4,98	5,16	1,25	7,76	9,00	7,24	5,08	6,07	6,16	7,26	9,13	4,22
BM 3	5,34	8,32	5,29	3,22	5,22	7,30	7,27	27,2	5,14	7,24	6,17	8,06	7,16	8,25	5,16	5,16	6,11	7,18	8,05	5,10

Výsledky- Expresní profil rizikových genů

Zhodnoceno celkem 8 vzorků z ložisek (1 pacient 2x)

Zhodnoceny celkem 3 vzorky z kostní dřeně

Není rozdíl mezi expresí v plasmocytech získaných ze dvou ložisek u jednoho pacienta

Exprese genů v plasmocytech dřeně a v plasmocytech z ložiska je u vyšetřených pacientů stejná

Závěr

Expresí rizikových genů a zastoupení známých mutací se neliší ve dřeni a v ložisku

Zasadně je změněn fenotyp plasmocytů v ložisku

- Zvyšuje se exprese CD 28 a CD 56
- Snižuje se exprese CD27 a CD 54

Závěr

Za vznik extramedulárních ložisek není zodpovědná pouze jediná známa mutace mající vliv na prognosu choroby

Zasadní pro vznik extramedulární progresse se zdá být změna fenotypu plasmocytů.

Pokračování výzkumu vhodné!!!

Závěr

Limitace malým množstvím pacientů

=

Prosba o spolupráci

Možnosti

1. Odeslání pacienta na IHOK FN Brno
2. Zaslání tkáně a kostní dřeně do BVI jak zvykem ve studiích CMG.

Dovolujeme si Vás pozvat na

IX. národní workshop Mnohočetný myelom
a roční setkání
České myelomové skupiny

15.–16. dubna 2011
Hotel Galant, Mikulov

Informace budou
průběžně zveřejňovány na
www.nucleus.cz/mm