

ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΕΣ ΑΠΟΚΛΙΣΕΙΣ ΤΩΝ ΜΕΓΑΚΑΡΥΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΜΙΜΟΥΜΕΝΕΣ ΜΥΕΛΟΪΠΕΡΠΛΑΣΤΙΚΟ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑ, ΣΕ ΥΛΙΚΑ ΟΣΤΕΟΜΥΕΛΙΚΗΣ ΒΙΟΨΙΑΣ, ΜΕΤΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ΘΡΟΜΒΟΠΟΙΗΤΙΝΗΣ

Χ. Μασσαούτης¹, Λ. Μαρίνος¹, Α. Κολοβού², Δ. Λιάπη³, Ν. Ρουγκάλα⁴, Κ. Λιάπη⁵, Π. Χατζηνικολάου², Α. Σταυρουλάκη³, Π. Μήτσιου⁴, Α. Παπανικολάου¹, Γ. Κανέλλης¹

¹Αιμοπαθολογοανατομικό Εργαστήριο ΓΝΑ 'Ο Ευαγγελισμός', ²Αιματολογική Κλινική ΓΝ Χανίων, ³Αιματολογική Κλινική ΓΝ Ηρακλείου 'Βενιζέλειο', ⁴Αιματολογική Κλινική ΓΝΑ 'Σισμανόγλειο' – Αμαλία Φλέμιγκ', ⁵Αιματολογική Κλινική ΠΓΝ Αλεξανδρούπολης

ID 123

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Οι αγωνιστές του υποδοχέα της θρομβοποιητίνης (TPO agonists) χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της εμμένουσας, χρόνιας και ανθεκτικής σε άλλες θεραπείες πρώτης γραμμής, πρωτοπαθούς αυτοάνοσης θρομβοπενίας (ITP). Βιβλιογραφικά δεδομένα των τελευταίων ετών συσχετίζουν την χορήγηση των εν λόγω θεραπευτικών παραγόντων με μορφολογικές μεταβολές των μεγακαρυοκυττάρων ή/και ανάπτυξη ίνωσης στο στρώμα του μυελού των οστών. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η περιγραφή των εν λόγω αλλοιώσεων, σε υλικά οστεομυελικής βιοψίας και των διαγνωστικών προβληματισμών που δύνανται να προκύψουν στη διάκριση αυτών από μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα.

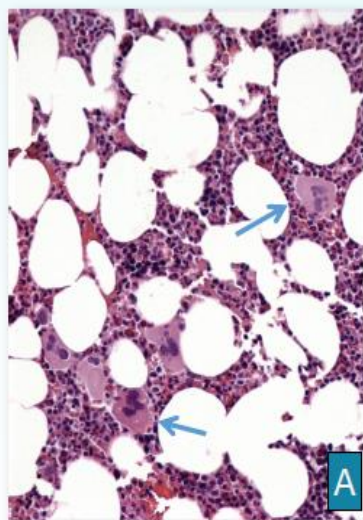
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Κατόπιν αναζήτησης στο ηλεκτρονικό αρχείο ιστολογικών εκθέσεων του Αιμοπαθολογοανατομικού Εργαστηρίου ΓΝΑ 'Ο Ευαγγελισμός', για την πενταετία 2018-2023, με τις λέξεις κλειδιά 'Revolade' και 'Eltrombopag' βρέθηκαν εννιά περιπτώσεις ITP (7 γυναίκες και 2 άνδρες, ηλικίας 58 – 87 ετών) με μυελοϋπερπλαστικού τύπου μορφολογικές αλλοιώσεις, σε βιοπτικό υλικό οστεομυελικής βιοψίας. Από τις εννιά περιπτώσεις, οι οκτώ εστάλησαν για επανεκτίμηση λόγω ανθεκτικής νόσου (PLT έως 4000/mm³). Η ένατη περίπτωση εμφάνιζε μόνο αναμία.

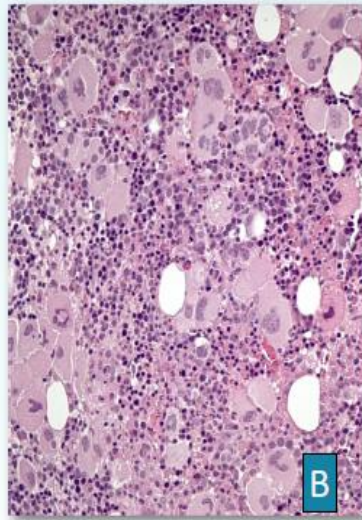
Η ιστολογική μελέτη περιέλαβε την αξιολόγηση της κυτταροβρίθειας του μυελού, της μορφολογίας και τοπογραφίας των αιμοποιητικών σειρών και ειδικότερα των μεγακαρυοκυττάρων με την χρώση αιματοξιλίνης/ηωσίνης και τους ανοσοϊστοχημικούς δείκτες MPO, Glycophorin c, CD34 και LAT. Οι δικτυωτές ίνες του στρώματος βαθμονομήθηκαν ημιποσοτικά σε τετραβάθμια κλίμακα (0-3) με την ιστοχημική χρώση Reticulin.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

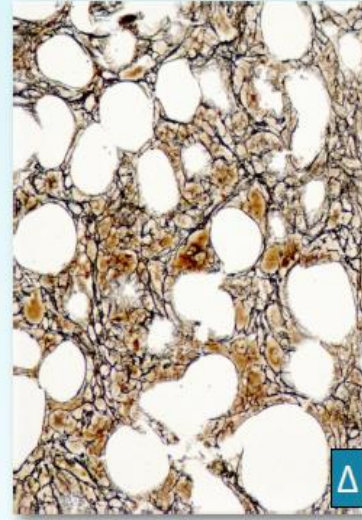
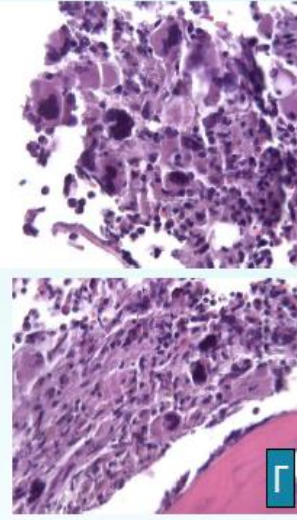
Το σύνολο των περιπτώσεων χαρακτηρίζεται από αύξηση της κυτταροβρίθειας (ήπια: 4/9, μέτρια: 4/9, αξιόλογη: 1/9) με υπερπλασία της μυελικής και ερυθράς σειράς. Ο αριθμός των μεγακαρυοκυτταρικών στοιχείων είναι αυξημένος (μέτρια: 4/9, αξιόλογη: 5/9) και χαρακτηρίζεται από κυτταρική πλειομορφία, με συχνή παρουσία μεγάλων κυττάρων ενίοτε με υπερλοβωμένους πυρήνες. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων παρατηρήθηκαν τουλάχιστον εστιακή διάταξη των μεγακαρυοκυττάρων σε συμπαιγίες ή χαλαρές αθροίσεις (7/9) ή/και τουλάχιστον ήπιο βαθμού αύξηση δικτυωτών ινών (6/9) με μεσοδοκιδώδη (4/9) ή παραδοκιδώδη (2/9) κατανομή της ίνωσης. Δύο περιπτώσεις χαρακτηρίζονταν από έως μέτριου βαθμού αύξηση των δικτυωτών ινών. Σε μία εξ αυτών συνυπήρχαν ικανή αύξηση κυτταροβρίθειας με έντονη μεγακαρυοκυτταρική υπερπλασία, πλειομορφία και σχηματισμό αθροίσεων σε επίπεδα ανάλογα με τα παρατηρούμενα επί κυτταρικής φάσης πρωτοπαθούς μυελοϊνωσης.



αλλοιώσεις 'τύπου' ιδιοπαθούς θρομβοκυττάρωσης



αλλοιώσεις 'τύπου' πρωτοπαθούς μυελοϊνωσης



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η χορήγηση αγωνιστών της θρομβοποιητίνης είναι δυνατόν να επάγει μεταβολές στον αιμοποιητικό μυελό ως προς τον αριθμό, την μορφολογία και την κατανομή των μεγακαρυοκυττάρων, καθώς και στην αύξηση των δικτυωτών ινών του στρώματος. Οι μεταβολές αυτές, σε καθαρά ιστολογικό επίπεδο, προσδίδουν εικόνα η οποία μιμείται μυελοϋπερπλαστικό νεόπλασμα, ειδικότερα του τύπου της ιδιοπαθούς θρομβοκυτταραιμίας και πρωτοπαθούς μυελοϊνωσης και θα μπορούσαν να συσχετιστούν με ανθεκτικότητα στην συγκεκριμένη αγωγή. Για το τελευταίο αυτό, απαραίτητη κρίνεται η μελέτη σε μεγαλύτερο αριθμό δειγμάτων. Επιπλέον, αξίζει να σημειωθεί ότι για την αποφυγή διαγνωστικής πλάνης, είναι απαραίτητες τόσο η επίγνωση των εν λόγω μεταβολών, όσο και το ιστορικό του ασθενούς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Bostankolu Değirmenci B et al. Eltrombopag may induce bone marrow fibrosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients with prolonged thrombocytopenia. *Leuk Res.* 2022 Jul;118:108870.
- Brynes RK et al. Evaluation of bone marrow reticulin in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with eltrombopag: Data from the EXTEND study. *Am J Hematol.* 2015 Jul;90(7):598-601.
- Ghanima W et al. Fibroproliferative activity in patients with immune thrombocytopenia (ITP) treated with thrombopoietic agents. *Br J Haematol.* 2011 Oct;155(2):248-55.
- Teofilii L et al. Thrombopoietin receptor activation, thrombopoietin mimetic drugs, and hereditary thrombocytosis: remarks on bone marrow fibrosis. *J Clin Oncol.* 2010 Jul 1;28(18):e317-8.

ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ με ΧΜΛ, ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΣΕ 2^{ης} και 3^{ης} ΓΕΝΕΑΣ ΤΚΙ

Ευαγγελία Κουβάτα¹, Θεόδωρος Λούπης³, Σταματίνα Ρούσσου³, Γεωργία Στεφανή¹, Κατερίνα Ζώη³, Γεώργιος Βασιλόπουλος^{1,2}

¹Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισα, ²Εργαστήριο Γενετικής και Γονιδιακής Θεραπείας, ΙΙΒΕΑΑ, ³Εργαστήριο Αιματολογίας, ΙΙΒΕΑΑ

ΣΚΟΠΟΣ

Οι αναστολείς της τυροσινικής κινάσης (TKI) στην πρώτη γραμμή θεραπείας, έχουν αυξήσει τη συνολική επιβίωση στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με χρόνια μυελογενή λευχαιμία (ΧΜΛ). Αιτίες ανεπαρκούς ανταπόκρισης στη θεραπεία με TKI, αποτελούν οι μεταλλάξεις:

- του γονιδίου *ABL*
 - των γονιδίων που ελέγχουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό
 - των γονιδίων που ελέγχουν επιγενετικούς μηχανισμούς
- Σκοπός της εργασίας είναι η παρουσίαση ασθενούς με ΧΜΛ με υποβέλτιστη απάντηση στο NILOTINIB και στο PONATINIB.**

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Άνδρας 65 ετών που υποβλήθηκε σε Ε/Ε λόγω λοίμωξης ουροποιητικού, εμφάνισε λευκοκυττάρωση (WBC: 102.000 Κ/μl), αναιμία (Hgb: 11 g/dL) και αιμοπετάλια στα ανώτερα φυσιολογικά όρια. Το επίχρισμα ήταν συμβατό με ΧΜΛ, ενώ ο απεικονιστικός έλεγχος έδειξε ηπατοσπληνομεγαλία. Ο κυτταρογενετικός έλεγχος ανέδειξε τη μετάθεση t(9;22)(q3;q11.2), ενώ ο μοριακός έλεγχος την παρουσία *bcr-abl* μεταγράφων (42,71% IS). Ο ασθενής τέθηκε σε αγωγή με NILOTINIB.

Ένα χρόνο μετά, ο ασθενής πέτυχε πλήρη κυτταρογενετική ανταπόκριση χωρίς όμως μεγίστη μοριακή ανταπόκριση (MMR) (0.096% IS), ενώ παρέμενε σταθερά υψηλός ο αριθμός των αιμοπεταλίων (530-760 Κ/μl σε διαδοχικές μετρήσεις). Η ανταπόκριση κρίθηκε υποβέλτιστη, σύμφωνα με τις οδηγίες του ELN (2020) και ακολούθησε έλεγχος για μεταλλάξεις του γονιδίου *ABL* που ήταν αρνητικός.

Μετά από 30 μήνες θεραπείας με NILOTINIB, λόγω μη ανταπόκρισης των *bcr-abl* μεταγράφων σε επίπεδο <MMR (0,4-0,22%IS), ο ασθενής τέθηκε σε νέο θεραπευτικό σχήμα με PONATINIB, χωρίς ωστόσο σημαντική μείωση των *bcr-abl* μεταγράφων (0,11-0,14%IS). Ακολούθησε περαιτέρω διερεύνηση μεταλλάξεων σε 81 γονίδια (σύνολο εξωνίων ή περιοχές αυτών) που εμπλέκονται σε αιματολογικές κακοήθειες με προσδιορισμό αλληλουχίας δεύτερης γενιάς (NGS) με τη χρήση του kit KAPA HyperPETE Choice σε πλατφόρμα Illumina NovaSeq.

Από τον έλεγχο, αναδείχθηκαν οι μεταλλάξεις *MPLW515L* (VAF 25.33%) και *DNMT3AR882C* (VAF 45.85%), χωρίς μεταλλάξεις στο γονίδιο *ABL*.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

• Οι μεταλλάξεις στα γονίδια *MPL*, *DNMT3* και τα αυξημένα PLT του ασθενούς, υποδηλώνουν την ύπαρξη 2^{ου} μυελοϋπερπλαστικού νεοπλασματος (ΜΥΝ).

• Είναι το πρώτο σχετικό περιστατικό στην βιβλιογραφία, ενώ έχει αναφερθεί η συνύπαρξη Ph+ΧΜΛ με *JAK2V617F* ή *CALR* μεταλλάξεων.

• Η διαφορετική εκπροσώπηση του δεύτερου ΜΥΝ σε επίπεδο VAF, υποδηλώνει την ύπαρξη δύο διαφορετικών κακοήθων κλώνων.

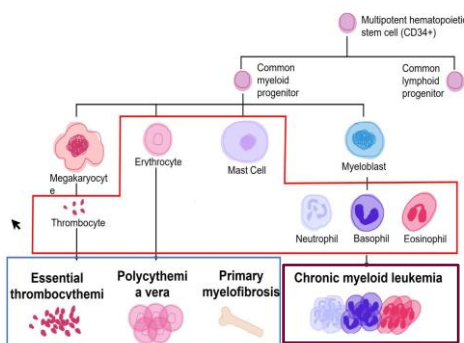
• Όμως, η θρομβοκυττάρωση και η υποβέλτιστη μοριακή ανταπόκριση, δηλώνει ότι ίσως η βλάβη βρίσκεται σε ένα κοινό αρχέγονο κύτταρο στο οποίο οι ΜΥΝ μεταλλάξεις έχουν επηρεάσει το πολλαπλασιαστικό δυναμικό με αποτέλεσμα, τα TKI να αδυνατούν να φτάσουν σε βαθιά μοριακή ύφεση.

• Δεν μπορούμε να διακρίνουμε εξελικτικά ποιο από τα δύο μυελικά νεοπλασματα προηγήθηκε.

• Συμπερασματικά, τυχόν αποκλίνουσες αιματολογικές μετρήσεις σε έναν ασθενή με ΧΜΛ μπορεί να δικαιολογούν περαιτέρω διερεύνηση γενετικών δεικτών προς την πιθανότητα παρουσίας ενός ΜΥΝ.

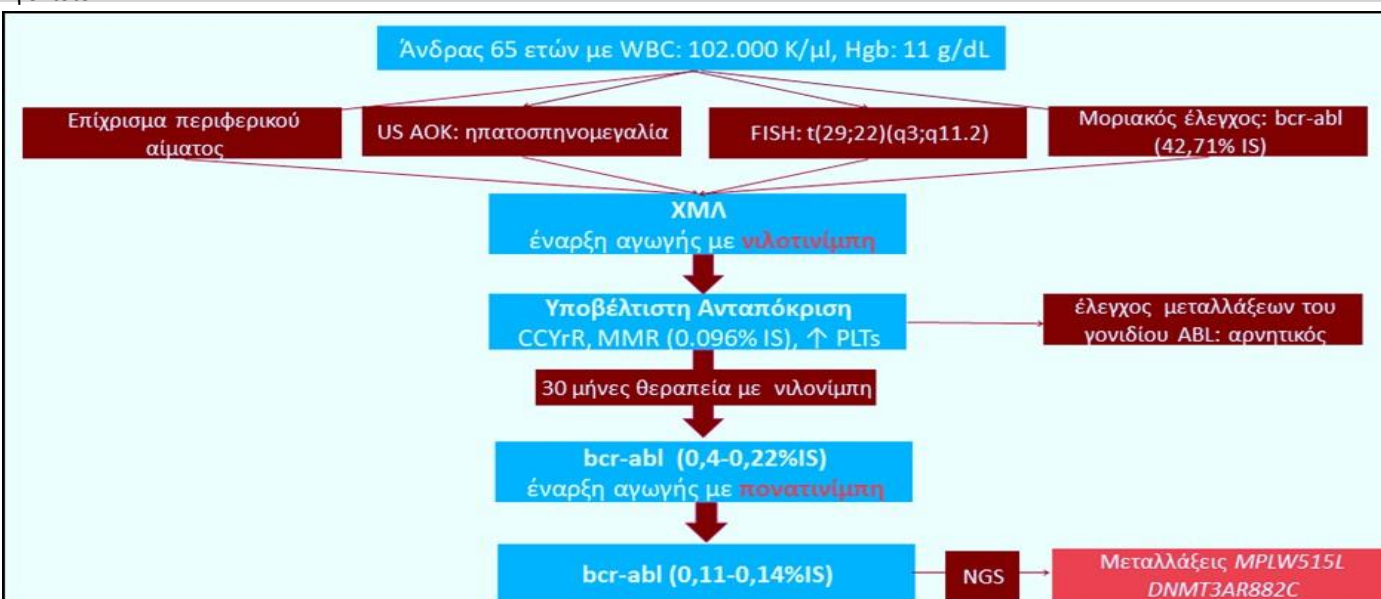
Βιβλιογραφία

1. Tarantini, Francesco et al. "JAK2 V617F in chronic myeloid leukemia: driving force or passive bystander?" *Hematology (Amsterdam, Netherlands)* vol. 27,1 (2022): 842-846.
2. Yoon, Seung Yun et al. "Philadelphia+ Chronic Myeloid Leukemia with CALR Mutation: A Case Report and Literature Review." *Cancer research and treatment* vol. 52,3 (2020): 987-991
3. Susanne Schnittger et al, CML Patients with Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors and without BCR-ABL1 Resistance Mutation Frequently Carry Other Gene Mutations, *Blood*, Vol 124,21,(2014):4516
4. Hughes T, Saglio G, et al. Impact of baseline BCR-ABL mutations on response to nilotinib in chronic myelogenous leukemia patients in chronic phase. *J Clin Oncol*. 2009; 27:4204-4210



Μυελοϋπερπλαστικά
Νεοπλάσματα

ΧΜΛ



ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΛΗΘΗ ΠΟΛΥΚΥΤΤΑΡΑΙΜΙΑ ΜΕ ΡΟΠΕΓΚΙΝΤΕΡΦΕΡΟΝΗ ΑΛΦΑ-2Β – Η ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΕΝΟΣ ΚΕΝΤΡΟΥ

Βρυτιά Π., Νασιάδη Χ., Αποστολοπούλου Χ., Ζορμπά Α., Τσακατίκας Σ.,

Γκοντόπουλος Κ., Θωμόπουλος Θ., Παππά Β., Παπαγεωργίου Σ.

Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική -Αιματολογική Μονάδα, ΠΓΝ «Αττικών»

Σκοπός της μελέτης

Η αληθής πολυκυτταραιμία αποτελεί μια μυελοϋπερπλαστική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από επίκτητη μετάλλαξη στο JAK2 γονίδιο με αποτέλεσμα την ανεξέλεγκτη παραγωγή αιμοποιητικών κυττάρων στον μυελό των οστών. Η ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β αποτελεί μία ασφαλή και αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή σε βάθος χρόνου, έχοντας επίδραση τόσο στην κλινική εικόνα όσο και στην παθοφυσιολογία της νόσου, όπως φάνηκε σε τυχαίως επιλεγμένες κλινικές μελέτες. [1,2] Στην παρούσα μελέτη περιγράφεται η εμπειρία του κέντρου μας με την χορήγηση του παραπάνω φαρμάκου.

Ασθενείς και μέθοδοι

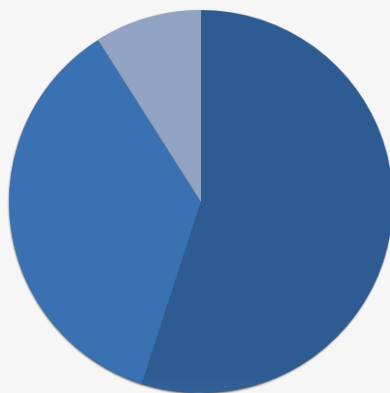
Έγινε αναδρομική καταγραφή των ασθενών με αληθή πολυκυτταραιμία που παρακολουθούνται στην αιματολογική μονάδα του νοσοκομείου και έλαβαν ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β τα τελευταία δύο έτη. Καταγράφηκαν τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, η αρχική κλινική και εργαστηριακή εικόνα των ασθενών, τα μοριακά και κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά της νόσου, οι προηγηθείσες θεραπείες και η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών. Για όσους ασθενείς είχαν συμπληρώσει ένα έτος θεραπείας πραγματοποιήθηκε σύγκριση των παραπάνω παραμέτρων στην έναρξη και έπειτα από ένα έτος θεραπείας με ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β. [3]

Αποτελέσματα

Συνολικά 20 ασθενείς, 13 άνδρες και 7 γυναίκες με μέση ηλικία τα 63,8 έτη, έλαβαν ροπεγκιντερφερόνη άλφα-2β από τον Μάρτιο του 2021 ως τον Μάιο του 2023. Το 40% των ασθενών εμφάνιζε συμπτώματα της νόσου και σχεδόν το σύνολο των ασθενών είχε υποβληθεί σε αφαιμάξεις και λάμβανε παράλληλα ασπιρίνη. Από το σύνολο των ασθενών, το 50% εμφάνισε πλήρη αιματολογική ύφεση με διάμεσο χρόνο ως την ανταπόκριση τους 10 μήνες (εύρος: 3-24 μήνες). Σχετικά με τους ασθενείς που ολοκλήρωσαν 1 έτος θεραπείας παρατηρήθηκε στο 55% πλήρης αιματολογική ανταπόκριση, στο 36% σταθερή νόσος και στο 9% πρόοδος νόσου. Επίσης, επιτεύχθηκε μείωση της συχνότητας εμφάνισης του μεταλλαγμένου γονιδίου (VAF: Variant Allele Frequency) κατά 27,6%. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που καταγράφηκαν ήταν κυρίως βαθμού 1 και 2 και περιλαμβάνουν τις θυρεοειδικές διαταραχές, την κοιλιακή μαρμαρυγή και κυτταροπενίες.

Συμπεράσματα

Η υπόθεση της συμβολής της ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β στην αναχαίτιση της εξέλιξης της αληθούς πολυκυτταραιμίας φαίνεται να επιβεβαιώνεται και στην καθημερινή κλινική πράξη με την μείωση του VAF του μεταλλαγμένου JAK2. [1,4,5] Η χορήγηση του φαρμάκου επέφερε αποτελέσματα στο ένα έτος με την παρουσία κυρίως χαμηλού βαθμού ανεπιθύμητων ενεργειών. Παρόμοιες μελέτες σε μεγαλύτερους πληθυσμούς και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα παρακολούθησης μπορούν να συμβάλουν τόσο στην βαθύτερη κατανόηση της συμβολής της στην αποκατάσταση της αιμοποίησης όσο και στην καλύτερη αξιολόγηση των ασθενών κατά την διάρκεια της θεραπείας.

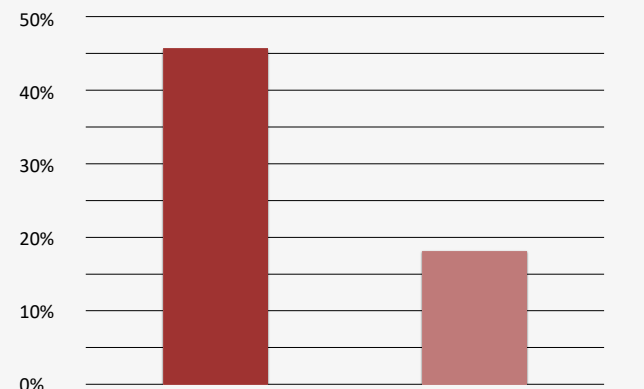


■ Πλήρης ύφεση ■ Μερική ύφεση ■ Εκτροπή σε OMA

Εικόνα 1

Εικόνα 1 : ποσοστά ανταπόκρισης των ασθενών έπειτα από 1 έτος χορήγησης ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β

Εικόνα 2: Μεταβολή της συχνότητας εμφάνισης (VAF) του JAK2 γονιδίου έπειτα από ροπεγκιντερφερόνης άλφα-2β για 1 έτος



JAK2 VAF% έναρξης JAK2 VAF% Μετά 1 έτος

Εικόνα 2

Βιβλιογραφία

- «Ropeginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study.» Gisslinger et Al., Lancet Hematology Volume 7, Issue 3, March 2020, Pages e196-e208
- «MPN-545 Surpass-ET: Ropeginterferon Alfa-2b (P1101) vs. Anagrelide as Second Line Therapy in Essential Thrombocythemia» Mesa et al. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2022 Oct; 22(Suppl2):S342
- «Revised response criteria for polycythaemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project» Barosi et Al. Blood. 2016 Jun; 121(23):4778-81
- «Long-term outcomes of polycythemia vera patients treated with ropeginterferon Alfa-2b» Kiladjan et al Leukemia. 2022 May; 36(5):1408-1411
- Barbui, Tiziano et al. «Ropeginterferon alfa-2b versus phlebotomy in low-risk patients with polycythaemia vera (Low-PV study): a multicentre, randomised phase 2 trial.» The Lancet. Haematology vol.8,3(2021):e175-e184.