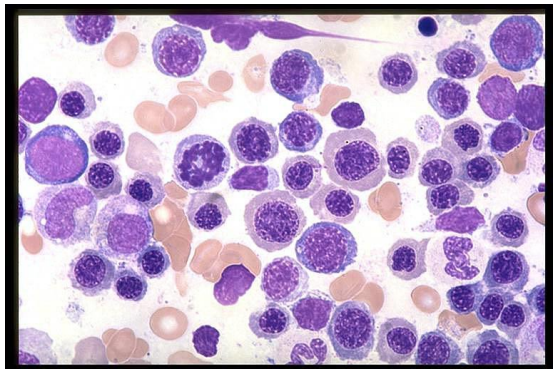
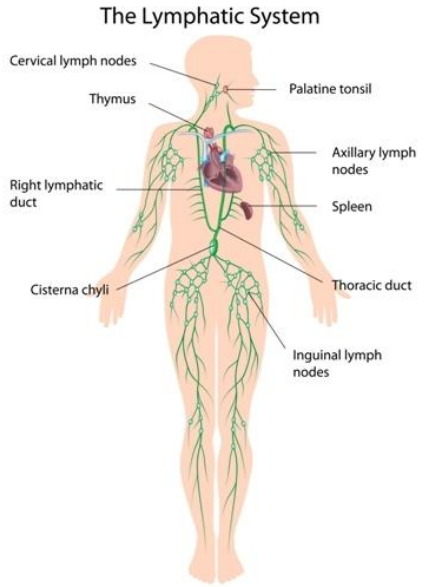
Nowotwory hematologiczne

Grupa nowotworów rozwijająca się
w szpiku i/lub w układzie limfatycznym





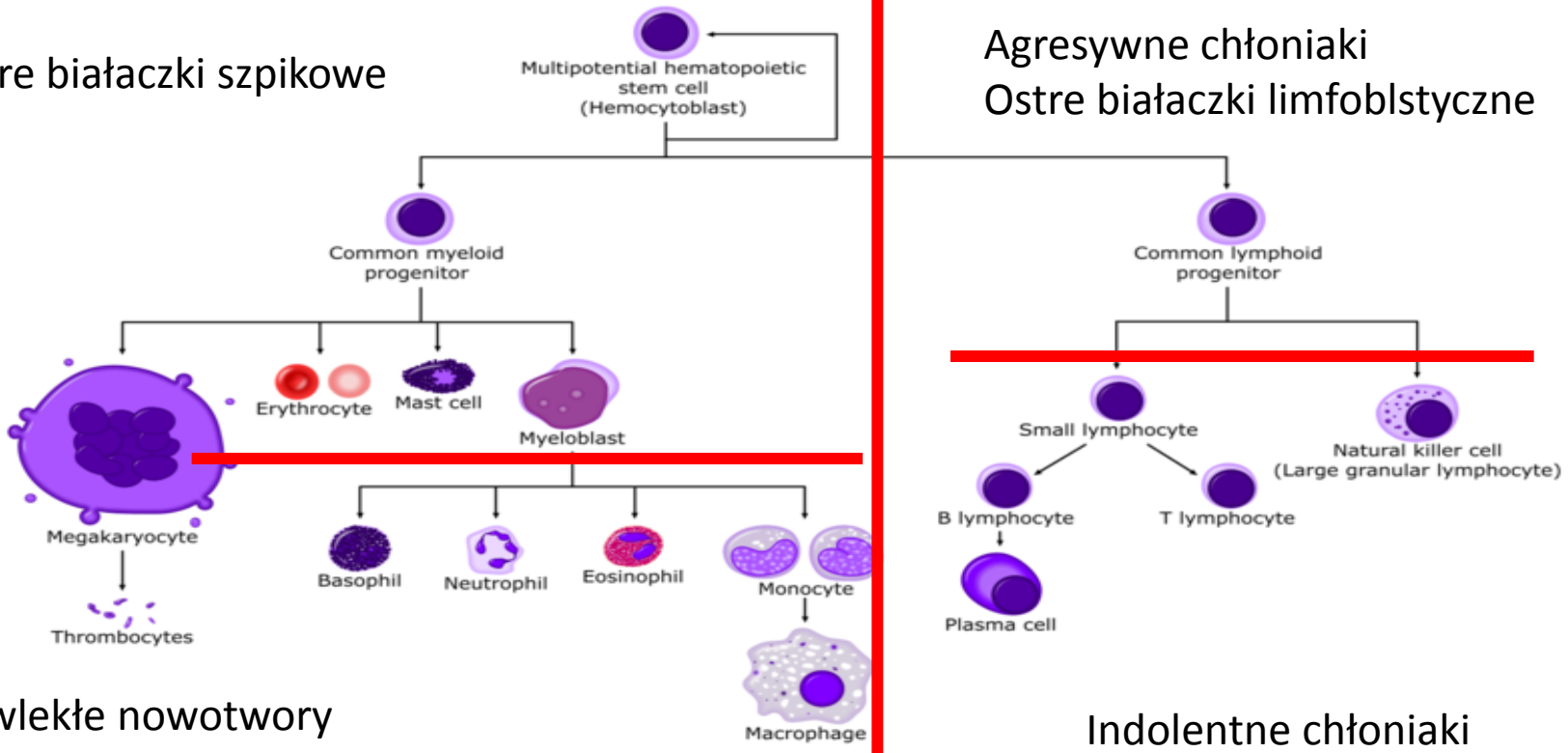
Nowotwory układu krwiotwórczego

Nowotwory układu chłonnego

Prawidłowa hematopoeza a nowotwory układu krwiotwórczego i chłonnego

Ostre białaczki szpikowe

Agresywne chłoniaki
Ostre białaczki limfoblstyczne



Przewlekłe nowotwory mieloproliferacyjne

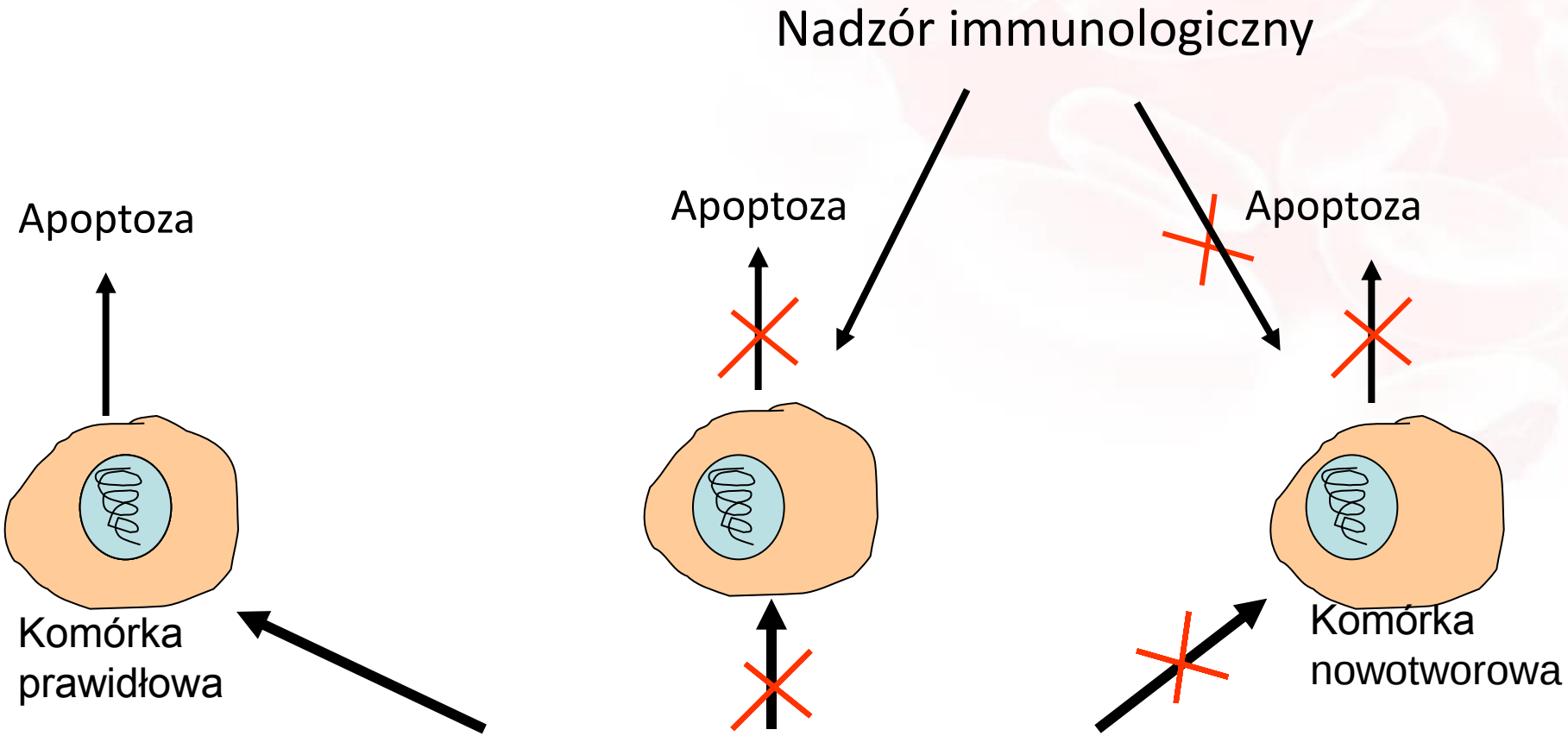
Indolentne chłoniaki

Nowotwory układu krwiotwórczego

Nowotwory układu chłonnego

http://en.wikipedia.org/wiki/Haematopoiesis
Image:Hematopoiesis_(human)_diagram.png

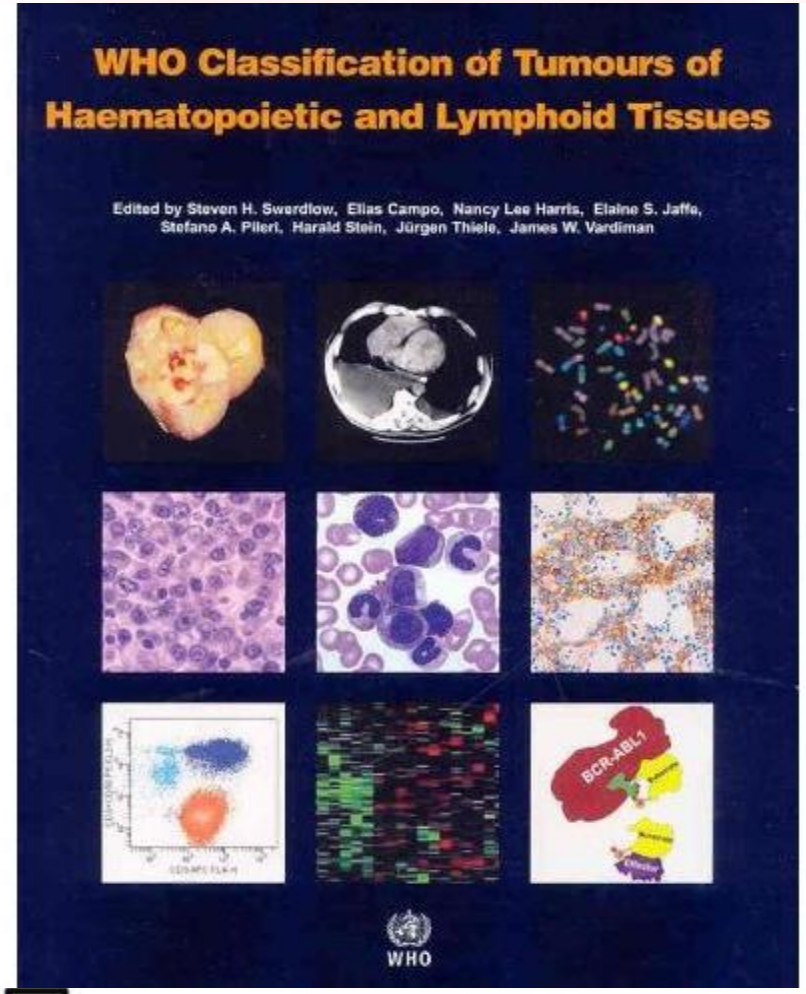
Patogeneza powstawania nowotworu



Klasyfikacja WHO nowotworów układu krwiotwórczego i układu chłonnego

130 typów i podtypów

nowotworów hematologicznych



Najczęstsze nowotwory układu krwiotwórczego

OSTRE

Ostre białaczki szpikowe

PRZEWLEKŁE (NOWOTWORY MIELOPROLIFERACYJNE)

Philadelphia (Ph+):

- przewlekła białaczka szpikowa

Philadelphia (Ph-):

- czerwienica prawdziwa (wzrost wskaźników krwinek czerwonych)
- nadpłytkowość samoistna (wzrost poziomu płytek krwi)
- pierwotna mielofibroza (włóknienie szpiku)

Objawy kliniczne nowotworów układu krwiotwórczego

wtórne do niewydolności prawidłowej hematopoezy:

- objawy kliniczne **niedokrwistości**
- wybroczyny na skórze i śluzówkach, krwawienia – objawy **małopłytkowości**
- infekcje bakteryjne, wirusowe, grzybicze – powikłania **neutropenii**

wtórne do proliferacji klonu nowotworowego:

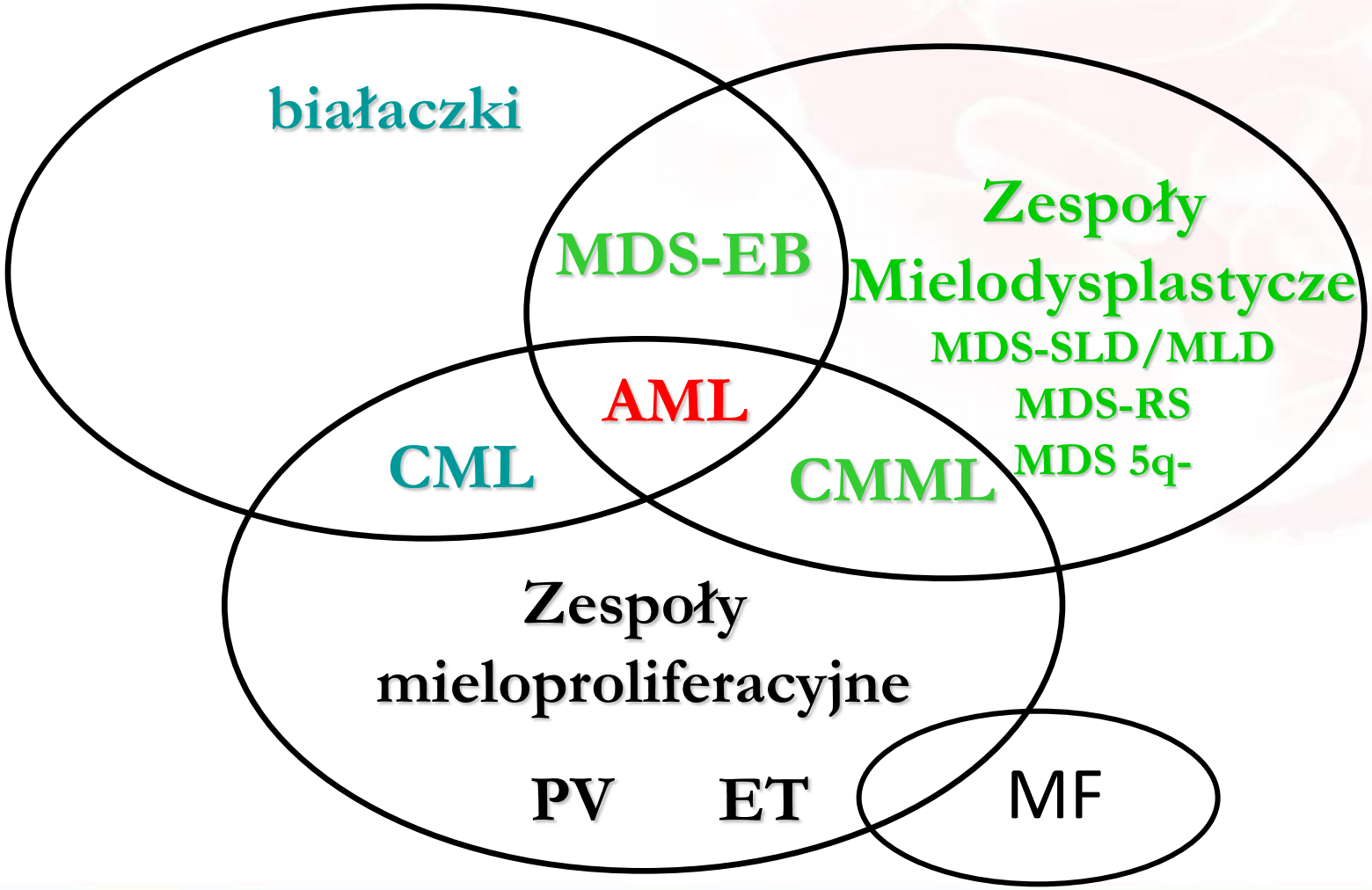
- splenomegalia (przewlekłe mieloproliferacje)
- hepatomegalia
- przerost dziąseł (ostra białaczka szpikowa)
- objawy leukostazy (białaczki)
- Zaburzenia krzepnięcia - DIC (AML – podtyp promielocytowy)

Objawy laboratoryjne nowotworów układu krwiotwórczego

wtórne do proliferacji klonu nowotworowego	
ostre białaczki	↑ WBC + blastoza i tzw. „przerwa białaczkowa” w rozmazie krwi
przewlekła białaczka szpikowa	↑ ↑ WBC + tzw. „przesunięcie w lewo” wzoru odsetkowego do blasta
czerwienica prawdziwa	↑WBC, ↑ Er, Hb i Ht, ↑PLT
nadpłytkowość	↑ PLT
mielofibroza	tzw. „przesunięcie w lewo” wzoru odsetkowego do blasta
wtórne do niewydolności prawidłowej hematopoezy	
Niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość	

Porównanie ostrych i przewlekłych nowotworów układu krwiotwórczego

	ostre	przewlekłe
wiek	każdy	dorośli
początek	Nagły	stopniowy
Przebieg choroby	Tygodnie/ miesiące	Miesiące/lata
Dominujące komórki	Niedojrzałe - blasty	dojrzałe
Anemia	Łagodna/ciężka	Łagodna
małopłytkowość	Łagodna/ciężka	Łagodna
WBC	różnie	zwiększone
Organomegalia	łagodna	dominująca



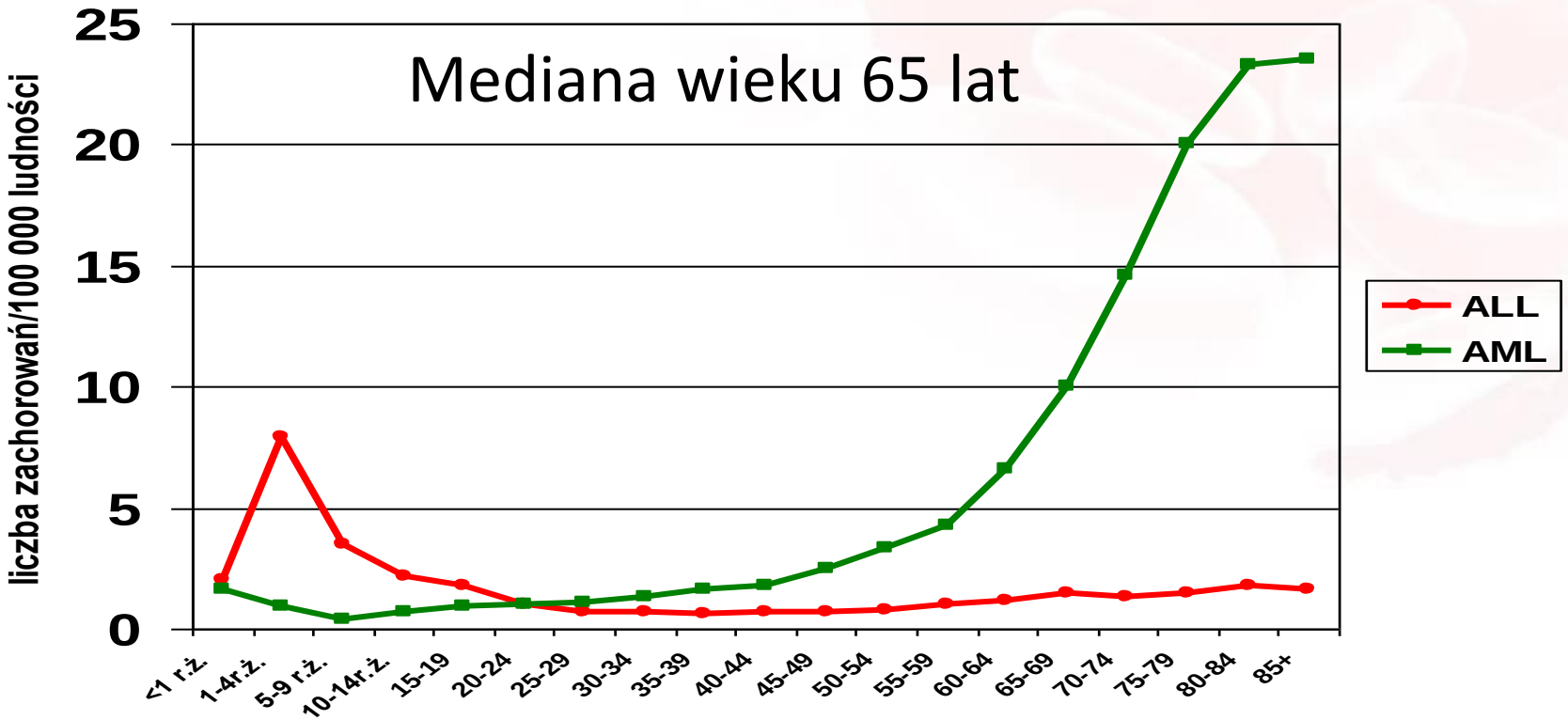
Zucckermanes 1993

Współczynniki zachorowalności rejestrowanej (liczba nowych zachorowań/100 000 mieszkańców/rok) na nowotwory układu krwiotwórczego i chłonnego Dane z projektu MZ „Mapy potrzeb zdrowotnych”

Rodzaje nowotworów	Współczynnik zachorowalności	Mediana wieku przy rozpoznaniu	Szacowana liczba nowych zachorowań w Polsce/1 rok	Szacowana chorobowość w Polsce
Ostre białaczki szpikowe	4,1	65	~ 1600	~4200
Przewlekłe nowotwory układu krwiotwórczego	19,7	66	~ 7400	~ 43 000

Współczynnik zachorowalności na ostre białaczki według grup wiekowych

Dane z *SEER, National Cancer Institute* 2006 - 2010 rok

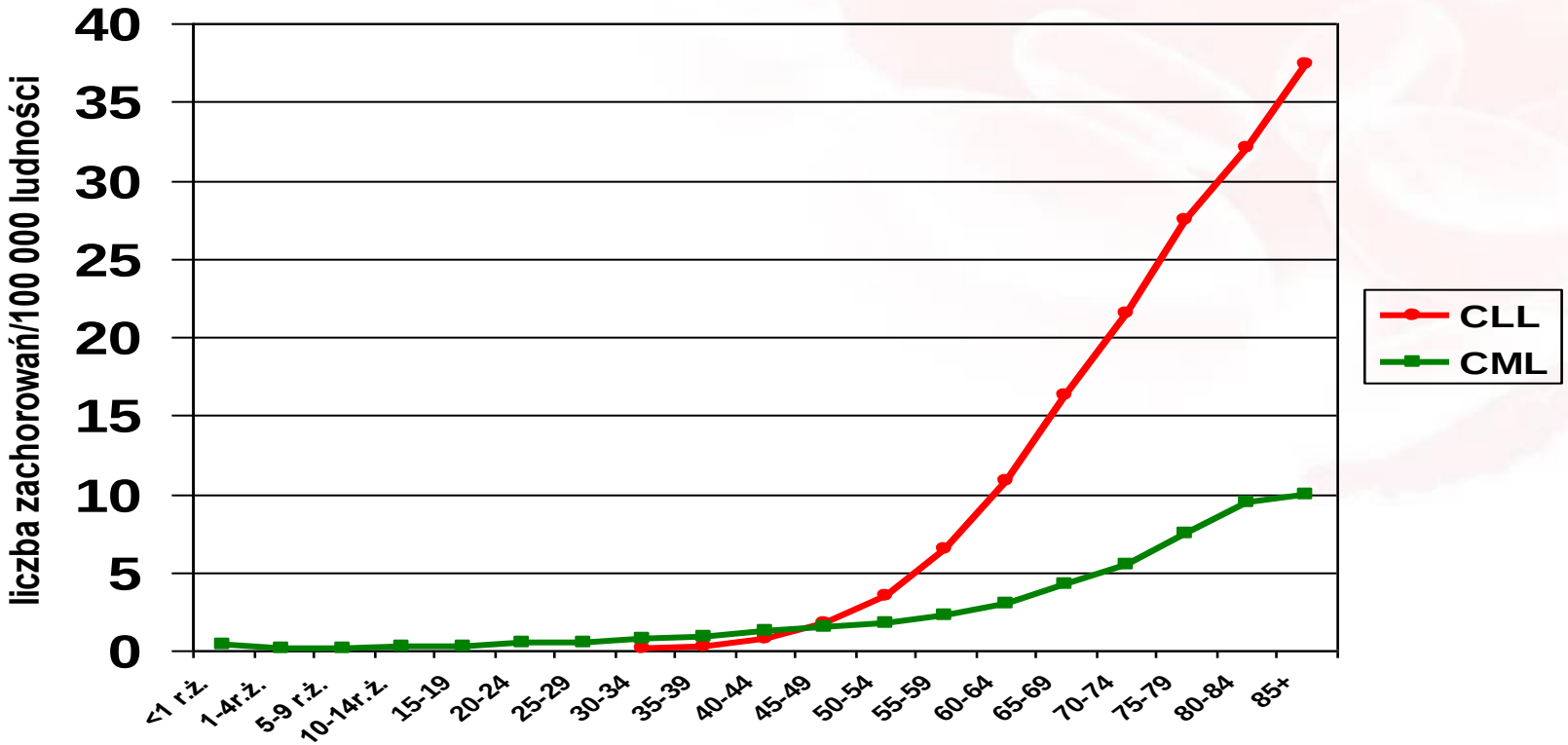


ALL, ostre białaczki limfoblastyczne
AML, ostre białaczki szpikowe

http://seer.cancer.gov/

Współczynnik zachorowalności na przewlekłe białaczki według grup wiekowych

Dane z *SEER, National Cancer Institute* 2006-2010 rok



CLL, przewlekła białaczka limfocytowa
CML, przewlekła białaczka szpikowa

http://seer.cancer.gov/

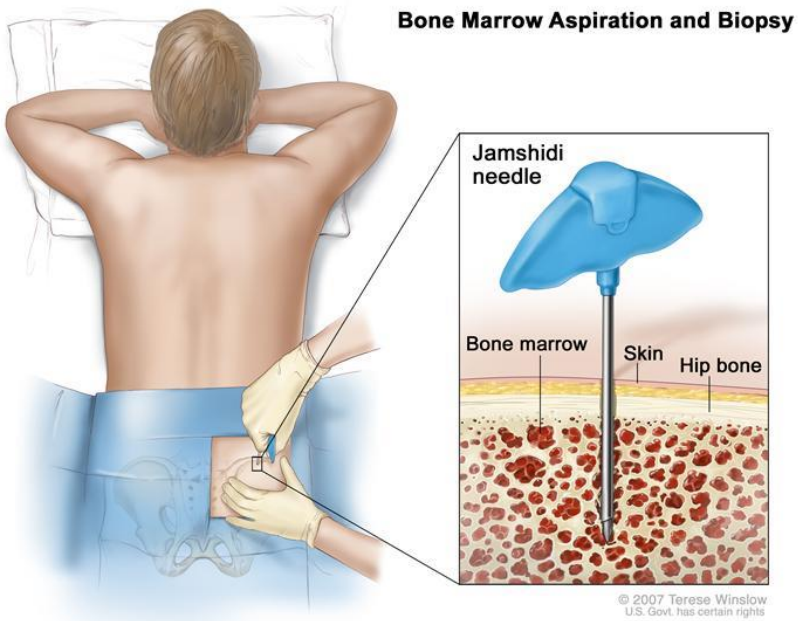
Diagnostyka

- mikroskopowe badanie cytologiczne i/lub histopatologiczne określające typ i charakter komórki nowotworowej

- badanie immunofenotypowe określające charakterystykę antygenową komórki

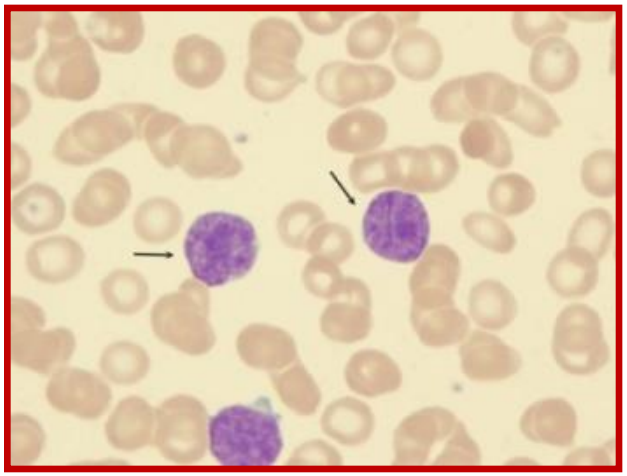
- badania cytogenetyczne i molekularne

Biopsja aspiracyjna i/ lub trepanobiopsja szpiku lub wycinka z tkanki narządowej

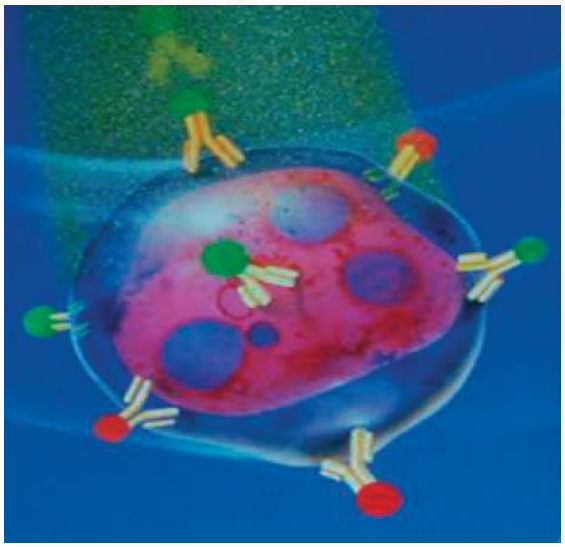


Diagnostyka

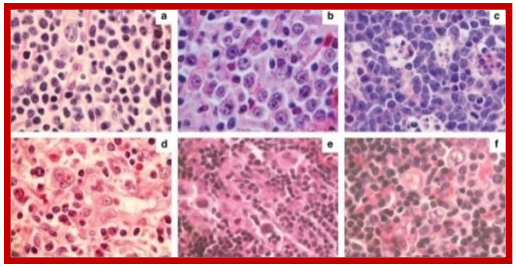
typ i charakter komórki nowotworowej



Ocena morfologii komórek w mikroskopie



cytometria przepływowa



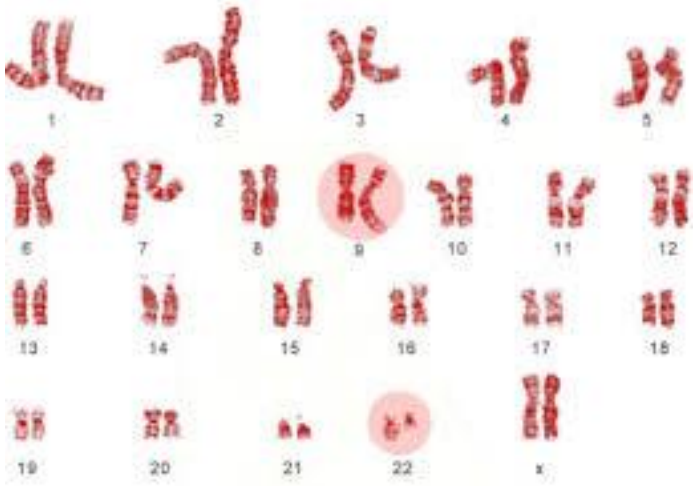
badania immunohistochemiczne

Diagnostyka

typ i charakter komórki nowotworowej

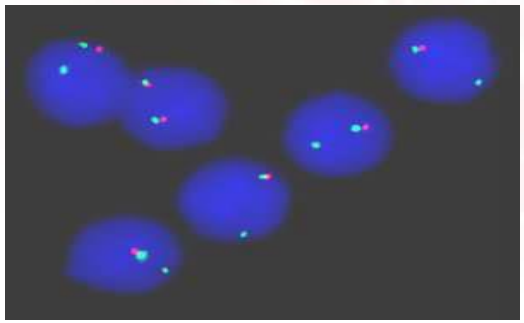
Aberracje chromosomowe

badania cytogenetyczne

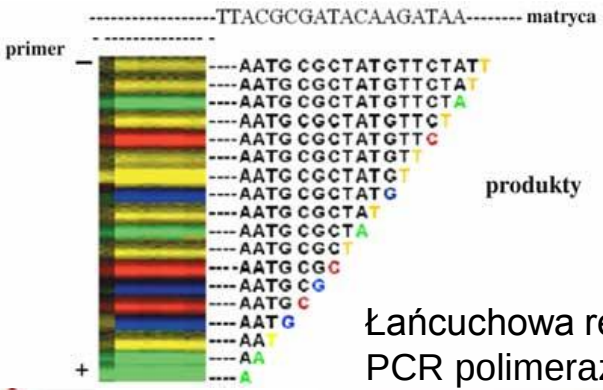


Mutacje genetyczne

FISH hybrydyzacja in situ

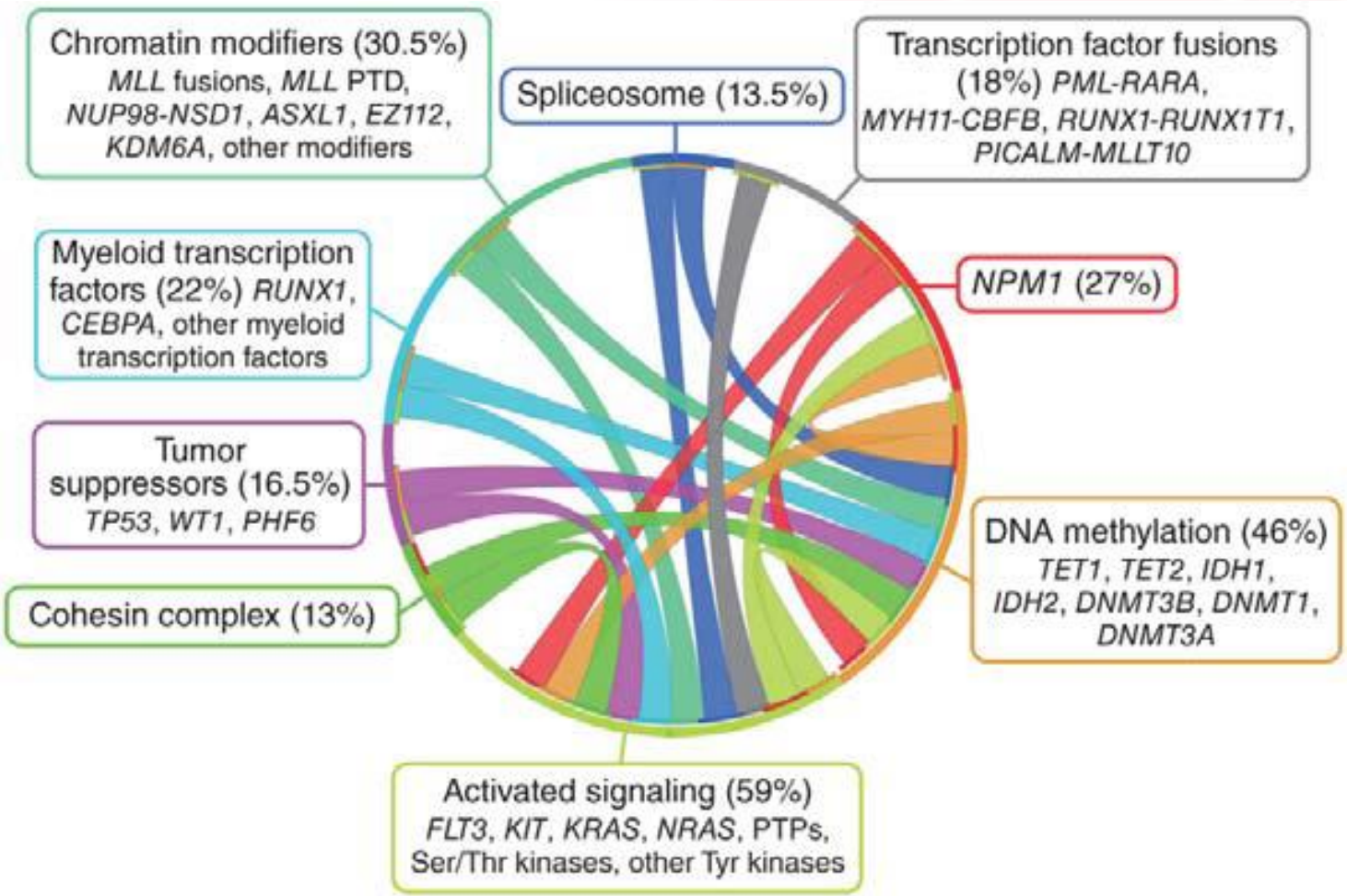


badania molekularne



Łańcuchowa rekacja polimerazy
PCR polimeraze chain reaction

Występowanie mutacji genetycznych w ostrych białaczkach szpikowych



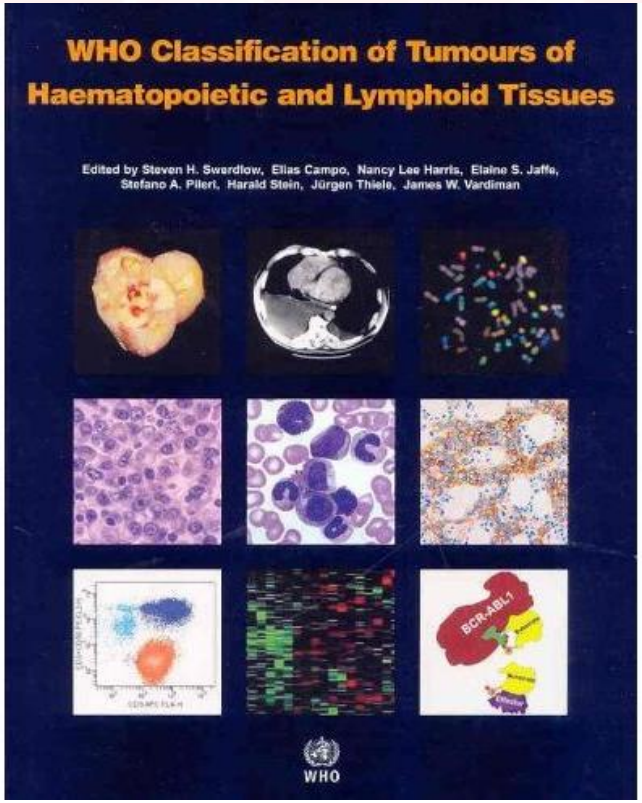
Ryzyko cytogenetyczno-molekularne	Nieprawidłowości genetyczne
korzystne	t(8;21)(q22;q22.1); *RUNX1-RUNX1T1* inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11* Mutated *NPM1* without *FLT3*-ITD or with *FLT3*-ITDlow† Biallelic mutated *CEBPA*
Pośrednie	Mutated *NPM1* and *FLT3*-ITDhigh† Wild-type *NPM1* without *FLT3*-ITD or with *FLT3*-ITDlow† (without adverse-risk genetic lesions) t(9;11)(p21.3;q23.3); *MLLT3-KMT2A*‡ Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse
niekorzystne	**t(6;9)(p23;q34.1); *DEK-NUP214*** **t(v;11q23.3); *KMT2A* rearranged** **t(9;22)(q34.1;q11.2); *BCR-ABL1*** **inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2,MECOM(EVI1)*** **−5 or del(5q); −7; −17/abn(17p)** **Complex karyotype,§ monosomal karyotype** **Wild-type *NPM1* and *FLT3*-ITDhigh** **~~Mutated *RUNX1*; Mutated *ASXL1*; z korzystnym kariotypem~~** **Mutated *TP53* z monosomalnym kariotypem**

Yang J, Schiffer Ch. Exp Rev Hematol 2016

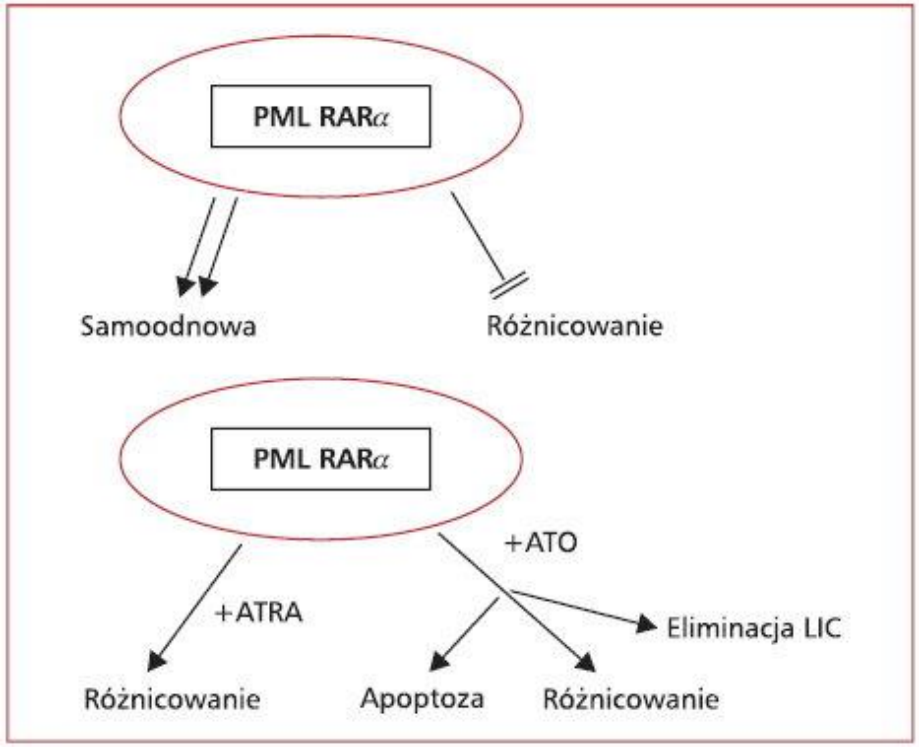
Klasyfikacja WHO ostrych białaczek szpikowych

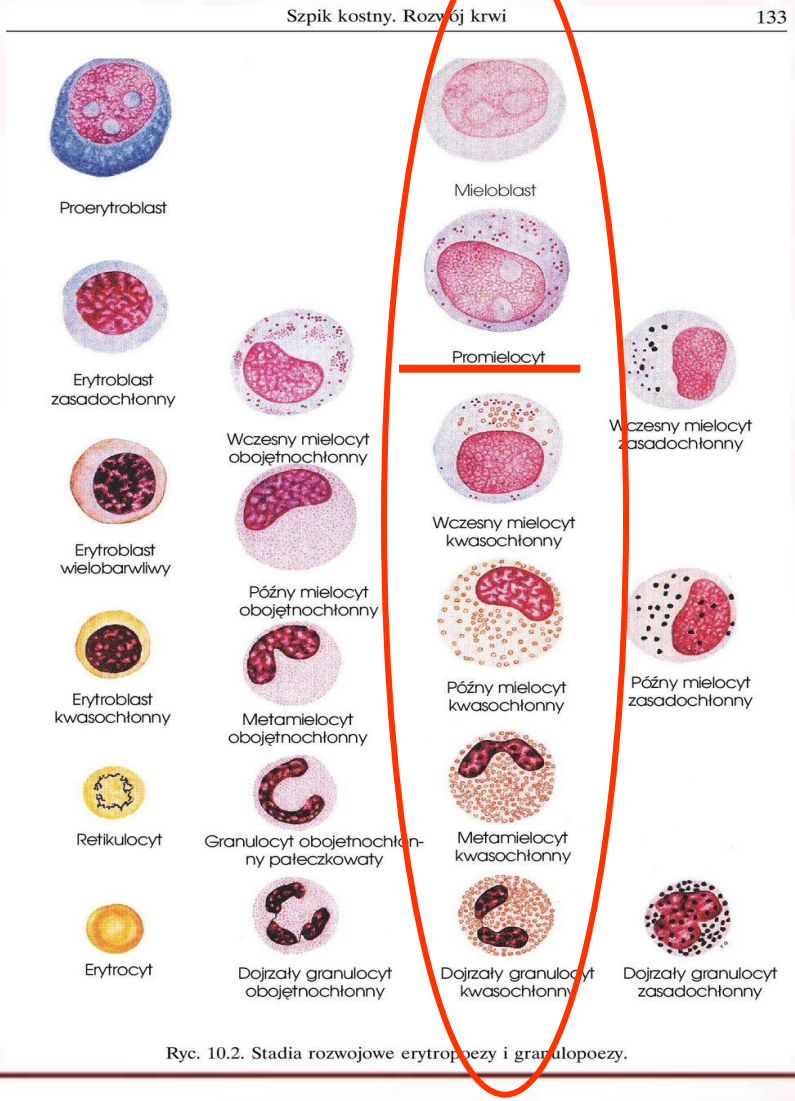
Acute myeloid leukemia (AML) and related neoplasms

- AML with recurrent genetic abnormalities
  - AML with t(8;21)(q22;q22.1);*RUNX1-RUNX1T1*
  - AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22);*CBFB-MYH11*
  - APL with *PML-RARA*
  - AML with t(9;11)(p21.3;q23.3);*MLLT3-KMT2A*
  - AML with t(6;9)(p23;q34.1);*DEK-NUP214*
  - AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2, MECOM*
  - AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.3);*RBM15-MKL1*
  - *Provisional entity: AML with BCR-ABL1*
  - AML with mutated *NPM1*
  - AML with biallelic mutations of *CEBPA*
  - *Provisional entity: AML with mutated RUNX1*
- AML with myelodysplasia-related changes
- Therapy-related myeloid neoplasms
- AML, NOS
  - AML with minimal differentiation
  - AML without maturation
  - AML with maturation
  - Acute myelomonocytic leukemia
  - Acute monoblastic/monocytic leukemia
  - Pure erythroid leukemia
  - Acute megakaryoblastic leukemia
  - Acute basophilic leukemia
  - Acute panmyelosis with myelofibrosis



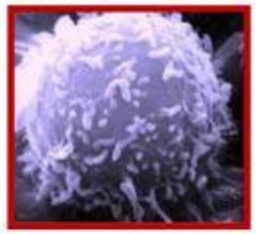
Gen PML-RARα w ostrej białaczce promielocytowej





Ryc. 10.2. Stadia rozwojowe erytropoezy i granulopoezy.

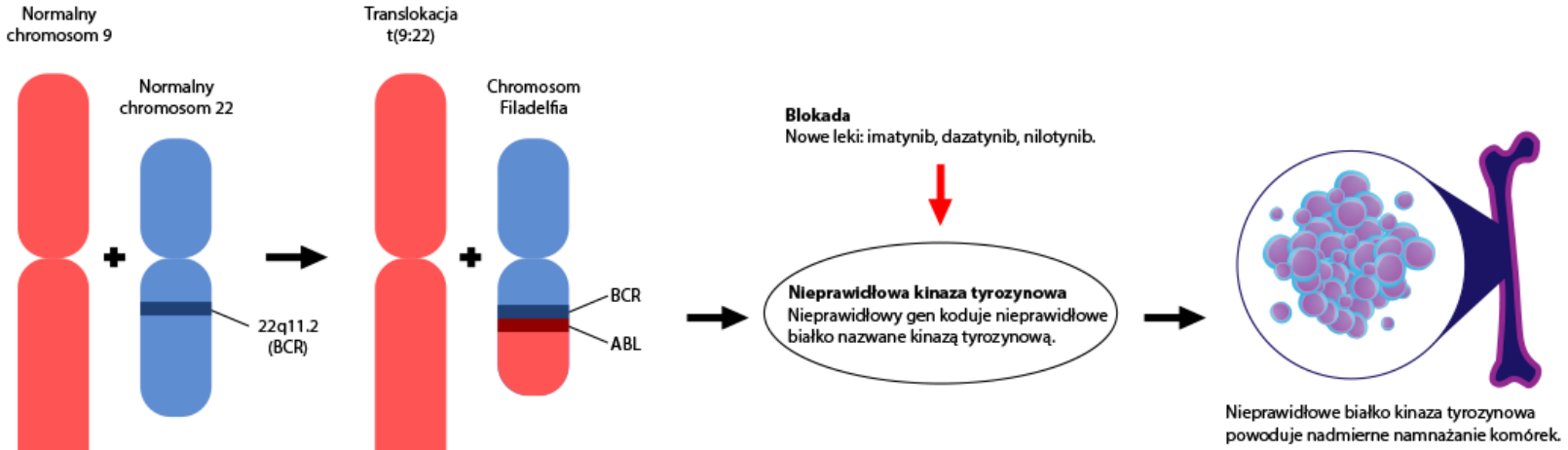
Diagnostyka w hematoonkologii



Badania molekularne

Ostre białaczki	Przewlekłe nowotwory mieloproliferacyjne	Monoklonalność limfocytów B i T	Szpiczak plazmocytowy	Chłoniaki
AML1-ETO	BCR-ABL	TCR B,A,G,D,	FGFR3 i MMSET	MYD88 L265P
MLL AF4	ETV6-PDGFRB	IGH, IGK, IGL	CCND3	BRAF V6000E
CBFB-MYH11	FIP1L-PDGFRA		CCND1	BCL-2 IGH
PML-RARA	JAK2 V617F		MAF	BCL-1 IGH
FLT3-ITD.	MPL W515K/L		MAFB	IGHV 3-21
MLL-PTD	CALR			ZAP-70
BAALC				c-MYC
NPM1	TET2			BCL-6
c-KIT	IDH1, IDH2			CCND1
CEBPA	ASXL1			FOXP1
TEL-ALL1	DNMT3A			C2TA
E2A-PBX1				API2-MALT1

Gen BCR-ABL w przewlekłej białaczce szpikowej



W trakcie podziału komórki dochodzi do nieprawidłowego połączenia chromosomu 9 i chromosomu 22 - powstaje patologiczny chromosom Philadelphia. W chromosomie tym dochodzi do połączenia dwóch genów z chromosomów 9 i 22: genów BCR i ABL. Powstaje nieprawiłowy gen fuzyjny BCR/ABL.

Leczenie

Postępowanie terapeutyczne w nowotworach układu krwiotwórczego

OSTRE BIAŁACZKI

Szybki postęp choroby,

Nieleczone: przeżycie tygodnie/miesiące,

Leczenie rozpocząć jak najszybciej po ustaleniu rozpoznania

NOWOTWORY MIELOPROLIFERACYJNE

Powolny postęp, ale choroby **nieuleczalne** (CML?),
W przypadku CML leczenie rozpoczynamy przy rozpoznaniu,
Rozpoczęcie leczenia może nie być konieczne przy rozpoznaniu lecz dopiero przy stwierdzeniu wskazań do jego wdrożenia (PV, ET, PMF),
Leczenie prowadzone jest zwykle do końca życia

Leczenie radykalne

Cel – wyleczenie:
-chemioterapia indukująca remisję
- leczenie poremisyjne:
-Chemioterapia konsolidująca
-Chemioterapia podtrzymująca
-allo-HSCT

Leczenie paliatywne

Cel - uzyskanie remisji, wydłużenie czasu do progresji i całkowitego czasu przeżycia, poprawa jakości życia:

-chemioterapia zindywidualizowana
-leczenie wspomagające

Leczenie celowane

TKI

Leczenie chorych na OBSz > 60r.ż.

intensywne

- **Chemioterapia**
- **RIC- allo HSCT**

nieintensywne

- **Leki hypometylujące**
- **Low-dose Ara-C**
- **Nowe leki w próbach klinicznych**
- **Leczenie objawowe (best supportive care) z doustnymi cytostatykami jak hydroxyurea i/lub przetoczeniami preparatów krwi.**

ELN 2017

Wysokodawkowana chemioterapia wspomagana przeszczepem autologicznych komórek hemopoetycznych

- u chorych z ostrymi białaczkami szpikowymi
- w opornych na TKI postaciach przewlekłej białaczki szpikowej

- chorzy przed 65 rokiem życia
- w dobrym stanie klinicznym
- ryzyko zgonu w okresie okołoprzeszczepowym jest niższe od 5%.

Rodzaje transplantacji szpiku kostnego

Autologiczna (auto SCT)

metoda leczenia, w której stosuje się komórki macierzyste pacjenta pobrane w okresie remisji choroby po leczeniu indukującym, w celu rekonstrukcji komórek szpiku i krwi obwodowej pacjenta.
Podanie komórek macierzystych poprzedzone jest zastosowaniem megadawek chemioterapii i/lub radioterapii w celu całkowitego zniszczenia nowotworu

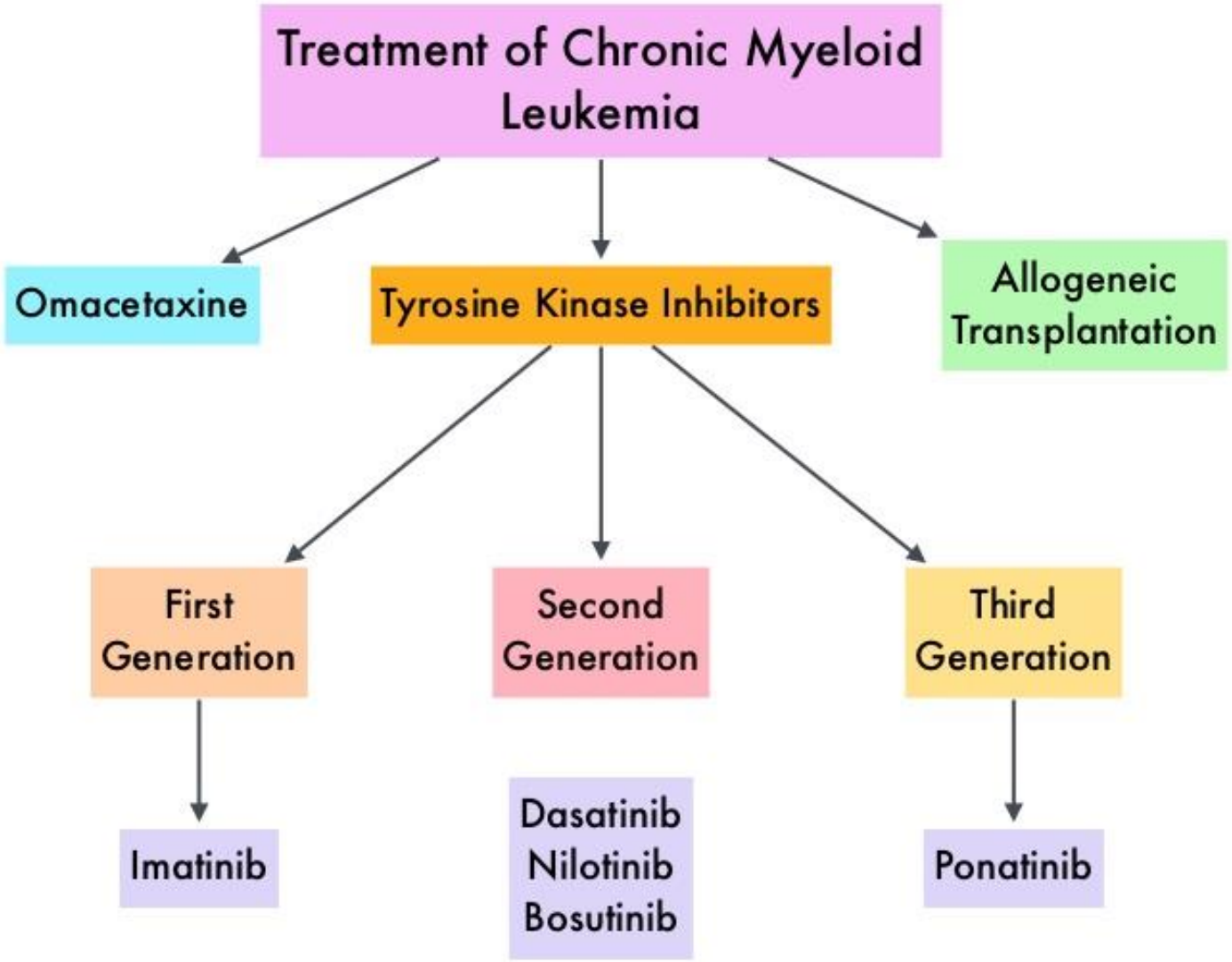
Allogeniczna (alloSCT)

metoda leczenia, w której stosuje się komórki macierzyste zdrowego dawcy, w celu rekonstrukcji komórek szpiku i krwi obwodowej biorcy.
Podanie komórek macierzystych dawcy poprzedzone zastosowaniem megadawek chemioterapii i/lub radioterapii w celu całkowitego zniszczenia nowotworu i układu immunologicznego biorcy, by ten nie mógł odrzucić przeszczepu

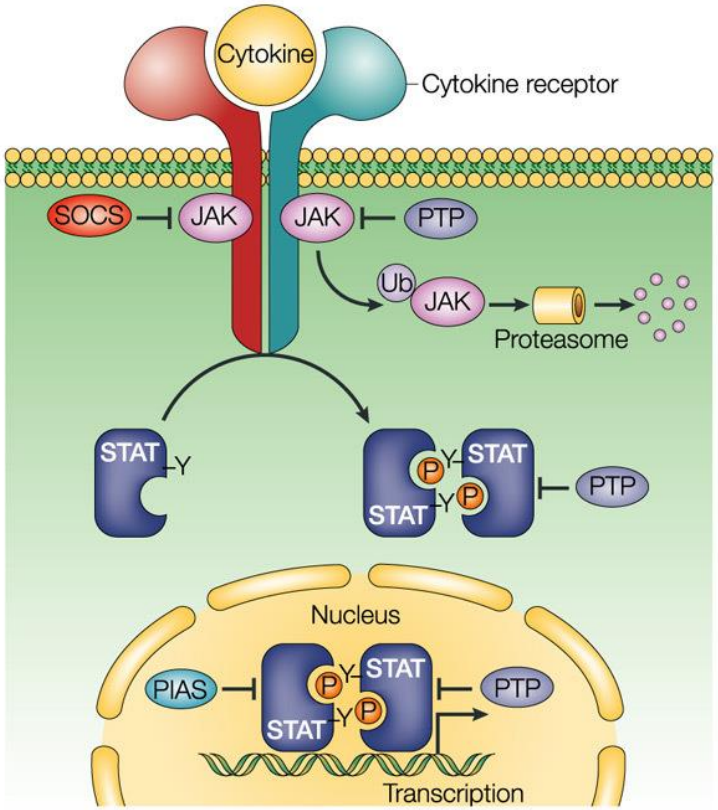
Terapia celowana inhibitorami kinaz

Celem jest konkretnie zmieniony gen/białko powstałe na matrycy nieprawidłowego genu.

- Modyfikacja przebiegu nowotworu poprzez zahamowanie aktywności białek blokujących apoptozę (zaprogramowana śmierć komórki) komórek nowotworowych


Treatment of Chronic Myeloid Leukemia
Omacetaxine
Tyrosine Kinase Inhibitors
Allogeneic Transplantation
First Generation
Second Generation
Third Generation
Imatinib
Dasatinib
Nilotinib
Bosutinib
Ponatinib

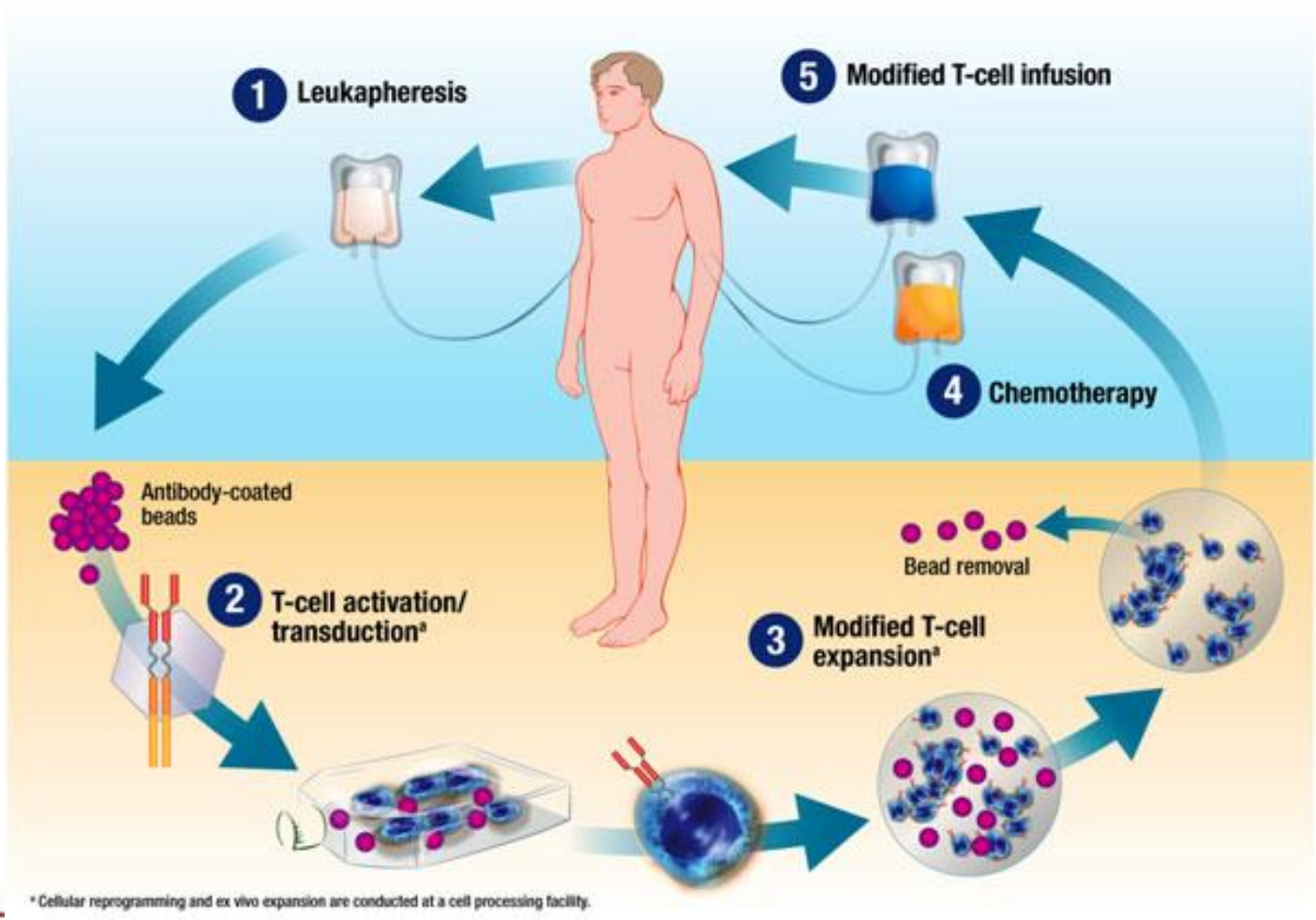
Leczenie mielofibrozy



Nature Reviews | Immunology

- transplantacja komórek macierzystych
- inhibitory JAK2 : ruksolitynib
  momelotynib
  pakrytynib
- leczenie mielosupresyjne:
  hydroksycarbamid
  interferon alfa
  busulfan ,melfalan, kladtybina
- leczenie hormonalne: androgeny
  kortykosteroidy
- splenektomia/ napromienianie śledziony

Przyszłość?
Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell



Dziękuję

Nowoczesne terapie w Polsce

Choroba nowotworowa		Leki zarejestrowane w Europie nie refundowane w Polsce
Szpiczak mnogi	Bortezomib Lenalidomid w II linii	Pomalidomid Carfilzomib Ixazomib Daratumumab Lenalidomid w I linii leczenia
Przewlekła białaczka limfocytowa	Ibrutinib ale tylko przy mutacji TP53	Idelalisib Venetoclax Ibrutinib dla pozostałych chorych
Chłoniaki nieziarnicze	rytuksymab	
Chłoniak Hodgkina	bewacyzumab	Niwolumab
Ostra białaczka szpikowa	Azacytydyna przy <30% k.b.	Azacytydyna : >30% k.b w szpiku Midostauryna przy obecności mutacji FLT3

- **Indukcja remisji**
- **Leczenie poremisyjne**
  - Intensyfikacja/konsolidacja (synonimy) remisji
  - Transplantacja allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (alloHSCT)
  - Transplantacja autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (autoHSCT)
  - Leczenie podtrzymujące remisję
- **Profilaktyka zmian w OUN (obligatoryjnie w ALL)**
- **Leczenie wznowy i oporności**

Określenie stopnia zaawansowania choroby nowotworowej

Badanie	Cel badania
Morfologia krwi , rozmaz,OB, badania biochemiczne (w tym LDH, albuminy) proteinogram, wapń)	Ocena wydolności nerek, wątroby oraz czynników prognostycznych, które określają intensywność leczenia i prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie
RTG klatki piersiowej (AP+bok)	Ocena węzłów wnęk płucnych i śródpiersia, obecności płynu w jamie opłucnowej i osierdziu, zajęcie miąższu płuc. (choroba bulky).
Ultrasonografia	Ocena narządów wewnętrznych – wątroby, nerek, serca
Tomografia komputerowa szyi, klp, jamy brzusznej, miednicy	Ocena dostępnych w badaniach węzłów chłonnych w celu ustalenia stopnia zaawansowania choroby
Pozytronowa tomografia emisyjna (PET)/TK	Pozwala zróżnicować czy limfadenopatia ma charakter nowotworowy

Przewlekłe nowotwory mieloproliferacyjne

- Klonalne choroby będące nastepstwem nowotworowej transformacji krwiotwórczej komórki macierzystej, z nadmierną produkcja jednej lub więcej linii mieloidalnych w szpiku

Najważniejsze molekularne czynniki ryzyka (niekorzystne czynniki prognostcyzne) w AML

- **FLT3**
  - Receptorowa kinaza tyrozynowa
  - Ekspresja na krwiotwórczych komórkach macierzystych
  - Pośredniczy w przekazywaniu sygnału prowadzącego do różnicowania i proliferacji komórki

- **Mutacje genu FLT3- 30-35% AML**
  - ITD (internal tandem duplication) – 20-25% AML
  - **Niekorzystny czynnik rokowniczy!**

- **Mutacje NPM1**
  - (nukleofosminy)

- **Mutacje CEBPA**
  - (CCAAT/enhancer-binding protein alfa)

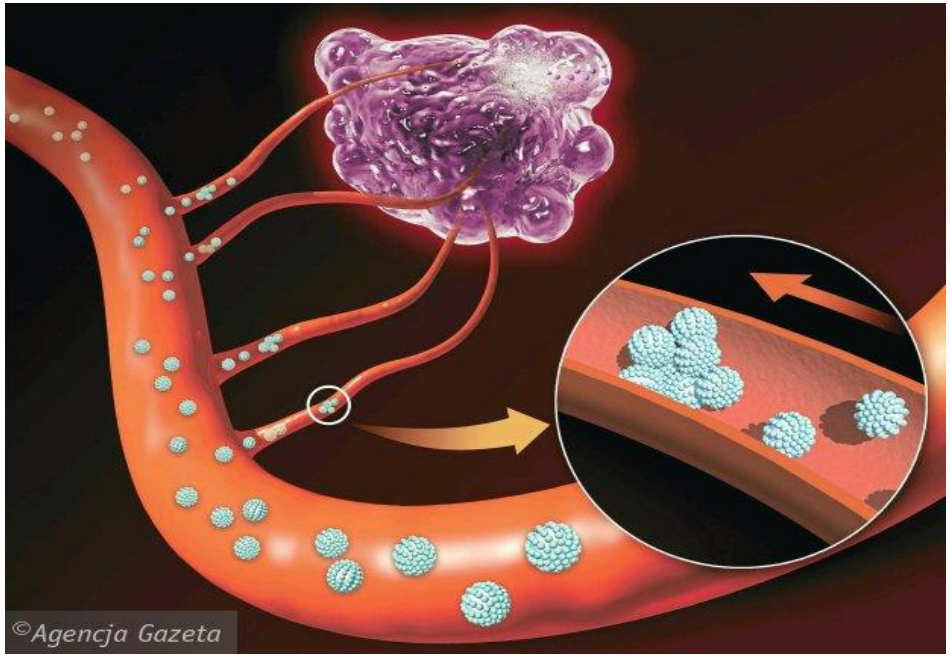
Metody stosowane w leczeniu nowotworów hematologicznych

1. Obserwacja (patrz i czekaj- watch & wait therapy)
2. Chemioterapia/ immunochemioetrapia
3. Leczenie chirurgiczne – usunięcie guza, splenektomia
4. Radioterapia
5. Terapia celowana- przeciwciała monoklonalne, inhibitory kinaz tyrozynowych
6. Wysokodawkowa chemioterapia z następowym przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych
7. Leczenie biologiczne - Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell

Chemioterapia

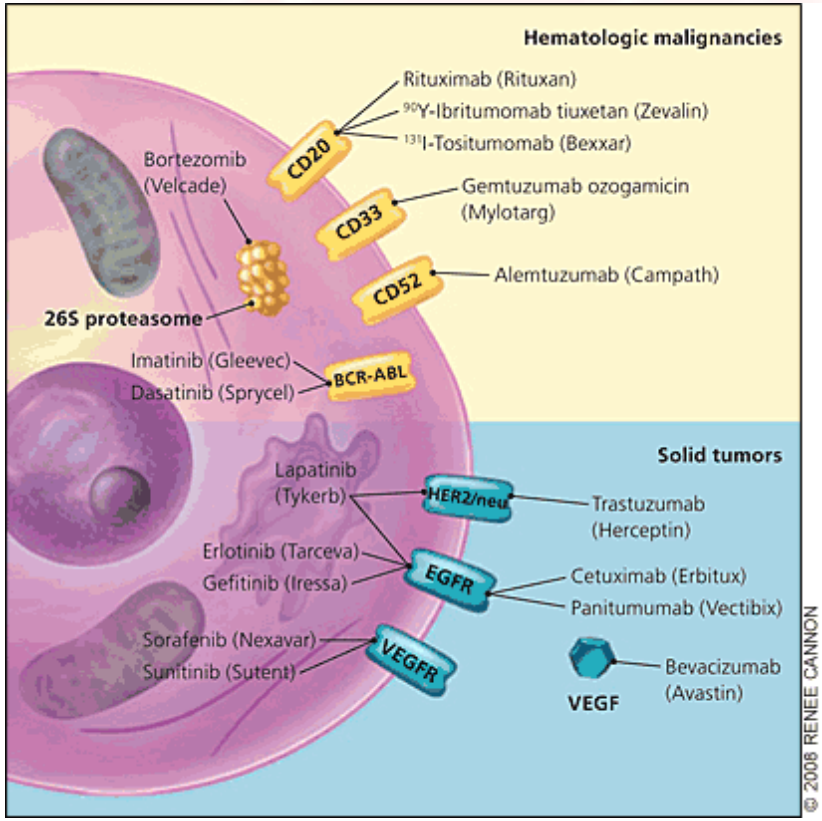
Chemioterapia wielolekowa to podawanie najbardziej odpowiednich dla danego nowotworu kombinacji leków cytostatycznych w odpowiedniej sekwencji

Chemioterapia



- Działa cytotoksycznie
- Niespecyficznie – na komórki nowotworowe i komórki prawidłowe
- Najczęściej podawana dożylnie

Immunoterapia i immunochemioterapia



Immunoterapia celowana - nakierowana na konkretny rodzaj komórek, które mają być zwalczane z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych

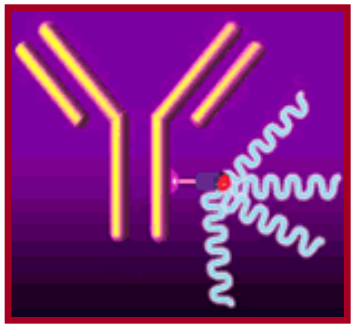
Przeciwciała monoklonalne

- Pierwsze przeciwciało monoklonalne zastosowane w leczeniu nowotworów w 1997 roku:

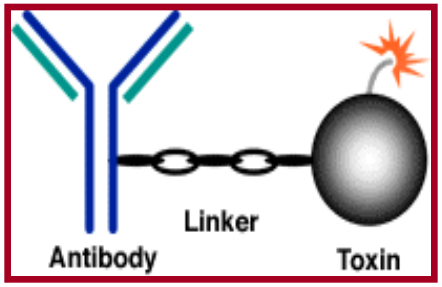
  rytuksymab - chimeryczne,

  ludzko-mysie przeciwciało **anty-CD20**

Przeciwciała sprzężone z:

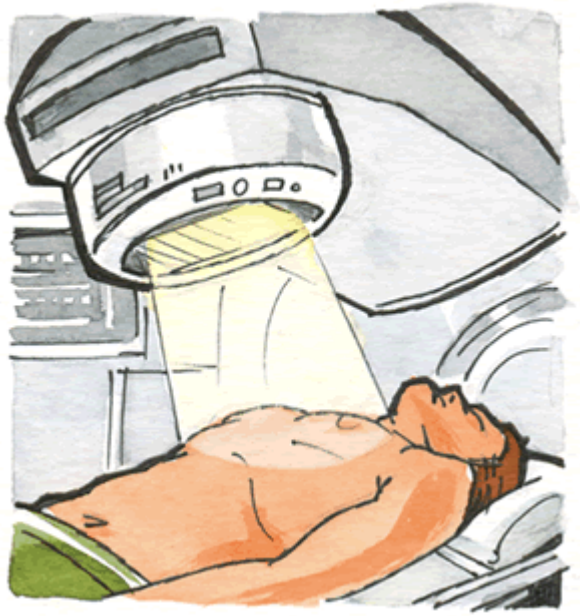


radioizotopami



toksynami

lekami



Radioterapia

W stadiach wczesnych chłoniaków indolentnych i agresywnych jako leczenie podstawowe (wraz z chemioterapią o zmniejszonej intensywności)

W stadiach zaawansowanych jako leczenie uzupełniające