

Pour L.^{1,2,3}, Penka M.^{2,3}, Adam Z.^{2,3}, Kovářová L.¹, Kyjovská D.¹, Vidláková P.¹, Michálek J.^{1,3}, Vorlíček J.^{2,3}, Hájek R.^{1,2,3}

1) Laboratoř experimentální hematologie a buněčné imunoterapie OKH FN BRNO

2) Interní hematologická klinika FN BRNO

3) Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno

Úvod

Mnohočetný myelom je prvním maligním hematologickým onemocněním, u kterého byla prokázána zvýšená míra angiogeneze. Angiogenní zvrát hraje klíčovou roli v přechodu monoklonální gamapatie nejasného významu do MM a onemocnění se dostává do tzv. vaskulární fáze. Angiogeneze je složitý děj, ve kterém je zapojeno značné množství buněk i humorálních faktorů, které se uplatňují jak angiogenním, tak i antiangiogenním působením. Stanovení koncentrací jednotlivých faktorů může mít klíčový význam prognostický a prediktivní. Podle recentních prací mají u mnohočetného myelomu z proangiogenních cytokinů největší význam VEGF (vaskulární endotelový růstový faktor), bFGF zásaditý růstový faktor pro fibroblasty a HGF (hepatocytární růstový faktor). Význam inhibitorů angiogeneze není u mnohočetného myelomu doposud zcela jasně definován. Mezi nejvýznamnější inhibitory angiogeneze patří trombospondin, endostatin a angiostatin.

Metody

Metodikou ELISA byly měřeny hladiny aktivátorů angiogeneze (VEGF, bFGF, HGF) a inhibitorů (angiostatin, trombospondin, endostatin) v periferní plasmě a plasmě kostní dřeně. Byly měřeny hladiny jednotlivých faktorů v době stanovení diagnózy a v době maximální léčebné odpovědi po autologní transplantaci, v periferní krvi u celkem 72 pacientů, v plasmě kostní dřeně u celkem 82 pacientů. Pacienti byli rozděleni na skupiny podle dosažené léčebné odpovědi na tři skupiny 1. velmi dobrá parciální remise (VGPR), 2. parciální remise (PR), 3. nedostatečná léčebná odpověď. A byly porovnány hladiny výše uvedených faktorů před a po léčbě autologní transplantací. Pro hodnocení rozdílu hodnot v době stanovení diagnózy a v době maximální léčebné odpovědi v jednotlivých skupinách byl použit neparametrický párový Wilcoxon test.

Výsledky

Statisticky signifikantní pokles po léčbě byl prokázán u parametru HGF a VEGF v periferní plasmě ($p=0,014$ pro HGF, $p=0,016$ pro VEGF) a plasmě kostní dřeně ($p=0,041$ pro HGF, $p=0,006$ pro VEGF) ve skupině pacientů s dosaženou VGPR, ve skupinách PR a nedostatečná léčebná odpověď nebyl prokázán statisticky signifikantní rozdíl. Statisticky signifikantní vzestup byl pozorován u parametru trombospondin v kostní dřeni u pacientů s dosaženou VGPR ($p=0,048$). Statisticky signifikantní rozdíl v hodnotách endostatinu, angiostatinu, bFGF před a po autologní transplantaci nebyl prokázán v plasmě periferní krve ani v kostní dřeni v žádné skupině pacientů, stejně tak změna hodnot trombospondinu v periferní plasmě nebyla statisticky signifikantní u žádné skupiny pacientů.

Závěry

Výsledky potvrdily, že klíčové aktivátory angiogeneze jsou u mnohočetného myelomu HGF a VEGF. Pokles jejich hladin po léčbě nastává pouze za předpokladu, že je léčba účinná, HGF je pro monitoring angiogeneze nejvhodnější aktivátor, protože je monitorovatelný i v periferní plasmě a jeho hodnota klesá u pacientů, kteří dobře reagují na léčbu. Důležitým zjištěním je vzestup trombospondinu v kostní dřeni u pacientů dobře reagujících na léčbu. To znamená, že po léčbě je angiogeneze více inhibována u pacientů s dobrou léčebnou odpovědí oproti pacientům, kteří na léčbu nereagují. V periferní krvi je hodnota trombospondinu ovlivněna aktivovaným endotelem a trombocyty a nelze ji použít pro hodnocení angiogeneze.

Podpořeno výzkumným projektem MŠMT LC 06027