

ΠΟΣΟΤΙΚΑ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΜΥΕΛΙΚΩΝ ΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ (ΧΛΛ) ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΙΜΠΡΟΥΤΙΝΙΜΠΗΣ

Ε. Μαυρουδής^{1,2}, Ι. Βούλγαρη¹, Ν. Μπιζύμη¹, Κ. Ζαβιτσάνου¹, Α. Γεωργοπούλου¹, Α. Δαμιανάκη^{1,2}, Ε. Μπουτάκογλου^{1,2}, Β.Καλιαφεντάκης², Π. Κανέλλου³, Α.Κολοβού⁴, Σ. Χατζηλεοντιάδου⁵, Μ. Παπαϊωάννου⁵, Ε. Παπαδάκη^{1,2}



¹Εργαστήριο Μελέτης της Αιμοποίησης, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο Κρήτης, ²Αιματολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου (ΠΑΓΝΗ), Ηράκλειο Κρήτης
³Αιματολογική Κλινική, Βενιζέλειο Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Ηράκλειο Κρήτης, ⁴Αιματολογική Κλινική Γενικό Νοσοκομείο Χανίων, Ηράκλειο, Κρήτης
⁵Α' Παθολογική Κλινική, ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

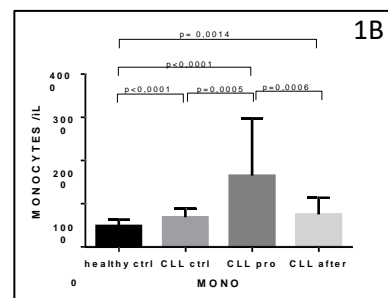
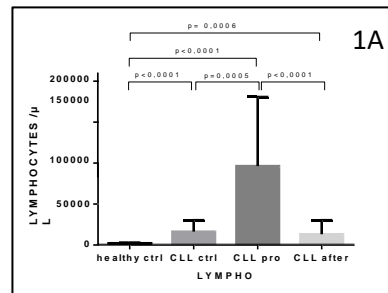
Εισαγωγή

- Η ΧΛΛ αποτελεί την συχνότερη αιματολογική νεοπλασία στους ενήλικες και χαρακτηρίζεται από την αυξημένη παρουσία παθολογικών κλωνικών Β-λεμφοκυττάρων στο αίμα, το μυελό των οστών και τους λεφθαδένες.
- Τα Μυελικά Κατασταλτικά Κύτταρα (Myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) είναι ένας ετερογενής πληθυσμός κυττάρων μυελικής προέλευσης με ανοσορρυθμιστική δράση που εμπλέκονται σε χρόνια φλεγμονώδη και νεοπλασματικά νοσήματα. Διακρίνονται στους HLA-DRlow/-/CD11b+/CD33+/CD15+ πολυμορφοπυρηνικούς (PMN-MDSCs) και HLA-DRlow/-/CD11b+/CD33+/CD14+ μονοκυτταρικούς (M-MDSCs) υποπληθυσμούς.
- Με δεδομένο ότι η ιμπρουτινίμη έχει πιθανότητα επίδραση στα σηματοδοτικά μονοπάτια των MDSCs μελετήσαμε τον αριθμό και την κατασταλτική ιδιότητα των PMN-MDSCs και M-MDSCs σε ασθενείς με ΧΛΛ, πριν και τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη θεραπεία με Ιμπρουτινίμη.

Ασθενείς και Μέθοδοι

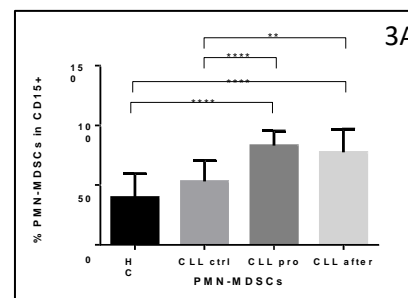
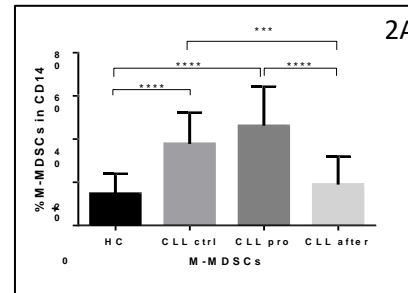
- Στη μελέτη εντάχθηκαν 30 ασθενείς με ΧΛΛ σταδίου C (που στην πλειοψηφία τους είχαν λάβει προηγούμενες θεραπείες πριν την Ιμπρουτινίμη), 38 ασθενείς με ΧΛΛ άνευ θεραπείας και 36 υγιείς εθελοντές, ανάλογο φύλου. 20 από τους ασθενείς της πρώτης ομάδας που ξεκίνησαν θεραπεία με ιμπρουτινίμη και επιβίωσαν μελετήθηκαν 6-24 μήνες μετά την θεραπεία με Ιμπρουτινίμη. (Εικόνα 1)
- Η αριθμητική αναλογία των PMN-MDSCs και M-MDSCs στα άτομα της μελέτης ελέγχθηκε με κυτταρομετρία ροής στο κλάσμα χαμηλής πυκνότητας μονοπύρηνων κυττάρων (PBMCs) του περιφερικού αίματος ενώ η ανοσοκατασταλτική τους δράση ελεγχθηκε με ex vivo δοκιμή καταστολής του πολλαπλασιασμού των Τ-κυττάρων βαμμένων με χρωστική CFSE, παρουσία ή μη αυτών των απομονωμένων MDSCs, παρουσία επαγωγέα πολλαπλασιασμού.
- Τα ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά αναλύθηκαν με το πρόγραμμα Kaluza και η στατιστική ανάλυση έγινε με το πρόγραμμα Graphpad.

Αποτελέσματα

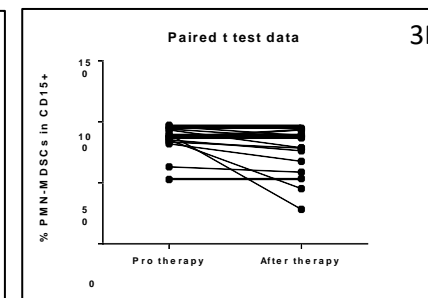
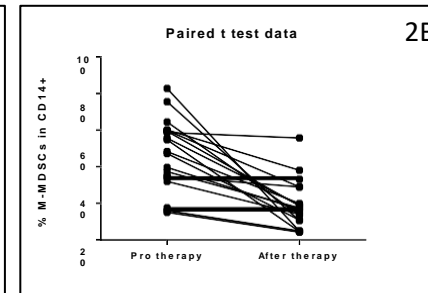


- Ο αριθμός των κυττάρων όλων των υπο μελέτη ομάδων (υγιείς μάρτυρες, CLL ασθενείς άνευ θεραπείας, CLL προ-θεραπείας, CLL μετά θεραπείας με ιμπρουτινίμη), συγκρίθηκε μεταξύ τους και υπήρχε στατιστική διαφορά ιδιαίτερα των Λεμφοκυττάρων και Μονοκυττάρων σε όλες τις ομάδες και ειδικά σε ασθενείς προ και μετά θεραπείας ($p < 0.001$ and $p = 0.0016$ αντίστοιχα) (Εικόνα 1A, 1B)

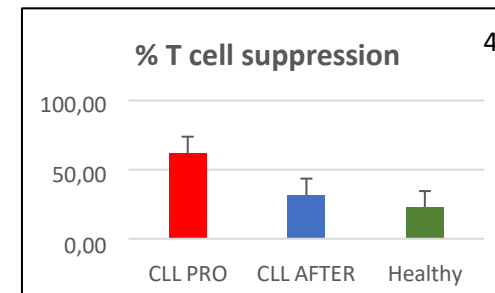
Αποτελέσματα



- Το ποσοστό των M-MDSCs στο σύνολο των CD14+ κυττάρων ήταν υψηλότερο στους ασθενείς προ θεραπείας ($46,12\% \pm 18,95\%$, διάμεσος $47,77\%$) σε σχέση με τους ασθενείς μετά θεραπείας ($18,95\% \pm 12,87\%$, διάμεσος $17,01\%$) ($p < 0,0001$, unpaired t-test, Mann-Whitney). (Εικόνα 2A)
- Ομοίως ήταν στατιστικά σημαντική η διαφορά σε ανάλυση κατά ζεύγη (προ/μετά θεραπείας για κάθε ένα ασθενή ξεχωριστά. ($p < 0,0001$ Wilcoxon matched-pairs signed rank test) (Εικόνα 2B)
- Το ποσοστό των PMN-MDSCs στο σύνολο των CD15+ κυττάρων ήταν υψηλότερος στους ασθενείς προ θεραπείας ($83,20\% \pm 12,26\%$, διάμεσος $85,86\%$) σε σχέση με τους ασθενείς μετά θεραπείας ($77,59\% \pm 19,46\%$, διάμεσος $85,98\%$) αν και μη στατιστικά σημαντικό ($p > 0,05$, unpaired t-test, Mann-Whitney). (Εικόνα 3A)
- Ωστόσο, σε ανάλυση κατά ζεύγη (προ/μετά θεραπείας για κάθε ένα ασθενή ξεχωριστά, υπήρχε στατιστικά σημαντική μείωση στο ποσοστό των PMN-MDSCs σε ασθενείς μετά τη θεραπεία. ($p < 0,0215$ Wilcoxon matched-pairs signed rank test) (Εικόνα 3B)



Αποτελέσματα



- Το ποσοστό καταστολής του πολλαπλασιασμού των Τ κυττάρων παρουσία MDSCs αν και είχε την τάση να είναι μεγαλύτερο στους ασθενείς προ-θεραπείας ($61,8\% \pm 12,1\%$) σε σχέση με τους ασθενείς μετά θεραπείας, ($31,2\% \pm 12,4\%$) ή υγιείς μάρτυρες ($22,9\% \pm 11,7\%$), (Εικόνα 4) δεν ήταν στατιστικά σημαντικό, πιθανό λόγω του μικρού αριθμού των υπό μελέτη δειγμάτων (προ-θεραπείας: $n=2$, μετά θεραπείας: $n=3$, υγιείς μάρτυρες: $n=4$)

Συμπεράσματα

- Οι αναλογίες των MDSCs είναι μεγαλύτερες στους ασθενείς με ΧΛΛ προχωρημένου σταδίου σε σχέση με φυσιολογικά άτομα. Μετά τη θεραπεία με ιμπρουτινίμη παρατηρείται μείωση των αναλογιών των M-MDSCs και των PMN-MDSCs όπως αναμένεται.
- Ο ρόλος των μεταβολών αυτών στη λειτουργία του ανοσολογικού συστήματος των ασθενών είναι θέμα προς περαιτέρω διερεύνηση.



Α.Π. Γαλανόπουλος^{1,2}, Ν. Γιαννακούλας³, Μ. Μπεφάνη⁴, Ζ. Καρτάσης⁵, Γ. Αναγνώστου⁶, Ε.Χ. Βερβεσού⁷, Γ. Κανέλλη⁸, Η. Ονουφριάδης¹, Σ. Σάρρου¹, Κ. Δαδούλη², Μ. Κουρέας², Β.Α. Μουχτούρη², Χ. Χατζηχριστοδούλου², Μ. Σπελέτας¹, Φ. Καλαλά¹

¹Τμήμα Ανοσολογίας και Ιστοσυμβατότητας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας | ²Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας | ³Τμήμα Αιματολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας | ⁴Ιδιωτικό Ιατρείο, Βόλος | ⁵Ιδιωτικό Ιατρείο, Χαλκίδα | ⁶Τμήμα Μεταγγίσεων, Νοσοκομειακό Κέντρο Ερρίκος Ντυνάν | ⁷Τμήμα Αιματολογίας, Νοσοκομειακό Κέντρο Ερρίκος Ντυνάν, Αθήνα | ⁸Αιμοπαθολογοανατομικό Εργαστήριο, Νοσοκομείο «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

Αποτελέσματα

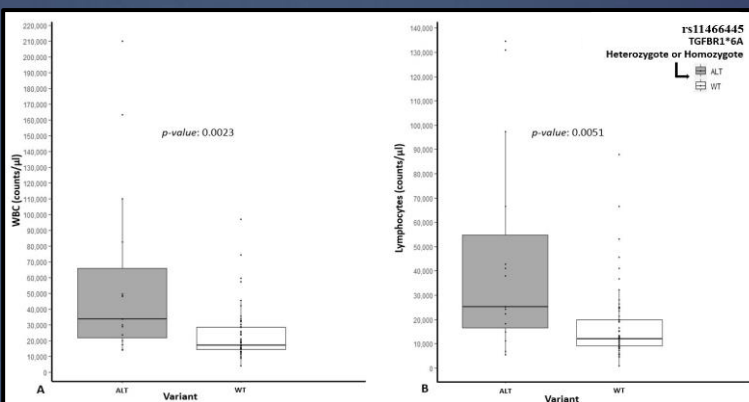
Σκοπός της μελέτης

Ο παράγων TGF-β (Transforming Growth Factor beta) είναι μία πολύ-λειτουργική κυτταροκίνη που ελέγχει πλειάδα κρίσιμων βιολογικών διεργασιών, συμπεριλαμβανομένων της κυτταρικής αύξησης, του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της απόπτωσης (Massagué 2008). Η γενετική παραλλαγή TGFBR1*6A (rs11466445) αφορά έλλειψη τριών αλανινών στο πεπτιδίο σηματοδότησης του υποδοχέα τύπου I (TGFBR1) και έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο σε διάφορους τύπους κακοήθειας (Pasche et al. 1998; Agyemang et al. 2022). Επιπρόσθετα, έχει προταθεί ότι οι ασθενείς με Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία (ΧΛΛ) διακρίνονται σε ανθεκτικούς και ευαίσθητους ως προς την επαγόμενη από TGF-β ανασταλτική επίδραση στην αύξηση και τον πολλαπλασιασμό των λευχαιμικών κυττάρων (Lagneaux et al. 1997; 1998). Ελλείψεις αλανίνης στο πεπτιδίο σηματοδότησης του TGFBR1 έχουν βρεθεί σε ασθενείς ΧΛΛ της ποιοτικής ομάδας που αφορά ανθεκτικότητα στην επίδραση του TGF-β (Schiemann et al. 2004). Στην παρούσα μελέτη στοχεύθηκε γενετικά η περιοχή που αφορά το πεπτιδίο σηματοδότησης με σκοπό την ανίχνευση της παραλλαγής TGFBR1*6A. Έτσι, προσεγγίστηκε η συχνότητα του πολυμορφισμού και η συσχέτισή του με χαρακτηριστικά της κλινικής εικόνας σε μία ομάδα ασθενών ΧΛΛ για πρώτη φορά στην Ελλάδα.

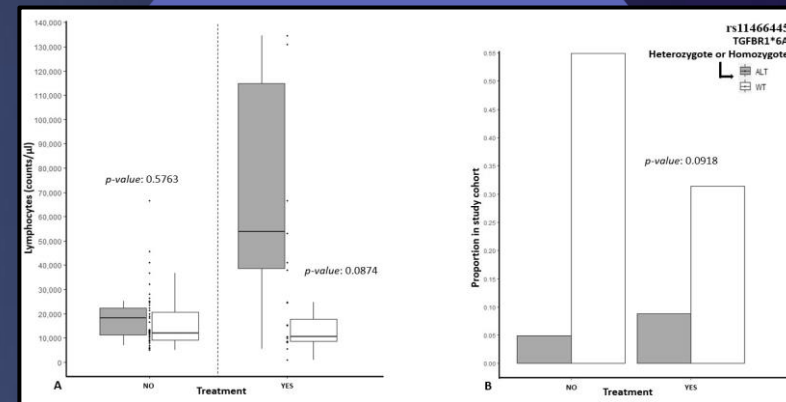
Υλικό και μέθοδος

Κατά την συγκεκριμένη μελέτη αναλύθηκαν δείγματα γενετικού υλικού προερχόμενα από αίμα 114 ασθενών με ΧΛΛ (θήλυ/άρρεν: 46/68 | διάμεσος τιμή ηλικίας στην διάγνωση: 67 / IQR: 13). Τα κλινικά χαρακτηριστικά και εργαστηριακά δεδομένα των ασθενών παρέχουν οι σχετικοί ιατροί. Από τα δείγματα αίματος απομονώθηκε γενετικό υλικό και στη συνέχεια διερευνήθηκε η παρουσία της γενετικής παραλλαγής TGFBR1*6A μέσω πρωτοκόλλου αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης και επακόλουθης αλληλούχισης κατά Sanger. Στη συνέχεια, διερευνήθηκε η συσχέτιση της παρουσίας του πολυμορφισμού με τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών ΧΛΛ που συμμετείχαν στη μελέτη μέσω μονοπαραγοντικής στατιστικής ανάλυσης. Ως στάθμη σημαντικότητας ορίστηκε το 5%.

Η γενετική παραλλαγή TGFBR1*6A ανιχνεύθηκε σε 17 ασθενείς (14.91%) σε ετεροζυγωτία, σε 1 ασθενή (0.88%) σε ομοζυγωτία, ενώ 96 ασθενείς (84.21%) ήταν ομόζυγοι για το φυσιολογικό αλληλό. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας της γενετικής παραλλαγής TGFBR1*6A και των επιπέδων λεμφοκυττάρων (και λευκοκυττάρων) κατά την διάγνωση (*p-values*: 0.0051 και 0.0023 αντίστοιχα). Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε ότι η πιθανότητα ανάγκης για θεραπεία ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα των ασθενών ΧΛΛ που έφεραν τον πολυμορφισμό. Ωστόσο, η συσχέτισή τους δεν ήταν στατιστικά σημαντική (*p-value*: 0.0918).



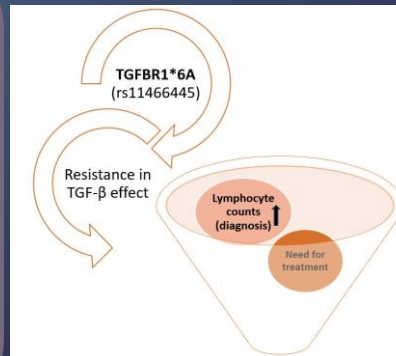
Εικόνα 2: Σύνδεση του πολυμορφισμού TGFBR1*6A με τα επίπεδα λευκοκυττάρων (Α) και λεμφοκυττάρων (Β) κατά την διάγνωση.



Εικόνα 3: (Α) Σύνδεση παρουσίας πολυμορφισμού TGFBR1*6A (rs11466445) και επιπέδων λεμφοκυττάρων κατά τη διάγνωση έχοντας χωρίσει το δείγμα σε 2 διακριτές ομάδες με κριτήριο την ανάγκη για θεραπεία. (Β) Σύνδεση της παρουσίας του πολυμορφισμού TGFBR1*6A (rs11466445) με την ανάγκη για θεραπεία

Συμπέρασμα

Βασικό εύρημα της συγκεκριμένης μελέτης αποτελεί ότι η γενετική παραλλαγή TGFBR1*6A σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα λεμφοκυττάρων (και λευκοκυττάρων) κατά την διάγνωση της ΧΛΛ. Η συγκεκριμένη παρατήρηση ενισχύει τη θέση ότι ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός «προστατεύει» τα λευχαιμικά κύτταρα από την ανασταλτική δράση του TGF-β προσδίδοντάς τους εξελεκτικό πλεονέκτημα επιλογής. Επιπρόσθετα, εντός της υπο-ομάδας ασθενών που φέρουν τον πολυμορφισμό φαίνεται ότι είναι πιο πιθανή η ανάγκη για θεραπεία, παρατήρηση που βέβαια δεν αφορά στατιστικά σημαντική συσχέτιση ενδεχομένως λόγω μεγέθους του δείγματος, επομένως διερεύνηση μέσω μελετών μεγαλύτερης κλίμακας θα είχε σημασία για την επιβεβαίωση της συγκεκριμένης παρατήρησης. Εν κατακλείδι, η γενετική παραλλαγή TGFBR1*6A φαίνεται να συνδέεται με χειρότερη πρόγνωση του νοσήματος, επομένως περαιτέρω έρευνα στο πεδίο χρειάζεται προκειμένου να διερευνηθεί η σημαντικότητά της σαν πιθανός προγνωστικός βιο-δείκτης.



Εικόνα 4: Βασικό συμπέρασμα και υπόθεση της μελέτης

Πηγές

- Massagué J. TGFβ in Cancer. Cell 2008, 134 (2), 215–230.
- Pasche, B. et al. Type I Transforming Growth Factor β Receptor Maps to 9q22 and Exhibits a Polymorphism and a Rare Variant within a Polyalanine Tract. Cancer Res. 1998, 58 (13), 2727–2732.
- Agyemang, K. et al. TGFBR1*6A as a Modifier of Breast Cancer Risk and Progression: Advances and Future Prospects. npj Breast Cancer 2022, 8 (1), 1–9.
- Lagneaux, L. et al. Heterogenous Response of B Lymphocytes to Transforming Growth Factor-β in B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia: Correlation with the Expression of TGF-β Receptors. Br. J. Haematol. 1997, 97 (3), 612–620.
- Lagneaux, L. et al. TGF-β Activity and Expression of Its Receptors in B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia. Leuk. Lymphoma 1998, 31 (1–2), 99–106.
- Schiemann, W. P. et al. Transforming Growth Factor-β (TGF-β)-Resistant B Cells from Chronic Lymphocytic Leukemia Patients Contain Recurrent Mutations in the Signal Sequence of the Type I TGF-β Receptor. Cancer Detect. Prev. 2004, 28 (1), 57–64.

Επικοινωνία

Αγγιλέας-Παναγιώτης Γαλανόπουλος
BSc, MSc, PhD student
email 1: ac.galanopoulos@gmail.com
email 2: acgalanopoulos@uth.gr
Tel: +306984963862



Εικόνα 1: Απεικόνιση του πολυμορφισμού TGFBR1*6A (rs11466445) κατά την ανάλυση των χρωματογραφημάτων αλληλούχισης κατά Sanger

ΑΣΦΑΛΕΙΑ ACALABRUTINIB ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ (ΧΛΛ): ΠΙΛΟΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΥ ΚΟΣΜΟΥ - ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΔΥΟ ΚΕΝΤΡΩΝ

Θ. Παπαδοπούλου¹, Γ. Καϊάφα², Α. Δάιου¹, Δ. Δαλαμπίρα³, Α. Σεβαστούδη¹, Π. Κουτούκογλου³, Ν. Ντέρτσος⁴, Ν. Καραμπατζάκης¹, Μ. Μακρής², Θ. Τσατσόπουλος³, Ε. Κατσικά³, Ε. Κοντανά³, Ε. Βέρρου¹, Ε. Κατωδρότου¹
¹Αιματολογική Κλινική, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο», ²Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ν. ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκης, ³Α' Παθολογική Ογκολογική Κλινική, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο», ⁴Γ' Παθολογική Ογκολογική Κλινική, Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»

ΣΚΟΠΟΣ

Η εισαγωγή των αναστολέων ΒΤΚ έχει βελτιώσει τις παραμέτρους επιβίωσης των ασθενών με ΧΛΛ. Ωστόσο, η μη αναστρέψιμη σύνδεση των 1^{ης} γενιάς αναστολέων με την κινάση-στόχο σε συνδυασμό με την αναστολή άλλων εκτός-στόχου κινασών οδηγούν σε ανεπιθύμητα συμβάματα ή σε πρόωπη διακοπή του φαρμάκου.

Οι νεότεροι- 2^{ης} γενιάς αναστολείς -με εγκεκριμένο στην παρούσα φάση το acalabrutinib- οι οποίοι παρουσιάζουν εκλεκτική ΒΤΚ-αναστολή, διαθέτουν καλύτερο προφίλ ασφαλείας ενώ δεν υστερούν σε αποτελεσματικότητα. Ιδιαίτερα το acalabrutinib οδηγεί σε μικρότερο ποσοστό διακοπών Θεραπείας λόγω τοξικότητας σύμφωνα και με τη μελέτη ELEVATE R/R που το συνέκρινε με το ibrutinib. Τα δεδομένα αυτά φαίνεται να αντικατοπτρίζονται και σε μελέτες καθημερινής κλινικής πρακτικής, εντούτοις δεν υπάρχει αντίστοιχη αξιολόγηση στον ελληνικό χώρο. Στόχος μας είναι η αξιολόγηση του προφίλ ασφαλείας του φαρμάκου acalabrutinib σε ασθενείς με ΧΛΛ σε δεδομένα πραγματικού κόσμου

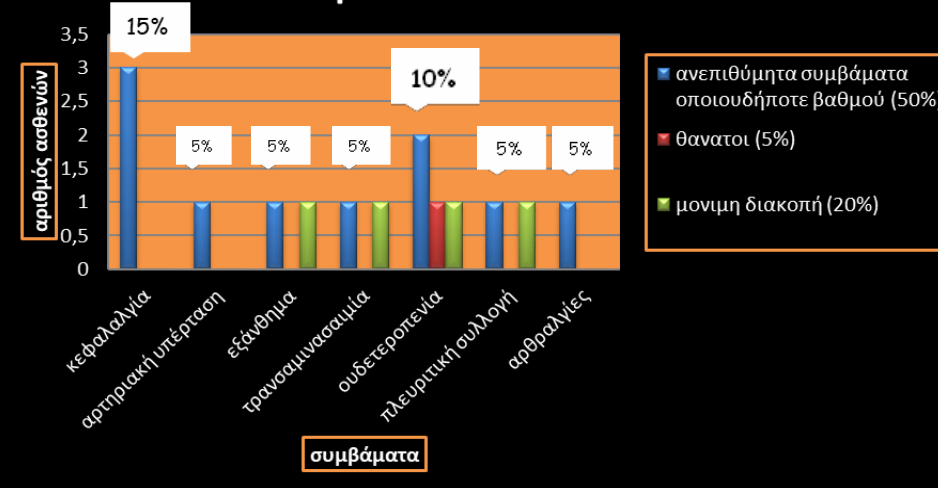
ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ

Μελετήθηκαν 20 ασθενείς με ΧΛΛ από δύο Ελληνικά κέντρα (διάμεση ηλικία 73 έτη, εύρος: 42-87, άνδρες: γυναίκες 10:10), οι οποίοι έλαβαν acalabrutinib από τον Ιούνιο του 2021 έως τον Αύγουστο 2023. Οι δώδεκα από τους ασθενείς διαγνώστηκαν με προχωρημένου σταδίου νόσο κατά Binet/Rai ενώ οι υπόλοιποι οκτώ με Α-B/0-2. Καταγράφηκε η διάρκεια χορήγησης του φαρμάκου και αξιολογήθηκε η ανοχή, τα ανεπιθύμητα συμβάματα και η διαχείριση.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

- Οι τέσσερις από τους ασθενείς έλαβαν acalabrutinib στην 1^η γραμμή (ένας σε συνδυασμό με obinutuzumab, τρεις μονοθεραπεία), ενώ στους υπόλοιπους δεκαέξι χορηγήθηκε είτε λόγω υποτροπής/ανθεκτικής νόσου ή λόγω τοξικότητας στη θεραπεία προηγούμενης γραμμής (διάμεσος αριθμός προηγούμενων γραμμών 2 εύρος: 1-5).
- Τέσσερις ασθενείς παρουσίαζαν θετικότητα στο TP53, επτά ήταν αρνητικοί, ενώ για τους υπόλοιπους δεν υπάρχουν δεδομένα.
- Η αναλογία μεταλλαγμένου: αμετάλλακτου status ανοσοσφαιρινών ήταν 50:50. Η διάμεση διάρκεια χορήγησης του φαρμάκου ήταν 15 μήνες (1-26 μήνες).
- Οι 15/20 που αξιολογήθηκαν για την ανταπόκριση πέτυχαν τουλάχιστον μερική ύφεση (διάμεση διάρκεια 12 μήνες, εύρος: 2-23).
- Το 80% των ασθενών ανέχτηκαν καλά τη θεραπεία με διαχειρίσιμη τοξικότητα (βαθμού/gr 1-2) που αντιμετωπίστηκε είτε με προσωρινή διακοπή του φαρμάκου είτε με συμπτωματική αντιμετώπιση. Τέσσερις συνολικά ασθενείς χρειάστηκε να διακόψουν μόνιμα τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων συμβαμάτων (αναλυτικά αποτελέσματα στο διάγραμμα).

ασφάλεια acalabrutinib



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά τα δεδομένα μας είναι σε σημαντικό βαθμό συμβατά με τα αντίστοιχα των διαθέσιμων μελετών σχετικά με την αποτελεσματικότητα και το προφίλ ασφαλείας του acalabrutinib.

Το ποσοστό ασθενών που οδηγήθηκε σε διακοπή της Θεραπείας λόγω τοξικότητας ήταν περιορισμένο, ενώ τα ανεπιθύμητα συμβάματα βαθμού 1-2 ήταν διαχειρίσιμα.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι, η εμφάνιση τρανσαμινασαιμίας, πλευριτικής συλλογής και εξανθήματος βαθμού ≥ 3 που οδήγησαν σε διακοπή του φαρμάκου ήταν εξαιρετικά σπάνια στις δημοσιευμένες σειρές ενώ περιγράφονται σε μελέτες καθημερινής κλινικής πρακτικής.

Περαιτέρω διερεύνηση της μακροχρόνια χρήσης του φαρμάκου θα αποσαφηνίσει τα δεδομένα ασφαλείας εκτός κλινικών μελετών.

ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΡΑΚΤΙΚΗΣ

Δήμου Μ, Βασιλόπουλος Ι, Ζέρη Κ, Χατζηδημητρίου Χ, Μπιτσάνη Α, Κοψαυτοπούλου Α, Μπελιά Μ, Παναγιωτίδης Π.
Τμήμα Κλινικών Μελετών στην Αιματολογία, Αιματολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, ΕΚΠΑ, ΓΝΑ Λαϊκό

ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΣΚΟΠΟΣ

Στη θεραπεία της ΧΛΛ γνωρίζουμε ότι τόσο η επίτευξη όσο και διατήρηση αρνητικής MRD στο περιφερικό αίμα/μυελό οστών (ΠΑ/ΜΟ) μετά από πεπερασμένης διάρκειας σχήματα, σχετίζεται με βελτίωση στην επιβίωση χωρίς υποτροπή (PFS) και σε πολλές σύγχρονες κλινικές μελέτες αποτελεί βασικό καταληκτικό σημείο^{1,2}. Θεραπείες με βασικό συστατικό τον bcl2 αναστολέα, Venetoclax, μπορούν οδηγήσουν σε υψηλά ποσοστά αρνητικής MRD, τόσο στην 1η όσο και στις μετέπειτα γραμμές θεραπείας στη ΧΛΛ.

ΣΚΟΠΟΣ

Να μελετήσουμε τη συχνότητα και τη σχέση της επίτευξης και διατήρησης της αρνητικής MRD σε ασθενείς με ΧΛΛ μετά από σχήματα πεπερασμένης διάρκειας με την παραμονή της νόσου σε ύφεση, στην καθημερινή κλινική πρακτική.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ-ΜΕΘΟΔΟΣ

Δεκατρείς (13) ασθενείς με ΧΛΛ του Τμήματος έλαβαν και ολοκλήρωσαν θεραπεία με πεπερασμένης διάρκειας σχήματα που περιλάμβαναν Venetoclax στο χρονικό διάστημα 17/4/2018-16/6/2023. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών παρουσιάζονται στον Πίνακα1.

Σε όλους τους ασθενείς έγινε έλεγχος της MRD με τη χρήση της κυτταρομετρίας ροής μετά το τέλος της θεραπείας στο ΠΑ/ΜΟ, ενώ ο προγραμματισμός περιλάμβανε επανάληψη της MRD στο ΠΑ κάθε 3-6 μήνες. Για τη μελέτη της MRD ακολουθήθηκαν οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής και της Αμερικάνικης Εταιρείας Κυτταρομετρίας (ESCCA, ICSS αντίστοιχα) καθώς και των ομάδων μελέτης των νοσημάτων (ERIC) και χρησιμοποιήθηκαν 10 φθοριοχρώματα. Το όριο ανίχνευσης (LOD) ήταν $\geq 0.003\%$. Για την ανάλυσή μας η MRD ορίστηκε ως αρνητική αν ήταν $\leq 0.01\%$ (ή ≤ 1 παθολογικό κύτταρο στα 10.000 λεμφοκύτταρα).

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά ασθενών (n=13)	
Διάμεση ηλικία (έτη)	66 (52-81)
Φύλο	Άνδρες n=13 (100%)
Κατάσταση νόσου	μη προθεραπευμένοι: n=4 (30.7%) , ανθεκτική/υποτροπιάζουσα νόσο: n=9 (69.2%)
Κατάσταση IGHV	Unmutated: n=11 (84.6%), 2 mutated: n=2(15.4%)
TP53 διαταραχές	Del(17p)/TP53 mut: n=0
Είδος πεπερασμένης διάρκειας θεραπείας	Ven-G (12 μήνες) : n=4 (30.7%), Ven-R (24 μήνες) : n=9 (69.2%)
Καρυότυπος ΠΑ	Ελέγχθηκε σε n=10 και σε n=2 (20%) υπήρχαν >3, <5 χρωμοσωμικές βλάβες, σε n=1 (10%) υπήρχαν >5 χρωμοσωμικές βλάβες
<i>Del: deletion, Ven: venetoclax, G: Obinutuzumab, R: rituximab</i>	

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Δώδεκα από τους 13 (92.3%) ασθενείς είχαν αρνητική MRD στο ΠΑ/ΜΟ στο τέλος της θεραπείας με πεπερασμένης διάρκειας σχήματα με βάση το Venetoclax. Από αυτούς στους 11 η νόσος ήταν σε πλήρη ύφεση (CR) βάσει των iwCCL κριτηρίων και σε 1 σε μερική ύφεση (PR)



ΕΚΒΑΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΘΕΤΙΚΟΠΟΙΗΣΑΝ ΤΗΝ MRD ΣΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΜΕΤΑ ΤΟ ΤΕΛΟΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΠΕΠΕΡΑΣΜΕΝΗΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ

Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης μετά το τέλος της θεραπείας ήταν 15 μήνες (2-35). Τέσσερις (4) ασθενείς θετικοποίησαν την MRD σε διάμεσο χρόνο 13 μήνες (11-19) και 2 από αυτούς εμφάνισαν υποτροπή της νόσου, ο ένας μετά από 2 μήνες από τη θετικοποίηση και πέθανε μετά από 3 μήνες από μη αντιρροπιζόμενη αυτοάνοση αιμόλυση και ο δεύτερος μετά από 14 μήνες. Στους 2 υπόλοιπους ασθενείς με θετικοποιημένη MRD, όπως και σε αυτούς που διατηρούν αρνητική την MRD δεν έχει εμφανιστεί υποτροπή της ΧΛΛ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Τα πρώτα δεδομένα του Τμήματός μας από την παρακολούθηση της MRD σε ασθενείς με ΧΛΛ μετά το τέλος πεπερασμένης διάρκειας θεραπείας με βάση το venetoclax, συμφωνούν με τα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα.
- Συγκεκριμένα, επιβεβαιώνεται ότι η αρνητική MRD επιτυγχάνεται σε μεγάλο ποσοστό με τα σχήματα αυτά, ενώ τόσο η επίτευξη της όσο και η διατήρησή της σχετίζεται με παραμονή της νόσου σε ύφεση.
- Η θετικοποίηση της MRD ακολουθήθηκε από κλινική υποτροπή στους μισούς από τους ασθενείς, σε σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα, αναδεικνύοντας και μέσω των δικών μας παρατηρήσεων τη σημασία της ως δείκτη υποκατάστατο της PFS.
- Αν και η παρακολούθηση της MRD δεν συστήνεται από διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες στην καθ' ημέραν πράξη, είναι πιθανό στο μέλλον να αποκτήσει βαρύνουσα σημασία, ιδίως στον σχεδιασμό εξατομικευμένης διάρκειας (time-limited) σχημάτων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Fisher K, et al. N Engl J Med 2019; 380:2225-2236
- Tam K, et al. Blood (2022) 139 (22): 3278-3289
- Fürstenaу, et al. HemaSphere , 2019 . e287. 9 Aug.