

Θρομβωτικές και αιμορραγικές επιπλοκές σε ασθενείς με πρωτοπαθή AL αμυλοείδωση

Δ Φωτίου¹, Φ. Θεοδωρακάκου¹, Σ Σπηλιωπούλου¹, Μ. Γαβριατοπούλου¹, Ι. Ντάνασης-Σταθόπουλος¹, Μ. Μήγκου¹, Π. Μαλανδράκης¹, Β. Σπηλιωπούλου¹, Ρ. Συρίγου¹, Ν. Κανέλλιας¹, Ε. Ελευθεράκης- Παπαϊακώβου¹, Ε Τέρπος¹, Μ.Α. Δημόπουλος¹, Ε Καστρίτης¹

¹Θεραπευτική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Αλεξάνδρα», Αθήνα, Ελλάδα



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

- Η AL αμυλοείδωση είναι μια συστηματική νόσος με παρουσία ενός μικρού συνήθως κλώνου από πλάσματοκύτταρα ή λεμφοπλάσματοκύτταρα που παράγουν ελεύθερες ελαφριές αλυσίδες.
- Οι ελεύθερες ελαφριές αλυσίδες έχουν μοναδικές φυσικοχημικές ιδιότητες και σχηματίζουν ινίδια αμυλοειδούς τα οποία εναποτίθενται σε όργανα στόχους και οδηγούν σταδιακά σε ανεπάρκεια του οργάνου στόχου.
- Οι διαταραχές της πήξης και τις αιμόστασης που παρατηρούνται στους ασθενείς αυτούς είναι από τις λιγότερο καλά μελετημένες επιπλοκές της νόσου και σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα
- Με βάση αναδρομικά δεδομένα, έως και το 50% των ασθενών με αμυλοείδωση έχουν τουλάχιστον μια παθολογική τιμή στους χρόνους πήξης και ο κίνδυνος θρόμβωσης υπολογίζεται στο 7%.
- Οι παράγοντες κινδύνου, τα υποκείμενα αίτια και η κατάλληλη αντιμετώπιση των θρομβωτικών επιπλοκών δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς.
- Δεδομένης της συμμετοχής πολλαπλών οργάνων στόχων και την ταυτόχρονη παρουσία αιμορραγικού και θρομβωτικού κινδύνου η διαχείριση των ασθενών αυτών είναι ιδιαίτερα περίπλοκη
- Στόχος της παρούσας αναδρομικής μελέτης είναι η περιγραφή των θρομβωτικών, αρτηριακών θρομβο-εμβολικών και αιμορραγικών επιπλοκών σε μια σειρά ασθενών με νέα διάγνωση AL αμυλοείδωσης με στόχο την κατανόηση των παραγόντων κινδύνων και τον καθορισμό στοχευμένης αντιμετώπισης

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

- Τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών παρουσιάζονται στον πίνακα 1.
- Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης της κοόρτης ήταν 55.3 μήνες (95% CI 49.3-63.0).

Χαρακτηριστικά ασθενών	n=450
Φύλο	54% male
Ηλικία (median)	65 years (39-95)
Mayo stage	16%/47%/21%/16%
1/2/3a/3b	
PS (ECOG)	0 – 18%
	1 – 43%
	2 – 23%
	3 – 11%
	4 – 5%
Αριθμός οργάνων στόχων 1/2/3/4	32%/44%/19%/5%
Όργανο στόχος	
Νεφρό	65%
Καρδιά	76%
Ήπαρ	20%
ΠΝΣ/ΑΝΣ	24%
Μαλακοί ιστοί	24%
FLC κ/λ	25%/75%
BMPC	15%
αλβουμίνη (median, g/dl)	3.4
dFLC (median,	226
eGFR (median)	72.7
NTproBNP pg/ml (median)	2796

PS: στάδιο φυσικής κατάστασης κατά ECOG. ΠΝΣ: περιφερική νευροπάθεια, ΑΝΣ: νευροπάθεια αυτόνομου νευρικού συστήματος, FLC: ελεύθερη ελαφριά αλυσίδα, BMPC: διήθηση μυελού από πλάσματοκύτταρα, eGFR νεφρική κάθαρση, NTproBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, dFLC: διαφορά μεταξύ εμπλεκόμενης και μη εμπλεκόμενης FLC, Dara: daratumumab, IMiD: immunomodulatory agent, LMWH: ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, NOAC: νεότερα αντιπηκτικά από του στόματος, INR: international normalized ratio, aPTT: activated partial thromboplastin time, vWF: von Willebrand factor, ΦΘΕ: φλεβική θρομβοεμβολή, ΑΘΕ: αρτηριακή θρομβοεμβολή, ΣΝ: στεφανιαία νόσος

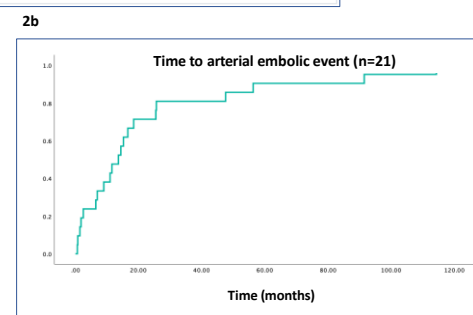
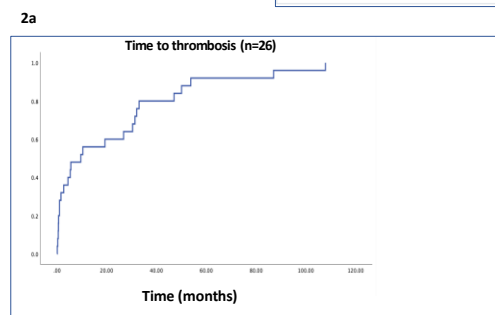
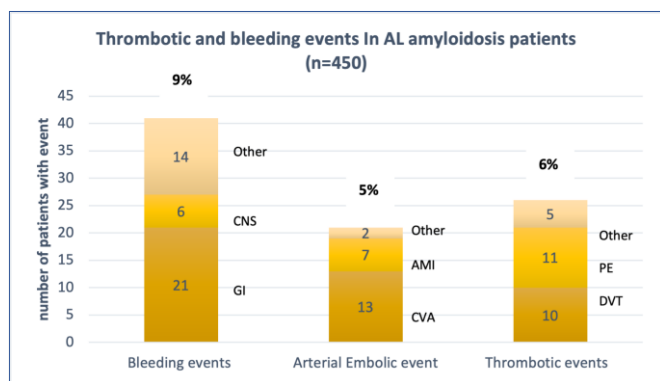
Χαρακτηριστικά ασθενών	n=450
Θεραπεία 1ης γραμμής	
Bortezomib-based	261 (58%)
Dara-based	63 (14%)
Alkylating agent	60 (13%)
IMiD-based	43 (10%)
Άλλη	22 (5%)
	n (%)
Ασθενείς σε αντιαιμοπεταλιακά	140 (31%)
Ασθενείς σε θρομβοπροφύλαξη	145 (32%)
LMWH	71 (16%)
Acenocoumarol	38 (8%)
NOAC	36 (8%)
Παράγοντες πήξης	Median (range)
INR	1.1 (0.82 -10.0)
d-dimer	0.91 (0.17-12.0)
factor X (n=26)	28.3% (0-112)
vWF (U/dl) (n=112)	202 (20-1045)
Ιστορικό ΦΘΕ	10 (2%)
Ιστορικό ΑΘΕ	36 (8%)
Κολπική μαρμαρυγή	10.3%
Θρόμβος κόλπου σε απεικόνιση	1.1%
Ιστορικό ΣΝ	9.1%

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Θρομβοεμβολικά συμβάτα

- Σε n= 26 (6%) φλεβικές θρομβοεμβολές (ΦΘΕ)
- 18 ασθενείς λάμβαναν αντιμυελωματική αγωγή τη στιγμή του επεισοδίου (12 IMiDs)
 - Ο κίνδυνος ΦΘΕ σε ασθενείς υπό IMiDs (n=91) ήταν 9.9% (n=9).
 - Από τις 26 ΦΘΕ: 15% έγιναν στη διάγνωση, 31% στο PD/NR και 54% σε χρονικό σημείο PR/VGPR ανταπόκρισης
- Σε n= 22 (5%) ασθενείς σημειώθηκε αρτηριακή θρομβοεμβολή (ΑΘΕ)
- 15 λάμβαναν αντιμυελωματική αγωγή τη στιγμή του επεισοδίου
 - 59% των ασθενών ήταν σε αιματολογική ανταπόκριση 32% έγιναν στη διάγνωση και 9% στο PR/NR
 - 36 (8%) των ασθενών είχαν ιστορικό ΑΕΕ προ της διάγνωσης και σε 5 (1.7%) ασθενείς η διάγνωση έγινε εντός 1 έτους από τη διάγνωση
 - Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση μέχρι το πρώτο επεισόδιο ΦΘΕ ήταν 9.5 μήνες (0.1 – 107 μήνες) και μέχρι το πρώτο επεισόδιο ΑΘΕ 14 months (0.62-114 μήνες) (figure 2a and 2b).

Figure 1: Thrombotic and bleeding events in the population (n=68). VTE: thromboembolism, DVT: deep vein thrombosis, PE: pulmonary embolism, CVA: cardiovascular accident, AMI: acute myocardial infarction, GI: gastrointestinal, CNS: central nervous system



Παράγοντες κινδύνου και φλεβική θρομβοεμβολή

Μονοπαραγοντική ανάλυση

- Τα χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης (p=0.040), το χαμηλότερο eGFR (p=0.010), η εκτεταμένη διήθηση μυελού (p=0.010), η συμμετοχή μαλακών ιστών (p=0.029), η θεραπεία βασισμένη σε IMiD (p=0.001) and και το ιστορικό θρόμβωσης (p<0.001) σχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο ΦΘΕ
 - Δεν υπήρχε σημαντική συσχέτιση με την καρδιακή συμμετοχή involvement (p=0.93), το στάδιο κατά Mayo (p=0.11) στη διάγνωση ή το στάδιο κατά NYHA (p=0.09).
- Πολυπαραγοντική ανάλυση:** A prior history of thrombosis was the only independent risk factor (HR 9.3, p=0.001, 95% CI 2.3-36.6)
- a VTE occurred in 6.4% of patients receiving antiplatelets vs 5.9% of those who did not (p=0.840);
 - The use of prophylactic anticoagulation was associated with a marginally lower VTE risk (p=0.049) but the use of antiplatelet therapy had no effect

Παράγοντες κινδύνου και αρτηριακή θρομβοεμβολή

- Το ιστορικό στεφανιαίας νόσου (p=0.045), το ιστορικό ΑΕΕ (p=0.041), η υψηλότερη λευκωματουρία (p=0.008) και τα υψηλότερα επίπεδα αιμοπεταλίων στη διάγνωση (p=0.020) σχετίστηκαν στη μονοπαραγοντική ανάλυση με υψηλότερο κίνδυνο ΑΘΕ.
- Οι ασθενείς υπό αντιαιμοπεταλιακά είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο ΑΘΕ (12.9% vs 1.5%, p<0.001) αλλά με προσαρμογή για την παρουσία ΣΔ2, ΣΝ και ιστορικού ΑΕΕ, η συσχέτιση αυτή δεν παραμένει σημαντική.
- Δεν υπήρχε συσχέτιση με την καρδιακή συμμετοχή, (p=0.96), το στάδιο κατά Mayo (p=0.21) ή το ιστορικό κολπικής μαρμαρυγής (p=0.95).
- Δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ επεισοδίων θρόμβωσης και των τιμών παραγόντων πήξης και ινωδολύσης (D-dimers διαθέσιμα σε 59 ασθενείς και INR σε 147) ή τα επίπεδα του VWF:Ag levels (διαθέσιμα σε 112 ασθενείς) (p value >0.05)

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Παράγοντες κινδύνου και αιμορραγικά επεισόδια

- Η αντι-αιμοπεταλιακή αγωγή δεν φάνηκε να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης (15.1% κίνδυνος σε ασθενείς υπό αγωγή έναντι 8.7% σε ασθενείς χωρίς αντι-αιμοπεταλιακή αγωγή, p=0.120).
- Ο αιμορραγικός κίνδυνος σε ασθενείς σε αντιπηκτική αγωγή ήταν 15% έναντι 6.7% σε ασθενείς χωρίς αντιπηκτική αγωγή και η διαφορά ήταν οριακά στατιστικά σημαντική μεταξύ των δυο ομάδων (p=0.045).
- Δεν υπήρχε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ηπατικής συμμετοχής και του αιμορραγικού κινδύνου (p=0.013);
- Τα υψηλότερα επίπεδα αντιγόνου vWF (195U/dl στους ασθενείς με αιμορραγία έναντι 290U/dl στους ασθενείς χωρίς αιμορραγία, p=0.001) συσχετίστηκαν με υψηλότερο αιμορραγικό κίνδυνο (n=112)
- Οι υψηλότερες τιμές κρεατινίνης στο χρονικό σημείο των αιμορραγικών επεισοδίων συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (p=0.040).

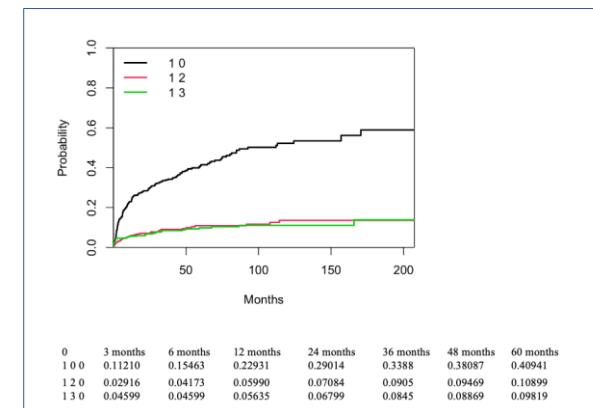
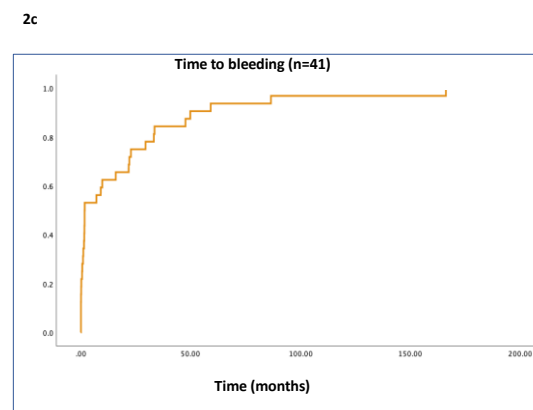


Figure 3: Ανάλυση ανταγωνιστικού κινδύνου για φλεβική και αρτηριακή θρομβοεμβολή, για αιμορραγικά επεισόδια και για τον θάνατο από οποιοδήποτε αίτιο. Τα επεισόδια ορίζονται ως: 0: θάνατος, 1: όχι θάνατος και κανένα επεισόδιο ΦΘΕ, ΑΘΕ και αιμορραγίας, 2: ΦΘΕ και ΑΘΕ, 3: αιμορραγικά επεισόδια.

- Ανταγωνιστική ανάλυση κινδύνου (με τον θάνατο από οποιοδήποτε αίτιο ως το ανταγωνιστικό γεγονός) (Figure 3)
- Η αθροιστική πιθανότητα ΦΘΕ/ΑΘΕ και αιμορραγίας στους 3 μήνες ήταν 2.9% και 4.6% έναντι 11.2% του κινδύνου θανάτου, στους 6 μήνες 4.1% και 4.6% έναντι 14.5% του κινδύνου θανάτου, στο 1 έτος 6% και 5.6% έναντι 23% της πιθανότητας θανάτου, στα 2 έτη 7% και 6.8% έναντι 29% και στα 5 έτη, 10.8%, 9.8% και 41% αντίστοιχα.
 - Συμπερασματικά, το 50% των επεισοδίων ΦΘΕ/ΑΘΕ και αιμορραγίας έλαβαν χώρα νωρίς μετά τη διάγνωση και στα πρώτα στάδια θεραπείας και ένας μικρότερος αλλά σταθερός κίνδυνος των επιπλοκών αυτών παρέμεινε σε όλη τη διάρκεια της νόσου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Ο κίνδυνος θρόμβωσης (5%) και αρτηριακών επεισοδίων θρομβοεμβολής (6%) είναι σημαντικός παρά τη συχνή χρήση αντι-αιμοπεταλιακής και αντιπηκτικής αγωγής. Παρόλα αυτά και ο αιμορραγικός κίνδυνος είναι σημαντικός (9%).
- Τα περισσότερα επεισόδια λαμβάνουν χώρα εντός του πρώτου έτους από τη διάγνωση.
- Η μελέτη αυτή είναι αναδρομική και είναι απαραίτητο να γίνουν και προοπτικές μελέτες
- Είναι απαραίτητο στην ανάλυση των παραγόντων κινδύνου για τον θρομβωτικό και αιμορραγικό κίνδυνο εκτός από τους κλινικούς παράγοντες να ενταχθούν και παράγοντες/βιοδείκτες της πήξης.
- Η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής ως προφύλαξη ή θεραπεία παραμένει μια περίπλοκη και πολύ παραγοντική απόφαση.
- Το στάδιο της νόσου και η αιματολογική ανταπόκριση δεν αναδείχθηκαν ως παράγοντες κινδύνου στην ομάδα ασθενών που μελετήθηκαν αλλά πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στις διαδικασίες λήψης αποφάσεων όσον αφορά το είδος και τη διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής που θα χορηγηθεί.
- Είναι απαραίτητη περαιτέρω ανάλυση των παραγόντων της πήξης και της προγνωστικής τους αξίας ώστε να αναπτυχθεί ένας αλγόριθμος για την εκτίμηση του κινδύνου θρόμβωσης και αιμορραγίας στους ασθενείς αυτούς.

ΥΨΗΛΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΟΥ ΒΙΟΔΕΙΚΤΗ BCMA ΣΤΟΝ ΟΡΟ ΝΕΟΔΙΑΓΝΩΣΘΕΝΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΟ ΜΥΕΛΩΜΑ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΠΤΩΧΗ ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Ι. Ντάνασης-Σταθόπουλος¹, Π. Μαλανδράκης¹, Δ. Φωτίου¹, Μ. Μήγκου¹, Ε. Ελευθεράκης-Παπαιακώβου¹, Μ. Ρούσσου¹, Μ. Γαβριατοπούλου¹, Μ. Α. Δημόπουλος¹, Ε. Καστρίτης¹, Ε. Τέρπος¹

¹Μονάδα Πλασματοκυτταρικών Δυσκρασιών, Θεραπευτική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, ΓΝ Αλεξάνδρα, Αθήνα, Ελλάδα



Σκοπός της μελέτης

- Τα επίπεδα του B-cell maturation antigen στον ορό (sBCMA) φαίνεται να έχουν προβλεπτική και προγνωστική αξία σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα (MM).
- Σκοπός της μελέτης είναι η αξιολόγηση των επιπέδων sBCMA στον ορό ασθενών με νεοδιαγνωσθέν MM και ασυμπτωματικό MM (sMM) και η δυνητική προγνωστική αξία.

Υλικό και Μέθοδος

- Η ποσοτικοποίηση του sBCMA πραγματοποιήθηκε με τη δοκιμασία Elecsys® (Roche Diagnostics International Ltd, Rotkreuz, Ελβετία).
- Πρόκειται για μια ποσοτική ορολογική δοκιμασία δύο σταδίων επώασης που χρησιμοποιεί τη μορφή δοκιμής σάντουιτς (συνολικός χρόνος δοκιμής 18 λεπτά).
- Οι ασθενείς με ακραίες τιμές sBCMA εκτός των ορίων μέτρησης (1,2-900 ng/mL) αποκλείστηκαν από την ανάλυση.

Αποτελέσματα

Αξιολογήθηκαν οροί από 166 ασθενείς που διαγνώστηκαν από το 2018 έως το 2020 (διάμεση παρακολούθηση: 38 μήνες).

> Χαρακτηριστικά ασθενών

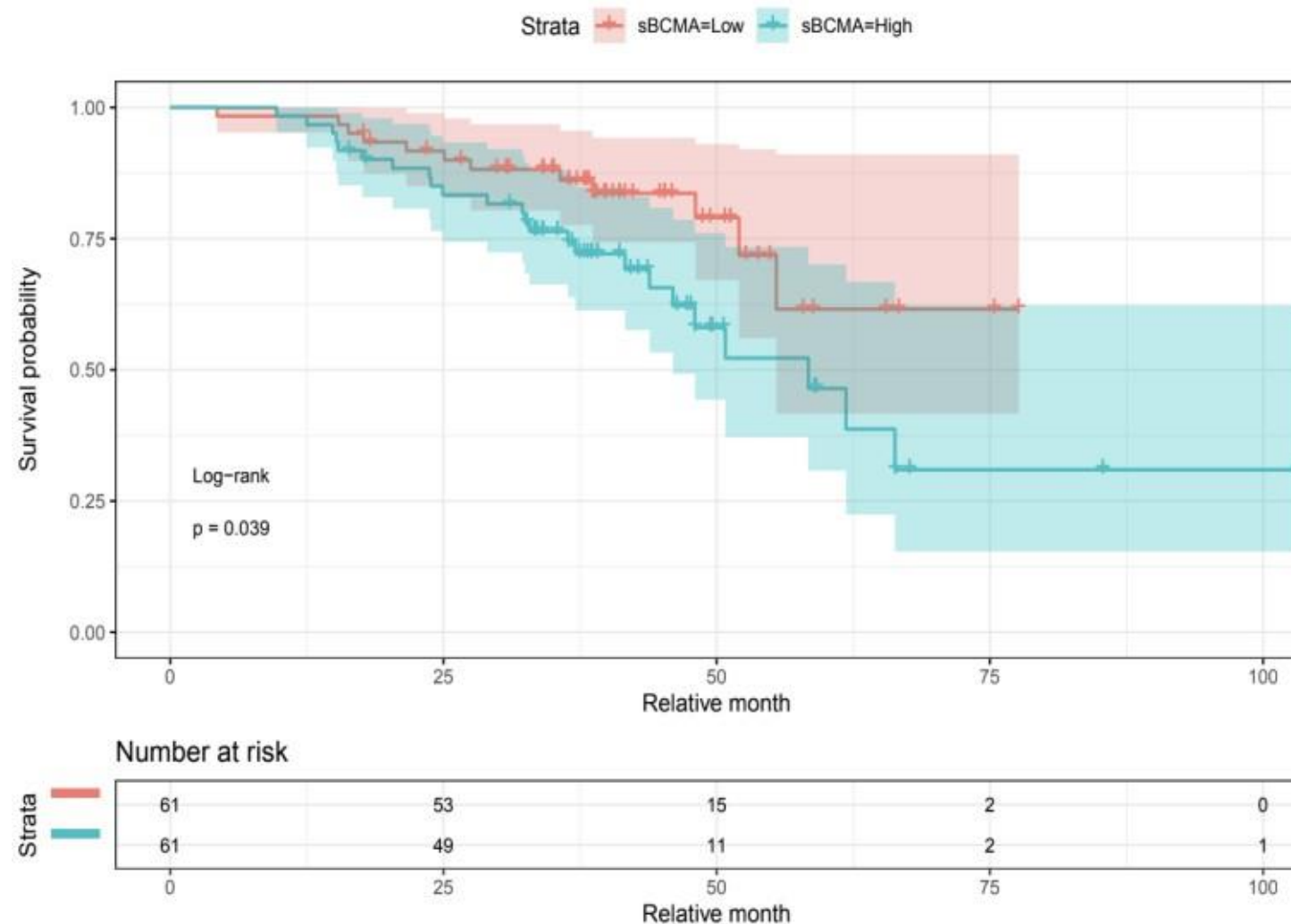
Η μέση ηλικία ήταν 67 έτη (εύρος 50-93 έτη), 101 (61%) ήταν άνδρες, 122 είχαν συμπτωματικό MM και 44 είχαν sMM. Η μέση αρχική τιμή sBCMA ήταν 162ng/mL (SD:169) για ασθενείς με MM και 19,4ng/mL (SD:16,5) για SMM.

> Διαδοχική αξιολόγηση επιπέδων BCMA στον ορό

- Σε μία υποομάδα ασθενών με MM, υπήρχαν διαθέσιμα στοιχεία τη στιγμή της πρώτης (n=68) και της δεύτερης (n=20) υποτροπής.
- Στην πρώτη υποτροπή, η μέση τιμή sBCMA ήταν 102ng/mL (SD:148), ενώ στη δεύτερη υποτροπή η μέση τιμή sBCMA ήταν 169ng/mL (SD:275).
- Υπήρξε μια τάση μείωσης των επιπέδων sBCMA από τη διάγνωση έως την πρώτη υποτροπή της νόσου (μέση διαφορά - 82,9ng/mL, 95%CI: - 118 έως - 47,8ng/mL, p<0,0001).
- Το μέγεθος του δείγματος ήταν μάλλον μικρό αναφορικά με τη δεύτερη υποτροπή, ωστόσο η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική (μείωση 43,9% από την αρχική τιμή, p=0,028).

○ Η μέση τιμή sBCMA στη διάγνωση ήταν χαμηλότερη σε ασθενείς χωρίς τεκμηριωμένη εξέλιξη της νόσου (103ng/mL, SD:107) συγκριτικά με ασθενείς που είχαν μία (200ng/mL, SD:194) ή δύο (198ng/mL, SD:185) υποτροπές κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης.

○ Επιπλέον, δεν υπήρξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων sBCMA της διάγνωσης και της βέλτιστης ανταπόκρισης κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρώτης γραμμής.



Συμπεράσματα

✓ Οι ασθενείς με MM και υψηλά επίπεδα sBCMA στη διάγνωση φαίνεται να έχουν πτωχή πρόγνωση σε σύγκριση με όσους έχουν χαμηλά επίπεδα.

✓ Επιπλέον, φαίνεται ότι έχει αξία η διαδοχική αξιολόγηση του sBCMA με προοπτικό τρόπο ώστε να διευκρινιστεί η αξία του sBCMA στην κλινική πράξη.

> Προγνωστική αξία των επιπέδων sBCMA στην αρχική διάγνωση

- Ακολούθως, οι ασθενείς με συμπτωματικό MM διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με τα χαμηλά (n=61, <113 ng/mL [διάμεση τιμή]) ή τα υψηλά (n=61, ≥113 ng/mL) επίπεδα sBCMA κατά τη διάγνωση.
- Η διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) ήταν 24,7 μήνες (95%CI: 20,1-32,4) για όσους είχαν υψηλά επίπεδα και 53,7 μήνες (95% CI: 26,9-μη επίτευξη) για όσους είχαν χαμηλά επίπεδα έκφρασης sBCMA (HR:1,67, log-rank p=0,031).
- Στις υπο-αναλύσεις με βάση την κατάταξη ISS, σημαντική συσχέτιση παρατηρήθηκε για τους ασθενείς με ISS 3 (HR:2,24, p=0,023, υψηλά έναντι χαμηλών επιπέδων).
- Επιπλέον, όσοι είχαν υψηλά επίπεδα sBCMA είχαν διάμεση ολική επιβίωση (OS) 58,4 μήνες (95%CI: 46-μη επίτευξη) ενώ η διάμεση OS δεν επετεύχθη για όσους είχαν χαμηλά επίπεδα sBCMA (HR:2,05, log-rank p=0,039, Ευκόνα).

Το Elecsys® είναι εμπορικό σήμα της Roche. Η ανάλυση Elecsys sBCMA χρησιμοποιείται μόνο για ερευνητικούς σκοπούς και δεν είναι εγκεκριμένη για κλινική χρήση.

Δήλωση συμφερόντων:

Οι συγγραφείς δεν έχουν σχετικά συγκρουόμενα συμφέροντα. Το ΕΚΠΑ έλαβε οικονομική ενίσχυση από τη Roche.

Αλληλογραφία: Ευάγγελος Τέρπος,
eterpos@med.uoa.gr



ΤΟ ΚΥΚΛΙΚΟ RNA circCCT3 ΥΠΕΡΕΚΦΡΑΖΕΤΑΙ ΣΕ CD138+ ΚΥΤΤΑΡΑ ΜΥΕΛΟΥ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΟΛΛΑΠΛΟ ΜΥΕΛΩΜΑ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΙ ΕΝΑΝ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ, ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΟ ΑΠΟ ΤΗ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ R-ISS

ID 91

Μ. Παπασίρου¹, Χ.Κ. Κοντός¹, Ι. Ντάνας-Σταθόπουλος², Π. Μαλανδράκης², Φ. Θεοδωρακάκου², Χ.-Υ. Λιάκου², Ν. Μαυριανού-Κουτσούκου², Δ. Φωτίου², Μ. Μήγκου², Μ. Γαβριατοπούλου², Ε. Καστρίτης², Μ.-Α. Δημόπουλος², Α. Σκορίλας¹, Ε. Τερπος²
¹Τομέας Βιοχημείας και Μοριακής Βιολογίας, Τμήμα Βιολογίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα. ²Θεραπευτική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα.

Σκοπός της μελέτης

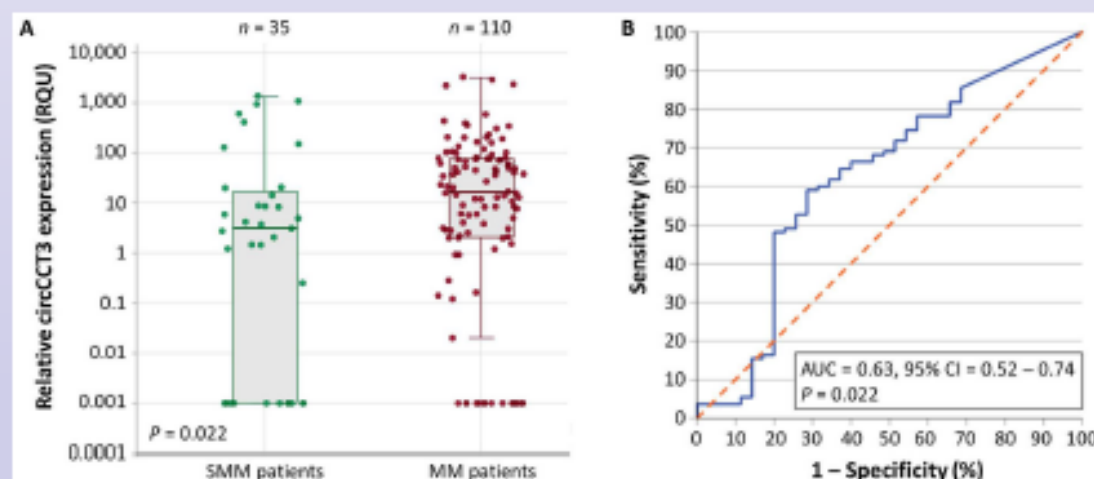
Τα κυκλικά RNA είναι μη κωδικά RNA μόρια που μπορούν να αξιοποιηθούν ως μοριακοί βιοδείκτες σε πολλούς τύπους καρκίνου, όπως και στο πολλαπλό μυέλωμα (PM-MM). Ένα τέτοιο κυκλικό RNA που εμφανίζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον είναι το circCCT3, το οποίο έχει συνδεθεί με την εξέλιξη του PM και την ανθεκτικότητα στη θεραπεία μέσω της δέσμευσης microRNAs. Ο στόχος μας ήταν να μελετήσουμε την έκφραση του circCCT3 στο PM και το έρπον πολλαπλό μυέλωμα (SMM), και να αξιολογήσουμε την προγνωστική του σημασία.

Υλικό και μέθοδος

- ✓ Δείγμα από μυελό των οστών ελήφθη από 145 ασθενείς με πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες (MM και SMM). Το PM ταξινομήθηκε σύμφωνα με το σύστημα σταδιοποίησης ISS και το αναθεωρημένο ISS (R-ISS).
- ✓ Η παρουσία κυτταρογενετικών ανωμαλιών υψηλού κινδύνου, όπως των del(17p) και t(4;14), αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας FISH.
- ✓ Τα δείγματα υπέστησαν επεξεργασία για επιλογή CD138+ πλασματοκυττάρων.
- ✓ Επίσης, καλλιεργήθηκαν 3 ανθρώπινες κυτταρικές σειρές PM: οι L-363, H929 και U266.
- ✓ Ολικό RNA απομονώθηκε από τα δείγματα και τις κυτταρικές σειρές πριν από την αντίστροφη μεταγραφή για τη σύνθεση cDNA και την ενίσχυση των circCCT3 και GAPDH (γονίδιο αναφοράς).
- ✓ Στη συνέχεια, χρησιμοποιώντας αποκλίνοντες εκκινητές, αναπτύχθηκε μια μεθοδολογία για τον ποσοτικό προσδιορισμό του circCCT3 με nested real-time qPCR. Τέλος, η έκφραση του circCCT3 μετρήθηκε σε σχετικές μονάδες ποσοτικοποίησης (RQU) και ακολούθησε βιοστατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων.

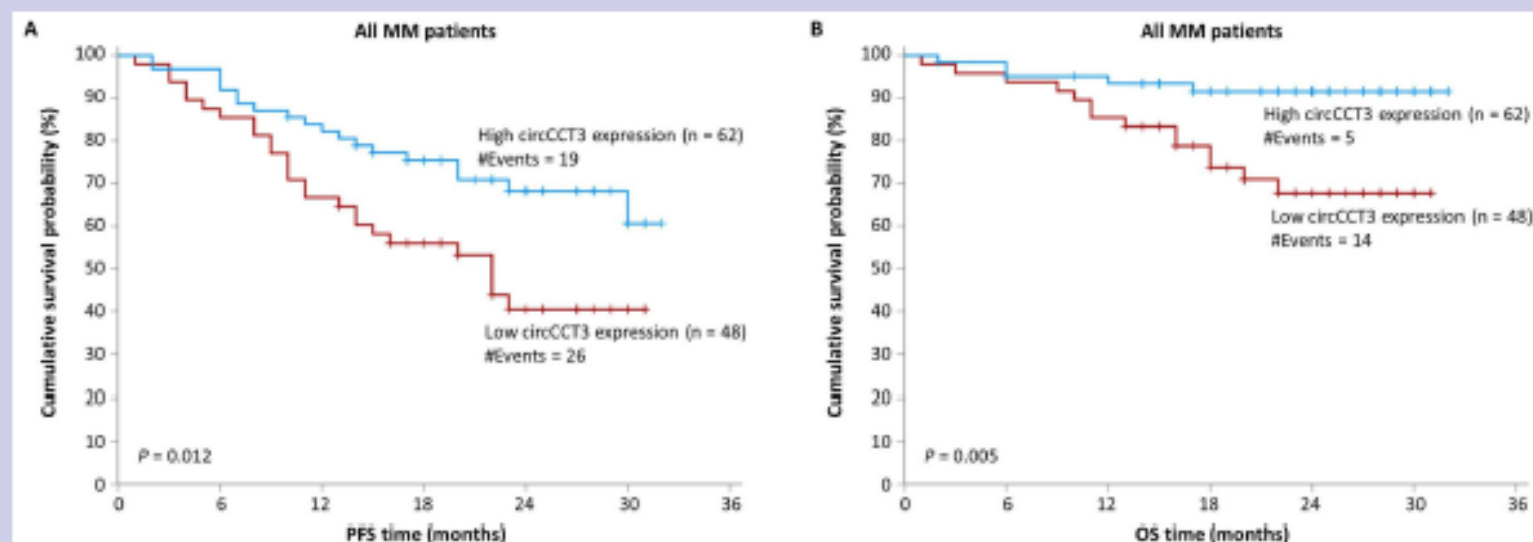
Αποτελέσματα

- ✓ Η μελέτη περιλάμβανε 110 νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με PM και 35 με έρπον PM. Η διάμεση ηλικία των ασθενών κατά τη διάγνωση ήταν 70 έτη (εύρος: 35-93 έτη). 66 (60,0%) ασθενείς ήταν άνδρες, ενώ 44 (40,0%) γυναίκες. Επιπλέον, 23 (20,9%) ασθενείς με PM ταξινομήθηκαν στο R-ISS στάδιο I, 62 (56,4%) στο R-ISS στάδιο II, και 25 (22,7%) στο R-ISS στάδιο III.
- ✓ Τα επίπεδα έκφρασης του circCCT3 διέφεραν σημαντικά στα CD138+ πλασματοκύτταρα μεταξύ των ασθενών με PM και με έρπον PM (Εικ. 1Α). Ωστόσο, τα επίπεδα έκφρασης του circCCT3 δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των κυτταρικών σειρών PM. Η έκφραση του δεν συσχετίστηκε με οποιαδήποτε κυτταρογενετική ανωμαλία ή τη θεραπεία πρώτης γραμμής των ασθενών με PM.
- ✓ Η ανάλυση ROC ανέδειξε την αξία του circCCT3 στη διαφοροδιάγνωση, καθώς η έκφραση του μπορεί να διακρίνει αποτελεσματικά τους ασθενείς με PM και SMM (Εικ. 1B).



Εικ. 1. (Α) Box plots των επιπέδων έκφρασης του circCCT3 σε CD138+ πλασματοκύτταρα από ασθενείς με SMM και MM. Ο άξονας y είναι σε κλίμακα log10. Το P-value υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας το τεστ Mann-Whitney U. (Β) Καμπύλη ROC που απεικονίζει την ικανότητα του circCCT3 να διακρίνει αποτελεσματικά τους ασθενείς με MM από τους ασθενείς με SMM.

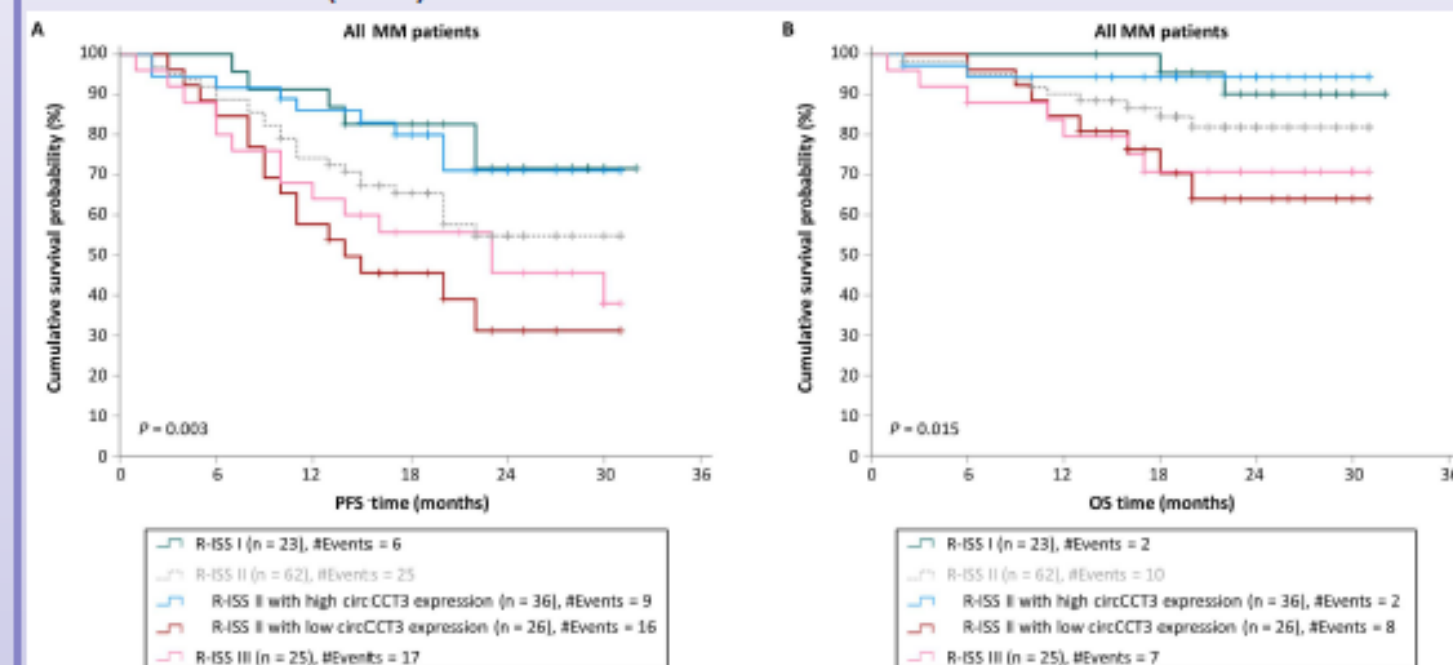
- ✓ Όσον αφορά τη επιβίωση χωρίς υποτροπή (PFS), οι ασθενείς με PM και υψηλή έκφραση circCCT3 είχαν καλύτερη PFS (Εικ. 2Α). Η ευνοϊκή προγνωστική σημασία της έκφρασης του circCCT3 αφορά επίσης την ολική επιβίωση (OS) (Εικ. 2Β).



Εικ. 2: Καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς υποτροπή (PFS) και τη συνολική επιβίωση (OS) ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα (MM), ομαδοποιημένες σύμφωνα με την έκφραση του circCCT3 (υψηλή έναντι χαμηλής). Οι ασθενείς με MM με υπερέκφραση circCCT3 εμφάνισαν σημαντικά καλύτερα διαστήματα PFS (Α) και OS (Β), σε σύγκριση με εκείνους με χαμηλά ενδοκυτταρικά επίπεδα circCCT3.

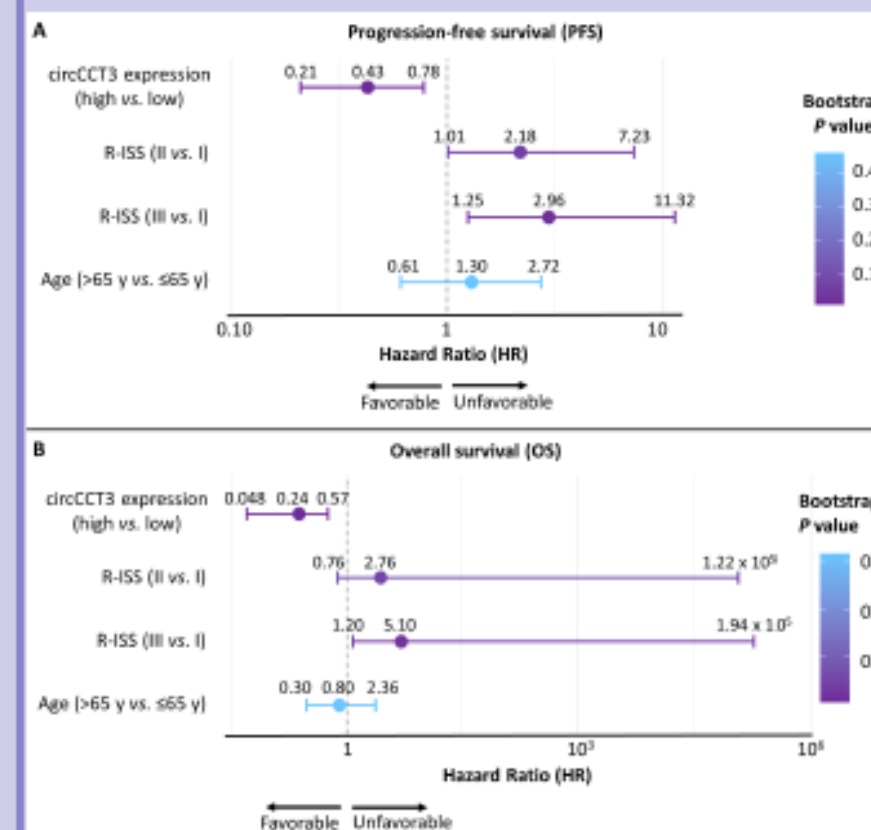
Αποτελέσματα

- ✓ Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το εύρημα ότι οι ασθενείς με PM R-ISS σταδίου II που εκφράζουν το circCCT3 σε υψηλά επίπεδα είχαν πιθανότερες επιβιώσεις παρόμοιες με τους ασθενείς R-ISS σταδίου I, ενώ οι ασθενείς R-ISS σταδίου II που εκφράζουν το circCCT3 σε πολύ χαμηλά επίπεδα έχουν PFS και OS παρόμοιες με αυτά των ασθενών R-ISS σταδίου III (Εικ. 3).



Εικ. 3. Τα PFS (Α) και OS (Β) των ασθενών με R-ISS II και με υψηλά επίπεδα circCCT3 σε CD138+ πλασματοκύτταρα μυελού των οστών ήταν παρόμοια με αυτά των ασθενών με R-ISS I. Αντίθετα, οι ασθενείς με R-ISS II και με χαμηλά επίπεδα έκφρασης circCCT3 είχαν πιθανότερες επιβιώσεις παρόμοιες με αυτές των ασθενών με R-ISS III.

- ✓ Η πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης Cox έδειξε ότι η ευνοϊκή προγνωστική αξία του circCCT3 είναι ανεξάρτητη από τη σταδιοποίηση R-ISS και την ηλικία των ασθενών με PM (Εικ. 4).



Εικ. 4. Forest plots πολυπαραγοντικής ανάλυσης παλινδρόμησης Cox (bootstrap). Απεικονίζονται τα hazard ratios (HR) και τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (CIs) (κλίμακα log10) σχετικά με την προγνωστική αξία του circCCT3, του σταδίου R-ISS και της ηλικίας, για το PFS (Α) και το OS (Β) ασθενών με PM. Το χρώμα αντιπροσωπεύει την τιμή του P-value για κάθε εκτίμηση HR.

Συμπεράσματα

- ✓ Το circCCT3 αποτελεί ευνοϊκό προγνωστικό παράγοντα στο PM, ανεξάρτητο από το στάδιο R-ISS και την ηλικία των ασθενών.
- ✓ Η παρακολούθηση των επιπέδων circCCT3 των ασθενών με SMM (ιδιαίτερα εκείνων με SMM υψηλού κινδύνου) θα μπορούσε να βοηθήσει στην έγκαιρη διάγνωση του PM.
- ✓ Η ενσωμάτωση των επιπέδων έκφρασης circCCT3 σε υπάρχοντα πολυπαραγοντικά προγνωστικά μοντέλα μπορεί να βελτιώσει την ακρίβεια της σταδιοποίησης κινδύνου και τη λήψη κλινικών αποφάσεων για ασθενείς με PM.

Επικοινωνία

eterpos@med.uoa.gr
chkontos@biol.uoa.gr
papatsir@biol.uoa.gr

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΗΣ ΜΑΦΟΝΤΟΤΙΝΙΚΗΣ ΜΠΕΛΑΤΑΜΑΜΠΗΣ ΣΕ ΤΡΙΠΛΑ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟ ΠΟΛΛΑΠΛΟ ΜΥΕΛΩΜΑ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΚΤΙΚΗ

Ι. Ντάνας-Σταθόπουλος¹, Π. Μαλανδράκης¹, Β. Σπηλιοπούλου¹, Δ. Φωτίου¹, Μ. Μήγκου¹, Ν.-Α. Κόκκαλη¹, Μ. Ρούσσου¹, Ε. Ελευθεράκης-Παπαιακώβου¹, Φ. Θεοδορακάκου¹, Ε. Καστρίτης¹, Ε. Τέρπος¹, Μ. Α. Δημόπουλος¹, Μ. Γαβριατοπούλου¹

¹ Μονάδα Πλασματοκυτταρικών Δυσκρασιών, Θεραπευτική Κλινική, ΕΚΠΑ, ΓΝ Αλεξάνδρα, Αθήνα, Ελλάδα



34^ο Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο

Σκοπός της μελέτης

• Παρά τη συνεχή βελτίωση της επιβίωσης, οι ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα (ΠΜ) εξακολουθούν να υποτροπιάζουν και η επιβίωση μετά την αποτυχία των αναστολέων του πρωτεασώματος (PIs), των ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων (IMiDs) και των μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι του CD38 παραμένει πτωχή.

• Σκοπός μας είναι να αξιολογήσουμε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της μονοθεραπείας με το συζευγμένο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του BCMA belantamab mafodotin σε ασθενείς με ανθεκτικό ΠΜ στην κλινική πρακτική.

Υλικό και Μέθοδος

• Στους ασθενείς χορηγήθηκε belantamab mafodotin στο πλαίσιο του Ελληνικού Προγράμματος Πρώιμης Πρόσβασης του φαρμάκου. Η συνιστώμενη δόση ήταν 2,5 mg/kg ενδοφλεβίως μία φορά κάθε 3 εβδομάδες.

• Το φάρμακο ενδείκνυται ως μονοθεραπεία σε ενήλικες ασθενείς με ΠΜ, οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον τέσσερις προηγούμενες θεραπείες και των οποίων η νόσος είναι ανθεκτική σε τουλάχιστον ένα PI, ένα IMiD και ένα μονοκλωνικό αντίσωμα αντι-CD38 και οι οποίοι έχουν τεκμηριωμένη πρόοδο νόσου στην τελευταία θεραπεία.

Αποτελέσματα

➤ Συνολικά, συμμετείχαν 27 ασθενείς.

➤ Όσον αφορά στις προηγούμενες γραμμές θεραπείας, όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει λεναλιδομίδη, μπορτεζομίμη και αντι-CD38, ενώ το 70% είχε λάβει πομαλιδομίδη και το 89% καρφιζομίμη.

➤ Οι ασθενείς είχαν διάμεση ηλικία τα 65 έτη (εύρος 41-81), το 52% ήταν άνδρες και ο διάμεσος αριθμός των προηγούμενων γραμμών θεραπείας ήταν 5 (4-10). Το 59% των ασθενών είχε υψηλή LDH κατά την έναρξη της θεραπείας. Το 19% των ασθενών ήταν ISS 3 και το 14% RISS 3 κατά τη διάγνωση.

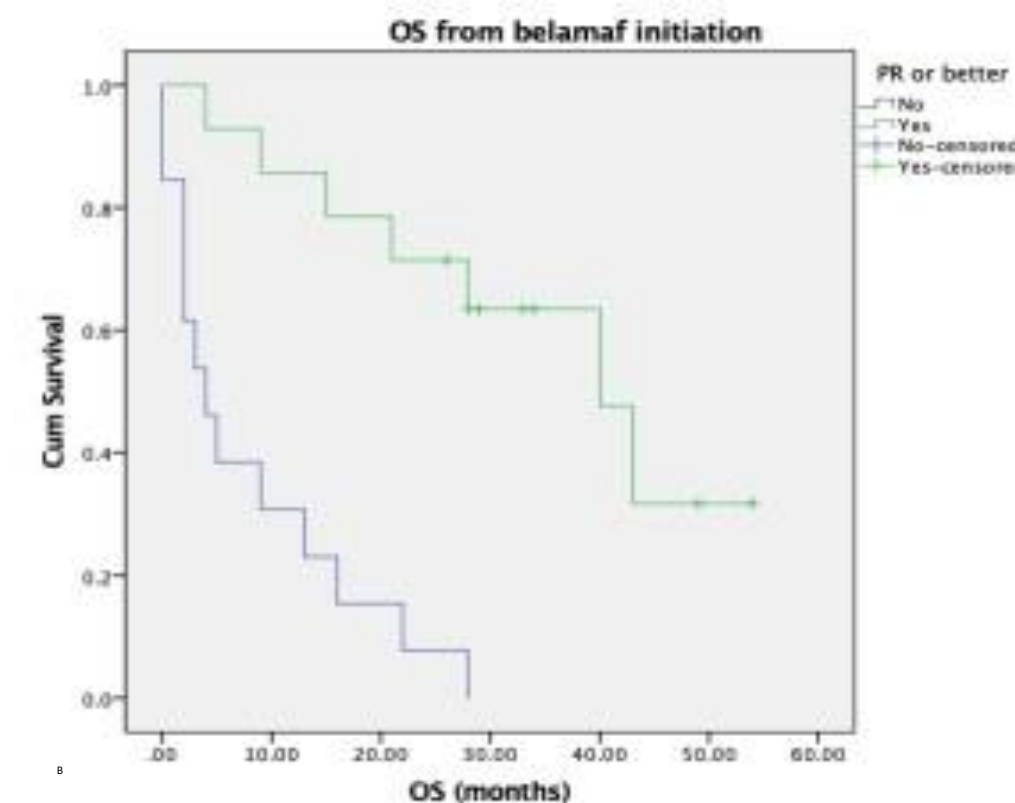
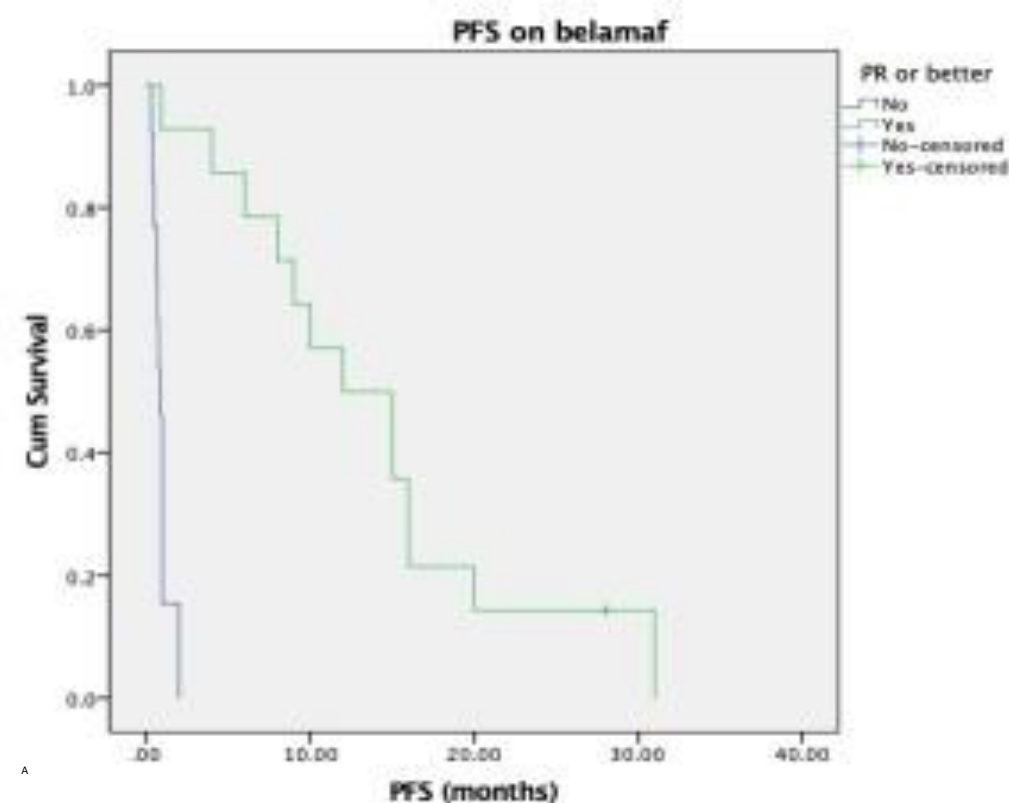
➤ Μόνο ένας ασθενής εξακολουθεί να λαμβάνει θεραπεία, ενώ ο διάμεσος αριθμός γραμμών μετά τη θεραπεία με belantamab mafodotin είναι 1 (εύρος 0-8) και το 26% των ασθενών είναι σήμερα εν ζωή.

Ποσοστό ανταπόκρισης / Διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου

➤ Το ORR (ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης, PR ή καλύτερο) ήταν 52%, ενώ το DCR (ποσοστό ελέγχου της νόσου, SD ή καλύτερο) ήταν 89%.

➤ Η διάμεση PFS (επιβίωση ελεύθερη νόσου) για ολόκληρη την ομάδα ήταν 2 μήνες (95%CI: 0-7), ενώ η διάμεση PFS μεταξύ όσων ανταποκρίθηκαν ήταν 12 μήνες (95%CI: 6-18).

➤ Ενδιαφέρον έχει το γεγονός ότι η διάμεση PFS ήταν 10 μήνες (95%CI: 0-22) για τους ασθενείς που ξεκίνησαν θεραπεία με belantamab mafodotin λόγω βιοχημικής υποτροπής, σε σύγκριση με μια διάμεση PFS μόλις 0,9 μηνών (95%CI: 0,5-1,2) για τους ασθενείς με συμπτωματική υποτροπή του μυελώματος.



Ολική επιβίωση

➤ Η OS από τη διάγνωση του ΠΜ (διάμεση συνολική επιβίωση) ήταν 89 μήνες (95%CI: 48-129), ενώ η διάμεση OS από την έναρξη του belantamab mafodotin ήταν 16 μήνες για το σύνολο των ασθενών (95%CI: 2-30), ενώ για τους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν ήταν 40 μήνες (95%CI: 24-56).

Τοξικότητα

➤ Όσον αφορά το προφίλ τοξικότητας, η πιο συχνή τοξικότητα ήταν η οφθαλμική στο 44% των ασθενών.

➤ Πιο συγκεκριμένα, κερατοπάθεια βαθμού 2-3 αναφέρθηκε στο 33,3%. Η κερατοπάθεια υποχώρησε σε όλους τους ασθενείς, ωστόσο ένας χρειάστηκε να διακόψει τη θεραπεία λόγω έλκους κερατοειδούς.

➤ Μείωση της οπτικής οξύτητας αναφέρθηκε στο 26% των ασθενών. Άλλες τοξικότητες περιελάμβαναν λοιμώξεις βαθμού 2-3 σε πέντε ασθενείς, θρομβοπενία βαθμού 3 σε δύο και καταβολή βαθμού 2 σε τέσσερις.

Συμπεράσματα

Το belantamab mafodotin απεδείχθη ασφαλές και αποτελεσματικό όσον αφορά στο όφελος επιβίωσης και στην ανοχή στην καθημερινή κλινική πρακτική, αντίστοιχα με τα αποτελέσματα της μελέτης DREAMM-2 σε ασθενείς με τριπλά ανθεκτικό ΠΜ.

Σύγκρουση συμφερόντων

EK, ET, ΜΓ και ΜΑΔ honoraria από GSK. Οι άλλοι συγγραφείς δεν έχουν συγκρουόμενα συμφέροντα.

Αλληλογραφία

Μαρία Γαβριατοπούλου, mgavria@med.uoa.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

- Το CRBN αποτελεί την πρωτεΐνη στόχο των ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων (IMiDs), με σημαντική σημασία. Έχει πιθανολογηθεί ότι μπορεί να σχετίζεται με την ανάπτυξη αντοχής.
- Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της προγνωστικής σημασίας των επιπέδων CRBN στον ορό ασθενών με ΠΜ, μετά από θεραπεία με LD και η διερεύνηση τυχόν συσχετίσεων με κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Μελετήθηκαν 69 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με LD στη διάγνωση (8%) και σε υποτροπή. Από αυτούς 48 ασθενείς μελετήθηκαν στην καλύτερη ανταπόκριση και κατά την έναρξη του LD. Επιπλέον, σε 30 ασθενείς, το CRBN προσδιορίστηκε στην καλύτερη ανταπόκριση και στην υποτροπή στο LD. Έγινε ανασκόπηση των ιατρικών φακέλων με συλλογή των κλινικών και εργαστηριακών δεδομένων αφού ελήφθη η ενυπόγραφη συγκατάθεση των ασθενών. Η μέτρηση του CRBN πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο ELISA (Cloud-Clone) σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. ➤ Η διάμεση τιμή του CRBN ορού σε κάθε χρονικό σημείο (έναρξη LD, στην καλύτερη ανταπόκριση και υποτροπή) χρησιμοποιήθηκε ως σημείο διαχωρισμού (cutoff) για την ανάλυση επιβίωσης. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το λογισμικό SPSS v28.0. Στον Πίνακα 1. φαίνονται τα χαρακτηριστικά των ασθενών.

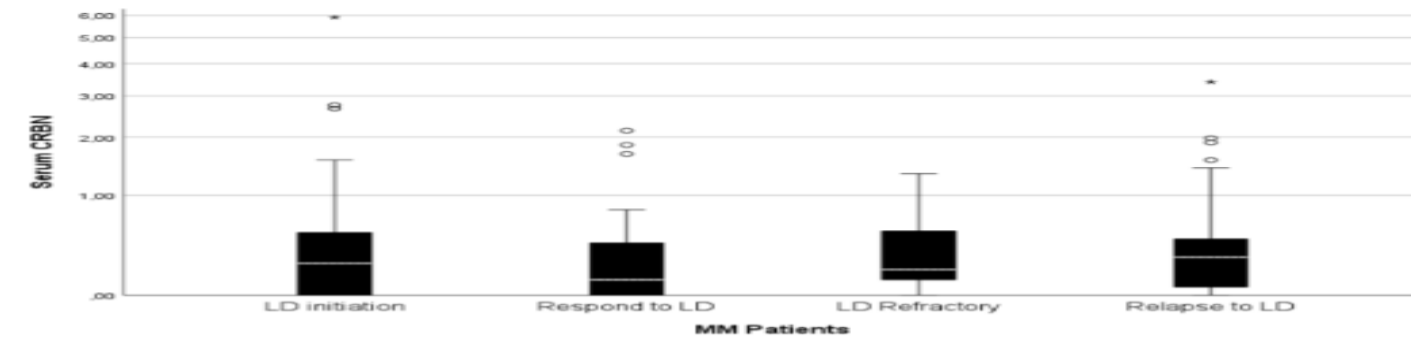
Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά ασθενών

Μεταβλητή	N=69	Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης (ISS)	
Ηλικία	71 (43-90)	ISS 1	19
Φύλο		ISS 2	17
Άνδρες	35 (50,7%)	ISS 3	33
Γυναίκες	34 (49,3%)	Διάμεση OS	76 μήνες
Τύπος Ig		Γραμμή Θεραπείας κατά την έναρξη LD	
IgG	44 (63,7%)	1 ^η γραμμή	8%
IgA	14 (20,3%)	2 ^η γραμμή	37%
Ελαφρών -Αλύσεων	10 (14,5%)	3 ^η γραμμή	26%
Άλλο	1 (1,5%)	4 ^η γραμμή	16%
		5 ^η -9 ^η γραμμή	13%

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

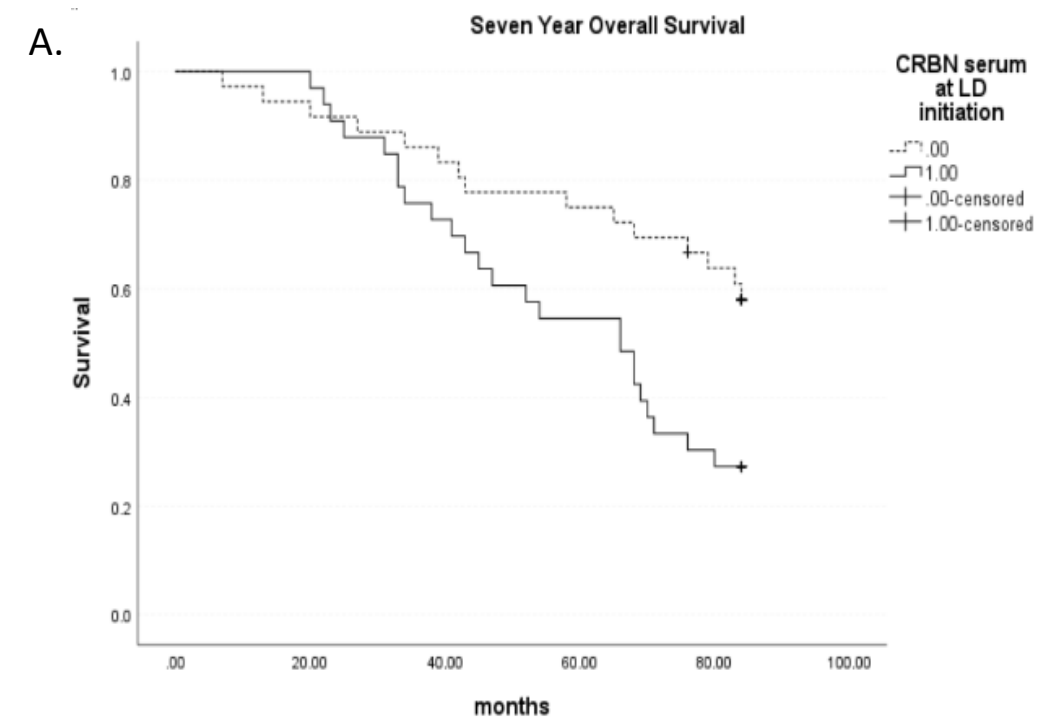
Η διάμεση τιμή των επιπέδων ορού CRBN ήταν 247 pg/ml (εύρος, 0-9760) κατά την έναρξη του LD, 142,5 pg/ml (εύρος, 0 -9944) στην καλύτερη απόκριση στην LD και 298 pg/ml (εύρος, 0-9840) στην υποτροπή. Στατιστικά σημαντική ελάττωση στα επίπεδα ορού CRBN παρατηρήθηκε στην καλύτερη ανταπόκριση σε σύγκριση με την έναρξη του LD. (p=0,001).

Εικ 1. Επίπεδα ορού CRBN πριν την έναρξη LD, στην καλύτερη ανταπόκριση και κατά την υποτροπή και στους HI

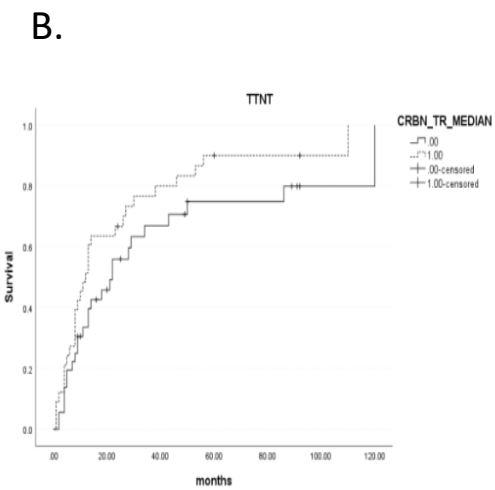


Όσον αφορά τα χαρακτηριστικά της νόσου, τα επίπεδα CRBN στον ορό συσχετίστηκαν με την αυξημένη διήθηση μυελού των οστών (BMiNF≥60%) (p=0,05). Ακόμη, τα υψηλά επίπεδα CRBN στον ορό κατά την έναρξη του RD σχετίζονται με ασθενείς που εμφάνισαν πρώιμη υποτροπή (≤ 12 μήνες). Σημειώνεται ότι, οι συγκεκριμένοι ασθενείς είχαν ανταποκριθεί στο RD (≥PR) αρκετά καλά. (p=0.03).

Εικ 2. (Α) OS με βάση τα επίπεδα ορού CRBN κατά την έναρξη του LD (Β) TTT με βάση τα επίπεδα CRBN.



Καλύτερη επταετή επιβίωσης των ασθενών παρατηρήθηκε στους ασθενείς με επίπεδα χαμηλότερα της διάμεσης τιμής κατά την έναρξη (p=0,013) και κατά την καλύτερη ανταπόκριση (p=0,032) του LD, ενώ αυτό δεν βρέθηκε στην υποτροπή/ανθεκτικότητα στο LD (p=0,357). Τα επίπεδα του CRBN κατά την έναρξη του RD δεν σχετίζονται με τον χρόνο έως την επόμενη θεραπεία (p=0,121).



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Καλύτερη επταετή επιβίωση των ασθενών παρατηρήθηκε στους ασθενείς με χαμηλά επίπεδα CRBN που προσδιορίστηκαν κατά την έναρξη της RD.

Κυκλοφορούντα διαλυτά miR-16 and miR-21 σε ασθενείς με Πολλαπλούν Μυέλωμα (ΠΜ): προγνωστική σημασία για την επιβίωση και την ανταπόκριση στη θεραπεία με Λεναλιδομίδη.



ID 94

Γκιόκα Α-Ι.*¹, Τσώτα Μ*², Γκιόκας Α¹, Μητροπούλου Χ-Α², Παλαιοκρασά Α.², Αλεξανδρόπουλος Α.¹, Παπαδάτου-Γιγάντε Μ.¹, Μπάρτζη Β.¹, Κουδούνα Α.¹, Τρύφου Μ.-Θ¹, Δεδούσης Γ-Β*², Κυρτσώνη Μ-Χ*¹.
 1. Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Λαϊκό, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
 2. Τμήμα Διατροφής και Διαιτολογίας, Σχολή Επιστημών Υγείας & Αγωγής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Αθηνών *Ιση Συμμετοχή

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

- Τα MicroRNAs είναι μικρές αλληλουχίες, μη κωδικοποιητικού RNA που ρυθμίζουν την έκφραση γονιδίων. Η πιθανή συμμετοχή στην παθογένεση του ΠΜ προκαλώντας την υπερέκφραση κάποιων γονιδίων (ογκογονίδια) ή την καταστολή (ογκοκατασταλτικά γονίδια) τους, είναι σημαντική.
- Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση των επιπέδων έκφρασης των miR-16 και miR-21 στον ορό ασθενών με ΠΜ και η πιθανή προγνωστική τους σημασία.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

- ❑ Τα επίπεδα έκφρασης miR-16 και miR-21 προσδιορίστηκαν στον ορό 48 ασθενών με ΠΜ στη διάγνωση και σε 35 ασθενείς από αυτούς στην υποτροπή τους, πριν από τη θεραπεία με λεναλιδομίδη/δεξαμεθαζόνη (LD), καθώς και σε 15 υγιή άτομα (HI).
- ❑ Έγινε συλλογή κλινικοεργαστηριακών δεδομένων των ασθενών, κατόπιν έγγραφης συγκατάθεσης τους.
- ❑ Τα χαρακτηριστικά των ασθενών συνοψίζονται στον Πίνακα 1.
- ❑ Η ανίχνευση των miR-16 και miR-21 πραγματοποιήθηκε με PCR σε πραγματικό χρόνο (Real-Time PCR), με κανονικοποίηση των αποτελεσμάτων με το εξωγενές cel-miR-39-3p.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά ασθενών

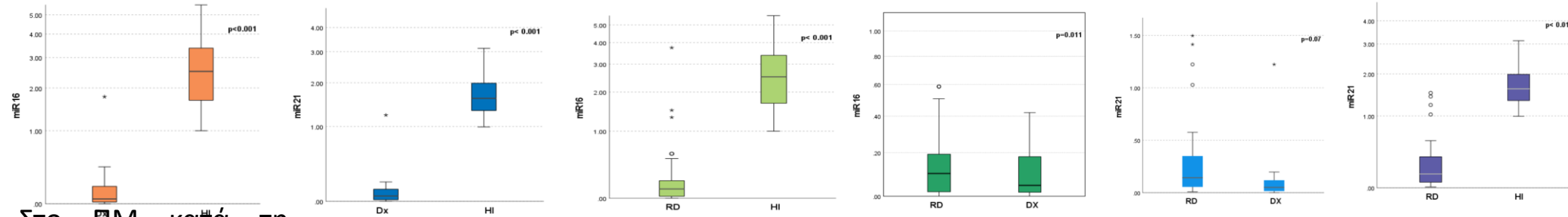
Μεταβλητή	N=48 (%)
Ηλικία	69 years (40-85)
Φύλο	
Άνδρες	27 (58%)
Γυναίκες	21 (42%)
Τύπος Ig	
IgG	22 (46%)
IgA	16 (33%)
Light-Chain	8 (17%)
Other	2 (4%)
Διεθνές Σύστημα Σταδιοποίησης (ISS)	
ISS 1	16 (33%)
ISS 2	14 (28%)
ISS 3	18 (39%)
Διάμεση OS	68 μήνες

- ❑ Η διάμεση τιμή έκφρασης των miRNA χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση επιβίωσης. Για να διερευνηθεί η τιμή της διαφοράς μεταξύ της έκφρασης miRNA στη διάγνωση και στην υποτροπή, υπολογίστηκε ο λόγος miR Υποτροπής/Διάγνωσης (Rel/Dx).
- ❑ Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση λογισμικού SPSS (έκδοση 28.0, IBM, USA). Η τιμή $p < 0,05$ ορίστηκε ως στατιστικά σημαντική.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

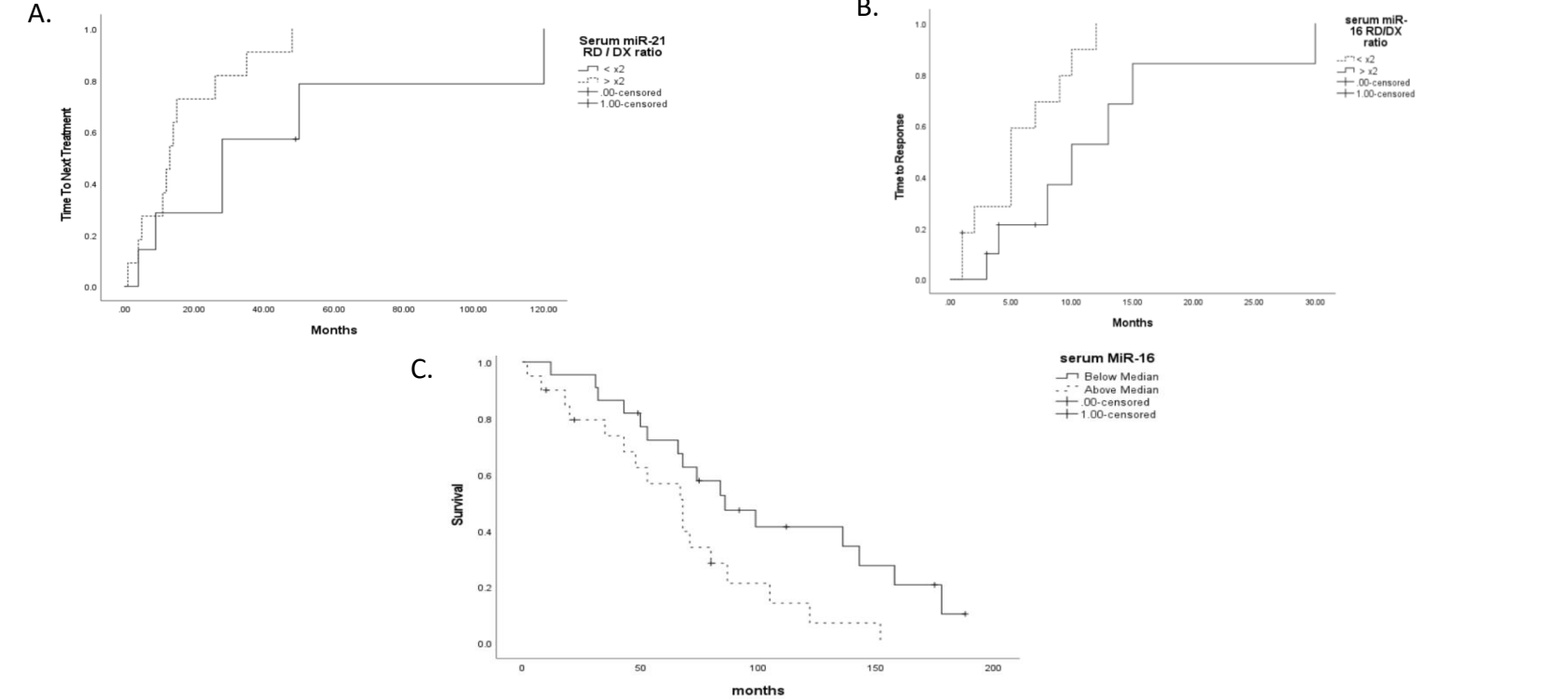
Η έκφραση των miR-16 και miR-21 στον ορό ήταν σημαντικά μειωμένη στους ασθενείς με ΠΜ στη διάγνωση σε σύγκριση με τους HI (διάμεση τιμή miR-16 0,047 έναντι 1,89 και διάμεση τιμή miR-21 0,051 έναντι 1,59, $p < 0,001$) όπως επίσης και μεταξύ των επιπέδων miR-16 και miR-21, πριν από τη θεραπεία έναρξης LD σε σύγκριση με τους HI (διάμεση τιμή miR-16 0,100 έναντι 1,89 και διάμεση τιμή miR-21 0,143 έναντι 1,59, $p < 0,001$). (Εικ.1)

Εικ 1. Επίπεδα έκφρασης miR 16 και miR-21 στον ορό ασθενών με ΠΜ στη διάγνωση και πριν την έναρξη LD.



Στο ΠΜ κατά τη διάγνωση, χαμηλά επίπεδα έκφρασης miR-16 σχετίζονται με βελτίωση της OS ($p=0,024$) (Εικ2.C). Στους ασθενείς πριν την έναρξη LD, τα επίπεδα του miR-21 συσχετίστηκαν με το ISS ($r=0,468, p=0,018$), την ανταπόκριση στη θεραπεία ($\geq VgPR$) ($r=0,453, p=0,034$) και οριακά με την Hb ($r=0,377, p=0,06$).

Εικ 2. Επίπεδα έκφρασης miR 16 και συνολική επιβίωση © TTNT και TTR με βάση τον λόγο mir16 Rel/Dx και miR 21 Rel/Dx



Η έκφραση των επιπέδων miR-16 ορού πάνω από το διπλάσιο (>2), πριν τη έναρξη του LD, συσχετίστηκε με την ανταπόκριση στη θεραπεία ($\geq PR$) ($r=0,427, p=0,05$). Ο λόγος miR-16 Rel/Dx ≥ 2 σχετίζεται με τον χρόνο έως την καλύτερη ανταπόκριση ($p=0,027$) (Εικ2, B), και ο λόγος miR-21 Rel/Dx ≥ 2 σχετίζεται με μικρότερο χρόνο έως στην επόμενη θεραπεία ($p=0,042$) (Εικ2, A). Απομακρυσμένη υποτροπή στο RD (≥ 24 μήνες) συσχετίστηκε σημαντικά με τον λόγο miR-16 Rel/Dx ($p=0,001$) και miR-21 Rel/Dx ($p=0,038$).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Συνοψίζοντας, η μελέτη ανέδειξε καταστολή της έκφρασης των επιπέδων miR-16 και miR-21 ορού ασθενών με ΠΜ. Τα επίπεδα έκφρασης ορού miR-16 σχετίζονται με τη επιβίωση των ασθενών με ΠΜ κατά τη διάγνωση. Τόσο η έκφραση των miR-16 όσο και του miR-21 συσχετίστηκαν με τα χαρακτηριστικά της νόσου και την ανταπόκριση στη θεραπεία.

1. A-I Γκιοκάς¹, Β. Μπάρτζη¹, Α. Γκιοκάς¹, Α. Αλεξανδρόπουλος¹, Μ Παπαδάτου-Γιγαντε¹, Α. Κουδούνα¹, Θ-Μ Τρύφου¹, Μ-Χ Κυρτσώνη¹

¹ Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Λαϊκό,

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Πρόσφατη μελέτη προτείνει έναν απλοποιημένο προγνωστικό μοντέλο ¹, με σκοπό τον διαχωρισμό των ασθενών με πρώιμη υποτροπή οριζόμενη στους 18 και στους 24 μήνες μετά την πρώτη έφοδο.

Το προγνωστικό μοντέλο βασίστηκε σε 5 μεταβλητές: στη διήθηση μυελού (BMINF \geq 60%), την παθολογική τιμή αλβουμίνης και LDH ορού, τον τύπο της παραπρωτεϊνης – λ Ελαφρών αλύσεων και την παρουσία t(4;14) ή del 17p. Προσπάθεια εφαρμογής του σε άλλη σειρά ασθενών απέτυχε να αποδείξει στην αξία του. ². Σκοπός της μελέτης είναι η εφαρμογή του συγκεκριμένου προγνωστικού μοντέλου.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

334 ασθενείς με ΠΜ

- Τα κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα συλλέχθηκαν μετά από έγγραφη συγκατάθεση τους.
- Τα χαρακτηριστικά των ασθενών συνοψίζονται στον πίνακα 1, 2

Πίν. 1. Γενικά Χαρακτηριστικά ασθενών

Μεταβλητή	Ασθενείς (N=334)
Ηλικία	69 (εύρος, 44-89)
Φύλο	
Άνδρες	57 %
Γυναίκες	43 %
Τύπος Ig	
IgG	63%
IgA	20%
Ελαφρών Αλύσεων	14%
Δίκλωνο	3%
ISS	
ISS 1	22%
ISS 2	28%
ISS 3	50%

Πίν. 2. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών σχετιζόμενα με το S-ERMM

S-ERMM σκορ	%
BMINF \geq 60% (3 βαθμοί)	61%
alb \leq 3.5 ή \geq 5 (3 βαθμοί)	38%
LDH > ULN (5 βαθμοί)	21%
Τύπος Ig –Ελαφρών Αλύσεων λ (2 βαθμοί)	7%
t(4;14) ή del17p (5 βαθμοί)	12% *

* Ο προσδιορισμός μεταλλάξεων με FISH δεν ήταν διαθέσιμος σε παλαιότερα διεγνωσμένους ασθενείς και επομένως έχουν μελετηθεί στο 25% των ασθενών.

- Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα SPSS v. 28 και η τιμή p<0.05 θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.

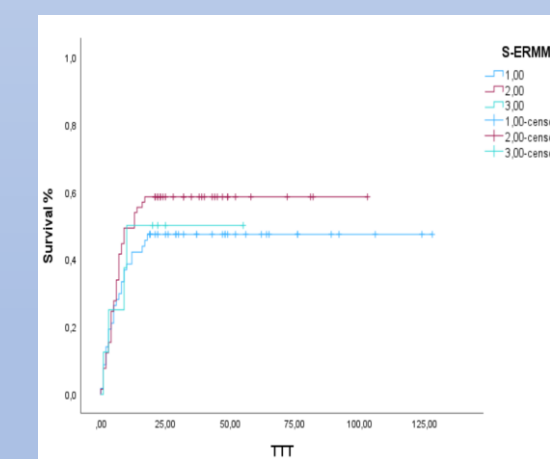
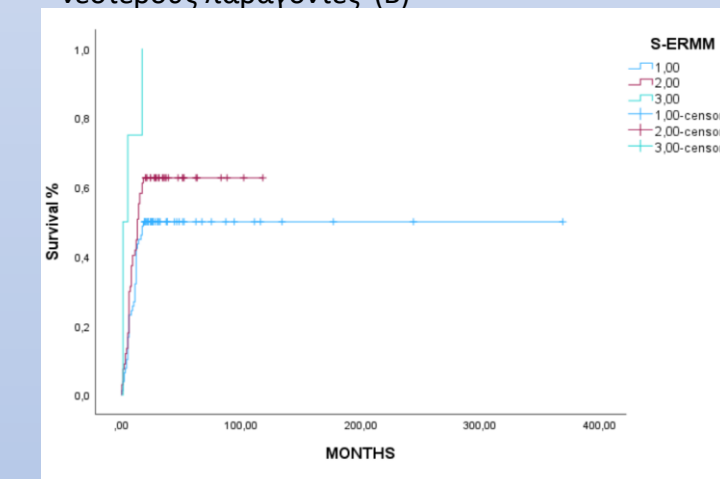
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

	Αριθμός ασθενών με ΠΜ (N=334)	Υποτροπή στους 18 μήνες (N=202)	Υποτροπή στους 24 μήνες (N=246)
Θεραπεία με νεότερους παράγοντες	157 (48,5%)	93 (47,9 %)	111 (47 %)
Θεραπεία με συμβατική ΧΜΘ	167 (51,5 %)	101 (52,1 %)	125 (53 %)
ASCT	76 (23 %)	13 (6 %)	23 (9%)

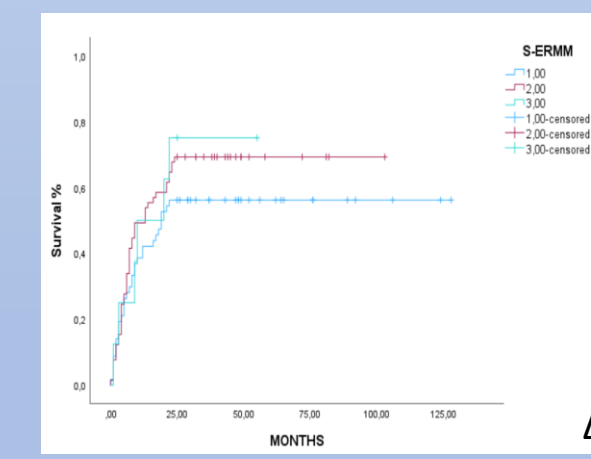
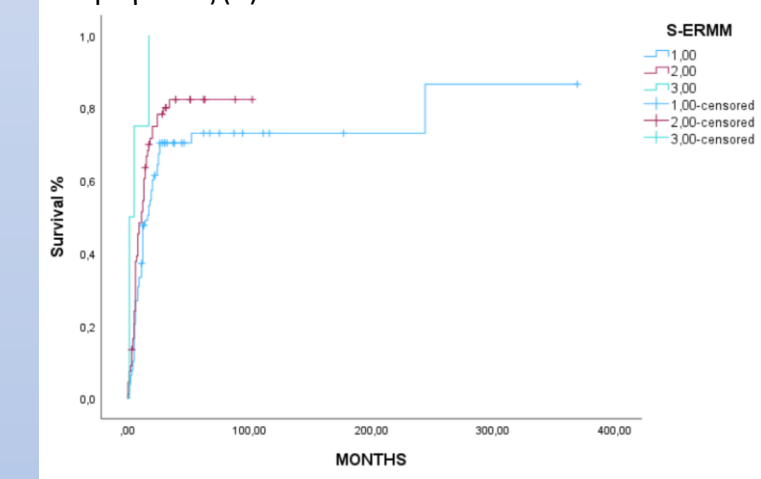
S-ERMM	Όλοι οι ασθενείς (N=334)	Θεραπεία με νεότερους παράγοντες (N=157)	Θεραπεία με συμβατική ΧΜΘ (N=167)
Χαμηλού Κινδύνου (<5 βαθμοί)	47,5 %	43 %	47 %
Ενδιάμεσου Κινδύνου (5-10 βαθμοί)	47,5 %	50 %	47 %
Υψηλού Κινδύνου (>10 βαθμοί)	5 %	7 %	6 %

- Η εφαρμογή S-ERRM προέβλεψε επιτυχώς τους ασθενείς με πρώιμη υποτροπή στους 18 μήνες (p=0,004) και στους 24 μήνες (p=0,011). (Εικ1,2)
- Περαιτέρω ξεχωριστή ανάλυση των ασθενών που έλαβαν συμβατική χημειοθεραπεία έναντι νεότερων φαρμάκων, έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μόνο στην ομάδα της συμβατικής χημειοθεραπείας στους 18 μήνες (p=0,0006) και στους 24 μήνες (p=0,001). Αναλύθηκε η επίδραση του μη φυσιολογικού καρυοτύπου η οποία δεν ανέδειξε στατιστική σημαντικότητα στην πρώιμη υποτροπή.

Εικ1. Εφαρμογή S-ERRM στους 18 μήνες σε ασθενείς που έλαβαν συμβατική ΧΜΘ (Α) και νεότερους παράγοντες (Β)



Εικ1. Εφαρμογή S-ERRM στους 18 μήνες σε ασθενείς που έλαβαν συμβατική ΧΜΘ (Γ) και νεότερους παράγοντες (Δ)



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Το S-ERRM μπορούσε να εφαρμοστεί σε παλαιότερα διαγνωσμένους ασθενείς με ΠΜ που ελάμβαναν συμβατική ΧΜΘ αλλά απέτυχε να διαχωρίσει του ασθενείς που έλαβαν νεότερους παράγοντες.

ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Zaccaria GM, et al. Newly Diagnosed Multiple Myeloma in a Pooled Dataset of 2,190 Patients. Clin Cancer Res. 2021 Jul 1;27(13):3695-3703. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0134. Epub 2021 Apr 29.2. Slade M, et al. Evaluation of the Simplified Score to Predict Early Relapse in Multiple Myeloma (S-ERMM) in the MMRF CoMMpass study. Leuk Res. 2023 Feb 11;127:107037. doi: 10.1016/j.leukres.2023.107037

Επικύρωση μεθοδολογίας τριχοειδικής ηλεκτροφόρησης και ανοσοαφαίρεσης για την ανίχνευση παραπρωτεΐνης σε δείγματα ορού

Γ. Α. Τσιτσώνη¹, Α. Μανούσου¹, Μ. Σ. Πουλοπούλου¹, Κ. Ρούσσης¹, Δ. Γράψας¹, Α. Παναγιώτου¹, Β. Πολυμέρου¹, Λ. Ζέρβα²

¹Τμήμα Ηλεκτροφορήσεων, Διαγνωστικά Εργαστήρια Βιοϊατρικής, ²Κλινική και Εργαστήριο Παθολογικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Εισαγωγή

- η ανίχνευση/ταυτοποίηση παραπρωτεΐνης (ΠΠ): ουσιώδης για τη διάγνωση του πολλαπλού μυελώματος και άλλων μονοκλωνικών γαμμαπαθειών
- κλασικός προσδιορισμός: ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού σε αгарόζη (Ηλ.Αγαρ.) και ανοσοκαθήλωση (Αν.Καθηλ.).
- νεότερη, **αυτοματοποιημένη μεθοδολογία**: συνδυασμός τριχοειδικής ηλεκτροφόρησης (Ηλ.Τριχ.) με ανοσοαφαίρεση (Αν.Αφαιρ.)
- Ηλ.Τριχ.: ↑ ευαισθησίας, Αν.Αφαιρ.: διαδοχική προσρόφηση ανοσοσφαιρινών (αντι-γ, α, μ, κ, λ), ταυτοποίηση ΠΠ με ευδιάκριτη αναγνώριση
- πρόσφατες οδηγίες College of American Pathologists¹: διενέργεια οποιασδήποτε από τις δυο μεθοδολογίας
- πολυκεντρική μελέτη, ήδη από το 2016²: τουλάχιστον 35% σε σύνολο 900 εργαστηρίων, παγκόσμια → εφαρμογή Ηλ.Τριχ.-Αν.Αφαιρ.

Σκοπός της Μελέτης

- σε εργαστήριο που διενεργεί 71 Ηλ.Αγαρ.-Αν.Καθηλ./ημέρα (14.1% θετικότητα), σύγκριση των δύο μεθοδολογιών → επικύρωση και διαπίστευση της Ηλ.Τριχ.-Αν.Αφαιρ.

Υλικά και μέθοδοι (1)

- 153 τυχαία, διαδοχικά δείγματα ρουτίνας, που ελέγχθηκαν με διαπιστευμένη κλασική μεθοδολογία Ηλ.Αγαρ.-Αν.Καθηλ.
- μεταξύ δειγμάτων με ΠΠ, επιλογή για εξέταση Ηλ.Τριχ.-Αν.Αφαιρ. εκείνων με αντιπροσωπευτικό ισότυπο και ελαφρά αλυσίδα ΠΠ (IgG, IgA, IgM, κ και λ), διαφορετική κινητικότητα, ή χαμηλή συγκέντρωση ΠΠ
- διενέργεια εξέτασης Ηλ.Τριχ.-Αν.Αφαιρ. και σύγκριση αποτελεσμάτων

Υλικά και μέθοδοι (2)

- Ηλ.Αγαρ.-Αν.Καθηλ → kit SAS-3 IFE (Helena, Biosciences Europe), Ηλ.Τριχ.-Αν.Αφαιρ. → Capillarys 3 TERA (Sebia), κλειστό, πλήρως αυτοματοποιημένο σύστημα, συνεχούς φόρτωσης
- αξιολόγηση αποτελεσμάτων από δύο εξειδικευμένους επιστήμονες, ανεξάρτητα
- καταγραφή χρόνου λήψης αποτελέσματος και κόστους αντιδραστηρίων



Αποτελέσματα

Συγκριτικά αποτελέσματα εξέτασης 153 δειγμάτων

Εξετασθέντα δείγματα ορού	Ηλ.Αγαρ.-Αν.Καθηλ.	Ηλ.Τριχ.-Αν.Αφαιρ.
Αρνητικά	100	100
Θετικά	53	53
IgG-κ	18	18
IgG-λ	14	14
IgA-κ	2	2
IgA-λ	3	3
IgM-κ	6	6
IgM-λ	1	1
free κ	1	1
free λ	6	6
biclonal IgA-κ/IgG-λ	1	1
biclonal IgG-κ/IgM-κ	1	1

- πλήρης συμφωνία αποτελεσμάτων μεταξύ μεθοδολογιών για 100 αρνητικά και 53 θετικά για ΠΠ δείγματα (εύρος συγκέντρωσης ΠΠ: 0,05 - 4,8 g/dL, μέση τιμή: 0,88 g/dL)
- χρόνος λήψης αποτελεσμάτων ανά δείγμα: 2 min με Ηλ.Τριχ.-Αν.Αφαιρ., έναντι 13 min με Ηλ.Αγαρ.-Αν.Καθηλ
- κόστος αντιδραστηρίων: 11,25 και 10,84 €/δείγμα, αντίστοιχα

Συζήτηση- Συμπεράσματα

- σε συμφωνία με τη διεθνή βιβλιογραφία, τα αποτελέσματα αναδεικνύουν την αξιόλογη απόδοση της Ηλ.Τριχ.-Αν.Αφαιρ. ως εναλλακτικής μεθόδου της Ηλ.Αγαρ.-Αν.Καθηλ. για την εργαστηριακή διάγνωση μονοκλωνικής γαμμαπάθειας.
- η απόδοση αυτή θεωρείται ότι οφείλεται στη μεγαλύτερη ευαισθησία της Ηλ.Τριχ. συγκριτικά με την Ηλ.Αγαρ.
- η Ηλ.Τριχ.-Αν.Αφαιρ. παρουσιάζει επιπλέον τα σημαντικά πλεονεκτήματα της αυτοματοποίησης (αυτόματη ανάγνωση barcode από τον αναλυτή, ελάττωση χειρισμών του χρήστη, ελάττωση της πιθανότητας ανθρώπινου λάθους)
- η εντυπωσιακή μείωση του χρόνου εξαγωγής αποτελεσμάτων καθιστά δυνατή την διαθεσιμότητα του αποτελέσματος αυθημερόν, ενώ το κόστος των αντιδραστηρίων παραμένει σταθερό.
- η παρούσα εργασία σε συνδυασμό με τον ενδεικνυόμενο Εσωτερικό και Εξωτερικό Έλεγχο Ποιότητας οδήγησε ήδη στη λήψη διαπίστευσης (ΕΣΥΔ, πρότυπο ISO 15189, πιστοποιητικό 356-6).
- το Εργαστήριο θα καθορίσει τον βέλτιστο τρόπο ενσωμάτωσης της νέας εξέτασης στη ρουτίνα του

Βιβλιογραφία

- Keren D, et al. Practice Guideline. Laboratory Detection and Initial Diagnosis of Monoclonal Gammopathies. Arch Pathol Lab Med 2022;146:575. doi:10.5858/arpa.2020-0794-CP
- Genzen JR, et al. Screening and diagnosis of monoclonal gammopathies: an international survey of laboratory practice. Arch Pathol Lab Med 2018; 142: 507. doi:10.5858/arpa.2017-0128-CP